

Como citar este artigo:

Gomes BF, Accardo CM. Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do diabetes mellitus. *einstein* (São Paulo). 2019;17(1):eRB4596. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RB4596

Autor correspondente:

Camila de Melo Accardo
Faculdade das Américas
Rua Augusta, 1.508 – Consolação
CEP: 01304-001 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 3469-7600
E-mail: camila.accardo@gmail.com

Data de submissão:

6/6/2018

Data de aceite:

29/11/2018

Copyright 2019

Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

Mediadores imunoinflamatórios na patogênese do *diabetes mellitus*

Immunoinflammatory mediators in the pathogenesis of *diabetes mellitus*

Bárbara Festa Gomes¹, Camila de Melo Accardo¹

¹ Faculdade das Américas, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: [10.31744/einstein_journal/2019RB4596](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RB4596)

RESUMO

Caracterizado como uma síndrome metabólica de múltiplas consequências para a vida de seus portadores, o *diabetes mellitus* é também classificado como uma doença crônica não transmissível de grande abrangência no mundo. Trata-se de uma doença complexa, com diversos pontos de vista, dentre eles a relação entre processo inflamatório, obesidade e resistência à ação da insulina, devido à atuação dos diversos mediadores imunoinflamatórios, chamados de adipocinas, sobre a homeostase glicêmica. Recentes estudos têm abordado justamente este aspecto para o desenvolvimento de fármacos que auxiliem na proteção das células β pancreáticas dos danos advindos do estresse oxidativo e processo inflamatório, de modo a controlar o quadro hiperglicêmico característico do *diabetes mellitus*.

Descritores: *Diabetes mellitus*; Resistência à insulina; Adipocinas; Obesidade

ABSTRACT

Characterized as a metabolic syndrome with multiple consequences for the lives of patients, *diabetes mellitus* is also classified as a chronic non-communicable disease of great scope in the world. It is a complex disease, with different points of view, including the relation between inflammatory process, obesity and insulin resistance due to the performance of the various immunoinflammatory mediators - called adipokines - on glycemic homeostasis. Recent studies have precisely addressed this aspect for the development of drugs that assist in the protection of pancreatic β cells from the damages arising from oxidative stress and inflammatory process, in order to control the hyperglycemic picture, which is characteristic of *diabetes mellitus*.

Keywords: *Diabetes mellitus*; Insulin resistance; Adipokines; Obesity

INTRODUÇÃO

Calcula-se que cerca de 4,6 milhões de mortes por ano decorram dos desdobramentos do *diabetes mellitus* (DM).⁽¹⁾ De acordo com a *International Diabetes Federation* (IDF), existem em torno de 425 milhões de diabéticos no mundo, tendo-se a perspectiva de que até 2045 este número crescerá aproximadamente 48%, chegando-se a cerca de 629 milhões de pessoas diabéticas em todo o planeta.⁽²⁾

A hiperglicemia é característica fundamental do DM, decorrente da alteração funcional da insulina, enquanto hormônio regulador do metabolismo da glicose. A resistência à ação da insulina advém justamente de interferências no processo de sinalização das células-alvo.⁽³⁾

Infere-se que é por meio de uma cascata de eventos que a insulina torna possível o transporte de glicose para o meio intracelular, a partir de sua interação com o receptor de insulina (RI), disposto na membrana celular e composto por duas cadeias alfa e duas cadeias β (uma em sequência da outra, respectivamente, com domínio extra e intracelular). Deste modo, inicia-se o processo de sinalização da insulina, o qual promove sucessivas fosforilações, ativando duas vias principais, conhecidas como via das proteínas quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e via do fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), a primeira incidindo sobre os tecidos sensíveis à insulina e a segunda agindo sobre o metabolismo da glicose e lipídeos.⁽⁴⁾

É justamente sobre o caminho das diversas reações pós-sinalização insulínica que muitos mediadores imunoinflamatórios agem, suprimindo resultados e instalando a resistência, que precede o DM propriamente dito. Este trabalho teve como objetivo discutir a importância dos biomarcadores inflamatórios na patogênese do DM e novidades científicas sobre o assunto, tendo sido realizada pesquisa qualitativa, usando como descritores “*diabetes mellitus*”, “resistência à insulina”, “inflamação”, “adipocinas” e “obesidade”, nas principais bases de dados de artigos científicos (PubMed®, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS – e *Scientific Electronic Library Online* – SciELO) e da organização de saúde internacional pertinente ao assunto (*International Diabetes Federation* – IDF). O resultado é disposto neste artigo como revisão contextualizada e discussão dos dados encontrados em pesquisas usando animais e *in vitro*, sobre o aspecto inflamatório do DM.

ADIPOSIDADE E PROCESSO INFLAMATÓRIO

Estima-se que a prevalência de obesos no mundo venha a crescer cerca de 40% até a próxima década, tornando o tema “obesidade” e suas múltiplas consequências de grande importância dentro da saúde pública.⁽⁵⁾

O excesso de tecido adiposo relacionado ao aporte calórico positivo define o estado de obesidade, o qual representa a base de diversos distúrbios metabólicos, como o DM. O tecido conjuntivo adiposo é formado por três espécies de adipócitos (brancos, bege e marrons), cada um deles com papéis específicos, como termorregulação, depósito energético-lipídico e função endócrina⁽⁶⁾ – esta última observada pela secreção de fatores imunoinflamatórios, como citocinas pró-inflamatórias, fatores de sensibilidade insulínica e metabolismo glicídico, apetite e balanço energético, entre outros.⁽⁷⁾

Tendo o tecido adiposo um importante papel endócrino e a tríade inflamação-obesidade-resistência à insulina comprovação pela expressão de marcadores imu-

noinflamatórios nos tecidos (adipocitocinas), torna-se possível compreender a patogênese do DM e outras doenças crônico-metabólicas. A obesidade, principalmente androide, constitui importante fator de risco para desencadeamento não só do DM como também da síndrome metabólica (SM), devido à promoção de hiperinsulinemia, lipotoxicidade e glicotoxicidade, as quais afetam o funcionamento das células β pancreáticas e toda a homeostase metabólica do organismo.⁽⁸⁾

Ademais é importante destacar que a adiposidade, a hiperplasia e a hipertrofia de adipócitos estão intimamente ligadas com aumento de mediadores inflamatórios, diminuição de adiponectina, aumento da resistência à ação da insulina, aumento da inflamação e hiperinsulinemia, aumento do estresse oxidativo e metabolismo anormal de lipídios.⁽⁹⁾

O desenvolvimento de DM tipo 2 relacionado à obesidade tem como principal colaboradora a inflamação do tecido adiposo, o qual sofre modificações metabólicas, como aumento de lipólise, e elevação de migração e/ou diferenciação de células imunitárias inflamatórias residentes no tecido adiposo, entre as quais destacam-se macrófagos, linfócitos T e B, neutrófilos, entre outras, que corroboram para síntese de citocinas e adipocitocinas. Consequentemente, tem-se o desenvolvimento de resistência à ação da insulina de forma sistêmica.⁽¹⁰⁾

AÇÃO DOS MEDIADORES IMUNOINFLAMATÓRIOS

As adipocitocinas, advindas da inflamação crônica de baixo grau do tecido adiposo, no quadro de obesidade, têm sido relacionadas diretamente a resistência à ação da insulina e à base da SM, com vistas a disfunção sistêmica e DM.⁽¹¹⁾ Consideradas como mediadores imunoinflamatórios que promovem a resistência insulínica, destacam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a resistina e a interleucina-6 (IL-6). A adiponectina é considerada uma adipocina reguladora de efeito antagonico, associada a proteção vascular, aumento da captação de glicose por aumento da sensibilidade à insulina, diminuição da gliconeogênese hepática e supressão de substâncias pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α).⁽¹²⁾

As citocinas imunoinflamatórias IL-6 e TNF- α são secretadas em excesso na condição de hiperplasia dos adipócitos e infiltração de macrófagos e linfócitos no tecido adiposo – associação do sistema imunológico, atuando na redução da cadeia de sinalização insulínica e consequente translocação de glicose, bem como alteração da homeostase energética e massa corporal, contribuindo para desencadeamento do DM por resistência à ação da insulina.⁽¹³⁾

Estudos mostram que tais mediadores agem também sobre a regulação da síntese de proteína C-reativa (PCR), outro importante marcador inflamatório rela-

cionado a lesão tecidual e eventos cardiovasculares.⁽¹³⁾ No tocante à conexão entre estado de hiperglicemia característica do DM e inflamação, ressalta-se a formação de produtos de glicação avançada, geradores de estresse oxidativo – especialmente nos depósitos viscerais de tecido adiposo – e aumento da expressão de mediadores imunoinflamatórios, como IL-6, além da ativação dos macrófagos – aumento da síntese de espécies reativas de oxigênio, consequentemente elevação da síntese de PCR e estado pró-inflamatório, o qual evolui para resistência à ação da insulina, SM e DM.⁽¹⁴⁾

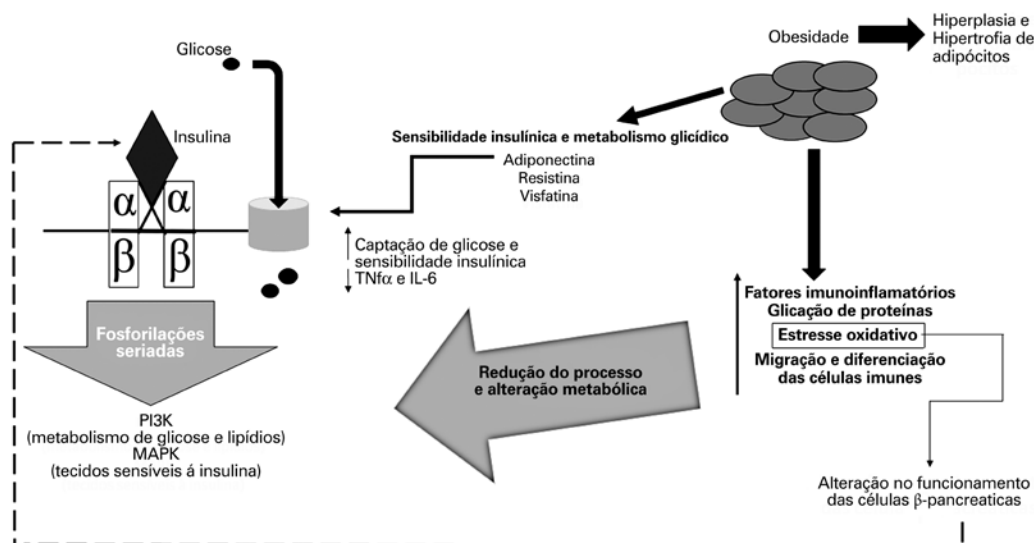
A hiperglicemia promove o aumento de mediadores inflamatórios e a glicação de proteínas, gerando inativação funcional destas, bem como auto-oxidação das partículas de glicose, levando à formação de radicais livres, que ocasionam a destruição e a disfunção de células, como as β -pancreáticas, produtoras de insulina. Forma-se, assim, uma importante alteração sistêmica, que não pode ser compensada pelo sistema antioxidante, o qual elimina radicais livres do organismo. Deste modo, temos a falha de processo, denominada estresse oxidativo.⁽¹⁵⁾

Outro mediador imunoinflamatório de destaque em estudos recentes é a interleucina-1 β (IL-1 β) influente na patogenia do DM, tanto em seu efeito deletério quanto seu papel fisiológico no metabolismo da glicose. Há uma importante contribuição da IL-1 β , derivada de macrófagos, na inflamação pós-prandial aguda e aumento da secreção de insulina pós-prandial através do receptor IL-1 das células β , sendo sua ação dependente de glicose e insulina. Tanto a insulina quanto a IL-1 β tem sido vistas como reguladoras das concentrações glicose, sendo a IL-1 β estimuladora, preferencialmente, da absorção de glicose nas células imunitárias.⁽¹⁶⁾

Salienta-se também o papel da resistina, uma citocina imunoinflamatória responsável pela redução das fosforilações dos RIs na interação com a insulina, por meio do aumento da expressão de TNF- α e IL-6, culminando em resistência à ação da insulina e processo pró-inflamatório, acabando por bloquear a translocação de glicose, gerando o estado hiperglicêmico. A adipocina visfatina, secretada por adipócitos e macrófagos, participa conjuntamente no quadro de sensibilização insulínica e metabolismo glicídico, ativando a síntese de IL-6 e TNF- α .⁽¹⁷⁾

Visto todo este contexto, que pode ser observado no esquema ilustrado na figura 1, sobre o quadro imunoinflamatório na obesidade e sua relação com a resistência insulínica, compreende-se a complexidade dos mediadores imunoinflamatórios no desenlace do DM e a importância da devida identificação do quadro, para se estabelecer o parâmetro de evolução do desequilíbrio metabólico instalado no organismo diabético.

Neste esquema, é possível observar o processo fisiológico da passagem de glicose para o meio intracelular, por meio do estímulo da insulina sobre seu receptor específico, desencadeando seriadas fosforilações de moléculas que levam à ativação de duas vias, PI3K (relacionada ao metabolismo de glicose e lipídeos) e MAPK (relacionada aos tecidos sensíveis à insulina). Ainda, a obesidade interfere neste processo, devido à hiperplasia e à hipertrofia dos adipócitos, que passam a secretar uma maior quantidade de fatores imunoinflamatórios e a promover alterações celulares, afetando o processo de captação de glicose e secreção de insulina pelas células β pancreáticas, gerando a resistência à insulina relacionada ao DM.



TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6 (IL-6); PI3K: fosfatidilinositol-3-quinase; MAPK: proteínas quinases ativadas por mitógenos.

Figura 1. Quadro imunoinflamatório adiposo relacionado ao diabetes mellitus e resistência à insulina

RECONHECIMENTO DOS MEDIADORES IMUNOINFLAMATÓRIOS ASSOCIADOS À PROGRESSÃO DA DISFUNÇÃO METABÓLICA E TRATAMENTO

O estado diabético é definido por exames clínicos, como achados de poliúria, polidipsia, polifagia e perda rápida e espontânea de peso, e por exames laboratoriais, como glicemia de jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG com ingestão de 75 gramas de dextrosol) e glicemia casual,⁽¹⁸⁾ sendo interessante também a avaliação da progressão do DM por meio do quadro inflamatório, comparando com a distribuição de gordura corporal, obesidade e seus fatores de risco, como, por exemplo, o colesterol, bem como a glicotoxicidade, como nível de insulina e citocinas séricas, níveis de PCR, avaliação de interleucinas e marcadores imunoinflamatórios, além do perfil lipídico e níveis de adiponectina dos indivíduos, imunistoquímica do tecido adiposo, por métodos como *western blot* e *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).⁽¹⁹⁾ Com base nestas informações, verificam-se a relevância dos dados encontrados, a importância de novas pesquisas relacionadas às complicações decorrentes de disfunções metabólicas por processos inflamatórios e, conseqüentemente, a necessidade de ampliar a eficácia e os meios de tratamento do DM.

Quanto ao tratamento focado no aspecto inflamatório do DM, têm-se desenvolvido ensaios clínicos com compostos antioxidantes que agem prevenindo a progressão e o desenvolvimento do DM, ao elevarem a secreção de insulina e servirem de fator de proteção para as células β contra danos oxidativos.^(20,21) Recentes estudos em animais e também em experimentações *in vitro* demonstram resultados positivos no uso de fármacos que ativam a via do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2), como forma de elevar a proteção das células β contra o dano advindo do estresse oxidativo, prevenindo a progressão do DM, e aumentando a secreção de insulina, o controle da glicemia, a supressão de citocinas pró-inflamatórias, a resposta antioxidante e de detoxificação, a regulação do metabolismo e a resposta inflamatória.⁽²²⁾

O Nrf2 regula a expressão de diversos genes e representa um fator de proteção às células β , aumentando a formação e diminuindo a morte das células β pancreáticas, sendo ativado em condições fisiológicas de elevação glicêmica e prejudicado em estado de desequilíbrio glicêmico, de modo que apenas a estimulação externa para aumento e ativação do Nrf2 pode reestabelecer seu papel na homeostase metabólica.^(23,24) Deste modo, o uso de fármacos análogos de resveratrol pterostilbeno, que promovem ativação de Nrf2, apresenta resultados positivos, ao diminuir níveis de citocinas

pró-inflamatórias no estado diabético e manter a homeostase glicêmica por supressão da resposta inflamatória e bloqueio da apoptose de células β .⁽²⁵⁾

Pesquisas com camundongos diabéticos por indução e células mesangiais renais humanas, utilizando compostos dietéticos ativadores de Nrf2 sulforafano, mostrando que estes compostos podem ser eficazes no tratamento do DM e suas conseqüências, como a nefropatia diabética, previnem e melhoram o prognóstico da lesão renal advinda do distúrbio glicêmico.⁽²⁶⁾ Tais pesquisas podem, no futuro, após novos estudos, ser consideradas uma nova perspectiva terapêutica.

CONCLUSÃO

Manter a homeostase glicêmica e inflamatória advinda do quadro de adiposidade tem sido alvo de muitas pesquisas para prevenção e melhora do prognóstico do *diabetes mellitus* e suas múltiplas complicações (macro e microangiopatias, nefropatia e retinopatia diabética, pé diabético, entre outras). Assim, o papel das adipocinas, enquanto mediadores imunoinflamatórios, pode ser mais explorado na abordagem do paciente diabético resistente à ação da insulina. O tratamento holístico se faz presente na investigação do funcionamento metabólico e imunoinflamatório do paciente. É importante investigar os níveis dos marcadores inflamatórios do diabético, além de adotar uma linha de pesquisa e tratamento também voltada para novos fármacos desenvolvidos para supressão do processo inflamatório e melhora do quadro metabólico (estresse oxidativo, hiperglicemia e outras complicações). Foram encontradas, durante a pesquisa, novidades acerca da relação entre o *diabetes mellitus* e o quadro inflamatório, dados que mostram avanço na compreensão da patogenia e seu tratamento mais específico. Torna-se importante o reconhecimento por parte dos profissionais de saúde de toda a patogenia do *diabetes mellitus* associado ao processo inflamatório e suas evidências.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Gomes BF: <http://orcid.org/0000-0002-2115-4119>

Accardo CM: <http://orcid.org/0000-0002-4561-1791>

REFERÊNCIAS

1. Silva-E-Oliveira J, Amélio PM, Abranches IL, Damasceno DD, Furtado F. Heart rate variability based on risk stratification for type 2 diabetes mellitus. *einstein* (São Paulo). 2017;15(2):141-7.
2. International Diabetes Federation (IDF). *International diabetes atlas*. 8th ed. Brussels: IDF; 2017. 46 p.

3. Smeltzer S, Bare B. Histórico e tratamento de pacientes com diabetes mellitus. In: Smeltzer SC, Bare BG. Brunner & Suddarth: tratado de enfermagem médico-cirúrgica. 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 933-83.
4. Silva Júnior AJ. Adipocinas: a relação endócrina entre obesidade e diabetes tipo II. *Rev Bras Obes Nutr Emagr*. 2014;8(43):16-23.
5. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Brunei Int Med J*. 2017;13(1):1-11.
6. Magdalon J, Festuccia WT. Regulation of adiposity by mTORC1. *einstein (São Paulo)*. 2017;15(4):507-11. Review.
7. Agostinete RR, Antunes BM, Monteiro PA, Saraiva BT, Freitas Júnior IF, Fernandes RA. Efeito do treinamento combinado na gordura abdominal E densidade/conteúdo mineral ósseo em adolescentes obesos. *Rev Arq Ciênc Saúde*. 2015;22(2):22-6.
8. Lopes HF. Síndrome Metabólica? Uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Atheneu; 2007.
9. Oishi JC. Cinética do desenvolvimento de alterações no perfil inflamatório, função endotelial e cardiovascular na obesidade experimental [tese]. São Carlos: Universidade Federal de São Carlos; 2016.
10. Acosta JR, Douagi I, Andersson DP, Bäckdahl J, Rydén M, Arner P, et al. Increased fat cell size: a major phenotype of subcutaneous white adipose tissue in non-obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(3):560-70.
11. Hahn WS, Kuzmicic J, Burrill JS, Donoghue MA, Foncea R, Jensen MD, et al. Proinflammatory cytokines differentially regulate adipocyte mitochondrial metabolism, oxidative stress, and dynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(9):E1033-45.
12. Petto J, Santos AC, Motta MT, Teixeira Filho RS, Santo GC, Ribas JL, et al. Adiponectin: characterization, metabolic and cardiovascular action. *Int J Cardiovasc Sci*. 2015;28(5):424-32.
13. Lacerda MS, Malheiros GC, Abreu AO. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. *Rev Cient FMC*. 2016;11(2):25-31.
14. Barbalho SM, Bechara MD, Quesada K, Gabaldi MR, Goulart RA, Tofano RJ, et al. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? *J Vasc Bras*. 2015;14(4):319-27.
15. Nicolau J, Nogueira FN, Simões A. Diabetes: noções gerais para o cirurgião-dentista. *Rev Assoc Paul Cir Dent*. 2015;69(3):260-5.
16. Dror E, Dalmas E, Meier DT, Wueest S, Thévenet J, Thienel C, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(3):283-92.
17. Pinto WD. A função endócrina do tecido adiposo. *Rev Fac Ciênc Med*. 2014;16(3):111-20.
18. Bavaresco DV, Ferreira NC, Ceretta LB, Bitencourt LT, Simões PW, Gomes KM, et al. Prejuízos cognitivos em diabetes mellitus: revisão de literatura. *Rev Inova Saúde*. 2016;5(1):30-41.
19. Oliveira MC. Cinética de parâmetros metabólicos e inflamatórios no fígado de camundongos alimentados com dieta rica em carboidratos refinados [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
20. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(9):2709-29. Review.
21. Vetere A, Choudhary A, Burns SM, Wagner BK. Targeting the pancreatic β -cell to treat diabetes. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(4):278-89. Review.
22. Yagishita Y, Fukutomi T, Sugawara A, Kawamura H, Takahashi T, Pi J, et al. Nrf2 protects pancreatic β -cells from oxidative and nitrosative stress in diabetic model mice. *Diabetes*. 2014;63(2):605-18.
23. Liu TS, Pei YH, Peng YP, Chen J, Jiang SS, Gong JB. Oscillating high glucose enhances oxidative stress and apoptosis in human coronary artery endothelial cells. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(7):645-51.
24. Sireesh D, Ganesh MR, Dhamodharan U, Sakthivadivel M, Sivasubramanian S, Gunasekaran P, et al. Role of pterostilbene in attenuating immune mediated devastation of pancreatic beta cells via Nrf2 signaling cascade. *J Nutr Biochem*. 2017;44:11-21.
25. Zheng H, Whitman SA, Wu W, Wondrak GT, Wong PK, Fang D, et al. Therapeutic potential of Nrf2 activators in streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2011;60(11):3055-66.