

EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO SOBRE COMPONENTES DO SISTEMA PURINÉRGICO E PARÂMETROS INFLAMATÓRIOS EM LINFÓCITOS DE MULHERES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

LUCAS MACEDO CHAVES^{1,2*}, SAMANTHA NUNCIO PRESTES³, DR^a ANDREIA MACHADO CARDOSO^{2,4}

1 Introdução

A DM2 é uma doença epidêmica de grande impacto na área da saúde em nível mundial, levando a uma menor qualidade de vida e altos níveis de morbimortalidade (KHAN et al., 2019). De acordo com o Atlas da Federação Internacional de Diabetes, no ano de 2021 (FEDERATION, 2019), 10% dos adultos viviam com a doença no mundo, o que significa 537 milhões de pessoas, e há uma estimativa de que esse número atinja 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045. Além disso, a diabetes foi a causa de 6,7 milhões de mortes no mesmo ano, reforçando seu impacto global na deterioração da saúde e na mortalidade.

É característico da DM2 um estado hiperglicêmico decorrente de uma resistência à ação da insulina e uma disfunção das células β pancreáticas (STUMVOLL; GOLDSTEIN; VAN HAEFTEN, 2005). Essas alterações estão intimamente ligadas à inflamação de baixo grau (LONTCHI-YIMAGOU et al., 2013), sendo observado um aumento de citocinas pró inflamatórias, produzidas por linfócitos T CD4+ e CD8+ (FOTINO; DAL BEN; ADINOLFI, 2018), em pacientes com DM2 (VAN POPPEL et al., 2014).

Nesse contexto, a sinalização purinérgica é uma via de modulação da produção de citocinas pro inflamatórias em linfócitos (JUNGER, 2011). É sabido que na DM2, a sinalização purinérgica está alterada, havendo um desequilíbrio entre os componentes dessa sinalização,

¹ Acadêmico de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó, contato: lucas.chaves@uffs.edu.br

²Grupo de Pesquisa: Estudos biológicos e clínicos em patologias humanas

³ Acadêmica de Medicina, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Chapecó, contato: Samantha.prestes@uffs.edu.br

⁴Doutora em Bioquímica e docente dos cursos de Medicina e de Pós-graduação em Ciências Biomédicas, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Chapeco, **Orientadora**

promovendo um estado pro inflamatório nos linfócitos (BURNSTOCK; NOVAK, 2013). Restaurar esse balanço pode ser um meio de restaurar o equilíbrio inflamatório em linfócitos. Nessa ótica, o EF se mostra como uma estratégia terapêutica não farmacológica para o gerenciamento do quadro diabético, modulando a sinalização purinérgica e reduzindo o processo inflamatório, característico da DM2 (MENDES et al., 2016).

2 Objetivos

Avaliar o efeito de um protocolo de treinamento físico sobre a atividade e expressão dos componentes do sistema purinérgico em linfócitos e sobre parâmetros inflamatórios em mulheres com DM2 e mulheres saudáveis.

3 Metodologia

A população do estudo foram mulheres sedentárias de 40 a 60 anos com DM2 e mulheres na mesma faixa etária sedentárias saudáveis, divididas em dois grupos: grupo treinamento diabético (GTD) composto por mulheres com DM2 e grupo treinamento saudável (GTS), composto por mulheres saudáveis. Tivemos uma amostra de 21 para o GTD e de 21 para o GTS.

As voluntárias selecionadas foram submetidas a uma coleta inicial, em que foi realizada a coleta de sangue para as análises laboratoriais e assinatura do TCLE. Em seguida, foi aplicado o protocolo de treinamento misto em circuito em 32 sessões, ao longo de 16 semanas, iniciando com duas semanas de familiarização. Após esse tempo as voluntárias foram submetidas à uma nova coleta em que foi realizada coleta de sangue para análises laboratoriais novamente. O sangue coletado foi enviado ao laboratório da UFFS Campus Chapecó para análise.

4 Resultados e Discussão

Observou-se que o exercício físico alterou a sinalização purinérgica em linfócitos. A atividade da NTPDase no grupo diabético estava significativamente aumentado no grupo diabético quando comparado com o grupo controle antes do protocolo de exercício ($139,1 \pm 77,26$ nmolPi/min/mg proteína vs $93,78 \pm 51,59$ nmol Pi/min/mg proteína; $P= 0,0245$) No grupo diabético houve uma redução de 58% na atividade da NTPDase, comparando o pré treinamento ($139,1 \pm 77,26$ nmolPi/min/mg proteína) com o pós treinamento ($58,63 \pm 21,18$ nmolPi/min/mg proteína) quando o substrato era o ATP ($P < 0,0001$) e uma redução de 44%

($149 \pm 71,99$ nmolPi/min/mg proteína vs $66,53 \pm 22,41$ nmolPi/min/mg proteína) quando o substrato era o ADP ($P < 0,0001$). O grupo de mulheres sem diabetes também apresentou redução na atividade da NTPDase ($93,78 \pm 51,59$ vs $36,76 \pm 19,21$; $P = 0,0012$) em ATP e, também em ADP ($101,8 \pm 53,57$ vs $47,95 \pm 19,29$; $P = 0,0018$).

Assim como observado na literatura (GARCÍA-HERNÁNDEZ et al., 2011), os resultados apontam para um aumento da atividade da NTPDase em pacientes com diabetes, o que pode ser visto como um marcador de atividade dos linfócitos T reguladores (GARCÍA-HERNÁNDEZ et al., 2011; GUZMAN-FLORES et al., 2015), uma vez que a CD39 é um antígeno que ativa essas células (PULTE et al., 2007). Esse aumento pode, ainda, representar um mecanismo compensatório, posto que a CD39 também protege as células da lise promovida por altas concentrações de ATP (FILIPPINI et al., 1990). Assim, após a aplicação do protocolo de exercício essa atividade foi diminuída, o que demonstra uma diminuição da atividade dos linfócitos ou, também, um ambiente menos concentrado de ATP, ambos significando um estado menos inflamado.

Nesse sentido, analisou-se a concentração de ATP nos linfócitos. Antes da aplicação do protocolo de treinamento a concentração de ATP no grupo diabético estava significativamente maior que o grupo controle ($581,4 \pm 146,2$ vs $421,5 \pm 83,29$; $P < 0,0001$), o que confirma que a diabetes promove um aumento do ATP, ativando mais receptores do tipo P2X que são correlacionados a aumentos em mediadores pro inflamatórios como a proteína C-reativa, TNF- α e IL-1 β (WU et al., 2015). Após a aplicação do protocolo de exercício houve uma redução significativa da concentração de ATP no grupo diabético ($581,4 \pm 146,2$ vs $487,4 \pm 84,16$; $P = 0,0215$), demonstrando que o exercício é um importante regulador do sistema purinérgica, fazendo com que haja diminuição da concentração do ATP e conseqüentemente menor atividade de receptores P2X e menor atividade inflamatória em linfócitos.

Analisou-se, também, a expressão da enzima Adenosina Deaminase (ADA) sendo observado que, antes da aplicação do exercício, a atividade da ADA em pacientes com diabetes está aumentada quando comparado com grupo controle ($42,96 \pm 30,97$ vs $8,588 \pm 10,51$; $P < 0,0001$). Após a aplicação do exercício físico, houve uma redução significativa da atividade da ADA no grupo diabético ($42,96 \pm 30,97$ vs $15,71 \pm 14,14$; $P = 0,0009$).

Quando comparados pacientes com diabetes controlada ou não controlada, percebeu-se maiores níveis séricos de ADA2 em pacientes não controlados (LARIJANI et al., 2016). Nesse sentido, altos níveis de ADA se relacionam a uma piora no controle da Diabetes e a diminuição

da ADA2 se correlacionou com melhora nos níveis glicêmicos e na redução de hospitalizações (HOSHINO et al., 1994). Assim o exercício desponta como regulador da DM através da diminuição da concentração da ADA.

Por fim, mensurou-se os níveis de citocinas pró (IL-6, TNF- α e IFN- γ) e anti-inflamatórias (IL-10). Nesse sentido, comparando o período pre e pós treinamento, observou-se redução das citocinas TNF- α e IFN- γ , no GTD ($3,516 \pm 1,591$ vs. $2,64 \pm 0,962$ pg/ml, $p > 0,05$; $10,260 \pm 3,343$ vs. $8,556 \pm 1,146$ pg/ml, $p > 0,05$, respectivamente). Não foi observado diferença entre pre e pós quanto aos níveis de IL-6. Já em relação a IL-10, ambos grupos tiveram um aumento nos níveis após o período de treinamento $0,9908 \pm 0,4085$ vs. $3,5780 \pm 2,76$ pg/ml no GTC; $1,59 \pm 0,59$ vs. $3,52 \pm 2,65$ pg/ml no GTD). Assim, foi possível observar que o treinamento misto em circuito promoveu um melhor equilíbrio inflamatório por reduzir as citocinas pró inflamatórias e aumentar a IL-10 que é uma citocina com papel anti inflamatório.

5 Conclusão

Foi possível concluir que o protocolo de treinamento misto em circuito aplicado gerou mudanças significativas na sinalização purinérgica em linfócitos de mulheres com DM2, principalmente relacionado as enzimas desse sistema (NTPDase e ADA). Observou-se também que o exercício gerou um equilíbrio em parâmetros inflamatórios. Nesse sentido, o protocolo de treinamento misto em circuito se mostra como uma efetiva estratégia do controle inflamatório, regulando a sinalização purinérgica, sendo uma nova estratégia terapêutica para o controle da DM2 não farmacologicamente, o que pode ampliar a adesão e a eficácia do tratamento.

Referências Bibliográficas:

- BURNSTOCK, G.; NOVAK, I. Purinergic signalling and diabetes. *Purinergic Signalling*, v. 9, n. 3, p. 307–324, set. 2013.
- FEDERATION, I. D. IDF DIABETES ATLAS. 9. ed. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2019.
- FILIPPINI, A. et al. Ecto-ATPase activity in cytolytic T-lymphocytes. Protection from the cytolytic effects of extracellular ATP. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 265, n. 1, p. 334–340, jan. 1990.
- FOTINO, C.; DAL BEN, D.; ADINOLFI, E. Emerging Roles of Purinergic Signaling in Diabetes. *Medicinal Chemistry*, v. 14, n. 5, p. 428–438, 6 jul. 2018.

GARCÍA-HERNÁNDEZ, M. H. et al. Expression and function of P2X(7) receptor and CD39/Entpd1 in patients with type 2 diabetes and their association with biochemical parameters. *Cellular Immunology*, v. 269, n. 2, p. 135–143, 2011.

GUZMAN-FLORES, J. M. et al. Expression of CD73 and A2A receptors in cells from subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Immunobiology*, v. 220, n. 8, p. 976–984, ago. 2015.

HOSHINO, T. et al. Elevated adenosine deaminase activity in the serum of patients with diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 25, n. 2, p. 97–102, set. 1994.

JUNGER, W. G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nature Reviews. Immunology*, v. 11, n. 3, p. 201–212, mar. 2011.

KHAN, M. A. B. et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends: *Journal of Epidemiology and Global Health*, v. 10, n. 1, p. 107, 2019.

LARIJANI, B. et al. Diagnostic Value of Adenosine Deaminase and Its Isoforms in Type II Diabetes Mellitus. *Enzyme Research*, v. 2016, p. 9526593, 2016.

LONTCHI-YIMAGOU, E. et al. Diabetes mellitus and inflammation. *Current Diabetes Reports*, v. 13, n. 3, p. 435–444, jun. 2013.

MENDES, R. et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes—a synthesis of international recommendations: narrative review: Table 1. *British Journal of Sports Medicine*, v. 50, n. 22, p. 1379–1381, nov. 2016.

PULTE, E. D. et al. CD39/NTPDase-1 activity and expression in normal leukocytes. *Thrombosis Research*, v. 121, n. 3, p. 309–317, jan. 2007.

STUMVOLL, M.; GOLDSTEIN, B. J.; VAN HAEFTEN, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet (London, England)*, v. 365, n. 9467, p. 1333–1346, 9 abr. 2005.

VAN POPPEL, P. C. M. et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, v. 16, n. 12, p. 1269–1273, dez. 2014.

Palavras-chave: Sistema Purinérgico; Diabetes Mellitus; Inflamação; Linfócitos

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2022-0127

Financiamento: CNPq