

# PROCESSOS QUÍMICOS E BIOLÓGICOS ASSOCIADOS À FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS

Mirna Stela Ludwig<sup>1,2</sup>, Greice Franciele Feyh dos Santos Montagner<sup>1</sup>, Matias Nunes Frizzo<sup>1</sup>, Paulo Ivo Homem de Bittencourt Jr<sup>3</sup>, Thiago Gomes Heck<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Grupo de Pesquisa em Fisiologia – GPeF, Departamento de Ciências da Vida - DCVida, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ, <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Atenção Integral à Saúde (PPGAIS UNICRUZ/UNIJUÍ), <sup>3</sup>Laboratório de Fisiologia Celular, Departamento de Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

## Introdução

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica de grande repercussão mundial. Dados epidemiológicos mostram que em 2010 foram 285 milhões de indivíduos acometidos com a doença no mundo e estima-se que no ano de 2030 tenhamos cerca 440 milhões de diabéticos (Shaw et al., 2010).

O Diabetes Mellitus (DM) pode ser classificado em dois tipos predominantes, o DM tipo 1 (DM1), definido pela destruição das células  $\beta$ - pancreáticas e ausência de insulina endógena, e o DM tipo 2 (DM2), caracterizado por um quadro de resistência insulínica, geralmente associado com a obesidade. Ambos os tipos são marcados por um quadro de hiperglicemia e por desequilíbrio metabólico em níveis celular e sistêmico.

O desbalanço na homeostase metabólica é acompanhado por condições de estresse celular, desencadeando alteração na expressão e concentração circulante de **proteínas de choque térmico** (Hsp, do inglês: *Heat shock protein*) e **citocinas** (pró e anti-inflamatórias), além de alterar o **estado redox** (estresse oxidativo) e parâmetros **eritrocitários**. Este conjunto de alterações moleculares, bioquímicas e imuno hematológicas, em geral subclínicas, caracterizam processos químicos e biológicos associados ao desenvolvimento da resistência insulínica e à fisiopatologia do Diabetes Mellitus.

## Citocinas e Diabetes

Citocinas são moléculas envolvidas em diferentes funções celulares e relacionadas com a imunomodulação. Inicialmente foram associadas com a resposta do organismo frente a doenças de caráter infeccioso, porém atualmente sabe-se que também estão implicadas de modo relevante no desenvolvimento e complicações de doenças crônicas não infecciosas (Dinarello, 2007).

Com um foco totalmente imunológico, os avanços sobre a compreensão das citocinas indicavam apenas que as citocinas seriam fatores derivados de glóbulos brancos, ou seja, produzidos por células imunes para agir (interagir/modular) com outras células imunológicas. Atualmente, sabe-se que as citocinas são liberadas por diferentes tipos celulares, não somente imunológicos, e que interagem com inúmeros receptores de membrana celular (Dinarello, 2007; Pedersen, 2008).

Interessantemente, avanços foram sendo observados acerca das ações e interações mediadas por citocinas entre os sistemas nervoso e endócrino, bem como, relacionadas ao estado imunológico. Esta abordagem integrativa concretiza-se como neuroimunomodulação, que em boa parte é mediada por citocinas (Costa-Pinto, 2009). Além disso, a partir de uma análise evolutiva acerca da produção e ações das citocinas, pode ser percebido que organismos mais simples possuem um tipo de tecido misto, imunometabólico, enquanto que organismos mais complexos como, o corpo humano, ao menos macroscopicamente, apresentam suas funções imunes localizadas em órgãos distintos dos órgãos endócrinos. No entanto, em seres humanos também ocorre a

comunicação imunometabólica, pela corrente sanguínea e dentro de cada tecido (função parácrina e autócrina) por co-localização entre células imunes e metabólicas em um mesmo órgão.

Depois de inúmeras divergências e inconsistências a cerca da nomenclatura de citocinas, sendo as mesmas chamadas de interleucinas, linfocinas ou monocinas, por exemplo, atualmente pode-se utilizar o termo **citocinas** de modo mais genérico, não importando o tecido ou célula de origem. Usualmente, estas são classificadas de acordo com sua função e/ou propriedades primárias. Por exemplo, as interleucinas (descobertas e nomeadas assim pela ação de comunicação entre leucócitos) IL-2 e IFN- $\gamma$ , são reconhecidas como fatores que orquestram a expansão clonal de linfócitos T citotóxicos (Th1) em doenças autoimunes sendo então classificadas como citocinas do tipo Th1. Por outro lado, IL-4 pode ser classificada como do tipo Th2, por aumentar a produção de anticorpos em linfócitos de origem Th2.

A maioria das citocinas exerce sua função moduladora por ligar-se a receptores específicos na membrana celular, iniciando a cascata de sinalização intracelular que afeta a expressão gênica mediada por fatores de transcrição. Deste modo, a classificação funcional das citocinas atualmente pode ser dividida pela dualidade entre efeitos pró e anti-inflamatórios. Assim, as citocinas IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$  (citocinas relacionadas a resposta de linfócitos tipo Th1) são classificadas como pró-inflamatórias enquanto IL-10, IL-13 e TGF- $\beta$  (citocinas relacionadas com a resposta imunológica tipo Th2) tem ação anti-inflamatória. Neste contexto, o desequilíbrio auto-imune que pode ser causador de diabetes tipo 1, pode estar diretamente associando com o aumento de IL-2 e IFN- $\gamma$ , que por sua vez ativa em macrófagos a produção de IL-1 $\beta$  e TNF $\alpha$ , caracterizando.

Por outro lado, em um contexto mais metabólico, observa-se que o tecido adiposo, que está presente em abundância em indivíduos obesos, é o grande responsável pela secreção de citocinas IL-6 e TNF $\alpha$  (podendo agora ser também chamadas de adipocinas pela sua origem). A utilização de IL-6 e TNF $\alpha$  como biomarcadores sub-clínicos dos prejuízos causados pela obesidade vem sendo estudada pela comparação, correlação e associação das mesmas com fatores de risco e/ou biomarcadores inflamatórios estabelecidos previamente. Neste sentido, pode ser observada uma correlação direta entre os níveis elevados de IL-6 e TNF $\alpha$  na circulação e o alto índice de massa corporal, alta relação cintura quadril e aumento de percentual de gordura. O aumento das citocinas IL-6 e TNF $\alpha$  também está correlacionada com a diminuição da sensibilidade à insulina (Yudkin, 1999).

A relação entre este quadro imunoinflamatório e o desenvolvimento de diabetes, pode ainda ser observado uma vez que indivíduos saudáveis passam a ter aumentados simultaneamente os valores de IL-6 e TNF $\alpha$  e de IMC. Esta relação, entre o aumento de adiposidade e aumento de citocinas pró-inflamatórias quando ajustado por idade, sexo, hemoglobina glicada se tornam ainda mais evidentes, e associadas de maneira concreta ao desenvolvimento do diabetes (Spranger et al, 2003). Para o indivíduo já com diabetes, os níveis elevados destas citocinas, e o claro desequilíbrio entre citocinas do tipo Th1 e Th2 estão associados com o surgimentos de complicações clínicas e de comorbidades (Lee et al, 2008, Madhumitha et al 2014). Esta relação imunometabólica, pode ser observada também em episódios hipoglicêmicos agudos onde os níveis de IL-6 estão relacionados com a liberação de HSPs (Ludwig et al, 2014)

Como estratégia não farmacológica, o exercício físico pode ser um meio de prevenir, controlar e até mesmo remediar este desequilíbrio imuno-inflamatório presente na obesidade. O aumento sistêmico de citocinas com propriedades anti-inflamatórias como IL-10 pode ter papel fundamental no controle da resistência a insulina no diabetes. Em cada sessão de exercício, dependentemente da intensidade, o musculo em atividade produz e secreta IL-6 para a circulação. Este aumento de IL-6 é seguido pelo aumento de IL-10 (Pedersen, 2008). Cronicamente, o exercício, tanto aeróbico como de força, propicia a modulação imunológica de modo anti-inflamatório, com aumento de IL-10 (Nunes et al 2008, Alves et al. 2014). Este aumento na relação de citocinas anti/pró-inflamatórias pode ser dependente da intensidade do esforço realizado. (Heck,

2011), o que tem especial relevância visto que diabéticos, tanto tipo I como tipo II respondem exageradamente ao esforço quanto a secreção de citocinas pró-inflamatórias (Rosa et al, 2011).

### **Hsp70 e Diabetes**

A obesidade ou acúmulo de ácidos graxos circulantes estão associados com o estabelecimento de um estado inflamatório, que predispõe o desenvolvimento de resistência insulínica. A resistência insulínica reduz a tolerância à glicose especialmente nas células musculares e adipócitos, nos quais a captação de glicose é insulínica. Isto gera acúmulo de glicose na circulação e conseqüentemente, um quadro hiperglicêmico. O estresse metabólico e a inflamação evocam a resposta celular ao estresse, que envolve, entre os mecanismos, o aumento da expressão celular de proteínas com importantes funções citoprotetoras, as proteínas de choque térmico (Hooper & Hooper, 2009). Estas constituem uma família de proteínas com diferentes pesos moleculares, dentre as quais se destaca a Hsp de 70 kDa, a Hsp70. Semelhantemente, outros desafios como exercício físico e hipertermia, também são capazes de induzir síntese desta proteína (Henderson, 2010) para promover a proteção do conteúdo proteico da célula e ação anti-inflamatória.

O processo inflamatório é um elemento central da tríade “DM2, obesidade e Hsp70”. Diferentemente dos processos inflamatórios gerais, cujos sintomas clássicos são dor, calor, vermelhidão, edema e perda de função, a inflamação da obesidade apresenta caráter crônico com resolução atenuada, ou seja, desenvolve-se de modo “silencioso”, porém, não menos agressivo (Newsholme & Bittencourt, 2014). Em condição de pouca massa gorda (estado magro), os macrófagos M2 e linfócitos T regulatórios ajudam a conter a inflamação no tecido adiposo e manter a homeostase metabólica. As citocinas IL-4 e IL-13, derivadas de eosinófilos, promovem a manutenção de macrófagos M2 na gordura, e IL-10, secretada por linfócitos T regulatórios e macrófagos M2, limita a inflamação local. Por outro lado, fatores relacionados à obesidade, incluindo ácidos graxos saturados livres (ceramida e palmitato), colesterol, depósitos de amiloide e a morte de adipócitos, ativam o gatilho do inflamassoma<sup>1</sup> NLRP3 (complexo multiproteico intracelular), o que resulta na secreção de IL-1 $\beta$ , que provoca o recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo e promove a aquisição transformação de um fenótipo de macrófagos M1. Estes macrófagos (M1) liberam citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 $\beta$ , que provocam a infiltração de células que perpetuam a inflamação através da liberação de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e do fator de necrose tumoral (TNF). Estabelece-se deste modo o caráter crônico da inflamação associada à obesidade. Neste contexto, as intervenções que estimulam os macrófagos M2 podem ser benéficas e interessantes, ao reduzirem a inflamação no tecido adiposo e, conseqüentemente, melhorarem a função metabólica (Kanneganti & Dixit, 2012).

A alta concentração de ácidos graxos circulantes também produz aumento no conteúdo celular de lipídios intermediários que, juntamente com a ação de citocinas inflamatórias circulantes, causam ativação de proteínas quinases, como a quinase inibidora (IKK- $\beta$ ) do NF- $\kappa$ B, a proteína quinase C (PKC) e a *c-Jun N-terminal quinase* (JNK), gerando comprometimento da cascata de sinalização insulínica e liberação/ativação do fator de transcrição nuclear NF- $\kappa$ B, responsável pela indução da expressão de citocinas inflamatórias, perpetuando o ciclo indefinidamente. Neste contexto, destaca-se a importância da presença de Hsp72 para limitar ou interromper este ciclo, restaurando a sinalização insulínica e melhorando o controle glicêmico (Moraes, et al., 2011)

A diminuição da expressão de Hsp70 parece ser um fator primário que leva ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Bruce et al., 2003). Sabe-se que a baixa expressão de HSP72

---

<sup>1</sup> O inflamassoma é um complexo multiproteico intracelular que atua na ativação de enzimas da família cisteína-aspartato proteases (CASPASES) como uma estrutura essencial para a regulação da imunidade em condições fisiológicas e no reconhecimento de sinais de perigo a diferentes componentes (Newsholme & Bittencourt Jr., 2014).

celular predispõe ao desenvolvimento de inflamação, o que por sua vez piora a sinalização insulínica, estabelecendo-se um ciclo no qual o resultado é um quadro de hiperglicemia (Hooper & Hooper, 2009). Estudos baseados em biópsia de músculo esquelético de pacientes diabéticos (DM2) mostram que, nestes, o nível de expressão de mRNA de HSP72 muscular é reduzido se comparado aos saudáveis. Ainda, os níveis de mRNA HSP72 no músculo esquelético de indivíduos diabéticos estão correlacionados com diversos parâmetros do metabolismo de carboidratos e de lipídeos, correlacionam-se fortemente com eventos metabólicos estimulados por insulina, como o aumento da captação, da oxidação e do armazenamento de glicose e diminuição da oxidação de lipídeos (Kurucz et al., 2002). Corroborando com esses achados, estudos em humanos com DM2 demonstram que, além da redução na expressão de HSP70 no músculo esquelético estar positivamente correlacionada ao grau de resistência insulínica, ela está negativamente correlacionada com as concentrações de glicose em jejum (Hooper & Hooper, 2005). Outros estudos mostram que, em pacientes com DM2, o aumento da concentração de HSP72 extracelular está associado com a duração do diabetes, correlacionando-se positivamente à cronicidade da doença (Nakhjavani et al, 2010).

A indução da expressão de HSP70 diminui a inflamação, melhora a sinalização insulínica, aumenta a biogênese mitocondrial, produz citoproteção, com importantes efeitos sobre o metabolismo, dentre os quais a redução da glicemia e da gordura corporal, além da preservação das células beta pancreáticas. A Hsp70 apresenta ação moduladora sobre a resposta imunológica (Johnson & Fleshner, 2006) em doenças crônicas como o diabetes, a obesidade e a resistência insulínica (Chung et al., 2008; Rodrigues-Krause et al., 2012).

Neste sentido, vem sendo investigado, em humanos e em modelos experimentais, o efeito de Hsp70 no tratamento ou na prevenção do Diabetes Mellitus, a partir da exposição do organismo (diabético) à aplicação de desafios que promovem aumento na expressão de Hsp70, como são o exercício físico e terapia térmica (*hot tub therapy*). Pesquisa realizada por Hooper (1999), com pacientes diabéticos submetidos à *hot tub therapy*, mostrou que esta terapia promoveu redução de 18% na dose de insulina utilizada, prevenindo a hipoglicemia, redução na glicemia em jejum e na concentração de hemoglobina glicada (Hooper, 1999). Também, estudos com modelos experimentais de obesidade (induzida por dieta hiperlipídica) mostram que a terapia de choque térmico (hipertermia induzida) melhora a tolerância à glicose, restaura o transporte de glicose estimulado por insulina, e aumenta a sinalização da insulina no músculo esquelético, protegendo-o do desenvolvimento da resistência insulínica. Estes efeitos foram associados ao aumento da expressão de HSP70 e consequente inibição da JNK (Gupte et al, 2008).

O manejo do diabetes tipo 2 envolve o controle/monitoramento das complicações (retinopatias, doenças cardiovasculares, nefropatias, neuropatias, entre outras), o controle das condições associadas (dislipidemia, obesidade, hipertensão, doença coronariana) e o controle glicêmico, cuja regulação se dá pelo estabelecimento de mudanças na dieta e estilo de vida, pelo exercício e/ou por meio de medicação. Neste contexto, a *hot tub therapy* apresenta-se como uma forma de intervenção terapêutica complementar e integrativa na obesidade e resistência insulínica, por ser capaz de induzir a expressão de Hsp70 e deste modo produzir melhora do quadro inflamatório e, por consequência, da resistência insulínica, contribuindo para o controle glicêmico.

### **Estresse oxidativo no Diabetes**

Estudos têm demonstrado que em ambos os tipos de DM, o estresse oxidativo desempenha um papel importante tanto no desenvolvimento da doença, quanto em relação aos efeitos desta sobre o organismo (Rochette et al., 2014). O estresse oxidativo é caracterizado pelo desbalanço entre a produção de espécies reativas (ERs) e a atividade dos sistemas de defesa antioxidante, com predomínio da concentração de ERs (Oliveira & Schoffen 2010).

No organismo humano as espécies reativas (tanto de oxigênio quanto de nitrogênio, EROs e ERNs, respectivamente) são formadas por diversos processos metabólicos (Barreiros et al, 2006) e/ou por diferentes fatores ambientais (Mota et al, 2004). Estas moléculas são eletronicamente instáveis, apresentam meia vida extremamente curta e são capazes de reagir com inúmeros componentes celulares (Berra et al, 2006). Dentre as principais ER destacam-se: o ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e o radical hidroxila (OH<sup>•</sup>), como exemplo de espécies reativas de oxigênio, e óxido nítrico (NO<sup>•</sup>) e o peróxinitrito (NOO<sup>•</sup>), como exemplo de espécies reativas de nitrogênio (ERNs) (Halliwell & Gutteridge, 2007).

Para a manutenção do equilíbrio oxidativo apresentam-se dois sistemas de defesa antioxidante: um composto por elementos endógenos, como as enzimas antioxidantes e outros componentes antioxidantes, e outro, formado por fatores exógenos, obtidos pela dieta (vitaminas, compostos fenólicos e carotenoides). O mecanismo de defesa antioxidante enzimático se dá pela ação de enzimas capazes de converter as ERs em substâncias com menor potencial reativo. Este é o caso das enzimas superóxido dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) e catalase (CAT). Estas enzimas são responsáveis por dismutar o ânion superóxido em peróxido de hidrogênio, o peróxido de hidrogênio em água, via glutathione reduzida, e peróxido de hidrogênio em oxigênio e água respectivamente (Vasconcelos et al., 2007). Como exemplo de antioxidantes exógenos destacamos a vitamina E, vitamina C, glutathione, β-caroteno, flavonóides, polifenóis, entre outros. Estas substâncias agem principalmente doando um elétron às ERs tornando-as menos reativas e impedindo a reação com biomoléculas (lipídeos, proteínas, ácidos nucleicos), evitando assim a formação de danos celulares (Cerqueira et al, 2007).

Diversos estudos epidemiológicos e laboratoriais (tanto *in vitro* quanto *in vivo*) têm demonstrado que dietas ricas em calorias e em lipídios estão associadas ao maior risco de diabetes, doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer (Ferrari & Torres 2002). Os principais mecanismos fisiopatológicos relacionados ao desenvolvimento dessas doenças são constituídos pelas reações de oxidação de lipídios e DNA provocadas por ERs (Halliwell & Gutteridge, 2007).

Os lipídeos constituem uma das classes de moléculas mais vulneráveis à oxidação, devido às membranas de algumas células serem formadas principalmente por ácidos graxos insaturados, resultando na peroxidação lipídica (Chicco et al., 2007). O aumento do estresse oxidativo, associado com a peroxidação lipídica nas células endoteliais, pode ser uma das maiores causas das complicações diabéticas acionadas pela hiperglicemia (Rochette et al., 2014).

Uma das consequências mais importantes do estresse oxidativo em relação às anormalidades metabólicas no diabetes é a superprodução de superóxido mitocondrial nas células endoteliais (Arif et al. 2010). Este aumento da produção de superóxido resulta na ativação de vias envolvidas na patogênese das complicações diabéticas, tais como o aumento da produção intracelular de produtos finais de glicação avançada, levando à inflamação e à disfunção endotelial (Bronwlee, 2005).

Além disso, a disfunção endotelial associada ao acúmulo de colesterol LDL modificado (LDL-oxidado, LDL-ox) promove uma resposta vascular inflamatória que pode contribuir diretamente para o aumento de danos no DNA e, subsequentemente, o desenvolvimento de aterosclerose (Andreassi et al., 2003).

A oxidação do LDL têm dois fatores importantes associados. O primeiro fator é que o LDL-ox é uma molécula com papel citotóxico, ou seja, poderia causar danos diretos às células arteriais (Hessler et al., 1983). O segundo fator é que a captação de LDL nativa pelo macrófago ocorre a uma velocidade suficientemente baixa para suportar a formação de células espumosas, enquanto que a captação de LDL-ox é desregulada e leva a formação de células espumosas (Steinbrecher et al., 1984). A formação de células espumosas está diretamente associada à formação da placa aterosclerótica, pois estas estão mais propensas ao rompimento. Fica evidente que a LDL-ox, juntamente com seus muitos lipídeos modificados oxidativamente e produtos de degradação, contribuem para a fisiopatologia tanto da iniciação da lesão aterosclerótica quanto da progressão da

lesão (Steinberg et al., 1999). Desta forma, fica evidenciado que o estresse oxidativo está diretamente associado tanto ao desenvolvimento quanto em relação aos agravos metabólicos associados ao DM.

### **Parâmetros eritrocitários e Diabetes**

O diabetes mellitus, quando não controlado adequadamente, pode progredir, elevando o risco para o desenvolvimento de complicações como dislipidemias, nefropatias, complicações macro e microvasculares, assim como, o desenvolvimento de anemias (Angelousi et al., 2014; Martínéz–Perez et al., 2013). A anemia tem o potencial de afetar adversamente a saúde de pacientes com diabetes em inúmeras maneiras, desde uma sensação de cansaço, estagnação, assim como uma diminuição na capacidade de trabalho e afetando sua vida social e sexual (Andrés et al., 2013).

Inúmeros estudos demonstram a influência negativa da anemia sobre a saúde dos pacientes, principalmente, sobre a qualidade de vida. Além disso, a presença de anemia associada a outras comorbidades contribui significativamente para uma maior morbimortalidade, e causa sintomas como apatia, prostração, falta de ar, tonturas, diminuição no apetite e na função cognitiva acompanhadas de redução na capacidade física. No indivíduo diabético com anemia há uma redução na capacidade física e aumento de incidência de doenças vasculares, o que contribui para o aumento no índice de mortalidade dessa população (Price et al., 2013).

Segundo o terceiro Exame de Inquérito de Saúde e Nutrição Nacional (NHANES-III), pacientes diabéticos apresentam uma probabilidade duas vezes maior do que uma população normoglicêmica para desenvolver anemia (Astor et al., 2002). Além disso, a anemia desenvolve-se mais precocemente em pacientes diabéticos que irão apresentar algum tipo de nefropatia, demonstrando que a redução na hemoglobina pode, muitas vezes, ser uma alteração hematológica sensível para o desenvolvimento de outras comorbidades associadas ao diabetes, como a insuficiência renal (Dicow et al., 2001; Bosman et al., 2001).

O diabetes mellitus, devido ao seu caráter hiperglicêmico, é uma doença inflamatória. A hiperglicemia apresenta uma relação direta com o desenvolvimento de um quadro inflamatório demonstrado através do aumento na expressão das citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e TNF- $\alpha$ . Estudos apontam que, quanto maior o tempo da doença e/ou o descontrole glicêmico, mais elevado será o processo inflamatório (Angelousi et al., 2014; Martínéz–Perez et al., 2013).

A elevação das citocinas pró-inflamatórias exerce papel fundamental na resistência insulínica, induz ao aparecimento das complicações diabéticas cardiovasculares, micro e macro vasculares, nefropatias e as anemias. O aumento de IL -6 causa efeito antieritropoético, uma vez que esta citocina altera sensibilidade das células progenitoras à eritropoetina (fator de crescimento eritróide) e ainda promove apoptose de eritroblastos imaturos provocando uma diminuição no número de eritrócitos circulantes e, conseqüentemente, gerando a redução da hemoglobina circulante (Fava et al., 2001; Jha et al., 2013; Ioannidis et al., 2014).

Andrews e Arredondo (2012) determinaram a presença de anemia em pacientes diabéticos tipo 2 obesos e avaliaram a expressão de genes relacionados com a inflamação e a resposta imune. Os resultados deste estudo mostram que pacientes diabéticos com anemia apresentam maior expressão de citocinas pró-inflamatórias quando comparados com pacientes somente diabéticos (cuja concentração de citocinas também é elevada). Nos anêmicos foi comprovado aumento na produção de IL-6, assim como a atividade de células B, o que reforça a relação entre IL-6 e ação antieritropoética. Além disso, os pacientes diabéticos e anêmicos apresentavam altos índices de proteína C reativa ultrasensível e de ferritina, no entanto, apresentavam baixos índices de ferro, comprovando que as elevações de ferritina estavam associadas ao processo inflamatório crônico presente no diabetes.

A anemia no diabético tem efeito adverso na qualidade de vida, estando associada à progressão da doença e ao desenvolvimento de comorbidades. Em decorrência da evolução do diabetes mellitus podem surgir as nefropatias, que comprometem mais ainda a produção renal de eritropoetina, contribuindo para um aumento no quadro anêmico, agravando o risco cardíaco, piorando a capacidade física, ou seja, diminuindo a qualidade e a expectativa de vida do paciente (Andrews & Arredondo, 2012).

### **Considerações finais**

O diabetes tipo II, é caracterizado por processos subclínicos relacionados ao desbalanço na homeostase metabólica. O presente capítulo representa uma abordagem multifatorial, tratando de condições de estresse celular, das alterações na expressão e concentração circulante de HSPs e citocinas, consolidando um quadro desfavorável à saúde pelo desequilíbrio pró-inflamatório e oxidativo, podendo alterar parâmetros eritrocitários. Este conjunto de alterações caracterizam processos químicos e biológicos associados ao desenvolvimento da resistência insulínica e à fisiopatologia do Diabetes Mellitus, bem como o aparecimento e/ou agravamento de comorbidades. O aprofundamento no estudo das questões levantadas ao longo deste capítulo fornece conhecimento para o estabelecimento de novas estratégias para o controle glicêmico.

### **Referências Bibliográficas**

Alves JP, Nunes RB, Stefani GP, Dal Lago P Resistance Training Improves Hemodynamic Function, Collagen Deposition and Inflammatory Profiles: Experimental Model of Heart Failure. PLoS ONE 9(10): e110317, 2014.

Andreassi MG, Botto N. DNA damage as a new emerging risk factor in atherosclerosis, Trends Cardiovasc Med , 13: 270–275, 2003

Andrès E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G. Anemia in elderly patients: new insight into an old disorder. Geriatr Gerontol Int. 2013 Jul;13(3):519-27. doi: 10.1111/ggi.12017. Epub, 2012

Andrews M, Arredondo M. Ferritin levels and hepcidin mRNA expression in peripheral mononuclear cells from anemic type 2 diabetic patients. Biol Trace Elem Res. 2012 Oct;149(1):1-4. doi: 10.1007/s12011-012-9389-6. Epub Mar 18, 2012

Angelousi A, Larger E. Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: A review. Diabetes Metab. v.14. 2014.

Arif M, Islam MR, Waise TMZ, Hassan F, Mondal SI, Kabir Y, DNA damage and plasma antioxidant indices in Bangladeshi type 2 diabetic patients, Diabetes Metab; 36:51–57, 2010

Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of Kidney function with anaemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) Arch Intern Med; 162: 1401-1408, 2002

Barreiros ALBS, David JM. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. Química Nova; 29:113-23, 2006

Berra CM, Menck, CFM. Estresse oxidativo, lesões no genoma e processos de sinalização no controle do ciclo celular. Química Nova, 29:1340-1344, 2006

- Bosman DR, Winker AS, Marsden JT, MacDougall IC, Watkins PJ. Anaemia with Erythropoietin Deficiency occurs early in Diabetic Nephropathy *Diabetes Care*; 24, 495-499, 2001
- Bruce, CR et al, Intramuscular Heat Shock Protein 72 and HemeOxygenase-1 mRNA are Reduced in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes*, vol 52, 2003.
- Cerqueira FM, Medeiros MHG, Augusto O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. *Química Nova*; 30:441-449, 2007
- Chicco AJ, Sparagna GC. Role of cardiolipin alterations in mitochondrial dysfunction and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*; C33-C44, 2007
- Chung, J et al, HSP72 protects against obesity-induced insulin resistance, *PNAS*, v. 105, n.5, p1739-1744, February, 2008.
- Costa-Pinto FA, Cohn DWH, Sa-Rocha VM, Sa-Rocha LC, Palermo-Neto J. Behavior: A Relevant Tool for Brain-immune System Interaction Studies. *Neuroimmunomodulation: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1153: 107–119 2009.
- Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*; 17: 67-72, 2001
- Dinareello, CA. Historical Review of Cytokines *Eur J Immunol.* November ; 37(Suppl 1): S34–S45, 2007.
- Fava S, Azzorardi J, Ellard S, Hattersley AT. Ace Gene Polymorphism as a Prognostic Indicator in Patients With Type II Diabetes and Established Renal Disease. *Diabetes Care.* v. 24. N. 12, 2001
- Ferrari CKB, Torres EFS. Alimentos funcionais: quando a boa nutrição melhora a nossa saúde. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*; 20:31-34, 2002
- Frederico Azevedo Costa-Pinto, Daniel Wagner Hamada Cohn, Vanessa Moura Sa-Rocha, Luiz Carlos Sa-Rocha, and Joao Palermo-Neto. Behavior: A Relevant Tool for Brain-immune System Interaction Studies. *Neuroimmunomodulation: Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1153: 107–119, 2009.
- Gupte, AA et al, Heat treatment improves glucose tolerance and prevents skeletal muscle insulin resistance in rats fed a high-fat diet. *Diabetes*, v.58, n.3, p.567-578, mar. 2009.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Cellular responses to oxidative stress: adaptation, damage, repair, senescence and death. In: *Free Radical Biology and Medicine.* 3<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press, 187-267, 2007
- Haridoss Madhumitha, Viswanathan Mohan<sup>2</sup>, Mohan Deepa<sup>2</sup>, Subash Babu<sup>3</sup> and Vivekanandhan Aravindhani<sup>1</sup>. Increased Th1 and suppressed Th2 serum cytokine levels in subjects with diabetic coronary artery disease. *Cardiovascular Diabetology*, 13:1, 2014
- Henderson, B, Integrating the cell stress response: a new view of molecular chaperones as immunological and physiological homeostatic regulators. *Cell Biochem Funct*, v.28, n.1, Jan, p.1-14. 2010.

Hessler JK, et al. Lipoprotein oxidation and lipoprotein-induced cytotoxicity. *Arteriosclerosis*; 3:215-222, 1983

Hooper, PL, Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, v.341, n.12, Sep 16, p.924-925. 1999.

Hooper, PL. and Hooper, EPL, Inflammation, heat shock proteins, and type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones*, v.14, n.2, Mar, p.113-115. 2009.

Hooper, PLE and HOOPER JJ, Loss of defense against stress: diabetes and heat shock proteins. *Diabetes Technol Ther*, v.7, n.1, p.204-208, fev. 2005.

Ioannidis I. Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? *World J Diabetes*. v. 15. n.15(5) p.651-658. 2014

Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. v. 382. n.9888 p.260-272. 2013

John S. Yudkin, C. D. A. Stehouwer, J. J. Emeis and S. W. Coppack. C-Reactive Protein in Healthy Subjects: Associations With Obesity, Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: A Potential Role for Cytokines Originating From Adipose Tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*; 19:972-978, 1999.

Johnson, JDE and Fleshner M, Releasing signals, secretory pathways, and immune function of endogenous extracellular heat shock protein 72. *J Leukoc Biol*, v.79, n.3, Mar, p.425-434. 2006.

Kanneganti, T-D and Dixit, VD, Immunological complications of obesity, *Nature Immunology*, vol. 13, 2012.

Kurucz, I, et al, Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance. *Diabetes*, v.51, n.4, Apr, p.1102-1109. 2002.

Lee JH, Lee W, Kwon OH, Kim JH, Kwon OW, Kim KH, Lim JB. Cytokine Profile of Peripheral Blood in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Diabetic Retinopathy. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 38:4, 2008.

M. Brownlee, The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism, *Diabetes* 54 1615–1625, 2005.

Martínez-Pérez B, de la Torre-Díez I, López-Coronado M. Mobile health applications for the most prevalent conditions by the World Health Organization: review and analysis. *J Med Internet Res*. v. 14. n. 15(6). 2013.

Moraes, JCM et al, Sistema nervoso central e inflamação: descontrolo nos mecanismos de fome e saciedade. In: Cintra, D. E., Ropelle, E. R., Pauli, J. R. *Obesidade e diabetes – fisiopatologia e sinalização celular*. Ed. Sarvier, 2011.

Mota P, Figueiredo PA, Duarte JA. Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciencia & Desporto*; 4:81-110, 2004.

Nakhjavani, M et al, Increased serum HSP70 levels are associated with the duration of diabetes. *Cell Stress Chaperones*, v.15, n.6, p.959-964, nov. 2010.

Newsholme, P and de Bittencourt Jr, PIH, The fat cell senescence hypothesis: a mechanism responsible for abrogating the resolution of inflammation in chronic disease, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, Vol.17, N.4, 2014.

Nunes RB, Tonetto M, Machado N, Chazan M, Heck TG, et al. (2008) Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. *Journal of applied physiology* 104: 1641–1647.

Oliveira MC, SCHOFFEN JPF. Oxidative Stress Action in Cellular Aging. *Brazilian Archives of Biology and Technology* 201; 53:1333-1342.

Pedersen KB, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev* 88:1379-1406, 2008

Price JH, Khubchandani J, McKinney M, Braun R. Racial/ethnic disparities in chronic diseases of youths and access to health care in the United States. *Biomed Res Int*. 2013;2013:787616. doi: 10.1155/2013/787616. Epub 2013

Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta*; 1840:2709-2729, 2014

Rodrigues-Krause, J and KRAUSE, M, Divergence of intracellular and extracellular HSP72 in type 2 diabetes: does fat matter? *Cell Stress Chaperones*,v.17, n.3, jan, 2012.

Rosa JS1, Heydari S, Oliver SR, Flores RL, Pontello AM, Ibardolaza M, Galassetti PR. Inflammatory cytokine profiles during exercise in obese, diabetic, and healthy children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*;3(3):115-21, 2011.

Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.*; 87:4-14, 2010

Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins, lipoprotein oxidation, and atherogenesis., in: CHIEN. K. R., (Ed.), *Molecular Basis of Cardiovascular Disease.*, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 458-475, 1999

Steinbrecher UP, et al. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation os low density lipoprotein phospholips. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81:3883-3887, 1984

Vasconcelos SML, et al. Espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Química Nova*; 30:1323-1338, 2007