

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**O envolvimento de polimorfismos no gene *TGFBI* na suscetibilidade à
retinopatia diabética**

Aline Rodrigues Costa

Porto Alegre, setembro de 2021

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

**O envolvimento de polimorfismos no gene *TGFB1* na suscetibilidade à
retinopatia diabética**

Aline Rodrigues Costa

Orientadora: Profa. Dra. Daisy Crispim Moreira

Co-orientadora: Profa. Dra. Taís Silveira Assmann

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, setembro de 2021

CIP - Catalogação na Publicação

Rodrigues Costa, Aline

O envolvimento de polimorfismos no gene TGFB1 na suscetibilidade à retinopatia diabética / Aline Rodrigues Costa. -- 2021.

48 f.

Orientadora: Daisy Crispim Moreira.

Coorientadora: Taís Silveira Assmann.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. Diabetes Melitus. 2. Retinopatia Diabética. 3. Biologia Molecular. 4. Polimorfismos. 5. Gene TGFB1. I. Crispim Moreira, Daisy, orient. II. Silveira Assmann, Taís, coorient. III. Título.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pela minha vida e oportunidade de estudar, pelo sonho de ter uma profissão tão especial.

À minha orientadora professora Dra. Daisy Crispim, pela disponibilidade, pelos ensinamentos técnicos e científicos, pela atenção e dedicação, que sempre com muita paciência me ensinou desde a iniciação científica até a concretização deste trabalho.

À minha coorientadora Dra. Taís Assmann, meu eterno agradecimento por ter me aceitado como aluna de iniciação científica lá em janeiro de 2017, pela dedicação, confiança, incentivo, paciência, amizade e por seu empenho de fazer com que esse trabalho desse certo. Obrigada pelas suas inúmeras correções e ensinamentos.

Aos colegas e amigos do laboratório de biologia molecular e celular do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pelo incentivo, troca de conhecimento, pela ajuda no desenvolvimento dos experimentos, pelo companheirismo e pela amizade.

Obrigada aos meus amigos que participam da minha trajetória, pelas palavras de força no momento de desânimo.

Agradeço ao meu amor Luis Guilherme por tudo! Meu companheiro de todos os momentos, obrigada pela tua dedicação, amor, incentivo e por me apoiar sempre.

Agradeço também à minha família, especialmente aos meus pais, Sônia e Dilmar (in memoriam) pelo carinho, amor incondicional e formação de caráter, sem vocês eu não estaria realizando este sonho.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo ensino de qualidade fornecido ao PPG Ciências Médicas: Endocrinologia e professores que contribuíram para a minha formação profissional e pessoal.

A CAPES, CNPq, FAPERGS e FIPE-HCPA pelo apoio financeiro.

Essa dissertação de mestrado segue o formato proposto pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sendo apresentada na forma de uma breve introdução geral sobre o assunto da dissertação, seguida do manuscrito original.

Artigo Original: “The rs1800469 C/C and rs1800470 T/T genotypes of the *TGFB1* gene confer protection against diabetic retinopathy in a Southern Brazilian population.”

SUMÁRIO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMO.....	9
ABSTRACT.....	11
INTRODUÇÃO.....	13
Diabetes mellitus.....	13
Retinopatia diabética.....	14
Genética da retinopatia diabética.....	16
Polimorfismos no gene <i>TGFBI</i> e a retinopatia diabética.....	17
JUSTIFICATIVA.....	19
OBJETIVOS.....	19
Objetivos gerais.....	19
Objetivos específicos.....	19
REFERÊNCIAS.....	21
Artigo Original: The rs1800469 C/C and rs1800470 T/T genotypes of the <i>TGFBI</i> gene confer protection against diabetic retinopathy in a Southern Brazilian population.....	23
CONCLUSÕES GERAIS.....	47
OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS NO PERÍODO.....	48

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

1. Introdução

DM	Diabete mellitus
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
DRD	Doença renal do diabetes
EUA	Excreção urinária de albumina
GWAS	Estudo de associação ampla do genoma (<i>Genome wide association study</i>)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IDF	Federação internacional de diabetes
IMC	Índice de massa corporal
RD	Retinopatia diabética
RDNP	Retinopatia diabética não-proliferativa
RDP	Retinopatia diabética proliferativa
SNPs	Polimorfismo de nucleotídeo único (<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>)
TGFB	Fator transformador de crescimento beta (<i>Transforming Growth Factor Beta</i>)
TGFB1	Fator transformador de crescimento beta 1 (<i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>)

TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada

2. Artigo Original

AH	Arterial hypertension
BMI	Body mass index
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic kidney disease epidemiology collaboration
DKD	Diabetic kidney disease
DM	Diabete mellitus
DR	Diabetic retinopathy
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ESRD	End-stage renal disease
SAH	Systemic arterial hypertension
HbA1c	Glycated hemoglobin
HDL	High density lipoprotein
HWE	Hardy-Weinberg equilibrium
LD	Linkage disequilibrium
LDL	Low density lipoprotein
NPDR	Non-proliferative diabetic retinopathy
OR	Odds ratio
PDR	Proliferative diabetic retinopathy
qPCR	Quantitative polymerase chain reaction

SNPs	Single nucleotide polymorphisms
STREGA	Strengthening the reporting of genetic association studies
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TGFB	Transforming growth factor beta
TGFB1	Transforming growth factor beta 1
GFR	Glomerular filtration rate
UAE	Urinary albumin excretion

1. INTRODUÇÃO

1.1 *Diabetes mellitus*

De acordo com a Federação Internacional de Diabetes (*International Diabetes Federation - IDF*) (1), 463 milhões de pessoas em todo o mundo apresentaram algum tipo de diabetes mellitus (DM) no ano de 2019 (1). Além disso, se nenhuma providência para modificar a trajetória da epidemia for tomada, a prevalência de DM para 2045 é estimada em 700 milhões (1). No Brasil, a prevalência de DM em adultos entre 20-79 anos é de 11,4% (1), contando com aproximadamente 16,8 milhões de casos. Com isso, o Brasil é o quinto país com maior prevalência de DM no mundo (1).

O DM é um grupo de desordens metabólicas de etiologia múltipla, caracterizado pela hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou ação da insulina (2). O DM tipo 1 (DM1) e o DM tipo 2 (DM2) são as principais formas dessa doença. A incidência de DM1 está aumentando na maioria dos países, especialmente em crianças com idade inferior a 15 anos (1) e representa cerca de 10% dos casos de DM (2). O DM2 é responsável pela maioria dos casos de DM em todo o mundo, representando cerca de 90% dos casos em adultos (1, 2).

O DM1 é uma doença crônica e multifatorial resultante da destruição autoimune das células-beta pancreáticas por linfócitos T e macrófagos. A destruição progressiva das células-beta leva à deficiência total de secreção de insulina fazendo com que a pessoa afetada necessite de terapia com insulina para a sua sobrevivência (2-4). O DM2 é causado por um desequilíbrio entre a ação e secreção de insulina (2). Este tipo de DM ocorre principalmente em indivíduos com mais de 40 anos e com obesidade, que correspondem a 80% dos casos (5). Tanto o DM1 quanto o DM2 são desencadeados por

uma complexa interação entre fatores de risco ambientais e um forte componente genético (6-8).

A hiperglicemia crônica pode provocar danos estruturais no endotélio vascular e no tecido nervoso que causam disfunções em diversos órgãos e tecidos, levando ao aparecimento das complicações crônicas do DM (2), as quais estão associadas com maior morbi-mortalidade e a piora da qualidade de vida dos pacientes (2). Essas complicações podem ser categorizadas em microvasculares [retinopatia diabética (RD), doença renal do diabetes (DRD) e neuropatia periférica (NP)] ou macrovasculares (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e gangrena) (2). A presença destas complicações geralmente depende do tempo de DM, idade dos pacientes, presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, suscetibilidade genética e da intensidade e persistência da hiperglicemia (9). No entanto, existem pacientes que desenvolvem estas complicações apesar de um excelente controle glicêmico e outros que não desenvolvem complicações mesmo com uma longa duração dessa doença e hiperglicemia crônica. Desse modo, fatores genéticos podem explicar parte da heterogeneidade restante no desenvolvimento das complicações microvasculares do DM.

1.2 Retinopatia diabética

A RD é uma complicação microvascular do DM e é a principal causa de perda visual irreversível em adultos em idade produtiva no mundo (1, 2, 10, 11). A RD é caracterizada clinicamente pela presença de sinais microvasculares retiniais típicos, como microaneurismas, hemorragias, manchas algodinosas, exsudatos duros e neovascularização, as quais são alterações resultantes da quebra da barreira hemato-retiniana e de distúrbios de angiogênese na retina (12). Os principais sintomas são visão

turva e embaçada, perda repentina da visão e distorção das imagens; entretanto, os pacientes podem ser assintomáticos (2).

A RD é diagnosticada por oftalmologista especializado pelo exame de mapeamento de retina sob midríase medicamentosa por oftalmoscopia ou por fotografia da retina (2). A RD é classificada, de acordo com o olho mais afetado, como ausente (sem anormalidades), retinopatia não-proliferativa (RDNP; microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, grânulos venosos e anormalidades microvasculares intrarretinianas) ou retinopatia proliferativa (RDP; presença de neovascularização ou hemorragia vítrea/pré-retiniana). Os estágios iniciais da RD (RDNP) são caracterizados por diversas anormalidades microvasculares, incluindo a formação de microaneurismas. Em alguns casos ocorre a diminuição da permeabilidade dos capilares, podendo haver vazamento de fluido para dentro da mácula, causando edema macular (11, 13, 14). À medida que a doença progride para a forma mais grave (RDP), ocorre à perda gradual da microvasculatura da retina, levando à isquemia. Essa isquemia induz a proliferação de vasos sanguíneos anômalos e frágeis (neovascularização) que são propensos a hemorragias. Além disso, também pode haver crescimento de tecido cicatricial que, quando encolhe, forma uma espécie de cicatriz que distorce a retina e pode provocar seu deslocamento ou, ainda, o glaucoma. A hemorragia vítrea, o deslocamento da retina e o tecido fibroso cicatricial contribuem para a perda irreversível da visão (2, 15). As fases da patogenia da RD são representadas na **Figura 1**.

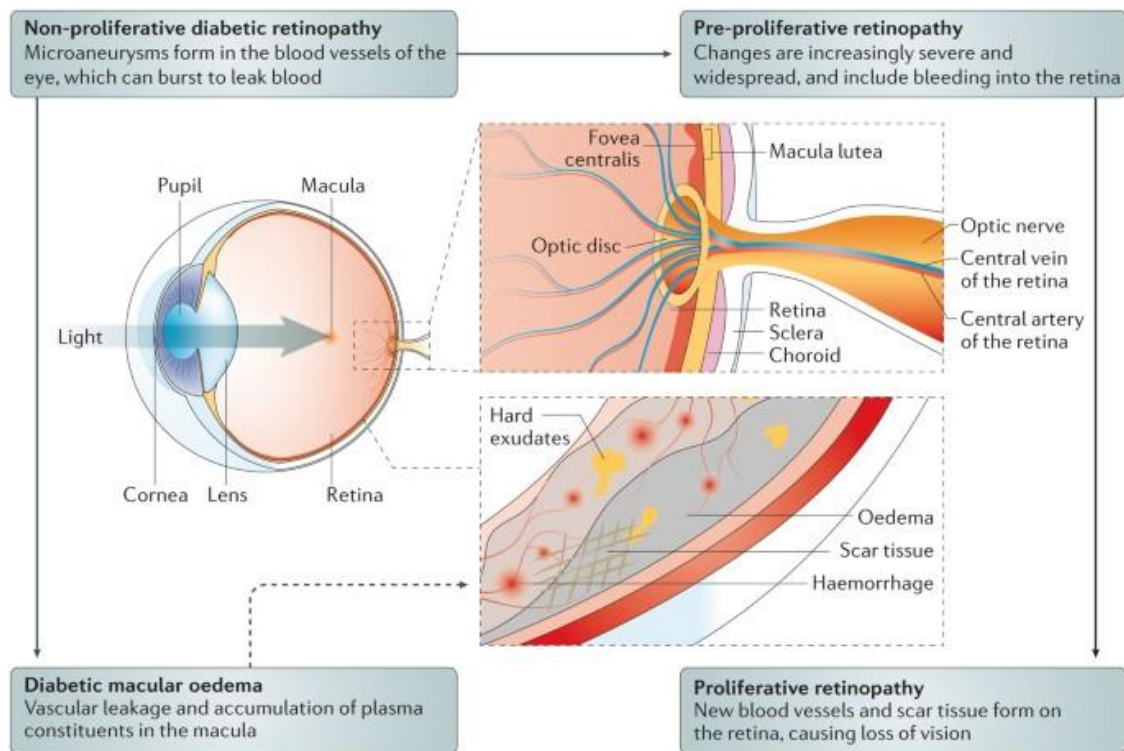


Figura 1. Estágios clínicos e principais eventos patogênicos da retinopatia diabética (15).

1.3 Genética da retinopatia diabética

O desenvolvimento e a progressão da RD dependem de uma interação complexa entre fatores de risco clínicos, ambientais e genéticos (11, 14, 16). Como já mencionado, a prevalência de RD aumenta com a duração do DM, pior controle glicêmico, presença de HAS, dislipidemia e índice de massa corporal (IMC) (2). Parece haver um subgrupo de pacientes com DM que jamais desenvolve RD. Por outro lado, há indivíduos que desenvolvem essa complicação apesar de terem suas glicemias rigidamente controladas, sugerindo que, além dos fatores de risco ambientais tradicionais, existe também um forte componente genético influenciando o seu desenvolvimento (9, 17-20).

A herdabilidade da RD é de 25-50% (18, 19, 21). Estudos mostraram uma alta agregação familiar na ocorrência de RD, sendo o risco de desenvolver essa complicação

3 vezes maior em pacientes com DM e história familiar de RD comparado a pacientes sem história familiar dessa complicação (22). De fato, diversos estudos já identificaram vários *loci* de suscetibilidade para desenvolvimento e/ou progressão da RD (16, 18, 22). Alguns genes candidatos para a RD incluem genes relacionados à inflamação, sistema renina-angiotensina-aldosterona, vias associadas ao metabolismo da glicose e estresse oxidativo, disfunção endotelial e angiogênese (22).

1.4 Polimorfismos no gene TGFBI e a retinopatia

Evidências crescentes indicam que alguns genes e polimorfismos nesses genes podem ter um papel fundamental nos processos envolvidos no desenvolvimento da RD (19, 22). Nesse contexto, polimorfismo de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphisms* – SNPs) em genes que codificam proteínas relacionadas à inflamação e angiogênese, como o fator transformador de crescimento beta 1 (*transforming growth factor beta 1* – *TGFBI*), podem desempenhar papéis importantes no desenvolvimento da RD (23-26).

O TGFBI, a isoforma mais abundante do TGFB, é uma citocina pró-inflamatória e pró-fibrótica (8, 9). O TGFBI parece estar envolvido na patogênese das complicações microvasculares do DM, de forma multifuncional, devido a sua atividade pró-inflamatória e pró-fibrótica, principalmente através da estimulação da proliferação de fibroblastos e síntese da matriz extracelular (10, 11).

O TGFBI é codificado pelo gene *TGFBI*, o qual está localizado no cromossomo 19q13 e inclui 7 éxons (12). Estudos de associação ampla do genoma (*genome-wide association study* - GWAS) e estudos de genes candidatos sugerem que SNPs no gene *TGFBI* estão associados ao desenvolvimento e progressão da RD (23-27), bem como DRD (28-30) em diferentes populações. O SNP mais estudado no gene *TGFBI* é o

rs1800470 (c.+29 T>C) (24, 25, 31, 32), que causa uma troca de uma leucina (Leu) por uma prolina (Pro) no códon 10 (23). O alelo T do SNP rs1800470 (c. + 29 T>C, Leu10Pro) no gene *TGFBI* foi associado pela primeira vez ao risco de RD proliferativa (PDR) em pacientes tchecos com DM2 (24). Em contraste, dois outros estudos relataram que o alelo C conferiu risco para RD em pacientes britânicos com DM1 (33) e Poloneses com DM2 (25). Em 2014, a meta-análise de Liu e colaboradores (23) relatou a associação entre dois SNPs no gene *TGFBI*, o rs1800470 e o rs1800469 (c.-1347 C>T) com a DR em pacientes com DM2. Para o SNP rs1800470, os resultados dessa meta-análise mostram que o genótipo T/T foi associado à proteção para esta complicação nos modelos de herança alélico [Razão de Chances (RC) = 1,34; Intervalo de Confiança (IC) 95% = 1,03 - 1,73] e recessivo (RC = 1,70; IC 95 % = 1,13 - 2,56). Já para o SNP rs1800469, a meta-análise de Liu incluiu 3 estudos que investigaram a associação entre este SNP e DR; no entanto, nenhuma associação significativa foi encontrada. Beránek e colaboradores (24) relataram que um haplótipo constituído pelos alelos rs1800470 T e rs1800469 C conferiu risco aumentado para PDR. Devido a esses resultados contraditórios, estudos adicionais são necessários para esclarecer se esses SNPs estão associados à RD.

Os estudos disponíveis relativos à associação entre SNPs no gene *TGFBI* e suscetibilidade à RD são limitados e com resultados conflitantes em pacientes DM2. Nenhum estudo investigou a associação entre SNPs no gene *TGFBI* e RD em pacientes com DM1.

2. JUSTIFICATIVA

A RD é uma complicação microvascular do DM que afeta cerca de 40% dos pacientes com DM1 ou DM2 e está associada com elevada morbidade e mortalidade. A RD é desencadeada por uma complexa interação entre fatores de risco ambientais e um forte componente genético. Neste contexto, o *TGFBI* foi sugerido como um gene candidato para o desenvolvimento da RD por estar envolvido em processos importantes na patogênese dessa complicação, como inflamação e fibrose. Alguns estudos mostraram a associação entre os SNPs rs1800469 (c.-1347 C>T) e rs1800470 (c.+29 T>C) no gene *TGFBI* e a RD; entretanto, os resultados ainda são contraditórios e inconclusivos. Portanto, como parte do esforço contínuo para examinar a hipótese de que SNPs no gene *TGFBI* estão associados com a DR, este estudo teve como objetivos:

3. OBJETIVOS

3.1 *Objetivo geral*

- Investigar a associação entre os SNPs rs1800469 (c.-1347 C>T) e rs1800470 (c.+29 T>C) no gene *TGFBI* e a RD em pacientes com DM1 ou DM2 de uma população do sul do Brasil.

3.2 *Objetivos específicos*

- Comparar a frequência alélicas e genotípicas dos polimorfismos rs1800469 (c.-1347 C>T) e rs1800470 (c.+29 T>C) no gene *TGFBI* entre pacientes com RD e sem RD.

- Comparar as distribuições dos haplótipos construídos pela combinação dos SNPs rs1800469 e rs1800470 no gene *TGFBI* entre pacientes com RD e controles. Além disso, determinar o desequilíbrio de ligação entre esses dois SNPs.

REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 9th edition. International Diabetes Federation. 2019.
2. American Diabetes Association (2019): 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* 42: S13–S28.
3. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr Connect*. 2018;7(1):R38-R46.
4. Pirot P, Cardozo AK, Eizirik DL. Mediators and mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):156-65.
5. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
6. Franks PW, Merino J. Gene-lifestyle interplay in type 2 diabetes. *Curr Opin Genet Dev*. 2018;50:35-40.
7. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114-23.
8. Santin I, Eizirik DL. Candidate genes for type 1 diabetes modulate pancreatic islet inflammation and beta-cell apoptosis. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15 Suppl 3:71-81.
9. Carpena MP, Rados DV, Sortica DA, Souza BM, Reis AF, Canani LH, et al. Genetics of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(3):253-61.
10. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:17.
11. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412-8.
12. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.
13. Aiello LP, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21(1):143-56.
14. Aiello LP, Cahill MT, Cavallerano JD. Growth factors and protein kinase C inhibitors as novel therapies for the medical management diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2004;18(2):117-25.
15. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16012.
16. Han J, Lando L, Skowronska-Krawczyk D, Chao DL. Genetics of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):67.
17. Corrêa-Giannella ML, Vieira SM. [Genetic susceptibility to microangiopathy development in Type 1 diabetes mellitus]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(2):375-86.
18. Warpeha KM, Chakravarthy U. Molecular genetics of microvascular disease in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2003;17(3):305-11.
19. Petrovič D. Candidate genes for proliferative diabetic retinopathy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:540416.
20. Esteves JF, Kramer CK, Azevedo MJ, Stolz AP, Roggia MF, Larangeira A, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2009;55(3):268-73.
21. Arar NH, Freedman BI, Adler SG, Iyengar SK, Chew EY, Davis MD, et al. Heritability of the severity of diabetic retinopathy: the FIND-Eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9):3839-45.

22. Priscakova P, Minarik G, Repiska V. Candidate gene studies of diabetic retinopathy in human. *Molecular biology reports*. 2016;43(12):1327-45.
23. Liu L, Jiao J, Wang Y, Wu J, Huang D, Teng W, et al. TGF-beta1 gene polymorphism in association with diabetic retinopathy susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94160.
24. Beránek M, Kanková K, Benes P, Izakovicová-Hollá L, Znojil V, Hájek D, et al. Polymorphism R25P in the gene encoding transforming growth factor-beta (TGF-beta1) is a newly identified risk factor for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Med Genet*. 2002;109(4):278-83.
25. Buraczynska M, Baranowicz-Gaszczyk I, Borowicz E, Ksiazek A. TGF-beta1 and TSC-22 gene polymorphisms and susceptibility to microvascular complications in type 2 diabetes. *Nephron Physiol*. 2007;106(4):p69-75.
26. Hampton BM, Schwartz SG, Brantley MA, Flynn HW. Update on genetics and diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:2175-93.
27. Abhary S, Hewitt AW, Burdon KP, Craig JE. A systematic meta-analysis of genetic association studies for diabetic retinopathy. *Diabetes*. 2009;58(9):2137-47.
28. Jia H, Yu L, Gao B, Ji Q. Association between the T869C polymorphism of transforming growth factor-beta 1 and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Endocrine*. 2011;40(3):372-8.
29. Zhou T, Li HY, Zhong H, Zhong Z. Relationship between transforming growth factor-β1 and type 2 diabetic nephropathy risk in Chinese population. *BMC Med Genet*. 2018;19(1):201.
30. Zhou D, Mou X, Liu K, Liu W, Xu Y. Association Between Transforming Growth Factor-β1 T869C Gene Polymorphism and Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis in the Chinese Population. *Clin Lab*. 2019;65(7).
31. Rodrigues KF, Pietrani NT, Sandrim VC, Vieira CM, Fernandes AP, Bosco AA, et al. Association of a Large Panel of Cytokine Gene Polymorphisms with Complications and Comorbidities in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res*. 2015;2015:605965.
32. Wong TY, Poon P, Chow KM, Szeto CC, Cheung MK, Li PK. Association of transforming growth factor-beta (TGF-beta) T869C (Leu 10Pro) gene polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy in Chinese. *Kidney Int*. 2003;63(5):1831-5.
33. Bazzaz JT, Amoli MM, Taheri Z, Larijani B, Pravica V, Hutchinson IV. TGF-β1 and IGF-I gene variations in type 1 diabetes microangiopathic complications. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):45.

OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS NO PERÍODO DO MESTRADO

Além do artigo que faz parte da presente dissertação, ao longo do período do mestrado foram desenvolvidos e publicados os seguintes manuscritos:

Assmann, Taís S; Recamonde-Mendoza, Mariana; Costa, Aline R; Puñales, Márcia; Tschiedel, Balduino; Canani, Luís H; Bauer, Andrea C; Crispim, Daisy. Circulating miRNAs in diabetic kidney disease: case-control study and in silico analyses. *Acta Diabetologica*, v. 56, p. 55-65, 2019.

Dieter, Cristine; Assmann, Taís Silveira; Costa, Aline Rodrigues; Canani, Luís Henrique; De Souza, Bianca Marmontel; Bauer, Andrea Carla; Crispim, Daisy. MiR-30e5p and MiR-15a-5p Expressions in Plasma and Urine of Type 1 Diabetic Patients With Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Genetics*, v. 10, p. 1, 2019.

Manuscrito desenvolvido no período do mestrado e já aceito para publicação:

Dieter, Cristine; Lemos, Natália E; Corrêa, Nathalia; Costa, Aline R; Canani, Luís H; Crispim, Daisy; Bauer, Andrea C. The rs2442598 polymorphism in ANGPT-2 gene is associated with risk for diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes mellitus from a Brazilian population. *Archives of Endocrinology and Metabolism*.