



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Gabriela Domingues Mafra

**Modulação da Inflamação e Mobilização de Leucócitos no Paciente com
Diabetes: Uma Revisão Narrativa**

Florianópolis

2024

Gabriela Domingues Mafra

**Modulação da Inflamação e Mobilização de Leucócitos no Paciente com
Diabetes: Uma Revisão Narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientador(a): Profa. Solange L Blatt, Dra.

Florianópolis

2024

Mafra, Gabriela Domingues
Modulação da Inflamação e Mobilização de Leucócitos no
Paciente com Diabetes: Uma Revisão Narrativa / Gabriela
Domingues Mafra ; orientadora, Solange Lúcia Blatt, 2024.
58 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Farmácia. 3. Diabetes-Mellitus. 4.
Inflamação Crônica. 5. Leucócitos. I. Blatt, Solange
Lúcia. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

Gabriela Domingues Mafra

**Modulação da Inflamação e Mobilização de Leucócitos no Paciente com Diabetes:
Uma Revisão Narrativa.**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Local Florianópolis, 11 de dezembro de 2024.



Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof.a Solange Lúcia Blatt, Dr.a
Orientadora



Prof.a Heloísa Pamplona Cunha, Dr.a
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina



Prof. Roberto Ferreira de Melo, Dr.
Instituição Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024.

AGRADECIMENTOS

À minha família, em especial a minha mãe Karen e ao meu pai Henrique, por serem a base de tudo que estou conquistando. A minha irmã Marina por sempre servir de exemplo. Agradeço por todo amor, carinho, paciência, e por sempre acreditarem nos meus sonhos e me incentivarem a seguir eles.

À minha orientadora Professora Solange Blatt, que se torna além de uma professora uma amiga. Agradeço por toda a paciência e orientação, por sempre acreditar nas minhas ideias.

À todos os amigos que o curso de Farmácia me proporcionou, em especial ao Leonardo Pessi, com quem compartilhei diversos estresses e vitórias, provas, seminários, estágios e todas as vivências acadêmicas. Agradeço por sempre me fazer companhia independente dos tempos difíceis.

Aos meus amigos Davi, Amanda, Marcos e, em especial, ao meu namorado Luiz, por estarem comigo durante esse momento, por toda a paciência e o apoio e por torná-lo muito mais leve.

À Universidade Federal de Santa Catarina, pelos 5 anos que passei aqui, pela oportunidade de conhecer tantas pessoas incríveis, e a todos os professores que sempre proporcionaram um ensino de muita qualidade.

Aos membros da banca Professor Roberto e Professora Heloisa que aceitaram fazer parte desse momento tão especial.

À Deus por iluminar meu caminho e me dar forças pra chegar até aqui.

RESUMO

Diabetes mellitus (DM) refere-se a um grupo de doenças metabólicas cujo achado comum é o aumento dos níveis de glicose no sangue. A doença não se trata de uma desordem isolada, mas sim de um grupo heterogêneo de sintomas, podendo ser classificada em DM tipo 1 e tipo 2. A literatura vem demonstrando que indivíduos que vivem com diabetes são mais susceptíveis a infecções. A correlação entre susceptibilidade a infecções e controle nos níveis glicêmicos, mostra que a falta de controle está associada à baixa resistência a infecções devido em parte à deficiência nas funções dos leucócitos. Com o aumento da incidência de inflamação crônica em pacientes com diabetes, torna-se essencial compreender os mecanismos subjacentes que agravam as complicações da doença. O diabetes mellitus promove um estado inflamatório sustentado, caracterizado pela elevação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , e pela ativação persistente de vias inflamatórias, como o fator nuclear kappa B (NF- κ B). Esses processos geram disfunções imunológicas e contribuem para danos endoteliais, aumentando o risco de complicações cardiovasculares, renais e neurológicas. O objetivo do presente trabalho, uma revisão narrativa da literatura, foi explorar os impactos da inflamação crônica e da mobilização de leucócitos em pacientes com diabetes. A pesquisa incluiu 29 estudos científicos, selecionados a partir das bases de dados PubMed e SciELO, com enfoque na relação entre inflamação e complicações associadas ao diabetes. Os estudos analisados destacaram a participação de neutrófilos e monócitos, que, ativados de forma contínua, intensificam o estresse oxidativo e contribuem para o desenvolvimento de condições como aterosclerose, nefropatia diabética e neuropatia periférica. Ademais, as terapias anti-inflamatórias, como o uso de inibidores de IL-1 β e medicamentos metabólicos com propriedades imunomoduladoras, foram discutidas como potenciais intervenções para mitigar o impacto da inflamação no diabetes. Intervenções não farmacológicas, como atividade física e dietas anti-inflamatórias, também mostraram eficácia na redução de marcadores inflamatórios e na melhoria do controle glicêmico. O presente estudo sugere e reforça a importância de estratégias terapêuticas combinadas, tanto farmacológicas quanto comportamentais, no manejo da inflamação em pacientes com diabetes. Tais abordagens são fundamentais não apenas para melhorar o diagnóstico e o tratamento das complicações associadas, mas também para subsidiar políticas públicas que visem minimizar os impactos da inflamação crônica na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Diabetes-Mellitus 1; Inflamação crônica 2; Estresse oxidativo 3.

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) refers to a group of metabolic disorders whose common finding is elevated blood glucose levels. The disease is not an isolated disorder but rather a heterogeneous group of symptoms, which can be classified into type 1 and type 2 diabetes mellitus. The literature has demonstrated that individuals living with diabetes are more susceptible to infections. The correlation between susceptibility to infections and glycemic control shows that lack of control is associated with reduced resistance to infections, partly due to deficiencies in leukocyte functions. With the increased incidence of chronic inflammation in diabetic patients, it becomes essential to understand the underlying mechanisms that exacerbate disease complications. Diabetes mellitus promotes a sustained inflammatory state characterized by elevated pro-inflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF- α , and persistent activation of inflammatory pathways like nuclear factor kappa B (NF- κ B). These processes result in immune dysfunctions and contribute to endothelial damage, increasing the risk of cardiovascular, renal, and neurological complications. The aim of the present study, a narrative review of the literature, was to explore the impacts of chronic inflammation and leukocyte mobilization in diabetic patients. The research included 29 scientific studies selected from the PubMed and SciELO databases, focusing on the relationship between inflammation and diabetes-associated complications. The analyzed studies highlighted the role of neutrophils and monocytes, which, when continuously activated, intensify oxidative stress and contribute to the development of conditions such as atherosclerosis, diabetic nephropathy, and peripheral neuropathy. Furthermore, anti-inflammatory therapies, such as the use of IL-1 β inhibitors and metabolic drugs with immunomodulatory properties, were discussed as potential interventions to mitigate the impact of inflammation in diabetes. Non-pharmacological interventions, such as physical activity and anti-inflammatory diets, also showed effectiveness in reducing inflammatory markers and improving glycemic control. The present study suggests and reinforces the importance of combined therapeutic strategies, both pharmacological and behavioral, in managing inflammation in diabetic patients. Such approaches are fundamental not only for improving the diagnosis and treatment of associated complications but also for supporting public policies aimed at minimizing the impact of chronic inflammation on patients' quality of life.

Keywords: Diabetes-Mellitus 1; Chronic Inflammation 2; Oxidative stress 3.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Prevalência de complicações crônicas relacionadas ao diabetes	13
Figura 2 – Esquema demonstrando os fatores que influenciam a migração de leucócitos no diabetes.	19
Figura 3 – Efeitos da interação AGE-RAGE na parede arterial coronariana.	27
Figura 4 – Relação entre DM e Doenças Cardiovasculares.	29
Figura 5 – Esquema explicando mecanismos da inflamação crônica e outras comorbidades associadas ao DM.	31
Figura 6 – Avaliação da contagem de leucócitos totais, absoluta (p/mm^3) no sangue.	34
Figura 7 – Avaliação da contagem de bastonetes, absoluta (p/mm^3) e relativa (%) no sangue.	34
Figura 8 – Comparativo da contagem de segmentados, absoluta (p/mm^3) e relativa (%) no sangue.	35
Figura 9 – Comparativo da contagem de linfócitos, absoluta (p/mm^3) e relativa (%) no sangue.	35
Figura 10 — Comparativo da contagem de leucócitos na urina.	

LISTA DE ABREVIATURAS

AGEs: Produtos Finais de Glicação Avançada
CSF: Fator Estimulador de Colônias
DCV: Doenças Cardiovasculares
DM: Diabetes Mellitus
DM1: Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2
DRT: Doença Renal Terminal
GLP-1: Peptídeo-1 Semelhante ao Glucagon
HbA1c: Hemoglobina Glicada
IL-6: Interleucina-6
IFN- γ : Interferon Gama
LADA: Diabetes Autoimune Latente em Adultos
LPS: Lipopolissacarídeo
NETs: Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
NF- κ B: Fator Nuclear Kappa B
NLR: Razão Neutrófilo-Linfócito
NLRP3: Inflamassoma NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing protein 3
NO: Óxido Nítrico
PCR: Proteína C-Reativa
PGE: Prostaglandina E
RAGE: Receptor de Produtos Finais de Glicação Avançada
ROS: Espécies Reativas de Oxigênio
Tregs: Células T Reguladoras
TNF- α : Fator de Necrose Tumoral Alfa
TGF- β : Fator de Crescimento Transformador Beta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	22
3	METODOLOGIA	23
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
4.1	O PAPEL DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA NO DIABETES	25
4.2	INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E DOENÇAS ASSOCIADAS	27
4.3	MOBILIZAÇÃO E ATIVAÇÃO DOS LEUCÓCITOS	30
4.4	DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NO DIABETES	32
4.5	ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM DIABETES	32
4.6	ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS	36
5	CONCLUSÃO	39
6	REFERÊNCIAS	41

1. INTRODUÇÃO

“Diabetes mellitus (DM) refere-se a um grupo de doenças metabólicas cujo achado comum é o aumento dos níveis de glicose no sangue” (Harreiter; Roden, 2019). A doença não se trata de uma desordem isolada, mas sim de um grupo heterogêneo de sintomas, podendo ser classificada em DM tipo 1, caracterizada pela destruição ou degeneração, predominantemente imunológica, de células beta pancreáticas, com deficiência geralmente absoluta de insulina. É a forma mais severa de Diabetes e caracteriza-se por desenvolvimento abrupto de sintomas.

Estes pacientes necessitam de tratamento com reposição de insulina, e a doença manifesta-se frequentemente em jovens, podendo se desenvolver em adultos, sendo a forma mais conhecida a Diabetes Autoimune Latente do Adulto (LADA). Nessa circunstância, subentende-se, de acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2020), que a presença de lesão no aparelho secretor pode apresentar origem de causa não identificada (idiopática), agentes biológicos (vírus, bactérias, fungos ou células neoplásicas), agentes químicos (etanol, tiocianato, antiblásticos), anticorpos específicos, agentes físicos (trauma e radiações ionizantes) ou ablação cirúrgica.

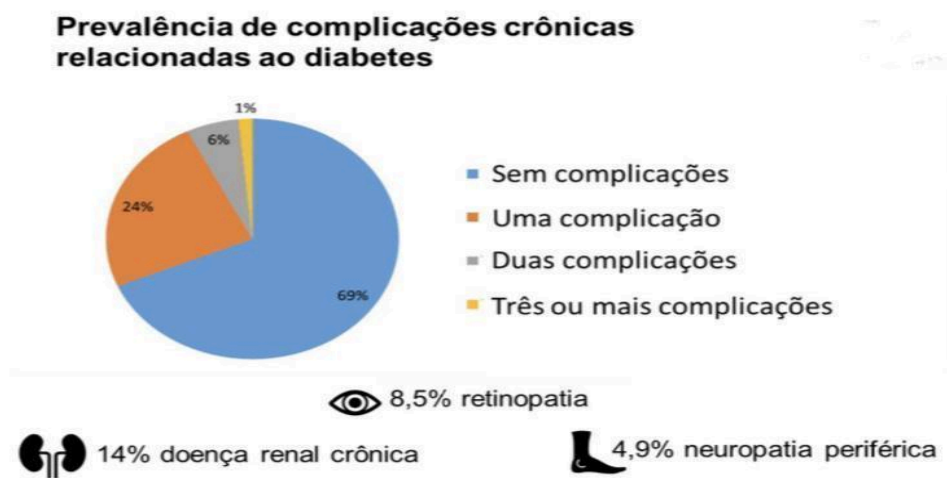
Outra forma bastante comum da doença é a DM tipo 2, uma forma mais suave da doença, caracterizada por uma deficiência relativa da atividade de insulina causada por resistência ao hormônio, podendo apresentar níveis de insulina normais, mas há insuficiência da resposta periférica à mesma (HARREITER; RODEN, 2019).

Esta manifestação da doença normalmente ocorre em adultos, e desenvolve-se lentamente, em geral, não apresentando tendência ao desenvolvimento de cetose e causando uma hiperglicemia leve, não suficiente para provocar sintomas notáveis de diabetes. Porém, os pacientes apresentam altos riscos de desenvolver complicações macro e microvasculares (Ibidem).

No Brasil, o DM consiste em um grave problema de Saúde Pública que atinge 7,6% da população adulta, com projeção de crescimento da ordem de 88% no período de cerca de 30 anos (2003 e 2030) (SBD, 2023). Estima-se que no Brasil existam cinco milhões de indivíduos portadores de DM, dos quais metade desconhece o diagnóstico (Ibidem). Desse total, 90% são do tipo 2, 8 a 9 % do tipo 1 e 1 a 2 % portadores de Diabetes secundário ou associado a outras síndromes.

As complicações clínicas do DM são as principais responsáveis pela morbidade e mortalidade dos pacientes diabéticos. Ações conjuntas do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Diabetes têm melhorado a situação nos últimos anos, mas ainda assim a morbidade por diabetes é elevada, assim como a mortalidade, e a maior causa da elevação desses dados são as complicações associadas a DM (SBD, 2023). Abaixo, na Figura 1, pode-se destacar as principais complicações crônicas e sua prevalência nos pacientes vivendo com diabetes:

Figura 1 – Prevalência de complicações crônicas relacionadas ao diabetes



Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2024.

Dados clínicos mostram que indivíduos que vivem com diabetes são mais susceptíveis a infecções. A correlação entre susceptibilidade a infecções e controle nos níveis glicêmicos, mostra que a falta de controle está associada à baixa resistência a infecções devido em parte à deficiência nas funções dos leucócitos (Berbudi et al, 2020; Dowey et al, 2021).

Em condições fisiológicas existe um equilíbrio entre a produção e a destruição das células sanguíneas sendo este alterado quando proteínas solúveis denominadas citocinas são liberadas em diversas situações patológicas. Uma das características do tecido hematopoiético é a sua capacidade de renovação e adaptabilidade, aumentando a proliferação e maturação celular de diferentes linhagens hematopoiéticas como cita-se em diferentes processos inflamatórios e infecciosos (Hoffbrand; Moss, 2016).

Dessa forma, pode-se nomear de hematopoiese um processo de três etapas, a primeira sendo a auto-manutenção do pool indiferenciado de células tronco, a segunda correspondendo à manutenção das células precursoras e, por fim a terceira representando a proliferação, diferenciação e migração de células diferenciadas para a corrente sanguínea (Zago et al, 2013).

O sistema fagocítico é um conjunto de processos base para garantir a homeostase, nutrindo as células e eliminando antígenos, sendo o sistema mononuclear composto por dois tipos de células que participam na defesa do sistema imune do hospedeiro: os macrófagos e os monócitos, tendo os macrófagos a função de remover antígenos particulados e atuar como células apresentadoras de antígeno, internalizando e apresentando antígenos aos linfócitos T e os monócitos encontram-se circulando no sangue e, quando necessário, migram para diferentes órgãos e cavidades do corpo em resposta a um estímulo lesivo, diferenciando-se em macrófagos (Janeway, 2014).

Os neutrófilos, macrófagos e linfócitos compreendem as principais células responsáveis pela maioria das reações imunológicas e inflamatórias. A maioria destas células expressam receptores de superfície, os neutrófilos secretam citocinas e mediadores químicos para a migração de leucócitos no local de infecção (Tecchio; Micheletti; Cassatella, 2014). Os neutrófilos, além de desempenhar o papel predominante na depuração de bactérias e fungos, têm um papel importante na formação da resposta do hospedeiro à infecção e à homeostase do sistema imunológico (Malech; DeLeo; Quinn, 2020).

Estas células são mobilizadas de forma rápida e eficiente para áreas de inflamação. Para essa resposta eficaz, eles podem detectar gradientes químicos extracelulares e avançar para concentrações mais altas. Esse processo é chamado de quimiotaxia e migração celular guiada, onde juntamente com os macrófagos, fagocitam e destroem o agente causador da inflamação (Petri; Sanz, 2018). A destruição do agente estranho ocorre por meio da liberação de enzimas hidrolíticas, proteínas bactericidas e espécies reativas de oxigênio (ROS) estocadas nos grânulos dos polimorfonucleares (Yang; Chen; Li, 2019). Dentre estas enzimas hidrolíticas, pode-se destacar a mieloperoxidase, uma protease presente nos grânulos azurófilos de neutrófilos e em monócitos (Nauseef, 2014; Segal, 2005).

As citocinas produzidas pelos macrófagos possuem como efeito final induzir uma leucocitose, ou seja, um aumento nos neutrófilos circulantes. Assim,

contribuem para o controle da infecção enquanto se desenvolve resposta imune adaptativa (JANEWAY et al, 2014). Algumas destas citocinas, como fatores estimuladores de colônias (CSF's), estimulam a mielopoiese, ou seja, o crescimento de leucócitos imaturos na medula óssea (Chen; Rudolph, 2021). As interleucinas constituem uma extensa família de citocinas que são produzidas por células hematopoiéticas e atuam primariamente sobre os leucócitos (Roitt et al, 2018).

As citocinas podem ser classificadas em: anti-inflamatórias (antagonista natural da interleucina-1: antagonista do receptor da interleucina 1 (IL-1Ra), interleucina 4 (IL-4), interleucina 10 (IL-10), e interleucina 13 (IL-13) e pró-inflamatórias: interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), fator de crescimento transformante do tipo beta (TGF β) (Zhang; Guan; Jiang, 2020). Um balanço inadequado entre as citocinas pró e anti-inflamatórias durante uma resposta imune é crítico na resolução, ou não, da inflamação (Dong, 2021; Berbudi et al, 2020).

O fator de necrose tumoral (TNF) é o principal mediador de resposta imune imediata a vírus e bactérias gram negativas, e é também um dos responsáveis por muitas complicações sistêmicas que ocorrem em infecções severas. Estimula o recrutamento de neutrófilos e monócitos para o sítio de infecção e ativa estas células a erradicar micróbios. Atua sobre o endotélio vascular e leucócitos induzindo a expressão de moléculas de adesão (integrinas e selectinas) no endotélio (Ibidem). O excesso de TNF- α , por exemplo, acarreta na diminuição sistêmica da produção de receptores para insulina, gerando um estado de resistência à ação do hormônio. Esse mecanismo pode explicar um dos meios da resistência insulínica observada na obesidade, uma vez que a massa gorda secreta TNF- α (Yaribeygi, 2018).

O estresse crônico provocado no sistema imunitário pode ocasionar o declínio da sensibilidade à insulina, contribuindo para o desenvolvimento da DM2 (Sharma; Singh, 2020).

No processo inflamatório, além da migração de leucócitos e da liberação dos seus mediadores químicos, também ocorre a vasodilatação induzida por diferentes agentes fisiológicos (bradicinina, histamina, e pelo óxido nítrico (Wotherspoon et al., 2005; Yousif, 2005).

O óxido nítrico (NO) é um mediador pleotrópico da inflamação, que atua sobre as células alvo desencadeando um papel importante na função vascular durante as respostas inflamatórias. É um vasodilatador potente existente em três

padrões de expressão: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e induzível por citocinas (iNOS). A eNOS e nNOS são essencialmente expressas em baixos níveis e podem estar ativadas rapidamente por um aumento de íons cálcio citoplasmáticos, que acarreta uma rápida produção de NO. A iNOS, em contraste, é induzida quando macrófagos são ativados por citocinas (TNF- α , IFN- γ) ou outros agentes, sem ser necessário nenhum influxo de cálcio (Abbas et al., 2023).

Além do relaxamento do músculo liso vascular, o NO exerce outros papéis importantes na inflamação. Reduz a agregação e aderência plaquetárias, inibe várias características da inflamação induzidas por mastócitos e serve como regulador do recrutamento de leucócitos. O bloqueio da produção de NO sob condições normais promove rolagem e aderência de leucócitos nas vênulas pós-capilares, e a administração de NO exógeno reduz o recrutamento de leucócitos nos processos infecciosos agudos. As anormalidades da produção endotelial de NO ocorrem na aterosclerose, diabetes e hipertensão. A expressão de NOSi nas reações inflamatórias é encontrada predominantemente em células epiteliais, mas também em macrófagos, neutrófilos, mononucleares, eosinófilos e células da musculatura lisa vascular (Maniscalco, 2023; Tidball; Henricks, 2014).

A destruição do agente estranho ocorre por meio da liberação de enzimas hidrolíticas, proteínas bactericidas e espécies reativas de oxigênio (ROS) estocadas nos grânulos dos polimorfonucleares (Rendra et al, 2019). Dentre estas enzimas hidrolíticas, pode-se destacar a mieloperoxidase, uma protease presente nos grânulos azurófilos de neutrófilos e em monócitos (Pahwa; Modi; Jialal, 2023). A mieloperoxidase juntamente com o sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase estão envolvidas na liberação de ROS. Contudo, o aumento nos níveis de polimorfonucleares ativados em tecidos e a liberação excessiva das espécies reativas do oxigênio podem promover importante lesão tecidual e vascular, especialmente se estes neutrófilos ativados estiverem aderidos às células endoteliais (Glennon-Alty et al, 2018).

Outra enzima importante e que também está envolvida na resposta inflamatória é a adenosina-deaminase. Esta enzima é liberada principalmente por linfócitos ativados (Gines et al., 2002) e também possui papel importante na maturação e na ativação de monócitos e linfócitos (Signa et al, 2022). A adenosina-deaminase participa do metabolismo das purinas catalisando irreversivelmente a deaminação da desoxiadenosina e adenosina em desoxinosina e

inosina, respectivamente. A atividade desta enzima ocorre por meio da ação das isoenzimas denominadas ADA-1 e ADA-2 (Kaljas et al, 2016).

Atualmente está claro que a aderência e a transmigração leucocitárias são determinadas basicamente pela ligação de moléculas de aderência complementares nas superfícies leucocitária e endotelial e que os mediadores químicos – quimioatratantes e certas citocinas – afetam esses processos modulando a expressão superficial ou avidéz dessas moléculas de aderência. Os receptores de aderência envolvidos pertencem a quatro famílias moleculares – as selectinas, as imunoglobulinas, as integrinas e as glicoproteínas semelhantes à mucina (Ivetic; Green; Hart, 2019; Haydinger et al, 2023; Etzioni, 2014).

As moléculas de adesão intercelular são proteínas de membrana que permitem a interação entre as células. Estas moléculas frequentemente atravessam a membrana e são ligadas ao citoesqueleto, de modo que possam ser utilizadas como meio de tração ou fixação em outras células ou matriz extracelular.

As células podem modular suas interações com outros tipos celulares, aumentando os números de moléculas de adesão na superfície ou alterando sua afinidade. O nível de expressão das adesinas pode ser alterado pelas células, que retêm estoques intracelulares muito grandes desta molécula em vesículas, e podem ser direcionadas à superfície celular poucos minutos após a ativação da célula (Roitt et al., 2018).

A família dos super genes das imunoglobulinas inclui as moléculas de adesão celular (CAM's) ICAM-1 (CAM-1 intercelular), ICAM-2, VCAM-1 (CAM-1 vascular) e MAdCAM1 (CAM-1 de adesão às mucosas). Todos os membros desta família são expressos ou induzíveis no endotélio vascular (Abbas et al, 2023).

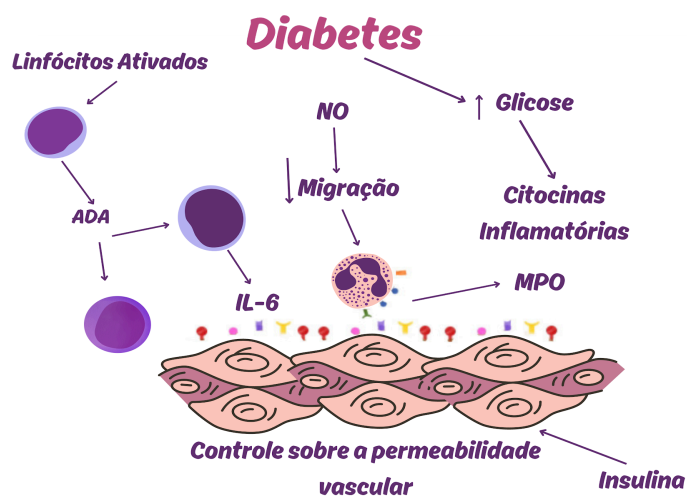
As integrinas constituem o principal grupo de moléculas de adesão, presentes em muitas células, inclusive os leucócitos. Cada membro desta grande família de moléculas consiste de dois peptídeos ligados não-covalentemente (α e β) e ambos são capazes de atravessar a membrana. Enquadram-se em três sub-famílias conforme as cadeias apresentadas: β 1, β 2 e β 3. De uma maneira ampla, as β 1-integrinas estão envolvidas na ligação das células à matriz extracelular, enquanto as β 2-integrinas estão envolvidas na adesão dos leucócitos ao endotélio ou a outras células imunes e as β 3-integrinas (citoadesinas) estão envolvidas nas interações das plaquetas e neutrófilos nos sítios inflamatórios ou nos locais em que há lesão vascular. No entanto, existem exceções, e cadeias β adicionais foram

descritas, sendo que cada cadeia β pode associar-se com uma dentre as diferentes cadeias α para originar diferentes moléculas de adesão. A capacidade das integrinas em se fixar aos seus ligantes depende de cátions divalentes, e sabe-se que concentrações elevadas de íons magnésio levam esta molécula a um estado de alta afinidade, enquanto que um aumento de íons cálcio produz uma redistribuição da integrina ou na superfície celular em placas de alta avidéz (Abbas, 2023).

Como mencionado anteriormente, dados clínicos demonstram que indivíduos vivendo com diabetes são mais propensos a infecções, a correlação entre susceptibilidade a infecções e controle nos níveis glicêmicos, mostra que a falta de controle, principalmente na cetoacidose, está associada à baixa resistência a infecções devido em parte à deficiência nas funções dos leucócitos (Berbudi et al, 2020; Dowey et al, 2021).

Estes pacientes apresentam altos índices de mortalidade e morbidade. Os papéis da insulina, dos níveis de glicose e do stress na migração, adesão e quantidade de leucócitos, são apresentados pela literatura com resultados divergentes, apresentando ou não como resultado, alterações qualitativas e quantitativas destas células. Parte desses processos podem ser exemplificados por um esquema na Figura 2:

Figura 2 – Esquema demonstrando os fatores que influenciam a migração de leucócitos no diabetes.



Fonte: elaborado pela autora, 2024.

Indivíduos vivendo com diabetes apresentam alterações nos leucócitos, na inflamação alterações na aderência do leucócito, defeitos na interação leucócito-endotélio e, portanto a mobilização e função dos leucócitos apresentam-se diminuída nestes indivíduos tornando-os mais susceptíveis às infecções. Estas complicações contribuem para a queda da qualidade de vida do paciente diabético (Dhananjayan et al, 2015).

A Leucocitose com neutrofilia é uma situação descrita em diabetes mellitus pela literatura, especialmente em seres humanos, visto que se encontram, geralmente, acompanhadas de processos infecciosos ou de doenças crônicas. Embora a resposta leucocitária seja variável, há evidências de que em situações nas quais a diabetes mellitus não se associa a outras doenças, a leucocitose neutrofílica é a regra em diabéticos, Nabi et al. (2005) demonstraram que a capacidade dos neutrófilos em polarizar e a eficiência fagocítica em animais diabéticos é inferior a de animais controle, o que acarreta em maior propensão a infecções e piora na resposta a inflamações.

Segundo Alba (2002), em estudos realizados através da quantificação de ácidos graxos nos neutrófilos de ratos tornados diabéticos, observa-se uma diminuição na quantidade de ácido araquidônico quando comparado aos controles, Ratos diabéticos apresentaram produção de prostaglandinas (PGE2) diminuída quando comparados aos controles, o que é compatível com o menor consumo de ácido araquidônico pelos neutrófilos circulantes na vigência da reação inflamatória pulmonar induzida por lipopolissacarídeos (LPS). A redução do ácido araquidônico livre em leucócitos ativados, nos ratos diabéticos, poderia comprometer a habilidade destas células, levando a um aumento da suscetibilidade e severidade das infecções no paciente diabético.

O tratamento dos animais diabéticos com insulina restaurou completamente a produção de PGE2, sugerindo que a presença do hormônio é essencial para a produção da prostaglandina por células inflamatórias quando estimuladas por LPS. Também observou que não houve aumento na produção/liberação de IL-1 e TNF- α ao instilar animais diabéticos com LPS, enquanto nos controles tal efeito foi observado. Kado e colaboradores observaram níveis elevados de IL-6 em 57 pacientes diabéticos comparados com 15 pacientes normoglicêmicos sugerindo uma maior prevalência de diabetes mellitus (Tonet, Nobrega, 2008)

Segundo estudos realizados em humanos por Marfella (2000), em casos de carência insulínica relativa; a hiperglicemia aguda é capaz de causar decréscimo da concentração de NO e elevação nos níveis plasmáticos de sICAM-1 (molécula de adesão celular-1 em forma solúvel no plasma) em indivíduos diabéticos ou não. Por outro lado, contrabalançando a hiperglicemia, a hiperinsulinemia é capaz de ativar a síntese endotelial de NO, levando a normalização dos níveis de ICAM-1 em sua forma solúvel, o que exerce efeito inibitório na expressão de adesinas moleculares.

O óxido nítrico é responsável pela diminuição da migração de neutrófilos, inibindo a sua firme adesão ao endotélio durante a fase de rolagem (Benjamin et al., 2002). Estudos demonstram que altos níveis de glicose e lipoproteínas de baixa densidade (LDL) nos vasos, ao lado de resistência insulínica, são capazes de causar aumento no estresse oxidativo, o que provoca injúria às células endoteliais e redução na síntese de NO, que é um importante vasodilatador. Como consequência, há elevação da pressão sanguínea e fibrinólise (Pouvreau et al, 2018; Rosenbaum; Ferreira, 2003).

Targher (2001) relata que a relação entre moléculas de adesão e insulina é na realidade um epifenômeno, relacionado ao índice de adiposidade causado pela resistência insulínica. Estudos demonstram que E-selectina e ICAM-1 relacionam-se significativamente ao índice de massa corporal, sendo aumentadas em indivíduos obesos.

A adiponectina parece exercer efeitos inibitórios na adesão de monócitos ao endotélio, inibindo a expressão de E-selectina e ICAM-1 por TNF- α , atuando como regulador endógeno da resposta a estímulos inflamatórios no endotélio (Rosenbaum; Ferreira, 2003; Ramakrishnan et al., 2023). Baixos níveis de adiponectina foram encontrados em pessoas que integram sinais da síndrome metabólica, como obesidade, DMNID e doenças cardiovasculares, levando ao quadro de inflamação subclínica crônica (Jialal et al, 2019). Além disso, o estado de hiperglicemia crônico provoca glicosilação estrutural de proteínas, gerando acúmulo de “Advanced glucation end-products” (AGE’s) e perda do potencial negativo da membrana basal glomerular, o que agrava a permeabilidade de macromoléculas ao plasma (Khalid; Petroianu; Adem, 2022).

Além destes estudos citados envolvendo mobilização de leucócitos e possíveis mecanismos envolvidos em modelos experimentais, recentemente tem sido demonstrado que altos níveis de glicose, induzem a alterações na expressão de

citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, produzidas pelos monócitos, causando alterações na adesão celular ao endotélio, que é um fator importante em doenças inflamatórias e cardiovasculares.

Ademais, altos níveis de glicose ativam monócitos a expressar fator de necrose tumoral sugerindo que a hiperglicemia cause modulação de citocinas inflamatórias (Shoer et al, 2023; Shanmugan et al, 2003).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

O presente estudo tem como objetivo analisar alterações na mobilização celular na resposta inflamatória em Diabetes Mellitus, baseado em dados encontrados na literatura.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar o papel da insulina nas ações dos leucócitos em pacientes vivendo com diabetes.
- Analisar estudos clínicos com resultados hematológicos, bioquímicos e imunológicos em pacientes vivendo com diabetes.
- Relatar possíveis medidas terapêuticas que minimizem as complicações causadas pelo estado inflamatório do diabetes.

3. METODOLOGIA

3.1 ANÁLISE E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Este trabalho é uma revisão narrativa, e consistiu na busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed e SciELO, entre os meses de agosto e novembro de 2024, utilizando os seguintes termos MeSH ou palavra chave para seleção: "Diabetes Mellitus", "Hyperglycemia", "Inflammation", "Oxidative Stress", "Leukocytes", "Neutrophils", "Monocytes", "Leukocyte Activation", "NETosis", "Cytokines", "Proinflammatory Cytokines", "Advanced Glycation End Products (AGEs)", "Reactive Oxygen Species", "Endothelial Dysfunction", "Diabetic Angiopathies" e "Atherosclerosis" tanto na língua portuguesa quanto na língua inglesa.

As combinações dos termos foram realizadas utilizando operadores booleanos, como AND e OR, para refinar a busca e garantir a inclusão de artigos que abordassem aspectos da inflamação e da mobilização de leucócitos em pacientes com diabetes. Foram considerados diversos estudos, com preferência a estudos publicados nos últimos 25 anos e que estivessem disponíveis em inglês, português ou espanhol.

Além disso, os artigos incluídos foram selecionados com base na relevância para os seguintes tópicos: ativação de leucócitos, papel dos neutrófilos e monócitos no diabetes, inflamação crônica, disfunção endotelial e complicações vasculares associadas.

A revisão narrativa é uma metodologia que no momento da busca pela literatura, não segue critérios explícitos e sistemáticos, ou seja, não é necessário abranger todas as fontes de informações disponíveis. Ademais, não utiliza estratégias de busca complexas e abrangentes. A seleção dos estudos e a interpretação das informações podem depender da subjetividade dos autores da revisão. Este tipo de revisão é apropriado para embasar teoricamente artigos, dissertações, teses e trabalhos de conclusão de curso (UNESP, 2015).

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Foram adotados critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos utilizados neste trabalho. Para a inclusão de artigos científicos foram considerados os seguintes critérios: estudos publicados nos últimos 25 anos e que estivessem disponíveis em inglês, português ou espanhol, relatos de casos completos publicados nos últimos cinco anos, no Brasil e no mundo, pacientes de qualquer idade, na língua portuguesa ou inglesa, no qual apresentasse os dados hematológicos, bioquímicos e urinários.

Para exclusão de artigos científicos, foram utilizados os seguintes critérios: artigos duplicados, estudos em animais, incompletos e relatos de caso incompletos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 O PAPEL DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA NO DIABETES

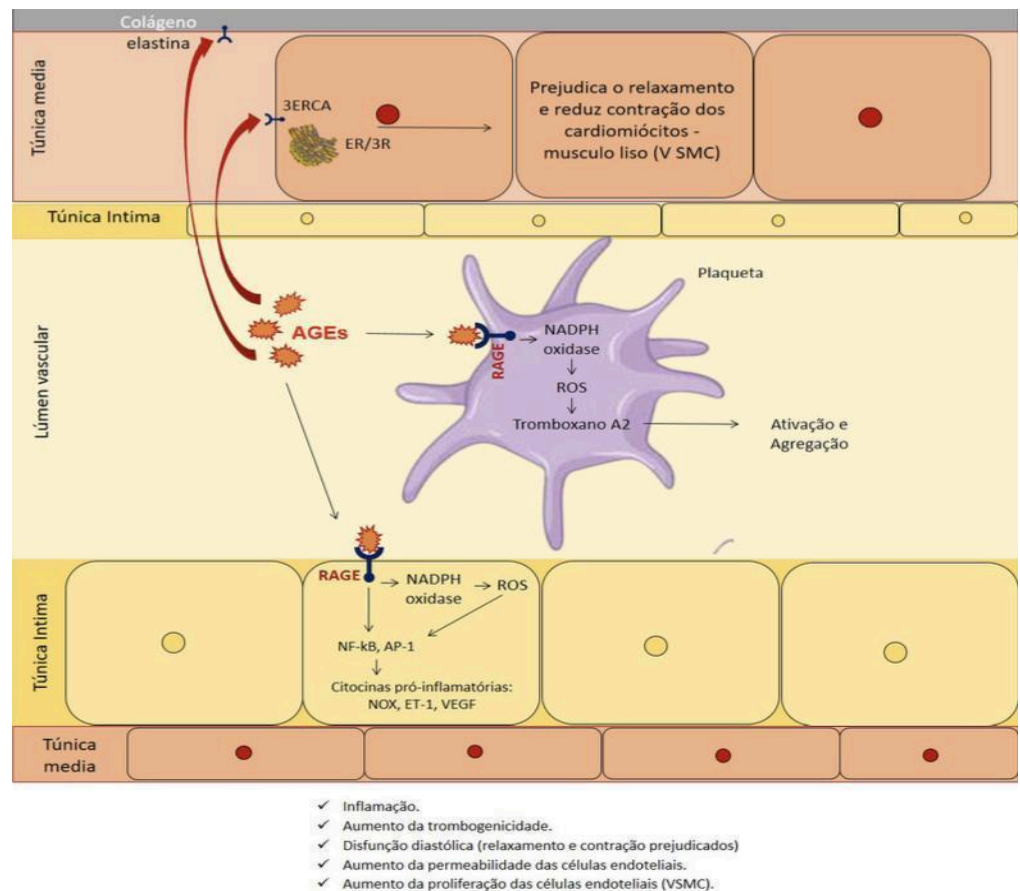
Estudos na literatura vem demonstrando que pacientes vivendo com diabetes apresentam níveis significativamente elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), em comparação com indivíduos saudáveis (Yamagishi; Matsui, 2018). Este aumento contribui para uma condição de inflamação crônica de baixo grau, característica do diabetes, e está associado com um maior risco de complicações, como infecções recorrentes, e aterosclerose. Além disso, essa inflamação crônica altera a homeostase dos leucócitos, afetando a sua função e mobilização (Tsalamandris et al., 2019).

Sabe-se que os altos níveis glicêmicos atuam como um estímulo pró-inflamatório, promovendo a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que desencadeiam a ativação de vias inflamatórias, como a do fator nuclear kappa B (NF- κ B). Este processo levará à liberação de citocinas que, por sua vez, mobilizam os leucócitos e intensificam a inflamação (Yuan, Ting et al., 2018)

Neste cenário, em longo prazo, a inflamação constante gera impacto negativo na função imunológica, prejudicando a resposta adaptativa e a inata, o que compromete ainda mais a saúde dos pacientes (Berbudi et al., 2019).

Segundo Fuhr e colaboradores (2022), a hiperglicemia crônica estimula receptores de produtos finais de glicação avançada (AGEs), aumentando a expressão de moléculas de adesão celular e facilitando a infiltração de leucócitos nos tecidos, e este fenômeno seria central para a patogênese de complicações como a nefropatia diabética (ND), conforme demonstrado na Figura 3.

Figura 3 – Efeitos da interação AGE-RAGE na parede arterial coronariana.



Fonte: Fuhr et al, 2022.

Além disso, a relação entre hipertensão sistêmica e ND é complexa, com evidências mostrando que a intensidade persistente acelera o dano renal, levando à perda da função glomerular e ao agravamento da proteinúria (Usman et al, 2021). A inflamação nas paredes vasculares, associada à glicose elevada e ao estresse oxidativo, contribui para a progressão da doença renal, enquanto a presença de comorbidades como hipertensão agrava ainda mais o quadro (Ibidem). A inflamação sistêmica também está fortemente associada ao desenvolvimento da neuropatia diabética, uma condição que pode resultar em danos irreversíveis nos nervos periféricos, afetando a qualidade de vida e aumentando a morbidade (Zhang et al., 2024).

No diabetes, as vias do fator nuclear kappa B (NF-κB) são ativadas devido à presença de AGEs e ao estresse oxidativo (Liu, et al 2023). O NF-κB é um regulador de extrema importância da resposta inflamatória, controlando a expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de

adesão que tem como principal função a mobilização de leucócitos para áreas de inflamação e, no contexto do diabetes, essa sinalização é ativada de forma crônica, levando a um recrutamento contínuo de leucócitos, especialmente monócitos e neutrófilos, para os tecidos-alvo (Meyerovich; Ortis; Cardozo, 2018).

Conforme descrito por Yuan et al. (2018), essa ativação persistente dos leucócitos contribui para a disfunção endotelial e para o desenvolvimento de aterosclerose em pacientes com diabetes, aumentando o risco de eventos cardiovasculares. Este processo é exacerbado pela ação de citocinas como TNF- α e IL-1 β , que não apenas aumentam a ativação dos leucócitos, mas também promovem a apoptose das células endoteliais, fragilizando ainda mais a integridade vascular (Ibidem).

Esses mediadores não só ampliam a resposta inflamatória local, mas também prejudicam a inflamação sistêmica, promovendo a resistência à insulina e ao dano tecidual, especialmente no fígado, e tecido adiposo (Zhang et al., 2024).

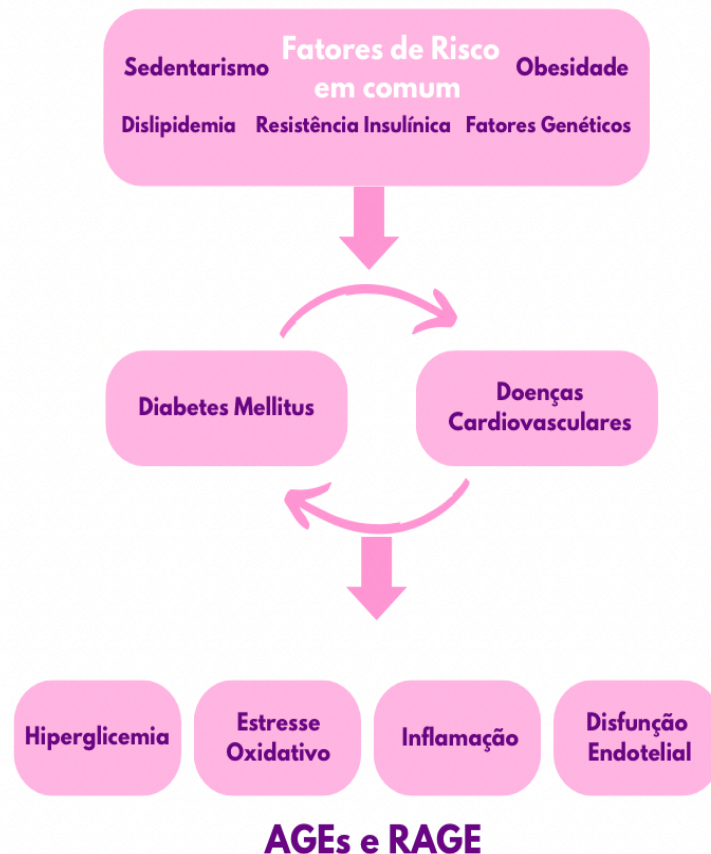
4.2 INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E DOENÇAS ASSOCIADAS

A inflamação sistêmica no diabetes está fortemente associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), o processo inflamatório, mediado por citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6, tem um papel crucial na patogênese dessas doenças (Zhang; Dhalla, 2024). No diabetes, a resistência à insulina e a hiperglicemia promovem um ambiente pró-inflamatório que favorece a formação de placas ateroscleróticas (Nedosugova et al, 2022). A ativação de leucócitos, como os monócitos, e sua migração para o endométrio arterial acelera a formação dessas placas, comprometendo a função endotelial (Ibidem).

A ativação de vias inflamatórias, como a do NF- κ B, também aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), exacerbando o estresse oxidativo e a disfunção endotelial (Tan et al, 2022). Em modelos experimentais, o controle da inflamação com drogas anti-inflamatórias tem mostrado resultados promissores para reduzir a progressão da aterosclerose em pacientes com diabetes (An et al, 2023).

Além disso, a dislipidemia associada ao diabetes tipo 2, com aumento dos níveis de lipídios aterogênicos, e a obesidade visceral, que contribui para a inflamação sistêmica, são fatores que tornam os diabéticos mais vulneráveis a doenças cardíacas, incluindo deficiências cardíacas e infarto do miocárdio (Ghani et al, 2017). A presença de hipertensão, comumente observada em diabéticos, também exacerba a resposta inflamatória e acelera o processo de aterosclerose, levando a um aumento significativo na morbidade e mortalidade cardiovascular (Ibidem).

Figura 4 – Relação entre DM e Doenças Cardiovasculares.



Fonte: adaptado de Petrie et al, 2022.

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação progressiva comum no diabetes, resultante de alterações vasculares e inflamações nos rins. A inflamação, especialmente no glomérulo renal, contribui para a perda da

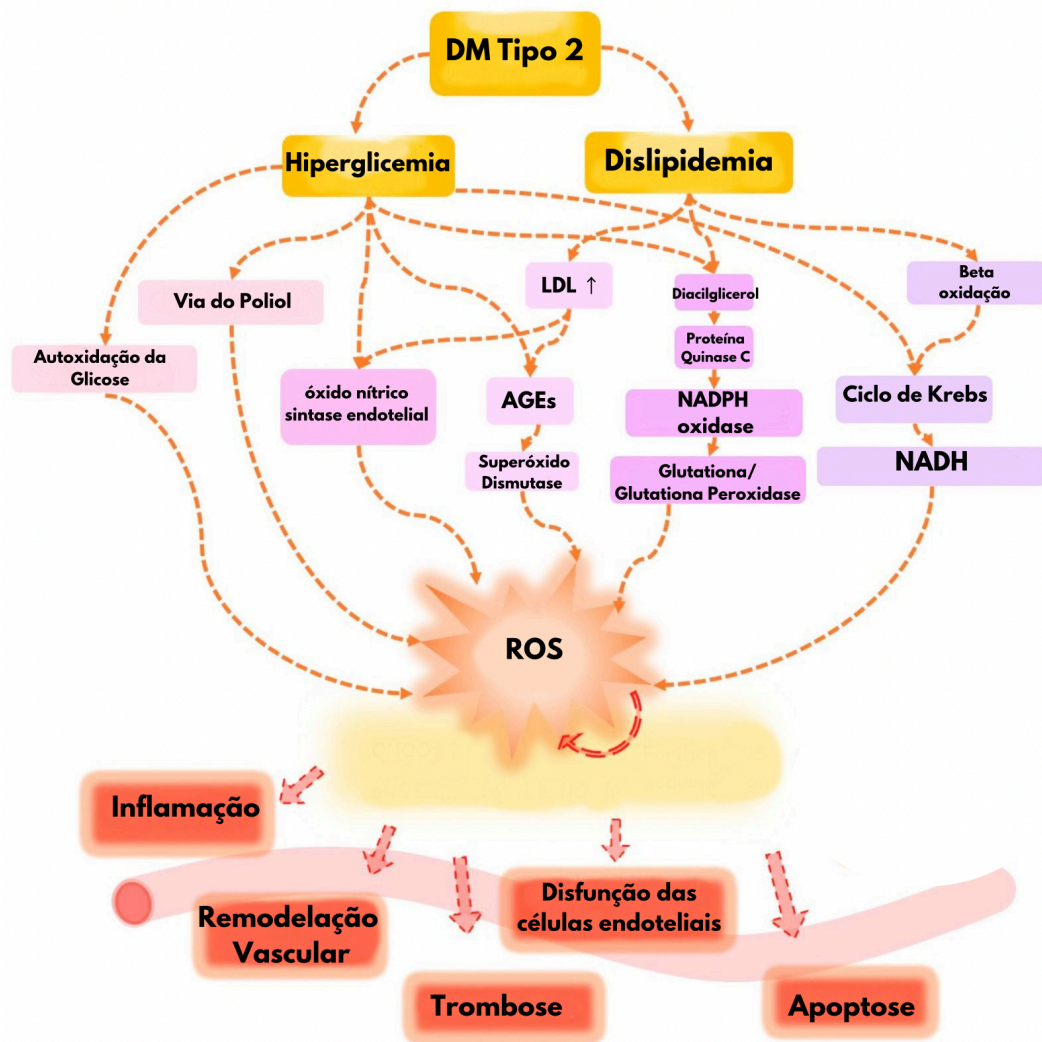
função renal e a progressão para a doença renal terminal (DRT) (Jin et al, 2023; Correa et al, 2020).

Estudos demonstraram que os macrófagos são células chave no agravamento da inflamação renal em pacientes com diabetes, contribuindo para a fibrose e a perda da função glomerular. Esses macrófagos infiltram-se no tecido renal e secretam uma variedade de citocinas inflamatórias que intensificam o dano (Yan et al, 2023; Lin et al, 2024). Além disso, o aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) nas células endoteliais e a ativação do inflamassoma NLRP3 nas células mesangiais estão fortemente associados ao agravamento da ND (Chatterjee; Tumarin; Prabhakar, 2024; Jin; Zhang, 2024)

A relação entre inflamação sistêmica e nefropatia diabética é ainda mais complexa com a presença de fatores de risco como hipertensão, dislipidemia e hiperglicemia descontrolada (Jung; Moon, 2021). O controle da glicemia, juntamente com terapias anti-inflamatórias, tem mostrado resultados positivos na redução da albuminúria e na proteção renal (Naaman, Bakris, 2023). Em modelos experimentais, o uso de inibidores de SGLT2 e antagonistas do receptor de IL-1 tem mostrado reduzir marcadores inflamatórios e melhorar a função renal (Machado et al, 2024).

A neuropatia diabética, que afeta os nervos periféricos, é uma das complicações mais devastadoras do diabetes e está diretamente relacionada à inflamação crônica (Lin et al, 2023). O aumento de glicose no sangue leva à formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que interagem com o receptor de AGE (RAGE) nas células nervosas, provocando uma cascata inflamatória (Bhattacharya et al, 2023). Esse processo resulta na liberação de citocinas inflamatórias e na infiltração de leucócitos nos nervos periféricos, contribuindo para a degeneração neuronal (Corrigan et al, 2016). Além disso, o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia aumenta a permeabilidade vascular e facilita a infiltração de leucócitos inflamatórios nos nervos (Immanuel; Yun, 2023).

Figura 5 – Esquema explicando mecanismos da inflamação crônica e outras comorbidades associadas ao DM.



Fonte: adaptado de Tan et al, 2022.

4.3 MOBILIZAÇÃO E ATIVAÇÃO DOS LEUCÓCITOS

Leucócitos, especialmente neutrófilos e monócitos, desempenham um papel central na resposta inflamatória do organismo e são ativados de forma crônica no diabetes, o que gera um ciclo contínuo de inflamação e dano endotelial (Yang et al, 2024). A ativação crônica desses leucócitos resulta em modificações funcionais significativas (Libby; Ridker; Attilio-Maseri, 2002).

Os neutrófilos são as células principais no sistema imunológico inato, normalmente ativadas em resposta a patógenos (Kraus; Gruber, 2021). No diabetes, entretanto, eles são frequentemente ativados devido à presença constante de moléculas pró-inflamatórias e ao ambiente hiperglicêmico (Carvalho, 2003).

A hiperglicemia induzida pelo diabetes leva ao aumento da liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS) pelos neutrófilos, contribuindo para o estresse oxidativo e o dano endotelial (Ibidem). Além disso, estudos mostram que esses neutrófilos liberam armadilhas extracelulares (NETs), estruturas formadas por DNA e proteínas antimicrobianas, que aumentam o risco de trombose e podem danificar o endotélio vascular (Bonaventura et al, 2020).

O processo de liberação de NETs é particularmente prejudicial, pois as armadilhas extracelulares, ao tentar capturar patógenos, acabam gerando um ambiente mais inflamado e pró-trombótico (Papayannopoulos et al., 2010). No diabetes, essas NETs também estão relacionadas a complicações vasculares e ao aumento da rigidez arterial, que são fatores de risco para doenças cardiovasculares (Ibidem).

Monócitos são recrutados para o local de inflamação e, ao migrar para os tecidos, se diferenciam em macrófagos (Carvalho, 2003). Em pacientes com diabetes, os monócitos ativados produzem níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , que exacerbam a inflamação local e promovem o recrutamento de mais células inflamatórias (Rendra et al., 2018; Janna et al., 2016).

Além disso, monócitos e macrófagos desempenham um papel importante na formação de placas ateroscleróticas, processo no qual eles englobam lipídios oxidados, formando as células espumosas que constituem essas placas (Liu et al, 2021).

Esse acúmulo de células espumosas e a consequente formação de placas causam o estreitamento e o endurecimento das artérias, processo que leva à aterosclerose (Yang et al, 2024). As placas formadas podem se romper e causar eventos graves, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, destacando a importância de entender o papel dos monócitos e macrófagos no diabetes (Libby; Ridker; Attilio-Maseri, 2002)

Outro mecanismo importante é a ativação do inflamassoma NLRP3, que tem sido implicado em diversas complicações diabéticas. Este inflamassoma desencadeia a liberação de IL-1 β , uma citocina inflamatória crítica, em resposta ao estresse celular induzido pela hiperglicemia. A ativação do NLRP3 foi observada em modelos de nefropatia diabética e em células endoteliais, onde a inflamação causada por esse complexo molecular

contribui para o agravamento da lesão vascular e da fibrose renal (Lu et al., 2022).

4.4 DISFUNÇÃO ENDOTELIAL NO DIABETES

A disfunção endotelial é uma das manifestações mais críticas da inflamação no diabetes e está fortemente associada às complicações macrovasculares e microvasculares (Yang et al, 2024). No endotélio, a produção de óxido nítrico (NO) é essencial para manter a vasodilatação e regular o fluxo sanguíneo (Carrasco et al, 2023). Contudo, a produção de NO é prejudicada no diabetes devido ao estresse oxidativo e à presença de citocinas inflamatórias, como TNF- α , que inibem a síntese de NO (Folli et al., 2011).

A redução de NO contribui para o aumento da pressão arterial, rigidez arterial e maior suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como aterosclerose (Baez et al, 2024; Araujo et al, 2023). A presença de leucócitos ativados, como neutrófilos e monócitos, amplifica esse processo, uma vez que essas células produzem enzimas como mieloperoxidase, que oxidam a LDL e promovem o desenvolvimento de placas ateroscleróticas (Linton et al, 2018).

4.5 ESTUDOS CLÍNICOS EM PACIENTES COM DIABETES

Utilizando como base um estudo de Carvalho (2003), pode-se notar comprovações experimentais dos assuntos discutidos previamente.

Este estudo dividiu os pacientes nos seguintes grupos, conforme os níveis de glicose e as alterações leucocitárias: GNLN: glicose normal e leucócitos normais; GNLA: glicose normal e leucócitos alterados; GALN: glicose alterada e leucócitos normais; GALA: glicose alterada e leucócitos alterados.

Os principais achados hematológicos incluem o grupo GALA, que apresentou uma hiperglicemia acentuada, com níveis superiores a 126 mg/dL, enquanto os grupos controle ficaram entre 60 e 110 mg/dL. Este grupo também apresentou leucocitose com neutrofilia e uma quantidade

considerável de pacientes apresentou um desvio à esquerda, indicando uma resposta inflamatória aguda.

Isso pode ser exemplificado nas Figuras 6, 7 e 8:

Figura 6 – Comparativo da contagem de leucócitos totais, absoluta (p/mm^3) no sangue.

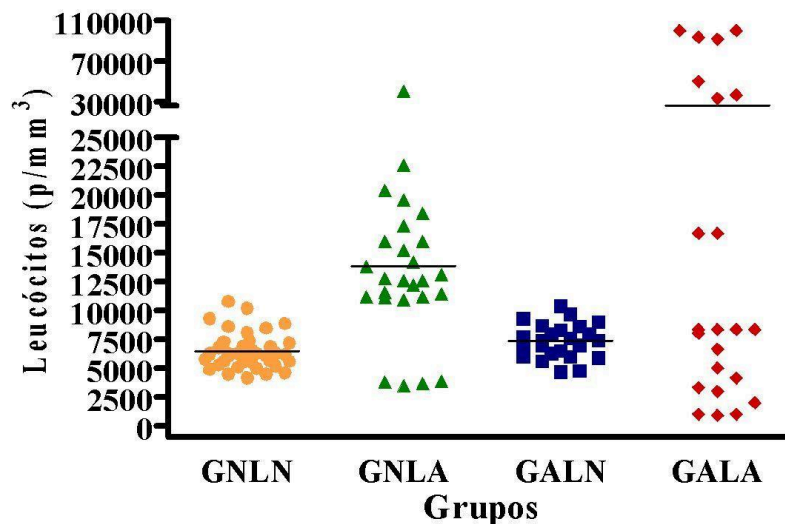


Figura 6: Avaliação da contagem de leucócitos totais (p/mm^3) no sangue. Diferença significativa entre os grupos segundo o teste de Múltipla Comparação de Newman-Keuls e ANOVA ($P<0.0001$).

Fonte: Adaptado de Carvalho, 2003.

Figura 7 – Comparativo da contagem de bastonetes, absoluta (p/mm^3) e relativa (%) no sangue.

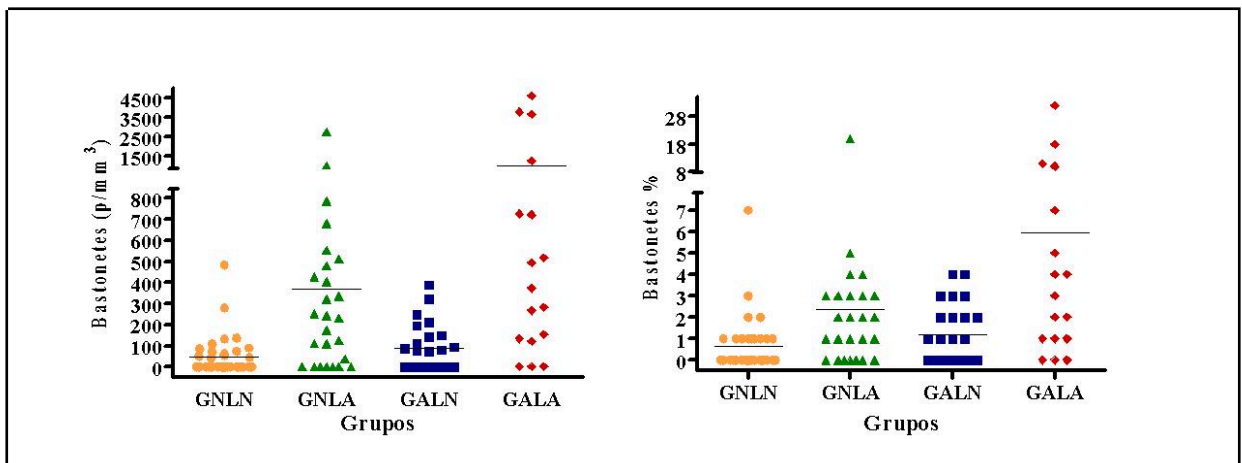


Figura 7: Avaliação da contagem absoluta (p/mm^3) e relativa (%) de neutrófilos bastonetes no sangue. Diferença significativa entre os grupos segundo o teste ANOVA ($P<0.0001$).

Fonte: Adaptado de Carvalho, 2003.

Figura 8 – Comparativo da contagem de segmentados, absoluta (p/mm^3) e relativa (%) no sangue.

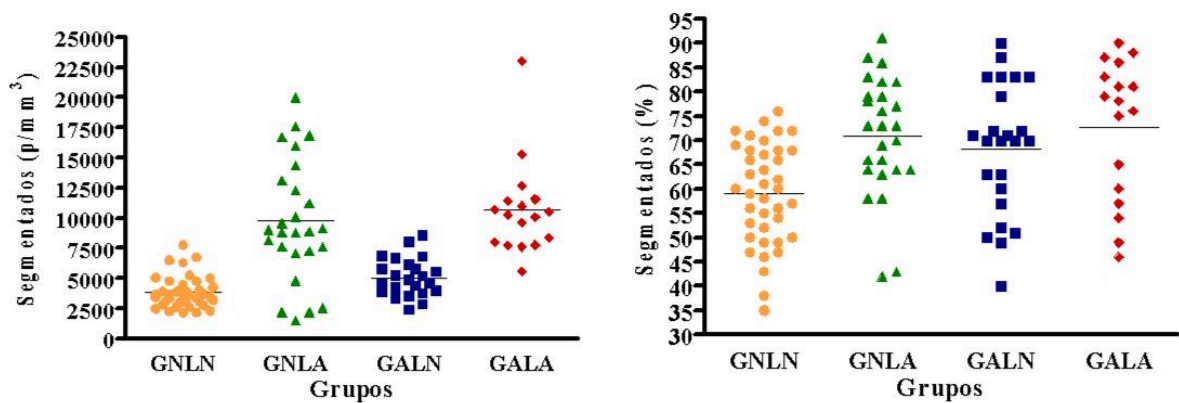


Figura 8: Avaliação da contagem absoluta (p/mm³) e relativa (%) de neutrófilos segmentados no sangue. Diferença significativa entre os grupos segundo o teste ANOVA ($P < 0.0001$).
Fonte: Adaptado de Carvalho, 2003.

Como já discutido, esta é uma resposta inflamatória comumente observada, refletindo o estado de inflamação crônica (Hu et al, 2023). Pacientes vivendo com diabetes frequentemente apresentam níveis elevados de neutrófilos e uma proporção aumentada da razão neutrófilo-linfócito (NLR), um indicador de risco inflamatório que está associado a um maior risco de complicações cardiovasculares (Zhang et al, 2023).

Segundo os achados de Carvalho (2003) é possível observar que não há diferença significativa na contagem de eosinófilos e linfócitos entre pacientes com diabetes e pacientes controle, conforme demonstrado na Figura 9, apesar de haver certa diminuição de linfócitos em pacientes do grupo GALA, eles se mantêm dentro dos níveis de referência utilizados na pesquisa.

Figura 9 – Comparativo da contagem de linfócitos, absoluta (p/mm³) e relativa (%) no sangue.

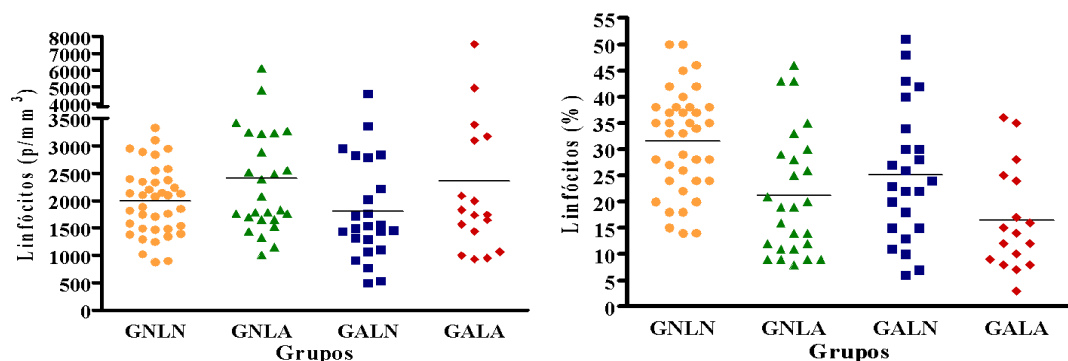


Figura 9: Avaliação da contagem de linfócitos, absoluta (p/mm³) e relativa (%) no sangue. Diferença insignificante entre os grupos segundo o teste ANOVA (P=0,1585).
Fonte: Adaptado de Carvalho, 2003.

Nas análises urinárias, observou-se níveis elevados de bacteriúria nos grupos hiperglicêmicos, especialmente em GALA, sugerindo uma maior propensão a infecções urinárias. Também foi notável a cilindrúria e a proteinúria, nos grupos hiperglicêmicos, sinais de danos renais associados à essa hiperglicemia crônica. Estes achados, conforme ilustrado na Tabela 1, corroboram que o diabetes, ao afetar a função renal, contribui para uma maior vulnerabilidade a infecções urinárias.

Tabela 1 – Avaliação da flora bacteriana urinária por exame parcial de urina.

Grupos	Flora Bacteriana (%)				Total
	Ausente	Discreta	Moderada	Intensa	
GNLN	51,3	17,9	15,4	15,4	48,7
GNLA	34,6	42,3	19,2	03,9	65,4
GALN	29,2	20,8	33,3	16,7	70,8
GALA	04,3	34,8	47,8	13,1	95,7

Total: corresponde a % somada de Discreta, Moderada e Intensa
Fonte: Adaptado de Carvalho, 2003.

Os achados demonstram também uma diminuição do número de leucócitos presentes na urina de pacientes com hiperglicemia, comparados aos grupos controle, como ilustrado na Figura 10. Isto indica que os leucócitos estão diminuídos no tecido, porém não há comprometimento de sua quantidade no sangue periférico, que apresentou resposta inflamatória aguda devido a leucocitose e neutrofilia instalada. Isto corrobora para a afirmação que não há a mobilização correta dos leucócitos nestes pacientes, que apresentam altos níveis glicêmicos, pois há evidência de infecção – pelo aumento na flora bacteriana – sem a presença aumentada de leucócitos.

Figura 10 – Leucócitos p/mL no exame total de urina.

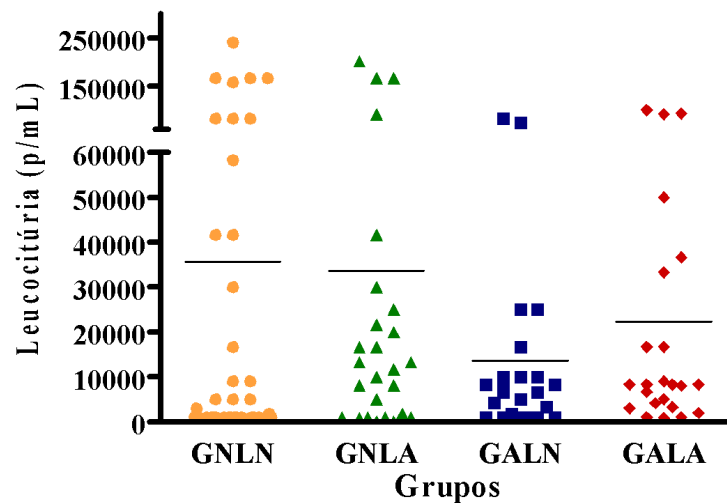


Figura 10: Avaliação dos níveis de leucócitos totais na urina (p/mL), realizada pelo exame parcial de urina. Diferença significativa entre os grupos GNLN e GALN, segundo o teste de Múltipla Comparação de Newman-Keuls.

Fonte: Adaptado de Carvalho, 2003.

Outro estudo realizado por Reddy e colaboradores (2024), mostrou que pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética apresentam níveis médios de IL-6 duas vezes maiores do que aqueles sem complicações renais. O estudo detalha como os níveis elevados de IL-6 em pacientes com diabetes tipo 2 e nefropatia diabética (ND) destacam o papel crítico dessa citocina no processo inflamatório. Os resultados indicam que pacientes com ND apresentaram níveis quase duas vezes maiores de IL-6 do que aqueles sem complicações renais, sugerindo um envolvimento direto na inflamação crônica que caracteriza a ND.

Na discussão, os autores explicam que a IL-6 não é apenas um marcador de inflamação, mas também influencia o agravamento da disfunção renal. Isso ocorre devido à ativação de mecanismos inflamatórios que contribuem para fibrose, estresse oxidativo e perda progressiva da função renal. Além disso, o estudo aponta para o potencial terapêutico de estratégias direcionadas à inibição de IL-6, o que pode ajudar a retardar a progressão da ND.

Os autores também discutem o impacto clínico dessas descobertas, destacando que a IL-6 pode servir como biomarcador para monitorar o avanço da doença e como alvo terapêutico em estratégias futuras para

minimizar as condições associadas ao quadro de inflamação crônica em pacientes vivendo com diabetes.

4.6 ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Intervenções terapêuticas direcionadas à modulação da inflamação representam um campo promissor para a gestão do diabetes e a redução de suas complicações. Terapias farmacológicas, como o uso de antagonistas de interleucinas, têm mostrado potencial na redução da inflamação crônica (Ridker et al., 2012; Hensen; Howard; Thuren, 2013). Por exemplo, bloqueadores de IL-1 e IL-6, como o canakinumabe, têm sido associados a uma melhora no perfil inflamatório e no controle glicêmico em pacientes com diabetes tipo 2, conforme relatado por Hensen, Howard e Thuren (2013).

Além das opções farmacológicas, intervenções não farmacológicas, como dieta e atividade física, também são eficazes na modulação da inflamação (Khalafi et al., 2023). A prática de exercícios físicos moderados, por exemplo, foi associada a uma redução nos níveis de TNF- α e IL-6, favorecendo uma resposta imune mais equilibrada e uma menor mobilização de leucócitos, dessa forma, uma abordagem combinada que inclua a modulação inflamatória pode ser benéfica para o controle do diabetes e a prevenção de complicações (Ibidem).

À medida que o conhecimento sobre a inflamação no diabetes se expande, novas abordagens terapêuticas estão sendo desenvolvidas para abordar a inflamação de maneira mais eficaz e direcionada. Imunoterapias específicas, como a terapia com células T reguladoras, estão sendo investigadas como potenciais moduladores de inflamação em pacientes com diabetes.

Essas células têm a capacidade de regular a resposta imune e reduzir a ativação de leucócitos, promovendo um ambiente menos inflamatório e prevenindo a progressão de complicações (Jackson, Davis, 2022). Além disso, o uso de células-tronco mesenquimais é uma área promissora, uma vez que essas células possuem propriedades imunomoduladoras e podem favorecer a regeneração de tecidos afetados pela inflamação crônica (Chen et al, 2021). Donath e Shoelson (2011) apontam que, embora essas terapias ainda estejam em fase experimental, elas representam um avanço significativo na busca por estratégias que abordem o

diabetes não apenas como uma condição metabólica, mas também como uma doença inflamatória crônica.

Uma meta-análise de Kataria e colaboradores (2019), agregando resultados de 2.921 pacientes em oito estudos clínicos, focou nos efeitos de diferentes antagonistas de IL-1 (anakinra, canakinumabe, LY2189102 e gevokizumabe) sobre a glicemia (HbA1c) e marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa (PCR).

Além de avaliar a redução média de HbA1c em comparação com o placebo, o estudo realizou uma meta-regressão para identificar biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento, como os níveis basais de PCR e peptídeo C.

Os resultados demonstraram que o bloqueio da IL-1 reduziu significativamente a HbA1c (em cerca de -0,32%) e diminuiu a quantidade de Proteína C Reativa, indicando uma melhora tanto no controle glicêmico quanto na inflamação sistêmica, sugerindo que a terapia anti-IL-1 pode beneficiar subgrupos específicos de pacientes com DM2, particularmente aqueles com inflamação mais pronunciada.

Este tipo de abordagem terapêutica otimizaria o tratamento do diabetes, reduzindo a inflamação crônica e conseqüentemente diminuindo a morbi-mortalidade causada pelas complicações do quadro.

O uso de antioxidantes, como a vitamina D e outros suplementos nutricionais, também tem sido explorado como forma de reduzir o estresse oxidativo e a inflamação associada ao diabetes (Vazques-Lorente et al., 2024).

A adoção de dietas ricas em ácidos graxos ômega-3 e antioxidantes, como frutas e vegetais frescos, juntamente com exercícios aeróbicos, pode reduzir os níveis de marcadores inflamatórios como PCR e IL-6 (Dinicolantonio; O'Keefe, 2018).

A atividade física regular tem mostrado melhorar a resposta insulínica, reduzir a resistência à insulina e atenuar a inflamação sistêmica, o que pode retardar a progressão das complicações diabéticas (Conwright et al, 2018).

5. CONCLUSÃO

O diabetes mellitus (DM) caracteriza-se por um estado inflamatório crônico de baixo grau que contribui de maneira significativa para o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares, como retinopatia, nefropatia e aterosclerose. Esse estado inflamatório persistente é sustentado por alterações na migração e ativação de leucócitos, especialmente neutrófilos, monócitos e macrófagos, que não apenas perpetuam o ciclo inflamatório, mas também agravam os danos teciduais. A ativação contínua dessas células leva à liberação de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (ROS), promovendo um ambiente oxidativo e inflamatório que acelera as disfunções endoteliais e a formação de placas ateroscleróticas.

Além disso, o fenômeno da formação de NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos), que ocorre como tentativa do organismo de conter agentes patogênicos, desempenha um papel paradoxal ao agravar a inflamação e aumentar os danos endoteliais. Esses mecanismos somam-se à disfunção leucocitária, posicionando a inflamação crônica como um dos elementos centrais para a progressão do DM e suas complicações associadas.

Nesse cenário, estratégias terapêuticas que integrem o controle glicêmico rigoroso com intervenções anti-inflamatórias mostram-se fundamentais para a interrupção desse ciclo inflamatório. O uso de medicamentos como bloqueadores de citocinas (por exemplo, IL-1 e IL-6) e antioxidantes pode complementar o tratamento metabólico, reduzindo a ativação leucocitária e os marcadores inflamatórios. Intervenções comportamentais, como dietas anti-inflamatórias e atividade física regular, também desempenham um papel crucial na modulação da inflamação e na melhoria do prognóstico dos pacientes, reforçando a necessidade de abordagens personalizadas que combinem estratégias farmacológicas e não farmacológicas.

Apesar do avanço no entendimento dos mecanismos inflamatórios no DM, ainda há uma evidente escassez de estudos clínicos robustos realizados em humanos que investiguem de forma aprofundada a relação entre a

mobilização de leucócitos e as complicações metabólicas e inflamatórias da doença. Nesse contexto, terapias emergentes, como imunoterapias baseadas em células T reguladoras e células-tronco mesenquimais, despontam como alternativas promissoras, devido às suas propriedades imunomoduladoras, com potencial para reduzir a inflamação crônica e promover a regeneração tecidual.

Dessa forma, a inflamação se destaca como um fator-chave no agravamento do diabetes mellitus, exigindo um manejo clínico integrado e inovador. Investir em novas abordagens terapêuticas, que considerem o controle da inflamação como elemento central, e em estudos clínicos que explorem intervenções direcionadas ao controle inflamatório, é essencial para melhorar os desfechos clínicos. Esses avanços podem transformar o tratamento do DM, reduzindo complicações e promovendo maior qualidade de vida aos pacientes, além de possibilitar uma redução significativa na morbi-mortalidade associada à doença.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, S. et al. **Alpha-ketoglutarate supplementation reduces inflammation and thrombosis in type 2 diabetes by suppressing leukocyte and platelet activation.** *Clinical and experimental immunology*, v. 214, n. 2, p. 197–208, 27 jul. 2023.
- ALBA, T C e CURI, R., SANNOMIYA, P. **Estudo da inflamação pulmonar aguda induzida por lipolissacarídeo de E. coli no diabetes mellitus experimental.** 2001, Anais.. São Paulo: Comissão de Cultura e Extensão Universitária do ICB/USP, 2001. . Acesso em: 24 maio 2024.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION; LIFESTYLE MANAGEMENT. **Diabetes Care**, [s. l.], v. 40, n. Supplement_1, p. S33–S43, 2016. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/40/Supplement_1/S33/36913/4-Lifestyle-Management. Acesso em: 27 nov. 2024.
- AN, Y.; XU, B.; WAN, S.; MA, X.; LONG, Y.; XU, Y.; JIANG, Z. **The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction.** *Cardiovascular Diabetology*, [s. l.], v. 22, n. 1, 2023. Disponível em: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-023-01965-7>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- BAGEPALLY, B. S.; CHAIKLEDKAEW, U.; GURAV, Y. K.; ANOTHASINTAWEE, T.; YOUNGKONG, S.; CHAIYAKUNAPRUK, N.; MCEVOY, M.; ATTIA, J.; THAKKINSTIAN, A. **Glucagon-like peptide 1 agonists for treatment of patients with type 2 diabetes who fail metformin monotherapy: systematic review and meta-analysis of economic evaluation studies.** *BMJ Open Diabetes Research & Care*, [s. l.], v. 8, n. 1, p. e001020, 2020. Disponível em: <https://drc.bmj.com/content/8/1/e001020>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- BHATTACHARYA, R.; ALAM, M. R.; KAMAL, M. A.; SEO, K. J.; SINGH, L. R. **AGE-RAGE axis culminates into multiple pathogenic processes: a central road to neurodegeneration.** *Frontiers in Molecular Neuroscience*, [s. l.], v. 16, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37266370/>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- BETTINI, M.; BETTINI, M. L. **Function, Failure, and the Future Potential of Tregs in Type 1 Diabetes.** *Diabetes*, [s. l.], v. 70, n. 6, p. 1211–1219, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8275894/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

- BERBUDI, A.; RAHMADIKA, N.; TJAHHADI, A. I.; RUSLAMI, R. **Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System**. *Current Diabetes Reviews*, [s. l.], v. 16, n. 5, p. 442–449, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7475801/>. Acesso em: 25 nov. 2024.
- BONAVENTURA, A. et al. **Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update**. *Cells*, v. 9, n. 1, p. 231–231, 17 jan. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/1/231>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- BOWKER, N. et al. **Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes**. *EBioMedicine*, v. 61, p. 103062–103062, 1 nov. 2020.
- BYUN, J. et al. **8-Nitro-2'-deoxyguanosine, a Specific Marker of Oxidation by Reactive Nitrogen Species, Is Generated by the Myeloperoxidase–Hydrogen Peroxide–Nitrite System of Activated Human Phagocytes**. *Biochemistry*, v. 38, n. 8, p. 2590–2600, 30 jan. 1999.
- CALTON, E. K.; KEANE, K. N.; NEWSHOLME, P.; SOARES, M. J. **The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies**. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 10, n. 11, p. e0141770–e0141770, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0141770>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- CARLES, M.; PITTET, J-F. **Leukocyte Chemotaxis and Migration**. *Anesthesiology*, v. 113, n. 3, p. 512–513, 1 set. 2010.
- CARVALHO, G. C. **MOBILIZAÇÃO DE LEUCÓCITOS: AVALIAÇÃO CLÍNICA EM DIABETES MELLITUS**. Monografia – Universidade do Vale do Itajaí, Itajaí, SC, p. 60. 2003.
- CARVALHO, P., T., C.. **Análise da cicatrização de lesões cutâneas através da espectrofotometria: estudo experimental em ratos diabéticos. 2001**. Dissertação (Mestrado em Bioengenharia) - Bioengenharia, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002. doi:10.11606/D.82.2002.tde-07012003-100025. Acesso em: 2024-05-24.
- CHEN, J. et al. **Mesenchymal Stromal Cell-Mediated Immune Regulation: A Promising Remedy in the Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus**. *Stem Cells*, v. 39, n. 7, p. 838–852, 2 mar. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/stmcls/article-abstract/39/7/838/6515276?login=false>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CHEN, Y.; RUDOLPH, L. K. **Granulocyte colony-stimulating factor acts on lymphoid-biased, short-term hematopoietic stem cells.** *Haematologica*, v. 106, n. 6, p. 1516–1518, 5 jun. 2020.

CHIAVAROLI, L.; et al. **Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** *BMJ*, [s. l.], p. n1651–n1651, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/374/bmj.n1651>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CORRIGAN, F.; MANDER, K. A.; LEONARD, A. V.; VINK, R. **Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation.** *Journal of Neuroinflammation*, [s. l.], v. 13, n. 1, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12974-016-0738-9>. Acesso em: 26 nov. 2024.

DEVARAJ, S. et al. **Increased Monocytic Activity and Biomarkers of Inflammation in Patients With Type 1 Diabetes.** *Diabetes*, v. 55, n. 3, p. 774–779, 1 mar. 2006. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/55/3/774/12650/Increased-Monocytic-Activity-and-Biomarkers-of>. Acesso em: 27 nov. 2024.

DHANANJAYAN, R. et al. **Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus.** *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, v. 31, n. 4, p. 372–379, 29 set. 2015.

CONWRIGHT, C. M.; et al. **Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial.** *Journal of Clinical Oncology*, [s. l.], v. 36, n. 9, p. 875–883, 2018. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5858524/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

DINICOLANTONIO, J. J.; O'KEEFE, J. H. **Importance of maintaining a low omega-6/omega-3 ratio for reducing inflammation.** *Open Heart*, [s. l.], v. 5, n. 2, p. e000946–e000946, 2018. Disponível em: <https://openheart.bmj.com/content/5/2/e000946>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CORREA J. D. et al. **Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy.** *Journal of Clinical Medicine*, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 458, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7074396/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

- DONATH, M. Y.; SHOELSON, S. E. **Type 2 diabetes as an inflammatory disease.** *Nature reviews. Immunology*, v. 11, n. 2, p. 98–107, 14 jan. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21233852/>>. Acesso em: 29 nov. 2024.
- DOWEY, R. et al. **A Bittersweet Response to Infection in Diabetes; Targeting Neutrophils to Modify Inflammation and Improve Host Immunity.** *Frontiers in immunology*, v. 12, 3 jun. 2021.
- ETZIONI, A. Leukocyte Adhesion Deficiency III - When Integrins Activation Fails. *Journal of clinical immunology*, v. 34, n. 8, p. 900–903, 20 set. 2014.
- FANG, X. et al. **Glycemic reduction alters white blood cell counts and inflammatory gene expression in diabetes.** *Journal of diabetes and its complications*, v. 32, n. 11, p. 1027–1034, 1 nov. 2018.
- FLINN, A. M.; GENNERY, A. R. **Adenosine deaminase deficiency: a review.** *Orphanet journal of rare diseases*, v. 13, n. 1, 24 abr. 2018.
- FORRESTER, J. V.; KUFFOVA, L.; DELIBEGOVIC, M. **The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy.** *Frontiers in immunology*, v. 11, 6 nov. 2020.
- FOLLI F. et al. **The Role of Oxidative Stress in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus Micro- and Macrovascular Complications: Avenues for a Mechanistic-Based Therapeutic Approach.** *Current Diabetes Reviews*, v. 7, n. 5, p. 313–324, 1 set. 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21838680/>>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- FUHR, J.; RAMOS, M.; PIOVESAN, F.; DE OLIVEIRA RENNER, L.; DE OLIVEIRA SIQUEIRA, L.; DE OLIVEIRA, L. **Relação dos produtos finais de glicação avançada na hipertensão de pacientes com diabetes: uma revisão sistemática.** [s. l.], 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbn/a/xwf43bn6XDfBHcGJd6mYsKR/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 26 nov. 2024.
- GUPTA-GANGULI M.; COX, K.; MEANS, B.; GERLING, I.; SOLOMON, S. S. **Does Therapy With Anti-TNF- α Improve Glucose Tolerance and Control in Patients With Type 2 Diabetes?** *Diabetes Care*, [s. l.], v. 34, n. 7, p. e121-121, 2011. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/34/7/e121/38670/Does-Therapy-With-Anti-TNF-Improve-Glucose>. Acesso em: 27 nov. 2024.
- GHANI, M. A.; DEFRONZO, R. A.; PRATO, S. D.; CHILTON, R.; SINGH, R.; RYDER, R. E. J. **Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New**

Era Arrived? *Diabetes Care*, [s. l.], v. 40, n. 7, p. 813–820, 2017. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/40/7/813/30081/Cardiovascular-Disease-and-Type-2-Diabetes-Has-the>. Acesso em: 26 nov. 2024.

GLENNON-ALTY, L. et al. **Neutrophils and redox stress in the pathogenesis of autoimmune disease**. *Free radical biology & medicine*, v. 125, p. 25–35, 1 set. 2018.

GUAN, H.; TIAN, J.; WANG, Y.; NIU, P.; ZHANG, Y.; ZHANG, Y.; FANG, X.; MIAO, R.; YIN, R.; TONG, X. **Advances in secondary prevention mechanisms of macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus patients: a comprehensive review**. *European journal of medical research*, [s. l.], v. 29, n. 1, 2024. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-024-01739-1>. Acesso em: 26 nov. 2024.

HARREITER, J; RODEN, M. **Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention** (Update 2019). *Wiener klinische Wochenschrift*, v. 131, n. S1, p. 6–15, 12 abr. 2019.

HAYDINGER, C. D. et al. **Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule**. *Biology*, v. 12, n. 5, p. 743–743, 19 maio 2023.

HENSEN, J.; HOWARD, C. P.; THUREN, T. Impact of interleukin-1 β antibody (canakinumab) on glycemic indicators in patients with type 2 diabetes mellitus: results of secondary endpoints from a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes & Metabolism**, v. 39, n. 6, p. 524-531, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24075453/>. Acesso em: 14 nov. 2024.

HOFFBRAND, A.; MOSS, P. **Hoffbrand's Essential Haematology**. 7th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. pp.20, 22-23 2016.

HOTAMISLIGIL, G. S. **Inflammation and metabolic disorders**. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 13 dez. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17167474/>. Acesso em: 29 nov. 2024.

HULL, C. M.; PEAKMAN, M.; TREE, T. I. M. **Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what's broken and how can we fix it?** *Diabetologia*, [s. l.], v. 60, n. 10, p. 1839–1850, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6448885/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

HURST, R. D.; LYALL, K. A.; ROBERTS, J. L.; WELLS, R. W. **Anthocyanins in exercise and health: the role of dietary anthocyanins in modulating**

exercise-induced inflammation and recovery. *Frontiers in Nutrition*, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32175326/>. Acesso em: 14 nov. 2024.

IVETIC, A.; GREEN, H, L, H.; HART, S. J. **L-selectin: A Major Regulator of Leukocyte Adhesion, Migration and Signaling.** *Frontiers in immunology*, v. 10, 14 maio 2019.

ISHWARLAL, J. et al. **Neutrophil and monocyte ratios to high-density lipoprotein-cholesterol and adiponectin as biomarkers of nascent metabolic syndrome.** *Hormone molecular biology and clinical investigation*, v. 41, n. 2, 13 mar. 2020.

JANNA et al. **Diabetes propels the risk for cardiovascular disease: sweet monocytes becoming aggressive?** *Cellular and Molecular Life Sciences*, v. 73, n. 24, p. 4675–4684, 28 jul. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27469259/>. Acesso em: 29 nov. 2024.

JANEWAY, C. A. J et al **Imunologia.** 8. ed. –. Porto Alegre. Ed. Artmed. 2014.

JIN, J.; ZHANG, M. **Exploring the role of NLRP3 inflammasome in diabetic nephropathy and the advancements in herbal therapeutics.** *Frontiers in Endocrinology*, [s. l.], v. 15, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1397301/full>. Acesso em: 26 nov. 2024.

JIN, Q.; LIU, T.; QIAO, Y.; LIU, D.; YANG, L.; MAO, H.; MA, F.; WANG, Y.; PENG, L.; ZHAN, Y. **Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: role of polyphenols.** *Frontiers in Immunology*, [s. l.], v. 14, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1185317/full>. Acesso em: 26 nov. 2024.

JUNG, S. W.; MOON, J.-Y. **The role of inflammation in diabetic kidney disease.** *The Korean Journal of Internal Medicine*, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 753–766, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8273831/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

KALJAS et al. **Human adenosine deaminases ADA1 and ADA2 bind to different subsets of immune cells.** *Cellular and molecular life sciences*, v. 74, n. 3, p. 555–570, 23 set. 2016.

KATARIA, Y.; ELLERVIK, C.; MANDRUP-POULSEN, T. **Treatment of type 2 diabetes by targeting interleukin-1: a meta-analysis of 2921 patients.** *Seminars*

in *Immunopathology*, v. 41, n. 4, p. 413–425, 25 abr. 2019. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-019-00743-6>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

KELLEY, N. et al. **The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 13, p. 3328–3328, 6 jul. 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/20/13/3328>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

KHALID, M.; PETROIANU, G.; ADEM, A. **Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives.** *Biomolecules*, v. 12, n. 4, p. 542–542, 4 abr. 2022.

KHALAFI, M. et al. **Influence of different modes of exercise training on inflammatory markers in older adults with and without chronic diseases: A systematic review and meta-analysis.** *Cytokine*, v. 169, p. 156303, set. 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37467710/>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

KRAJEWSKI, P. K.; ALEKSANDRA ZŁOTOWSKA; SZEPIETOWSKI, J. C. **The Therapeutic Potential of GLP-1 Receptor Agonists in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review of Anti-Inflammatory and Metabolic Effects.** *Journal of Clinical Medicine*, [s. l.], v. 13, n. 21, p. 6292–6292, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/21/6292>. Acesso em: 27 nov. 2024.

KRAUS, R. F.; GRUBER, M. A. **Neutrophils—From Bone Marrow to First-Line Defense of the Innate Immune System.** *Frontiers in Immunology*, v. 12, 23 dez. 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35003081/>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LARSEN, C. M. et al. **Interleukin-1 receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus.** *New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 15, p. 1517-1526, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17429083/>. Acesso em: 14 nov. 2024.

LIBBY, P.; RIDKER, P. M.; ATTILIO MASERI. **Inflammation and Atherosclerosis.** *Circulation*, v. 105, n. 9, p. 1135–1143, 5 mar. 2002. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11877368/>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

LIN, D.-W.; YANG, T.-M.; HO, C.; SHIH, Y.-H.; LIN, C.-L.; HSU, Y.-C. **Targeting Macrophages: Therapeutic Approaches in Diabetic Kidney Disease.**

International Journal of Molecular Sciences, [s. l.], v. 25, n. 8, p. 4350–4350, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/8/4350>. Acesso em: 26 nov. 2024.

LIN, Q.; LI, K.; CHEN, Y.; XIE, J.; WU, C.; CUI, C.; DENG, B. **Oxidative Stress in Diabetic Peripheral Neuropathy: Pathway and Mechanism-Based Treatment**. Molecular Neurobiology, [s. l.], v. 60, n. 8, p. 4574–4594, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37115404/>. Acesso em: 26 nov. 2024.

LING, B. et al. **Regulation of hematopoietic stem cells differentiation, self-renewal, and quiescence through the mTOR signaling pathway**. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 11, 9 maio 2023.

LINTON, M. F. et al. **The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LIU, C.; LI, C. **C-reactive protein and cardiovascular diseases: a synthesis of studies based on different designs**. European journal of preventive cardiology, v. 30, n. 15, p. 1593–1596, 20 abr. 2023.

LU, X. et al. **Emerging Role of LncRNA Regulation for NLRP3 Inflammasome in Diabetes Complications**. Frontiers in Cell and Developmental Biology, v. 9, 12 jan. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.792401/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LIU, X. et al. **Macrophage NFATc3 prevents foam cell formation and atherosclerosis: evidence and mechanisms**. European Heart Journal, v. 42, n. 47, p. 4847–4861, 8 set. 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/47/4847/6376004?login=false>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LIU, J. et al. **Role of advanced glycation end products in diabetic vascular injury: molecular mechanisms and therapeutic perspectives**. European journal of medical research, v. 28, n. 1, 2 dez. 2023. Disponível em: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-023-01431-w>. Acesso em: 29 nov. 2024.

LU, X.; TAN, Q.; MA, J.; ZHANG, J.; YU, P. **Emerging Role of LncRNA Regulation for NLRP3 Inflammasome in Diabetes Complications**. Frontiers in Cell and Developmental Biology, [s. l.], v. 9, 2022. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.792401/full>. Acesso em: 25 nov. 2024.

MACHADO JÚNIOR, B.; LASS, A.; PILGER, B.; FORNAZARI, R.; PROENÇA DE MORAES, T.; PINHO, R.; MACHADO, B. **Inibidores de SGLT2 e inflamassoma NLRP3: alvo potencial na doença renal do diabetes SGLT2 inhibitors and NLRP3 inflammasome: potential target in diabetic kidney disease.** [s. l.], Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/jbn/a/Qqn7jYRv8tsbNjMBxHZdRk/?format=pdf&lang=pt>.

Acesso em: 26 nov. 2024.

MALECH, H. L.; DELEO, F. R.; QUINN, M. T. **The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview.** *Methods in molecular biology*, p. 3–10, 15 nov. 2019.

MALIN, Steven K. **Understanding the Benefit of Combining GLP-1 Agonists With Exercise: Time Will Tell.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 109, n. 2, p. e860–e861, 26 jul. 2023. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/109/2/e860/7231201?redirectedFrom=fulltext&login=false>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MANISCALCO, M. et al. **Exhaled Nitric Oxide as Biomarker of Type 2 Diseases.** *Cells*, v. 12, n. 21, p. 2518–2518, 25 out. 2023.

MEDZHITOV, R. **Origin and physiological roles of inflammation.** *Nature*, v. 454, n. 7203, p. 428–435, 1 jul. 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650913/>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

MEYEROVICH, K.; ORTIS, F.; CARDOZO, A. K. **The non-canonical NF- κ B pathway and its contribution to β -cell failure in diabetes.** *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 61, n. 2, p. F1–F6, 4 maio 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728424/>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

NAAMAN, S. C.; BAKRIS, G. L. **Diabetic Nephropathy: Update on Pillars of Therapy Slowing Progression.** *Diabetes Care*, [s. l.], v. 46, n. 9, p. 1574–1586, 2023. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/care/article/46/9/1574/153530/Diabetic-Nephropathy-Update-on-Pillars-of-Therapy>. Acesso em: 26 nov. 2024.

NACHAWI N.; RAO, P. P.; MAKIN, V. **The role of GLP-1 receptor agonists in managing type 2 diabetes.** *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, [s. l.], v. 89, n. 8,

p. 457–464, 2022. Disponível em: <https://www.ccjm.org/content/89/8/457>. Acesso em: 27 nov. 2024.

NAUSEEF, W. M. **Myeloperoxidase in human neutrophil host defence**. Cellular microbiology, v. 16, n. 8, p. 1146–1155, 19 jun. 2014.

NEDOSUGOVA, L. V.; MARKINA, Y. V.; BOCHKAREVA, L. A.; KUZINA, I. A.; PETUNINA, N. A.; YUDINA, I. Y.; KIRICHENKO, T. V. **Inflammatory Mechanisms of Diabetes and Its Vascular Complications**. Biomedicines, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 1168–1168, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625904/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

OLECHNOWICZ, J.; A. TINKOV; A. SKALNY; SULIBURSKA, J. **Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism**. The Journal of Physiological Sciences, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 19–31, 2017. Disponível em: <https://jps.biomedcentral.com/articles/10.1007/s12576-017-0571-7>. Acesso em: 27 nov. 2024.

ORAL, O. **Nitric oxide and its role in exercise physiology**. J Sports Med Phys Fitness 61:1208-11. DOI: 10.23736/S0022-4707.21.11640-8

PAHWA, R.; MODI, P.; JIALAL, I. Myeloperoxidase Deficiency. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470278/>. Acesso em: 24 maio. 2024.

PAPAYANNOPOULOS; METZLER, K. D.; HAKKIM, A.; ZYCHLINSKY, A. **Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps**. The Journal of Cell Biology, [s. l.], v. 191, n. 3, p. 677–691, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974816/>. Acesso em: 25 nov. 2024.

PEREIRA, A., M.; SANNOMIYA, P.; LEME, J. G. **Inhibition of Leukocyte Chemotaxis by Factor in Alloxan-Induced Diabetic Rat Plasma**. Diabetes, v. 36, n. 11, p. 1307–1314, 1 nov. 1987.

PETRI, B.; SANZ, M.-J. **Neutrophil chemotaxis**. Cell & tissue research/Cell and tissue research, v. 371, n. 3, p. 425–436, 19 jan. 2018.

PEZHMAN, L.; TAHRANI, A; CHIMEN, M. **Dysregulation of Leukocyte Trafficking in Type 2 Diabetes: Mechanisms and Potential Therapeutic Avenues**. Frontiers in cell and developmental biology, v. 9, 22 fev. 2021.

POUVREAU, C. et al. **Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension**. Journal of inflammation research, v. Volume 11, p. 61–68, 1 fev. 2018.

RATTER-RIECK, J. M. et al. **Leukocyte Counts and T-Cell Frequencies Differ Between Novel Subgroups of Diabetes and Are Associated With Metabolic Parameters and Biomarkers of Inflammation.** *Diabetes*, v. 70, n. 11, p. 2652–2662, 30 ago. 2021.

RAMAKRISHNAN, N. et al. **Biochemistry, Adiponectin.** Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537041/>>. Acesso em: 24 maio. 2024.

RAMASAMY, R., Yan, S. F., & Schmidt, A. M. (2005). "COLEMAN, W. **The Role of Glycation in Human Health: Mechanisms, Implications, and Interventions - Whole Health Associates.** Disponível em: <<https://wholehealthassoc.com/the-role-of-glycation-in-human-health-mechanisms-implications-and-interventions/>>. Acesso em: 15 nov. 2024.

RENDRA, E. et al. **Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes.** *Immunobiology*, v. 224, n. 2, p. 242–253, 1 mar. 2019.

REDDY, V. K. K. et al. **Investigating Interleukin-6 Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With and Without Diabetic Nephropathy.** *Cureus*, 16 ago. 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11402502/#sec3>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

RIDKER, P. M. et al. **Effects of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial.** *Circulation**, v. 126, n. 23, p. 2739-2748, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23129601/> . Acesso em: 14 nov. 2024.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia.** 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

ROJAS, L. B. A.; GOMES, M. B. **Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes.** *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 5, n. 1, 15 fev. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415113/>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

RENDRA, E. et al. **Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes.** *Immunobiology*, v. 224, n. 2, p. 242–253, 1 dez. 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739804/>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

SBD – Sociedade Brasileira de Diabetes. **Tratamento e Acompanhamento do Diabetes Mellitus – Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2023.

SEGAL, A. W. **How Neutrophils kill microbes**. Annual review of immunology, v. 23, n. 1, p. 197–223, 1 abr. 2005.

SIGNA, S. et al. **Adenosine Deaminase 2 Deficiency (DADA2): A Crosstalk Between Innate and Adaptive Immunity**. Frontiers in immunology, v. 13, 11 jul. 2022.

SILVA, A. D. et al. **Estado nutricional, fatores de risco e comorbidades em adultos portadores de diabetes mellitus tipo 2**. HU Revista, v. 46, p. 1–9, 18 maio 2020. Disponível em: <<https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/28790>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

SHARMA, V. K.; SINGH, T., G.. **Chronic Stress and Diabetes Mellitus: Interwoven Pathologies**. Current diabetes reviews, v. 16, n. 6, p. 546–556, 14 jun. 2020.

SIEWKO, K et al. Interleukin-6 and Interleukin-15 as Possible Biomarkers of the Risk of Autoimmune Diabetes Development. BioMed research international, v. 2019, p. 1–7, 20 out. 2019.

SANDSDAL, Rasmus M. et al. **Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial**. Cardiovascular Diabetology, v. 22, n. 1, 25 fev. 2023. Disponível em: <<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-023-01765-z>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

TAN, Y.; CHEONG, M. S.; CHEANG, W. S. **Roles of Reactive Oxygen Species in Vascular Complications of Diabetes: Therapeutic Properties of Medicinal Plants and Food**. Oxygen, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 246–268, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2673-9801/2/3/18>. Acesso em: 26 nov. 2024.

TECCHIO, C.; MICHELETTI, A.; CASSATELLA, M., A. **Neutrophil-Derived Cytokines: Facts Beyond Expression**. Frontiers in immunology, v. 5, 21 out. 2014.

TIDBALL, J. G.; WEHLING-HENRICKS, M. **Nitric oxide synthase deficiency and the pathophysiology of muscular dystrophy**. Journal of physiology, v. 592, n. 21, p. 4627–4638, 9 out. 2014.

TSALAMANDRIS et al. **The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives.** *European Cardiology Review*, v. 14, n. 1, p. 50–59, 30 abr. 2019. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6523054/>>. Acesso em: 25 nov. 2024.

UNESP; **TIPOS DE REVISÃO DE LITERATURA.** [S.l.: s.n.], 2015. Disponível em: <<https://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-evisao-de-literatura.pdf>>.

URIBE-QUEROL, E.; ROSALES, C. **Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process.** *Frontiers in immunology*, v. 11, 2 jun. 2020.

USMAN, M. S.; KHAN, M. S.; BUTLER, J. **The Interplay Between Diabetes, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease.** *ADA Clinical Compendia*, [s. l.], v. 2021, n. 1, p. 13–18, 2021. Disponível em: <https://diabetesjournals.org/compendia/article/2021/1/13/144946/The-Interplay-Between-Diabetes-Cardiovascular>. Acesso em: 25 nov. 2024.

VÁZQUEZ-LORENTE H.; HERRERA-QUINTANA, L.; JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, L.; FERNÁNDEZ-PEREA, B.; PLAZA-DIAZ, J. **Antioxidant Functions of Vitamin D and CYP11A1-Derived Vitamin D, Tachysterol, and Lumisterol Metabolites: Mechanisms, Clinical Implications, and Future Directions.** *Antioxidants*, [s. l.], v. 13, n. 8, p. 996–996, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/8/996>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WILLIAMS, N. S. et al. **Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study.** *BMJ*, p. e078242–e078242, 25 abr. 2024. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-078242>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Noncommunicable Disease Surveillance. Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications. Geneva, 1999.

WOTHERSPOON, F.; BROWNE, D.L.; MEEKING, D.R.; ALLARD, S.E.; MUNDAY, L.J.; SHAM, K.M.; CUMMINGS, M.H.. **The contribution of nitric oxide and vasodilatory prostanoids to bradykinin-mediated vasodilation in tpe 1 diabetes.** *Diabetic Medicine*, v. 22, p. 697-702, 2005.

YAN, J.; LI, X.; LIU, N.; HE, J. C.; ZHONG, Y. **Relationship between Macrophages and Tissue Microenvironments in Diabetic Kidneys.** *Biomedicines*, [s. l.], v. 11,

n. 7, p. 1889–1889, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/7/1889>. Acesso em: 26 nov. 2024.

YANG, D.-R. et al. **Endothelial dysfunction in vascular complications of diabetes: a comprehensive review of mechanisms and implications**. *Frontiers in Endocrinology*, v. 15, 5 abr. 2024. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1359255/full>>. Acesso em: 27 nov. 2024.

YAMAGISHI, S.; MATSUI, T. **Role of Hyperglycemia-Induced Advanced Glycation End Product (AGE) Accumulation in Atherosclerosis**. *Annals of Vascular Diseases*, v. 11, n. 3, p. 253–258, 21 ago. 2018. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6200622/>>. Acesso em: 29 nov. 2024.

YARIBEYGI, H. et al. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of cellular physiology*, v. 234, n. 6, p. 8152–8161, 14 out. 2018.

YUAN et al. **New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis**. *Redox Biology*, v. 20, p. 247–260, 20 out. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231718307377>>. Acesso em: 25 nov. 2024.

ZHANG, H.; DHALLA, N. S. **The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease**. *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], v. 25, n. 2, p. 1082–1082, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/2/1082>. Acesso em: 26 nov. 2024.

ZHANG, X.; ZHANG, J.; REN, Y.; SUN, R.; ZHAI, X. **Unveiling the pathogenesis and therapeutic approaches for diabetic nephropathy: insights from panvascular diseases**. *Frontiers in Endocrinology*, [s. l.], v. 15, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1368481/full>. Acesso em: 25 nov. 24.