

NÍVEIS DE CITOCINAS E PARÂMETROS DE RESPOSTA TERAPÊUTICA DO DIABETES *MELLITUS* EM IDOSOS

ADENILDA CRISTINA HONÓRIO FRANÇA¹
CLAUDIA PEREIRA SOARES SANCHEZ LACERDA²
WENDELL SANCHEZ LACERDA³

RESUMO

Nos indivíduos com Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), como resultado do estresse oxidativo provocado pela manutenção da hiperglicemia, ocorre aumento da produção de citocinas que modulam diversos fenômenos da atividade celular repercutindo na resposta imunológica do indivíduo e em complicações cardiovasculares. Assim, o objetivo deste trabalho foi relacionar os valores glicêmicos com os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias presentes no soro de pacientes idosos com DM. Foram coletadas amostras de soro de 32 indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) entre ≥ 25 Kg/m² e 39 Kg/m², entre 60 a 90 anos e com diagnóstico prévio de DM2 (16) e sem DM2 (16) (ND). Foram avaliadas no soro as concentrações das citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF), pelo método de citometria de fluxo, bem como os níveis de Superóxido Dismutase (SOD). Também foram mensurados nos pacientes do grupo controle e estudo marcadores bioquímicos como fatores de risco cárdio-cérebrovasculares, dentre eles: PCR-us, perfil lipídico, bem como elementos de monitoramento da hiperglicemia como a hemoglobina glicosilada. Na comparação entre grupos de diabéticos e não diabéticos, os primeiros em uso exclusivo de hipoglicemiantes e cumprimento das metas glicêmicas, e com apenas sobrepeso, observa-se aumento na expressão de IL-10, associado a inibição na expressão de IL-6, IL-1 β e TNF, revelando um desempenho metabólico-imunológico satisfatório, a despeito da senescência que acomete os grupos do estudo. Estes dados sugerem que o controle glicêmico promove a expressão de IL-10 que exerce papel fundamental na inibição da expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF, podendo ser esse mecanismo uma importante estratégia terapêutica em pacientes com hiperglicemia persistente.

PALAVRAS-CHAVE: perfil glicêmico – SOD - citocinas – idosos.

ABSTRACT

In individuals with Diabetes Mellitus type 2 (DM2), as a result of oxidative stress caused by the maintenance of Hyperglycemia is increased production of cytokines that modulate various phenomena of cellular activity reverberating in the response individual's immune and cardiovascular complications. Thus, the objective of this study was to relate the glycemic values with the pro-and anti-inflammatory cytokines levels present in the serum of elderly patients with DM. Serum samples were collected from 32 individuals with body mass index (BMI) ≥ 25 Kg/m² and 39 Kg/m², between 60 to 90 years and with previous diagnosis of DM2 (16) and without DM2 (16) (ND). Were evaluated in the serum concentrations of cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 and TNF), by the method of flow cytometry as well as levels of superoxide Dismutase (SOD). Have also been measured in patients of the control group and the study biochemical markers like cardio-cérebrovasculares risk factors, among them: PCR-us, lipid profile, as well as monitoring elements of hyperglycemia such as glycated haemoglobin. On comparison between diabetics and non-diabetics, the first under exclusive use of hypoglycemic drugs and compliance with the glucose goals, and with just overweight, an increase in the expression of IL-10, associated with the inhibition on the expression of IL-6, IL-1 β and TNF, revealing a metabolic-immune performance satisfactory, in spite of the senescence that affects the study groups. These data suggest that the glycemic control promotes the expression of IL-10 which has key role in inhibiting the expression of pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and TNF, this mechanism may be an important therapeutic strategy in patients with persistent hyperglycemia.

KEYWORDS: Glycemic profile-SOD-cytokines-elderly.

1 Pós-doutora pela Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho. Professora Titular e Orientadora do programa de pós-graduação em Ciências de Materiais, e vice coordenadora do programa de pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas da Universidade Federal de Mato Grosso. Orientadora do Programa de Pós-Graduação de Imunologia e Parasitologia (PGPI) da UFMT – CUA – Barra do Garças/MT – Brasil. Contato: adenida@ufmt.br.

2 Docente Nutricionista do Centro Universitário do Vale do Araguaia – UNIVAR, Barra do Garças/MT - Brasil. Mestre em Imunologia e Parasitologia pela UFMT/CUA. Contato: claudiaslacerda@hotmail.com.

3 Docente Médico Especialista em Clínica Médica do Centro Universitário do Vale do Araguaia – UNIVAR, Barra do Garças/MT. Mestre em Imunologia e Parasitologia pela UFMT/CUA. Contato: wendelllacerda@uol.com.br.

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes Mellitus (DM) é conceituado como um grupo heterogêneo de alterações metabólicas que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambas (ADA, 2022).

A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD - 2022), seguindo os conceitos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Associação Americana de Diabetes (ADA), classificam o DM em diferentes classes clínicas: o DM tipo 1 (DM1), caracterizado pela destruição de células beta do pâncreas, DM gestacional (DMG), qualquer intolerância à glicose, de magnitude variável, com início ou diagnóstico durante a gestação. e o DM tipo 2 (DM2).

Em 2017, o ADA, apresentou a classificação de diabetes baseada na etiologia, decorrentes de fatores causais dos principais tipos, como os biológico, genéticos e ambientais

O DM2 corresponde cerca de 90% dos casos. Possui características heterogêneas, evidenciadas por distúrbios da ação e secreção da insulina, com predomínio de alguns componentes. A base fisiopatológica do DM2 é a resistência à insulina, que associada à hiperglicemia e à obesidade constituem os principais critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica (SBD 2022).

Independentemente do tipo, diabete ou hiperglicemia, a deficiência na produção ou ação

da insulina, leva a alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, com impacto significativo na vida para os portadores da doença (FRANÇA et al, 2014).

O Diabetes Mellitus tipo 2 possui na sua etiologia uma interação de fatores genéticos e ambientais, destacando que neste último estão envolvidos o sedentarismo, o envelhecimento e as dietas ricas em gorduras, cabendo ressaltar que alguns desses indivíduos podem necessitar de terapia com insulina para o controle glicêmico apropriado (FALCONER et al, 2014).

Para a classificação de Diabetes Mellitus se utiliza a glicemia de jejum de ≥ 126 mg/dl (SBD 2022), porém a Federação Internacional de Diabetes recomenda o ponto de corte para 100 mg/dl como uma glicemia de jejum alterada e na hipótese de ser aplicado teste de tolerância oral à glicose com 75g (dextrose), a medida de glicemia de 2 horas deve estar com valores ≥ 200 mg/dl. Vale ressaltar, que nas recomendações da Diretriz SBD 2022, a frequência do DM tem assumido proporções epidêmicas na maioria dos países (grau A), as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares são as principais causas de óbitos em indivíduos com diabetes (grau B) e o bom controle metabólico do diabetes previne o surgimento (ou retarda a progressão) de suas complicações crônicas, principalmente as microangiopáticas (grau B).

Assim, quando diagnosticado o tratamento e o adequado controle glicêmico, o

Diabetes Mellitus apresenta um comportamento menos agressivo ao sistema cardiovascular com redução em lesão endotelial o que impacta em menores complicações cardiovasculares. Em pacientes idosos que tem como premissa no seu tratamento a preservação de sua autonomia para as atividades de vida diária (AVD), o adequado controle glicêmico se torna extremamente relevante (FREITAS et. al, 2002).

Considerando que o incremento da prevalência do diabetes na população idosa, a despeito da conclusão sobre o aumento da incidência do DM nos grupos etários mais jovens na maior parte dos países em desenvolvimento (grau B), o desfecho com a ocorrência de eventos cardio-cérebro-vasculares é antecipado e compromete a primazia do envelhecimento saudável, sustentado na preservação da autonomia como seu escopo, destacando que a perda da autonomia para as Atividades de Vida Diária, ainda pode se dar no momento em que o indivíduo é economicamente ativo, representando prejuízo com redução ou perda da capacidade laborativa/ produtiva deste idoso (SBD 2022).

Outro ponto salutar, dentro do impacto da prevalência do Diabetes na população idosa, refere-se ao fato de sua correlação com fatores de risco em comum para o desenvolvimento tanto da Demência Vascular, como da Doença de Alzheimer, que tanto acomete os idosos na esfera mundial.

Inicialmente, uma das propriedades fisiopatológicas que sustentavam a semelhança entre a prevalência concomitante da Doença de Alzheimer e Diabetes Mellitus tipo 2, é a participação de macrófagos, tanto no âmbito da morte de células beta pancreáticas, com a consequente deposição de proteína amilóide com a indução de apoptose e fibrose nas ilhotas de Langerhans, comprometendo a secreção de insulina, bem como o gatilho da deposição amilóide em áreas hipocâmpais como evento principal no desenvolvimento da Doença de Alzheimer (EHSES et al, 2008).

O estresse oxidativo é o meio pelo qual a hiperglicemia atua na patogênese das complicações micro e macrovasculares, sendo evento precoce, juntamente com a disfunção endotelial, no desenvolvimento de tais danos, com a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) (DEROSA; MAFFIOLI, 2016).

As diretrizes sobre diabetes, tanto internacionais, como nacionais, incluem os portadores de Diabetes Mellitus como grupo populacional com alto risco para a ocorrência de doenças cardio-cérebro-vasculares, podendo o desfecho desses eventos ser de natureza fatal, ou em regra provocar graves mudanças na autonomia funcional, predominantemente na população idosa diabética. Tal acervo literário, preconiza que o Diabetes Mellitus tipo 2 pode adiantar em cerca de 15 anos a ocorrência de desfechos de doenças cardio-cérebro-vasculares,

em ambos os sexos (MORDARSKA; ZAWADA, 2017).

Fenômenos como a integridade microvascular e a viabilidade neuronal podem ser alteradas por diversos mecanismos como a resposta inflamatória no leito vascular, o estresse oxidativo, o desequilíbrio energético, desestruturação proteica e efeitos mediados por proteínas endócrinas como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)(CHEN et al, 2017).

Estudos tem relacionado a produção de citocinas inflamatórias séricas circulantes e o estresse oxidativo em pacientes diabéticos. Estes mediadores atuam na imunomodulação, e ativando uma cascata inflamatória resultando na estimulação ou na inibição da expressão de genes sensíveis a estas micropartículas (KLÜPPELHOLZ et al, 2015).

Considerando a elevada prevalência do diabetes com o envelhecimento e com o maior impacto na qualidade de vida pela ocorrência de complicações macro e microvasculares decorrentes deste estado inflamatório crônico pela hiperglicemia (FALCONER et al, 2014).

Rodrigues et.al (2017) demonstrou níveis mais elevados de IL-6 em pacientes com DM2 com obesidade, sugerindo que este fator atua sinergicamente com o DM2, modulando o aumento desta citocina, porém não conseguiu demonstrar que polimorfismos possam modular a expressão de TNF- α , IL-6 e IL-10 plasmáticos, restando a probabilidade de influência pelo

polimorfismo no loci IL-10-819-T/C nos níveis de IL-10 em pacientes com DM2.

Vale ressaltar que a escolha do agente antidiabético oral depende da avaliação do estado geral do paciente e de suas comorbidades presentes, bem como dos valores glicêmicos, tanto em jejum, como pós-prandial e da hemoglobina glicosilada, considerando ainda, a idade e o peso do paciente diabético, bem como das possíveis reações adversas, contraindicações e interações medicamentosas, tratando-se nessa pesquisa de um grupo populacional mais suscetível aos efeitos adversos, bem como a característica de polimedicados.

Na adoção da insulinoterapia, deve-se ter considerar o perfil de ação das insulinas, bem como a adequação ao perfil clínico do paciente, incluindo a adesão ao tratamento multidisciplinar como ingestão calórica diária, regularidade do padrão alimentar, abandono do sedentarismo. Dentro da classificação de ação da insulina, temos as de longa ação como a Glargina, a Detemir e a Degludeca, as de ação intermediária como a NPH, as de ação rápida, como é o caso da Insulina Regular e as ultrarrápidas como é o caso da Lispro, Aspart e Glulisina (RIDDLE et al, 2013).

Resta adequado, a exclusão de pacientes diabéticos em uso de insulinoterapia, capaz de mascarar a hiperinsulinemia endógena e a hiperglicemia que são resultado da resistência insulínica e são ativadores de mediadores inflamatórios como as citocinas, escopo desse

estudo, e relevantes na análise de uma estratégia terapêutica eficaz na prorrogação de desfechos cardio-cérebro-vasculares.

O envelhecimento saudável, com a preservação da autonomia para as atividades de vida diária, além da manutenção da possibilidade real de capacidade produtiva e laboral para o idoso, se constitui em uma estratégia racional de políticas de saúde, e para tanto com o incremento da prevalência do diabetes mellitus após os 60 anos, a determinação de intervenção eficaz na prevenção de desfechos clínicos com eventos cárdio-cérebro-vasculares se torna imperioso.

É imprescindível que o monitoramento da concentração sérica de citocinas após a adoção de medidas terapêuticas na tentativa de controle glicêmico é modalidade pouco invasiva e ferramenta hábil de se avaliar a resposta terapêutica, seja com o controle ou a manutenção do estado hiperglicêmico e sua interação com a resposta inflamatória em pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2.

Evidências mostram que esses biomarcadores (IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α) estão associados com a manutenção e progressão de um estado inflamatório crônico que impacta diretamente na ocorrência das complicações cardiovasculares que afetam intensamente a população idosa diabética que parece estar mais vulnerável aos intempéres metabólicos e que com elevado interesse social, impacta na elevação dos custos com este grupo

populacional sem garantir a preservação da autonomia e a qualidade de vida satisfatória na terceira idade.

O estudo desses marcadores da inflamação pode propiciar a elaboração de estratégias terapêuticas eficazes na tentativa de garantir a manutenção da qualidade de vida e da autonomia da população idosa e redução dos custos aplicados a tentativas frustradas em processos prolongados de reabilitação, além do real risco de desfecho óbito que assola este grupo populacional que está no escopo deste estudo.

Avaliar a relação entre o nível glicêmico, parâmetros antropométricos, bioquímicos e defesa antioxidante com os níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias presentes no soro de pacientes idosos com diabetes mellitus tipo 2 em uso de hipoglicemiantes orais se constitui o objetivo deste estudo.

2. METODOLOGIA

O estudo foi realizado em dois locais estratégicos, no Laboratório de Cronoimunomodulação do Campus Universitário do Araguaia - UFMT, para realização dos métodos de análises laboratoriais (bioquímicas e imunológicas), e o ambulatório de geriatria da Clínica Centermed, onde foram elencados e realizados os seguimentos dos pacientes idosos diabéticos e realizado a coleta das amostras sanguíneas.

Os pacientes selecionados dentro dos critérios de inclusão se comprometeram por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) concordando com os termos da pesquisa, e somente após assinado o TCLE foram coletadas as amostras de sangue para a análise dos componentes imunológicos e bioquímicos.

O estudo abrangeu 32 participantes de ambos os sexos, entre a idade de 60 a 90 anos. Após as informações sobre a pesquisa e assinatura do TCLE foram coletados aproximadamente 8 ml do sangue.

Os participantes tiveram asseguradas suas informações em sigilo, para a proteção da sua identidade, os pacientes foram identificados pela inicial de seus nomes acrescidos de algarismos numéricos, assim como as amostras coletadas. Os pesquisados também foram informados sobre seus direitos na pesquisa, deixando claro que a qualquer momento poderiam optar pela desistência. Os pacientes foram separados em dois grupos.

O grupo controle foi constituído por pacientes idosos não diabéticos (ND) sem identificável coexistência de patologia que lhe proporcione a ocorrência de um estado pró-inflamatório, como neoplasias e doenças autoimunes, bem como a não utilização de corticoterapia prolongada, uso de imunossupressores ou quimioterápicos nos últimos trinta anos. A aferição dos níveis glicêmicos e de parâmetros bioquímicos, foram

por meio da realização de análise de dosagem plasmática, concomitantes aos das coletas sanguíneas para análise dos níveis de citocinas circulantes.

Já o grupo de estudo com pacientes idosos diabéticos tipo 2 (DM2), inclui obesos em até grau II (IMC < 39,0 Kg/m²), que de forma heterogênea, com a constatação de estado hiperglicêmico, ou seja, o não cumprimento das metas glicêmicas, a despeito do uso de hipoglicemiantes orais, bem como da adoção de medidas diversas da terapia não farmacológica para controle do Diabetes, como dietoterapia e a prática regular de atividade física, bem como também inclui aqueles indivíduos idosos com DM2 que demonstraram cumprimento das suas metas glicêmicas com o uso de hipoglicemiantes orais e medidas não farmacológicas.

Os critérios de exclusão comuns aos dois grupos foram patologias crônicas como:

Diabetes Mellitus tipo 1 e outras condições patológicas de estado hiperglicêmico, como o uso de corticoterapia e outros fármacos que possam alterar os níveis glicêmicos ou imunossupressor ou qualquer quimioterápico no período dentre os 30 anos anteriores ao estudo, bem como o diagnóstico prévio de doenças autoimunes e a não assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecimento. Foram excluídos pacientes fora da faixa etária idade entre até 60 e superior à 90 anos de idade.

Para a análise estatística foi utilizada a análise de Teste t de Student, por se tratar de

duas amostras independentes. Em seguida para a Análise de Correlação para se verificar o grau de associação, foi aplicado o método de Correlação Linear de Pearson. Os resultados foram considerados significativos quando o valor de p foi menor que 0.05 ($p < 0,05$).

Os aspectos éticos são baseados no uso do material biológico para fins científicos, com sigilo da identidade, livre de coação ou conflito de interesses da instituição ou de pessoas envolvidas no projeto. Os pacientes foram previamente informados e o material foi coletado após o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ser assinado obedecendo à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), bem como obtido a aprovação da Comitê de Ética da UFMT para a realização deste estudo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características clínicas, antropométricas e bioquímicas dos pacientes participantes deste estudo, são apresentadas na tabela 1. Observa-se que houve diferenças em relação ao IMC entre o grupo controle (não diabéticos) e os pacientes diabéticos, ambos os grupos foram classificados com sua média dentro do sobrepeso.

Outro ponto relevante, reside na média da Glicemia de Jejum do grupo caso (diabéticos) que possui valor inferior a 126 mg/dl, que na análise do cumprimento da meta glicêmica tem seus reflexos no comportamento inflamatório

pesquisado. Tal cumprimento de meta glicêmica ainda é relacionada ao que se constata no valor mediano da hemoglobina glicosilada no grupo de pacientes diabéticos, que corrobora para a manutenção de níveis glicêmicos dentro dos valores de tolerância.

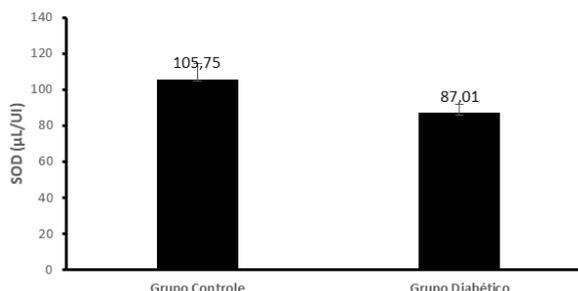
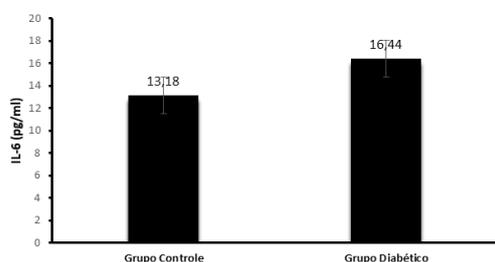
O perfil lipídico de ambos os grupos, merece destaque pelo fato de que os parâmetros como o LDL colesterol e os Triglicérides (TG) foram maiores no grupo diabético.

Tabela 1 – Características clínicas e bioquímicas dos pacientes idosos não diabéticos e diabéticos.

Variáveis Descritas	Grupo Controle (ND)	Grupo Diabético (DM2)	Valor de p
Sexo (M/F)	25% M / 75% F	31% M / 69% F	
Idade (a)	70.2 ± 6.9	74.6 ± 8.2	0.055
IMC (K/m ²)	28.9 ± 5.2	29.1 ± 4.4	0.458
Glicemia Jejum (mg/dl)	91.4 ± 5.5	121.1 ± 23.7	< 0.0001
Colesterol Total (mg/dl)	189 ± 33.2	247.9 ± 34.9	< 0.0001
LDL colesterol (mg/dl)	127 ± 9.7	155.5 ± 16.5	< 0.0001
Triglicérides (mg/dl)	134.2 ± 23.4	180.8 ± 34.5	< 0.0001
Hemoglobina Glicada (%)	4.9 ± 0.4	7.3 ± 0.4	< 0.0001

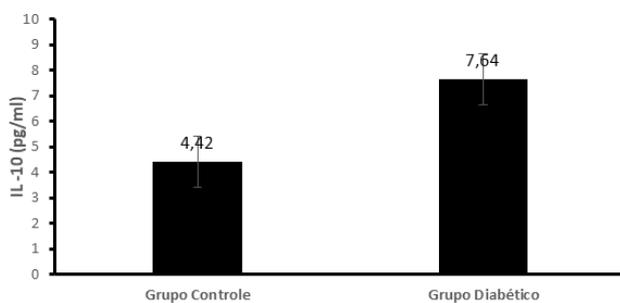
Com relação ao estudo comparativo na mensuração da citocina IL-6, apesar de não ter diferença estatística, entre os dois grupos de não diabéticos e o grupo caso (diabéticos), é possível verificar o modesto incremento dos valores da média desta proteína no grupo de diabéticos, de acordo com o gráfico 1.

Figura 1. Concentração de IL-6 no plasma de indivíduos idosos não diabéticos e diabéticos.(GC DP: ±5,61; GD DP: ±9,22) (p-valor de 0,2205).



A concentração de IL-10 foi maior no grupo diabético, com sua média das dosagens aferidas, com quase o dobro com relação ao grupo não diabético.

Figura 2. Concentração de IL-10 no plasma de indivíduos idosos não diabéticos e diabéticos. (GC: DP±1,99; GD:DP±5,55) (*p-valor de 0,0423).



Na figura 3 estão apresentadas as concentrações da enzima SOD nos dois grupos estudados. Observa-se que entre os dois grupos, não diabéticos e diabéticos, houve redução na concentração de produção da enzima SOD no grupo diabético.

Figura 3. Concentração da enzima superóxido dismutase (SOD) no plasma de indivíduos idosos e diabéticos. (GC: DP±35,55; GD: DP±19,47) (*p-valor de 0,0386).

No estudo da correlação entre os parâmetros bioquímicos, antropométricos e a dosagem de citocinas, constata-se a presença de correlação negativa entre a interleucina IL-6 e a dosagem de triglicerídeos ($p < 0,005$; $r = -0,5253$).

Tabela 2 – Correlação dos parâmetros bioquímicos, antropométricos e as citocinas séricas em pacientes idosos diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais.

Parâmetros	IL-8	IL-1B	IL-6	IL-10	IL-12	TNF
IMC	r= 0.0419	r= -0.3211	r= 0.0266	r= -0.1116	r= -0.1718	r= -0.1558
K/m ²	p= 0.8229	p= 0.0731	p= 0.8851	p= 0.5431	p= 0.3553	p= 0.4026
GJ	r= -0.1202	r= 0.0374	r= -0.2073	r= -0.101	r= 0.3468	r= -0.0121
mg/dl	p= 0.6574	p= 0.8907	p= 0.441	p= 0.7097	p= 0.2053	p= 0.9645
Hb glicada	r= 0.1044	r= 0.1186	r= -0.1115	r= 0.0211	r= -0.3493	r= -0.1717
%	p= 0.7004	p= 0.6618	p= 0.6809	p= 0.9383	p= 0.2018	p= 0.5248
LDL	r= 0.0893	r= -0.0015	r= -0.2009	r= 0.2188	r= 0.0332	r= -0.4677
mg/dl	p= 0.7424	p= 0.9956	p= 0.4556	p= 0.4155	p= 0.9066	p= 0.0677
TG	r= -0.1406	r= -0.1450	r= -0.5253	r= 0.3039	r= -0.2349	r= -0.2962
mg/dl	p= 0.6035	p= 0.5922	p= 0.0366	p= 0.2524	p= 0.3993	p= 0.2652
SOD	r= 0.2761	r= -0.2009	r= 0.2217	r= -0.2431	r= -0.050	r= 0.0343
µL/UI	p= 0.3006	p= 0.4555	p= 0.4092	p= 0.3642	p= 0.8541	p= 0.9035
IL-10	r= 0.3837	r= 0.1026	r= -0.0836	1	r= 0.0862	r= 0.0736
pg/ml	p= 0.033	p= 0.5762	p= 0.6493		p= 0.6448	p= 0.6938

r : coeficiente de correlação de Pearson; IMC: índice de massa corporal; GJ: glicemia de jejum; Hb glicada : hemoglobina glicosilada; LDL-colesterol: lipoproteína de baixa densidade; TG: triglicerídeos; SOD: enzima superóxido dismutase.

Quando da análise dos dados antropométricos, neste estudo, mensurado pela obtenção do Índice de Massa Corporal dos dois grupos, não diabéticos (n=16) e diabéticos (n=16), verifica-se na sua média o valor

correspondente apenas ao sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 30$), o que denota a modesta interferência deste dado antropométrico com os outros parâmetros bioquímicos, como níveis de triglicerídeos, glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada, já que sabidamente, a obesidade é um elemento importante no agravamento do fenômeno da resistência insulínica. Este perfil de sobrepeso pouco interfere na expressiva produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , e mesmo na produção de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10.

Esta menor interferência, fica evidente nas análises de correlação, que aponta a ausência de correlação entre este dado antropométrico (IMC) e as mensurações das citocinas IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α , bem como na tendência para a existência de fraca correlação negativa com a IL-1 β , considerando que o sobrepeso não requer demais esforços no sentido de se estimular a expressão de citocinas anti-inflamatórias para um maior efeito modulador desta citocina sobre as demais citocinas pró-inflamatórias.

Tal constatação encontra amparo no estudo de Barry et.al (2016), demonstrando hiporresponsividade da IL-10, em sua ação anti-inflamatória nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2. Esta fraca resposta modulatória da IL-10, no sentido de pouco influenciar na inibição da expressão de TNF- α , foi atribuído à exposição dos macrófagos às altas taxas de glicose sanguínea nos pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Além disso, a hiperglicemia prejudicou a capacidade da IL-10 em ativar o receptor STAT3 em sua via sinalizadora modulatória inflamatória. Desta feita, tais achados sugerem que estratégias para superar esta hiporresponsividade da IL-10 podem constituir medidas terapêuticas eficazes para reduzir o grau de inflamação crônica estabelecido nos pacientes diabéticos, coadunando tal proposta com o escopo deste estudo.

Neste sentido, tanto o grupo de diabéticos, como não diabéticos, o parâmetro de IMC teve sua média dentro de uma obesidade de grau leve – I ($p = 0,233$), reduzindo a interferência da taxa de gordura corporal na expressão de interleucinas, restando demonstrado que a exposição à hiperglicemia foi o fator elementar na interferência da pouca expressão de IL-10 como sinalização da atividade anti-inflamatória.

Cumprido relevante a observação de que, em ambos os grupos de não diabéticos e diabéticos, a idade média auferida foi entre 70 e 75 anos, sendo este dado, outra questão salutar a ser levantada, pois a interferência da senescência no comportamento imunológico, se faz importante na expressão de diversas citocinas e na viabilidade celular das células do sistema imune.

Por outro lado, o fato da senescência por si só determinar a resistência insulínica, o que decorre da sarcopenia que acomete estes pacientes idosos, reduzindo um dos principais

sítios de ação insulínica, indispensável ao bom controle glicêmico sérico, aliado a menor produção insulínica pelo pâncreas, resultante de vários fatores que culminam com a redução da função deste órgão.

Enquanto estudos anteriores “in vitro” Rempel et. al, (2013) demonstraram significativa correlação negativa entre os níveis basais de IL-1 β em cultura de células humanas, com a expressão de IL-1 β estimulada com o aumento dos níveis de glicose nas culturas de células humanas ($p < 0,05$), já esta pesquisa efetivada em amostras “frescas” de sangue humano, de pacientes exclusivamente idosos e diabéticos tipo 2, com aceitável controle glicêmico, foi consignado a ausência de correlação da glicemia de jejum (média de $121,1 \pm 23,7$ mg/dl) com a expressão na produção de IL-1 β ($r = 0,0374$; $p = 0,8907$), o que denota que sua expressão foi suprimida por fatores dependentes do controle glicêmico adequado.

Parâmetros bioquímicos e antropométricos, como o IMC ($r = 0,0266$; $p = 0,8851$), a glicemia de jejum ($r = 0,2073$; $p = 0,441$) e a hemoglobina glicosilada ($r = -0,1115$; $p = 0,6809$), mostraram a inexistência de correlação com a expressão de citocina pró-inflamatória IL-6 em pacientes idosos diabéticos em uso de hipoglicemiantes orais, dado este fato em decorrência do cumprimento satisfatório das metas glicêmicas, bem como do perfil apenas de sobrepeso existentes neste grupo.

A mensuração da expressão e produção da citocina IL-10, sabidamente com predominante atividade anti-inflamatória, apresentou significativa diferença estatística (valor de $p: 0,0423$), quando comparado os dois grupos de pacientes idosos não diabéticos e diabéticos, possibilitando inferir que o adequado controle glicêmico, comprovado mediante as mensurações de parâmetros bioquímicos como a glicemia de jejum e a hemoglobina glicosilada, assim como a não interferência do fator antropométrico, auferido pelo IMC (Controle $28 \pm 5,2$; Caso/DM2 $29 \pm 4,4$; $p = 0,458$).

A comparação entre estes dois grupos, não diabéticos ($n = 16$) e diabéticos ($n = 16$), no tocante a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10, considerando a prévia informação de que o grupo de pacientes diabéticos se encontram sob regular intervenção com uso exclusivo de hipoglicemiantes orais, permite a inferência de que o adequado controle glicêmico promoveu a expressão da IL-10, que de acordo com estudos anteriores, possui a capacidade de inibição da expressão de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF (Fator de Necrose Tumoral).

Com relação ao comportamento da citocina IL-6, com a evidência de que é a manutenção do estado hiperglicêmico, bem como da interferência expressiva do dado antropométrico de IMC, apenas com seu valor superior ou igual a 30 Kg/m^2 , que promove o aumento da expressão da IL-6, o que corrobora com a hipótese deste estudo posto.

No estudo mineiro Rodrigues et. al, (2017), o comportamento da citocina IL-10, que se fez suprimida sua expressão pela manutenção da hiperglicemia, sem diferença estatística entre os grupos não diabéticos e diabéticos, independente da faixa do valor de IMC ($IMC < 25$, $p = 0.172$; $25 \leq IMC < 30$, $p = 0.947$ e $IMC \geq 30$, $p = 0.473$). Houve uma tendência a uma significativa diferença estatística ($p = 0.085$) na comparação da expressão de IL-10 dentro do grupo de pacientes diabéticos, na dependência da faixa de IMC aferido.

A mesma influência relevante do IMC superior a 30 Kg/m^2 sobre a expressão da citocina TNF- α estabelecida pelo estudo Mineiro, quando comparado os grupos de diabéticos e não diabéticos (controle), sendo evidenciado uma forte tendência a uma significativa diferença estatística ($p = 0.061$), todavia houve incremento desta citocina no grupo de obesos não diabéticos. Na comparação dentro do grupo de pacientes diabéticos, na dependência de subgrupos por faixa de valores de IMC, não houve diferença estatística significativa ($p = 0.922$).

Tal evidência, também corrobora com este estudo, sob a égide de que mesmo na manutenção de estado hiperglicêmico, circunstância não exibida neste trabalho, não houve tendência a expressão da citocina TNF- α dentro do grupo de pacientes diabéticos, quando comparados com o grupo de pacientes não diabéticos ($p = 0.8388$), demonstrando este

trabalho que para os idosos, população alvo desta pesquisa, parece não prosperar a estratégia de intervenção terapêutica, a abordagem de modulação da citocina TNF.

O escopo deste trabalho teve seu alcance obtido, ao se constatar de forma inédita na população exclusivamente idosa, que o cumprimento das metas glicêmicas, fora capaz de determinar alterações no comportamento da expressão da citocina IL-10, com já comprovada ação anti-inflamatória, e que de acordo com estudos anteriores, possui a habilidade de inibição da expressão de outras citocinas como a IL-6 e do TNF.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos dados obtidos, permite-se a conclusão por este estudo, com o escopo de servir de ferramenta auxiliar para a elaboração de estratégias terapêuticas eficazes na prevenção, no sentido de reduzir a ocorrência de desfechos cardio-cérebro-vasculares nos idosos diabéticos, bem como, auxiliar no estabelecimento de algumas premissas indispensáveis para a boa condução clínica terapêutica desse grupo de pacientes.

A intervenção terapêutica adequada com o uso de hipoglicemiante oral, parece ser capaz de interferir na modulação da resposta imune, prevenindo à exposição da hiperglicemia como fator causal na inibição da expressão de IL-10, sendo demonstrado diferença significativa nos níveis desta citocina nos pacientes diabéticos.

Não houve correlação entre a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12, IL-1 β e TNF- α) com os níveis de interleucina anti-inflamatória IL-10, apenas sendo demonstrado correlação negativa com IL-8 (inflamatória), correlação esta modificada dentro de um grupo de pacientes diabéticos com um padrão satisfatório de controle glicêmico e antropométricos (IMC) e bioquímicos (TG e LDL).

A despeito da senescência que acomete os idosos, grupo foco deste estudo, a alteração da modulação na apoptose e na produção de interleucinas pró-inflamatórias por macrófagos, não ocorreu a interferência na expressão de citocinas anti-inflamatórias (especificamente a IL-10), considerando que os grupos de estudo envolveram exclusivamente a população idosa, sem a interferência de outros fatores terapêuticos que modificam a resposta imune.

Não houve correlação na produção de defesa antioxidante (SOD – enzima superóxido dismutase) com os níveis de interleucinas, inclusive com a redução na produção de SOD, com diferença significativa nos pacientes diabéticos quando comparados com os não diabéticos, necessitando de estudos posteriores para averiguação deste fenômeno, seja pelo menor esforço a ser dispendido pelo organismo para redução do estresse oxidativo atenuado pelo controle glicêmico, seja pela possível interferência da imunossenescência nas defesas antioxidantes.

Todavia, cabe salientar que o comportamento de adesão terapêutica adequada pelos pacientes idosos diabéticos, no sentido de regular acompanhamento clínico, uso regular das medicações prescritas, com manutenção de níveis glicêmicos satisfatórios próximos das metas glicêmicas, conduzem à um reflexo no estado imunológico muito positivo, apresentando manutenção de níveis de IL-10 pouco mais elevados, bem como, menor expressão da produção de níveis de IL-6 neste grupo de pacientes diabéticos, o que pode inferir num desfecho como menor risco de ocorrência de eventos desfavoráveis como infartos, AVCs, trombozes e eventos embólicos.

5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2011. Diabetes Care 2011 Jan; 34(Supplement 1): S11-S61. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-S011>
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2015 Jan; 38(Supplement 1): S8-S16. <http://dx.doi.org/10.2337/dc15-S005>.
- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular. Ed. 7. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- BANDEIRA, F, et al. Endocrinologia e Diabetes.2ª Edição, São Paulo: Medbook, 2009.
- BARTENEVA, NS, et al. Micropartículas circulantes: a quadratura do círculo. BMC CellBiol, 2013. 14: p. 23.
- CHANTAL et al, Association of Insulin Resistance With Cardiovascular Risk Factors and Inflammatory Cytokines in Normal- Weight Hispanic Women. 2013, Diabetes Care 36: p. 1377–1383.
- CHEN et al. Effect of different blood glucose intervention plans on elderly people with type 2 diabetes Mellitus combined with dementia. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017; 21: p. 2702-2707.

COBAS R, RODACKI M, GIACAGLIA L, CALLIARI L, NORONHA R, VALERIO C, CUSTÓDIO J, SANTOS R, ZAJDENVERG L, GABBAY G, BERTOLUCI M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022). DOI: 10.29327/557753.2022-2, ISBN: 978-85-5722-906-8.

CVITIC S, DESOYE G, HIDDEN U. Glucose, Insulin, and Oxygen Interplay in Placental Hypervascularisation in Diabetes Mellitus. *BioMed Research International*. v. 34.p. 480-484, 2014.

DEROSA, G.; MAFFIOLI, P. A review about biomarkers for the investigation of vascular function and impairment in diabetes mellitus, *Dove Press Journal - Vascular Health and Risk Management* 2016;12: p.415–419.

DUTHIE, E. H. KATZ, P. R. *Geriatrics Prática*. Ed. 3. Rio de Janeiro: Revinter, 2002. EHSES et al. Macrophages, cytokines and beta-cell death in Type 2 diabetes. *Biochemical Society Transactions*, 2008, 36(Pt 3): p. 340-342.

FAGUNDES et al, The modulatory role of cytokines IL-4 and IL-17 in the functional activity of phagocytes in diabetic pregnant women. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology* , 2017, 126: 56-64.

FALCONER et al, Sedentary time and markers of inflammation in people with newly Diagnosed type 2 diabetes. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, 2014 24, p.956 e 962.

FREITAS, E. V et. al. *Tratado de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002.

KLÜPPELHOLZ et al. Association of subclinical inflammation with deterioration of glycaemia before the diagnosis of type 2 diabetes: the KORA S4/F4 study, *Diabetologia* 2015, 58: p. 2269–2277.

MALERBI D; FRANCO LJ, The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30 a 69 years. *Diabetes Care*. 1992;15 (11):1509-16

MORDARSKA K.; ZAWADA M G. Diabetes in the elderly. *Menopause Rev* 2017; 16(2): p.38-43.

NEAL et al, Efficacy and safety of canagliflozin, na inhibitor of sodium-glucose transporter 2. When used in conjunction with insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2015: 38 – p.403-11.

OFSTAD et al. Interleukin-6 and activin A are independently associated with cardiovascular events and

mortality in type 2 diabetes: the prospective Asker and Bærum Cardiovascular Diabetes (ABCD) cohort study. *Cardiovascular Diabetology* 2013, 12: p.126.

OJO, O.; BROOKE, J. Evaluating the Association between Diabetes, Cognitive Decline and Dementia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2015, 12, 8281-8294; doi:10.3390/ijerph120708281.

OLIVEIRA, J. E. P. e VENCIO, S. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015 – 2016). São Paulo: Gen. 2016.

REMPEL et al. Preliminary analysis of immune activation in early on set type 2 diabetes. *Int J Circumpolar Health*, 2013, 72: 21190 - <http://dx.doi.org/10.3402/ijch.v72i0.21190>.

RIDDLE et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with new ly initiated and continuously titrated basal insulina glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013; Sep; 36 (9): p.2497-503.

RODRIGUES et. al. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/ polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61/5.

RODRÍGUEZ et al. Carotid Intima-Media Thickness, Ankle-Arm Index, and inflammation profile in Mexican patients with early and late onset Type 2 Diabetes. *Revista de Investigacion Clinica*, 2015, 67: p. 240-9.

STRINGHINI et al, Association of Lifecourse Socioeconomic Status with Chronic Inflammation and Type 2 Diabetes Risk: The Whitehall II Prospective Cohort Study. 2013, *PLoS Med* 10(7): e1001479. doi:10.1371/journal.pmed.1001479.

VAN DER HEYDE, HC, et al., Citometria de fluxo e micropartículas. *Métodos Mol Biol*, 2011. 699: p. 337-54. VENTURA et al, Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. 2017, *Clinical and Molecular Allergy*: 15:21.

YU et al, Hyperglycemic Myocardial Damage Is Mediated by Proinflammatory Cytokine: Macrophage Migration Inhibitory Factor. 2011, *PLoS ONE* 6(1): e16239. doi:10.1371/journal.pone.0016239.

WAUGH et al, Newer agentes for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2010; 14: 36doi: 10.3310/hta14360.