

Estresse Oxidativo e Inflamação Crônica de Baixo Grau na Patogênese da Diabetes Mellitus Tipo 2

Oxidative Stress and Low-Grade Chronic Inflammation in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus

Amanda Leão de Melo João¹; João Victor Fuck Roterdan¹ e Maria Eduarda Fonseca Souto¹

Resumo: A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa uma das pandemias mais significativas do século XXI, impulsionada por uma complexa e multifacetada interação entre fatores genéticos, ambientais e metabólicos. A visão tradicional dessa patogênese foca na resistência à insulina e na disfunção das células β pancreáticas. No entanto, o contexto atual evoluiu para reconhecer a importância fundamental de dois processos interligados que formam o centro da doença: o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau. Esta revisão bibliográfica detalha a natureza bidirecional e sinérgica desses mecanismos. A patogênese atual redescoberta do DM2 é caracterizada por um ciclo de retroalimentação vicioso, onde a hiperglicemia e o acúmulo de lipídios iniciam a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que, por sua vez, ativam vias inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias resultantes exacerbam ainda mais o estresse oxidativo, consolidando um estado de doença progressivo e cíclico. A compreensão da conexão desses eventos bioquímicos não apenas aprofunda o conhecimento da fisiopatologia, mas também abre novas perspectivas terapêuticas, focadas em estratégias que abordam simultaneamente múltiplos alvos para quebrar esse ciclo de amplificação mútua.

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) represents one of the most significant pandemics of the 21st century, driven by a complex and multifaceted interaction between genetic, environmen

¹ Monitor(a) da disciplina Bioquímica Médica do curso de Medicina da Faculdade Souza Marques.

tal, and metabolic factors. The traditional view of this pathogenesis focuses on insulin resistance and pancreatic β cell dysfunction. However, the current context has evolved to recognize the fundamental importance of two interconnected processes that form the core of the disease: oxidative stress and chronic low-grade inflammation. This literature review details the bidirectional and synergistic nature of these mechanisms. The rediscovered pathogenesis of T2DM is characterized by a vicious feedback loop, where hyperglycemia and lipid accumulation initiate the production of reactive oxygen species (ROS), which, in turn, activate inflammatory pathways. The resulting pro-inflammatory cytokines further exacerbate oxidative stress, consolidating a progressive and cyclical disease state. Understanding the connection between these biochemical events not only deepens our knowledge of the pathophysiology, but also opens up new therapeutic perspectives, focused on strategies that simultaneously address multiple targets to break this cycle of mutual amplification.

Introdução

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das doenças crônicas mais prevalentes em âmbito mundial e representa um importante desafio de saúde pública devido à sua alta morbimortalidade e aos custos associados ao tratamento e às complicações no Brasil e no mundo [1][2][3][4]. Tradicionalmente, a DM2 é uma condição marcada pela secreção deficiente de insulina pelas células β das ilhotas pancreáticas, resistência à insulina do tecido periférico e uma resposta secretora de insulina compensatória inadequada. A progressão da doença torna a secreção de insulina incapaz de manter a homeostase da

glicose, produzindo hiperglicemia [5][6][7][8]. No entanto, também é possível descrever o DM2 como uma síndrome metabólica complexa e multifatorial com metabolismo anormal característico em carboidratos, gorduras e proteínas, levando à hiperglicemia e hiperlipidemia [4][9][10][11][12]. Nas últimas décadas, evidências científicas têm demonstrado que outros fatores moleculares e celulares desempenham papéis centrais na gênese e progressão da doença, entre eles o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau [4][13][14][15][16].

O estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia, é caracterizado pelo desequilíbrio entre a

produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante celular, promovendo danos a lipídios, proteínas e DNA, além de aumentar os níveis de proteínas pró-inflamatórias com macrófagos infiltrados secretando citocinas inflamatórias, o que leva à inflamação local e sistêmica gradual [4][10][14][15][17]. Paralelamente, a inflamação crônica de baixo grau, frequentemente estabelecida em tecidos metabolicamente ativos, como o tecido adiposo e o pâncreas, contribui para a perpetuação do processo inflamatório e para a resistência à insulina, uma vez que, a longo prazo, há uma ativação do sistema imunológico inato, que em vez de resultar em processos de reparo, resulta em agravamento da inflamação subclínica, que por sua vez retroalimenta e potencializa o DM2 [4][16][18][19].

A interação entre esses dois fenômenos cria um ciclo de retroalimentação que agrava a disfunção metabólica, favorecendo o desenvolvimento e a progressão do DM2. Compreender essa interface entre estresse oxidativo e inflamação é fundamental para elucidar a complexidade da fisiopatologia do DM2, bem como

para identificar alvos terapêuticos. Nesse contexto, estratégias antioxidantes e anti-inflamatórias têm sido estudadas como potenciais abordagens complementares na prevenção e no tratamento da doença. Diante disso, este trabalho tem como objetivo geral analisar o papel integrado do estresse oxidativo e da inflamação crônica de baixo grau na fisiopatologia do diabetes tipo 2 [4][11][20][21][22].

Objetivos

A presente revisão bibliográfica tem como objetivos: descrever os principais mecanismos da produção de ROS no DM2, explicar como a inflamação crônica de baixo grau se estabelece no tecido nessa patologia e retroalimenta a mesma, relacionar a interação entre estresse oxidativo e inflamação com a resistência insulínica e discutir potenciais abordagens terapêuticas antioxidantes e anti-inflamatórias a fim de servir como um material de apoio para profissionais da área da saúde.

Métodos

A presente revisão de literatura possui cunho qualitativo e é resultado de um compilado de levantamentos bibliográficos de

artigos publicados entre os anos 2000-2025 nas bases de dados e informações SciELO, PubMed, Medline, UpToDate e nos principais livros de bioquímica médica.

Para isso, foram coletadas informações pertinentes, mais recentes, de maior nível de evidência e de maior potencial para aplicabilidade na formação médica. Para a estratégia de busca, foram utilizados os seguintes descritores: DM2, estresse oxidativo, inflamação crônica de baixo grau, anti-inflamatórios, antioxidantes, manejo do DM2, tratamento, antioxidante, anti-inflamatório, nanotecnologia.

Desenvolvimento

A DM2 é caracterizada por dois mecanismos principais: a resistência insulínica por parte dos tecidos-alvo desse hormônio (muscular, adiposo e hepático); e a secreção defeituosa de insulina pelas células β -pancreáticas [14]. Com isso, a insulina não consegue exercer sua função anabólica de forma plena, culminando em hiperglicemia devido a menor captação da glicose nos tecidos periféricos e ao aumento da gliconeogênese e da glicogenólise hepática.

Em um cenário inicial, o

pâncreas age de forma compensatória, aumentando a liberação de insulina, resultando em hiperinsulinemia. Entretanto, posteriormente, devido ao estresse causado pelo excesso de demanda nas células β -pancreáticas, esse mecanismo adaptativo sofre um desequilíbrio e a secreção de insulina reduz progressivamente. Dessa forma, instala-se uma hiperglicemia crônica, que tem como principais consequências o estresse oxidativo e a inflamação crônica na DM2.

No DM2, a hiperglicemia crônica constitui o principal desencadeador do estresse oxidativo. O excesso de glicose sobrecarrega a cadeia respiratória mitocondrial, aumentando o vazamento de elétrons nos complexos I e III, o que resulta na formação exacerbada de espécies reativas de oxigênio (EROs) [4] [14][23]. Paralelamente, a glicose em excesso é desviada para vias metabólicas alternativas que potencializam esse processo, como a via dos polióis, que consome NADPH e reduz a regeneração de glutatona, prejudicando a defesa antioxidante; a formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs), que interagem com seus receptores (RAGE) e ativam

respostas inflamatórias pró-oxidantes; a hiperatividade da via das hexosaminas, responsável por modificações de proteínas que comprometem a homeostase celular; e a ativação da proteína quinase C (PKC), que intensifica a inflamação e a disfunção vascular [4][11][14][23]. O aumento de EROs intracelulares, por meio dessas vias, culmina em angiogênese ineficaz frente a isquemia, induz alterações epigenéticas persistentes e ativa cascatas pró inflamatórias [14]. Esses fatores resultam na “memória hiperglicêmica” — fenômeno definido pela persistência da expressão de genes pró inflamatórios mesmo depois da normalização da glicemia [14].

Além disso, outro fator importante que coopera para a inflamação crônica é que, no tecido adiposo, principalmente em indivíduos obesos, ocorrem alterações metabólicas e endócrinas que levam a uma liberação de ácidos graxos, hormônios e moléculas pró inflamatórias como IL-6 (interleucina 6) e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa); paralelamente, há hipóxia nesse tecido, o que pode contribuir para o desenvolvimento de complicações relacionadas ao diabe-

tes [24][25]. Essas citocinas inflamatórias modulam a resistência insulínica de forma direta (afetando a sinalização da insulina) ou indireta (por meio do estímulo à inflamação) [25]. Somado a isso, a obesidade leva ao aumento do número de macrófagos de forma concomitante à alteração fenotípica dessas células: ocorre uma alteração das propriedades anti-inflamatórias (presente no indivíduo normal) para propriedades pró inflamatórias [25].

Com isso, há uma maior liberação de citocinas estimuladoras de inflamação que potencializam a resistência insulínica [25].

Estresse oxidativo no diabetes tipo 2

Definimos estresse oxidativo por um excesso na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), o que leva a uma insuficiência na ação dos antioxidantes fisiológicos, responsáveis por neutralizar estas espécies. Esse desequilíbrio resulta em lesões e alterações biomoleculares, fazendo com que as células percam sua capacidade funcional [4]. No caso dos pacientes com DM2, uma hiperglicemia crônica acarreta numa maior produção de EROs, desencadeando estresse oxidativo, que culmina em lesão

vascular endotelial, contribuindo para as complicações micro (retinopatia, neuropatia e nefropatia) e macrovasculares (doença arterial coronariana, cerebrovascular e arterial periférica) diabéticas [13].

Um dos principais alvos do estresse oxidativo é a mitocôndria. O excesso de radicais livres danifica suas membranas e proteínas, reduzindo a eficiência da fosforilação oxidativa e da oxidação de substratos [8]. Esse quadro ativa vias pró-inflamatórias de defesa, associadas à ativação do Nf- κ B (fator nuclear- κ B), da p38 MAPK (proteína quinase ativada por mitogeno p38), da JNK/SAPK (quinase terminal NH2 de c-jun/proteína quinase ativada por estresse), dos receptores TLRs (toll like) ou da via das hexosaminas, o que acarreta, por fim, na disfunção de células β pancreáticas [26]. Quando essas vias de defesa não são suficientes, o dano resultante leva à mitofagia, autofagia mitocondrial, mecanismo protetor capaz de atenuar o estresse oxidativo e a inflamação na diabetes, com a intenção de eliminar mitocôndrias disfuncionais ou, nos casos de estresse celular excessivo, levá-las a apoptose [8][26].

A produção de EROs ocor-

re principalmente durante o vazamento eletrônico, que ocorre na nos complexos I e III da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial: a partir do momento que os elétrons não atingem o objetivo final, que é reduzir o oxigênio (aceptor final de elétrons na cadeia de transporte), ocorre um extravasamento de elétrons, fazendo com que o oxigênio seja parcialmente reduzido [4]. Dessa forma, são formados o ânion superóxido, o peróxido de hidrogênio e o radical hidroxila: espécies reativas de oxigênio [4]. Na diabetes mellitus, a exposição aguda a condições de hiperglicemia induz resulta em um aumento nas EROs, devido a um excedente de nutrientes que por sua vez sobrecarrega as vias da respiração celular e resultam nesse processo [8][27].

Além disso, a hiperglicemia também desencadeia a amplificação de várias vias que resultam no aumento do estresse oxidativo, sendo os principais: via dos polióis, formação de AGEs (produtos finais de glicação avançada) junto com a expressão de seus receptores e ligantes ativados, via das hexosaminas, ativação da PKC (proteína quinase C) e estresse oxidativo direto, contribuindo para o agravamento

progressivo da diabetes mellitus 2 [8].

A via dos polióis é onde ocorre a conversão do sorbitol em frutose pela SDH (sorbitol desidrogenase), resultando na formação de AGEs e outros produtos. Primeiramente, ocorre a formação de sorbitol a partir da glicose por meio da enzima aldose redutase (consumindo NADPH) [27]. Esse sorbitol é posteriormente convertido em frutose por meio da participação do NAD⁺, elemento vindo da via das pentoses fosfato [27]. Em um estado hiperglicêmico, a aldose redutase consome NADPH em excesso e reduz sua produção, assim reduzindo também a glutatona (GSH), uma vez que o NADPH é composto fundamental para produzir GSH (glutathiona), importante agente antioxidante [23][27]. Com isso, também há queda nos níveis das enzimas com ação antioxidante, como SOD, catalase e glutathione peroxidase, intensificando o estresse [23]. Concomitantemente, essa via aumenta a produção de EROs por meio da enzima NADPH oxidase e outras enzimas (NOS desacoplada, lipoxigenase, cicloxigenase e xantina oxidase): com isso, além de haver

um maior dano oxidativo às células por essas espécies, há menor proteção antioxidante das células, por conta da redução dos agentes responsáveis por esta função [23]. Outro fato importante a ser citado sobre essa via é que o aumento do sorbitol intracelular fornece excesso de NADH à cadeia respiratória: devido ao fato de se composto ser substrato do complexo I, acaba por afetar o metabolismo energético celular e, consequentemente, a função mitocondrial.

A glicose pode reagir espontaneamente com grupos amino livres de proteínas para formar bases de Schiff (compostos orgânicos que contêm um grupo funcional chamado azometina ou imina, caracterizado por uma ligação dupla carbono-nitrogênio). Essas bases de Schiff são intermediários instáveis formados na fase inicial da reação de glicação, quando o grupo carbonilo de um açúcar redutor reage com um grupo amino de uma proteína. Dessa forma, por meio de reações complexas, podem ser formados os produtos finais de glicação avançada (AGEs) na tentativa de tornar os esses compostos instáveis em estruturas mais estáveis. Os AGEs podem causar da-

nos aos tecidos por meio da formação de ligações cruzadas que alteram a estrutura e a função das proteínas e da interação dos AGEs com os receptores de superfície celular dos AGEs em células endoteliais e macrófagos, resultando na ativação da sinalização celular e da expressão gênica que induz estresse oxidativo e inflamação [23][27].

Ocorre também um acúmulo de F6P (frutose 6 fosfato), podendo levar à estimulação da via das hexosaminas, que representa uma pequena fração do metabolismo da glicose. Essa via atua regulando proteínas transportadoras de glicose e a transdução do sinal da insulina, além de regular a síntese de glicogênio e elevar os níveis de O-glicosilação celular, dentre outros efeitos [27]. Ao ser estimulada, essa via causa um excesso de UDP GlcNAc (uridina difosfato N-acetilglicosamina), substrato da enzima O-GlcNAc transferase. O excesso dessa modificação leva a O-GlcNAcilação excessiva, resultando em danos tóxicos e oxidativos às proteínas [23][27]. Somado a isso, ocorre um acúmulo de gliceraldeído 3 fosfato que, por meio do receptor RAGE e da via DAG-PKC, ativa as enzi-

mas NOX. Dessa forma, aumenta-se a produção de radicais livres, que se soma às EROs produzidas pela via dos polióis, gerando um acúmulo dessas espécies [23]. Com isso, temos uma perpetuação da inflamação crônica de baixo grau.

Inflamação crônica de baixo grau

O desenvolvimento de resistência insulínica está intimamente ligado a respostas inflamatórias de baixo grau induzidas por diversos mediadores [25]. O estado inflamatório presente na DM2, por sua vez, é caracterizado por elevadas concentrações de mediadores pró inflamatórios, sendo os principais: as citocinas inflamatórias, como IL-1 β (interleucina-1 β), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IL-6 (interleucina-6), a infiltração aumentada de macrófagos em tecidos periféricos e as inúmeras adipocitocinas e quimiocinas [19][25]. É importante ressaltar que esse estado inflamatório se eleva antes mesmo do diagnóstico de diabetes mellitus 2, e permanece elevado mesmo após o tratamento da doença, e é considerado um fator fundamental no desenvolvimento das complicações cardiovasculares decorrentes da doença

[28]. Além disso, glicolipotoxicidade, fatores epigenéticos e vias transcricionais e metabólicas também são responsáveis por esse processo inflamatório [25]. A exposição crônica ao estado inflamatório ativa proteínas ligadas à sinalização de citocinas, o que acaba levando a inibição de receptores nas células β das ilhotas pancreáticas [25].

A superprodução de EROs leva ao acúmulo intracelular dessas espécies, que consequentemente ativam a cascata de sinalização das MAPKs, ativando o NF- κ B, levando à maior expressão de citocinas pró inflamatórias, quimiocinas e receptores, dessa forma perpetuando o estado inflamatório crônico de baixo grau [29]. Somado a isso, o aumento da concentração de AGEs (produtos finais de glicação avançada) realiza a ligação com seus receptores RAGE nas células endoteliais, reforçando a ativação do NF- κ B e gerando superexpressão de moléculas de adesão, concomitantemente ao aumento da expressão de VEGF, agente pró angiogênico, dando origem a uma neovascularização patológica [29].

Outro fator importante é que as complicações cardiovasculares do diabetes decorrem da

convergência da hiperglicemia e da inflamação crônica de baixo grau, e manifestam-se por aumento do estresse oxidativo, elevação do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, disfunção vasomotora e do prejuízo da recuperação endotelial: o estresse oxidativo, somado aos outros mecanismos inflamatórios, como migração de células pró inflamatórias e aumento de citocinas nos tecidos locais, tende a aumentar a permeabilidade da parede endotelial [29]. Além disso, a ativação exacerbada das vias envolvidas na DM2 (via dos poliois, via das hexosaminas, acúmulo de AGEs, ativação da PKC) contribuem para uma potencialização do dano ao endotélio, favorecendo o processo de aterogênese [29].

Interação entre estresse oxidativo e inflamação

Ao abordar o quadro de DM2, é de suma importância o entendimento da cronicidade de lesões micro e macrovasculares, potencialmente tóxicas a inúmeros tecidos. Esses danos contínuos resultam de um desbalanço tanto na formação de espécies reativas de Oxigênio (ROS), como

pelo aumento do processo inflamatório tecidual, seja em ambiente vascular, com lesão tecidual direta, como no aumento da resistência insulínica, que acarreta níveis exacerbados de glicose intersticial e capilar, configurando quadros de glicotoxicidade. É de suma importância o entendimento de que ambos os processos ocorrem com retroalimentação, desta forma, o aumento de radicais livres influenciam em uma maior produção de mediadores pró-inflamatórios, que por sua vez possuem como uma de suas atuações, o estímulo à produção de radicais livres, perpetuando o ciclo. É também válida a menção de que a elevação de ambos os componentes resulta em menor captação celular de glicose, configurando, por excedente do carboidrato em questão, lesões que alimentam o ciclo.

Como condição primária, a hiperglicemia resultante de um organismo resistente à atividade insulínica em seus receptores, forma produtos finais da glicação avançada (AGEs), que por sua vez influenciam em uma maior atividade da enzima NADPH Oxidase (NOX), que, como função, produz, espécies reativas de Oxigênio (ROS), com adição da redução parcial do aceptor final

da cadeia respiratória, via dos poliois, entre outras vias de formação de ROS [4][14]. Vale a menção da formação, a partir do excesso de ROS, de moléculas de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDLox), que estimulam células imunes a secretar mediadores pró-inflamatórios, assim como sua atividade de aumentar a permeabilidade da parede vascular, atuando como um ponto de partida para a aterogênese [30]. Além disso, esse excesso de glicose e ROS geram ativação contínua de fatores como NF- κ B e da proteína HMGB, que são responsáveis pelo estímulo à produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6 e TNF- α por macrófagos do tecido adiposo e células β das ilhotas pancreáticas [31][32].

Desta forma, há aumento de mediadores e células envolvidas com o processo inflamatório. Essas células e mediadores vão estimular a internalização de receptores GLUT4 para os lisossomos, impedindo a internalização de glicose nas células [33]. Destarte, há uma hiperglicemia configurada, que gera produtos finais de glicação avançada (AGEs), que vão estimular tanto a via de formação de ROS, quanto,

por NF- κ B, aumento da inflamação, sendo esses responsáveis por lesões nas ilhotas pancreáticas, prejudicando a produção da insulina, concomitantemente reduzindo a atividade desse hormônio em tecidos periféricos, o que permite o acúmulo de glicose em níveis configurando um ciclo de feedback positivo, causando cronicidade no quadro metabólico em questão, facilitando a aparição de quadros patológicos associados à vasculatura, como aterosclerose, retinopatia, nefropatia, entre outras diversas complicações [4][10][25][29].

Implicações clínicas e terapêuticas

Para que haja um manejo adequado do quadro geral de um paciente com DM2, com prevenção ou tratamento dos sintomas associados às lesões vasculares teciduais, deve-se buscar alternativas que controlem o quadro inflamatório crônico, bem como o estresse oxidativo.

Primeiramente, para redução do estado hiperglicêmico e das lesões causadas por esse quadro crônico, há necessidade de tratamento com hipoglicemiantes, avaliando a aplicabilidade de fármacos orais e, em casos de

ineficácia terapêutica, a administração de insulina e/ou alternativos por via subcutânea. Desta forma, com uma glicemia devidamente controlada, a insistente lesão celular advinda do excedente de glicose tende a ter um melhor prognóstico.

Nesse campo farmacológico, é conhecida a ação de medicamentos hipoglicemiantes que também atuam diretamente no ciclo vicioso abordado por esta revisão, como a metformina e a pioglitazona. Estudos recentes indicam que o tratamento com metformina não apenas melhora o controle glicêmico, mas também leva a uma redução significativa dos marcadores de estresse oxidativo, como os produtos de oxidação proteica avançada (AOPP), e de marcadores inflamatórios, como a Proteína C-Reativa (PCR) e o TNF- α [34]. Da mesma forma, a pioglitazona demonstra potencial antioxidante e anti-inflamatório, reduzindo AGEs e AOPPs [34]. Esses resultados sugerem que a eficácia dos fármacos também está ligada à sua capacidade de desativar o ciclo de amplificação da doença, não apenas do controle glicêmico.

Concomitantemente, para

redução direta do quadro inflamatório, pode-se optar pelo bloqueio de produtos finais da glicação avançada (AGEs), pela inibição da proteína HMGB1, bloqueio da via NF- κ B, além do tratamento para controle imediato de mediadores inflamatórios, com bloqueio da via derivada da clivagem do ácido araquidônico [31]. Dessa forma, com tratamento da causa base do processo inflamatório crônico de baixo grau, assim como o controle paralelo das vias de sinalização envolvidas neste quadro, espera-se recuperação da homeostase e integridade celular. Desta maneira, um estilo de vida saudável com alimentação controlada e plano alimentar detalhado são imprescindíveis para redução destas vias de dano, com evidências de redução de efeitos associados à atividade de AGEs por consumo de alimentos e líquidos contendo polifenóis, como o chá verde, alcaçuz e cranberry [35][36][37].

No âmbito nutricional, o potencial de fitoquímicos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias tem sido extensivamente investigado [38]. Fitoquímicos como antocianinas, flavonoides e resveratrol têm demonstrado efeitos benéficos, incluindo a proteção de células β

pancreáticas e a melhora da resistência à insulina [38]. No entanto, a evidência clínica para muitos polifenóis ainda é inconsistente, o que pode ser atribuído a variações na dose, duração do tratamento, e diferenças na biodisponibilidade e saúde dos participantes [39][40]. Além disso, padrões alimentares como dietas de baixo índice glicêmico e a Dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) demonstraram a capacidade de estabilizar os níveis de glicose e reduzir o estresse oxidativo e inflamação, reforçando a importância da intervenção no estilo de vida [4].

Quanto a perspectivas futuras, a nanotecnologia emerge como uma fronteira promissora para superar as limitações de biodisponibilidade e da entrega de muitos agentes terapêuticos. O uso de nanoformulações permite encapsular fitoquímicos, como a curcumina, para melhorar sua estabilidade, aumentar sua biodisponibilidade e possibilitar a entrega direcionada aos tecidos afetados tanto pela inflamação crônica de baixo grau, quanto pelo estresse oxidativo [41][42][43]. Em complicações como úlceras do pé diabético, o uso de nanoformulações de curcumina

demonstrou excelentes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, exemplificando como a nanotecnologia pode revolucionar o tratamento de complicações diabéticas e oferecer uma solução mais eficaz e específica no que diz respeito às consequências da inflamação crônica e do estresse oxidativo [41][42][43].

Conclusão

O diabetes mellitus é um problema global de saúde pública que afeta milhares de pessoas mundialmente. Diferentes fatores estão interagindo na patogênese e progressão do diabetes mellitus. O estresse oxidativo é um dos fatores que desempenha um papel na patogênese da resistência à insulina, secreção de insulina prejudicada, utilização de glicose e metabolismo de glicose hepática prejudicado, junto com a ativação de citocinas pró-inflamatórias, resultando em diabetes tipo 2.

Evidências desta revisão mostram que a ativação imune inata de longo prazo, que resulta em inflamação crônica desempenha um papel no desenvolvimento e progressão do diabetes mellitus. Mediadores inflamatórios,

como interleucina-1-beta, 6 e fator de necrose tumoral-alfa, estão ligados ao DM2 e esses fatores contribuem para a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e, em conjunto com a hiperglicemia, induzem a geração adicional de ROS. Na presença de um sistema de defesa antioxidante defeituoso, seja devido a alterações endógenas ou inadequação exógena, que desequilibram a favor dos radicais livres, desenvolvendo-se o estresse oxidativo.

A fisiopatologia do DM2 revela que o estresse oxidativo é um dos fatores que desempenha um papel na patogênese da resistência à insulina, secreção de insulina prejudicada, utilização de glicose e metabolismo de glicose hepática prejudicado, junto com a ativação de citocinas pró-inflamatórias, culminando em diabetes tipo 2. O estresse oxidativo em células β pancreáticas é conhecido por ser induzido por alto nível de glicose, hiperlipidemia e respostas inflamatórias. Acredita-se que a progressão da doença crônica esteja ligada à interação entre inflamação e estresse oxidativo. Estudos recentes mostram que a obesidade é a principal causa da resistência à

insulina combinada com desregulação metabólica, bem como a hipertensão e o metabolismo lipídico anormal, predispondo os indivíduos ao desenvolvimento de DM2. O excesso de ROS ativa fatores de transcrição pró-inflamatórios como o NF- κ B, enquanto citocinas inflamatórias prejudicam a função mitocondrial e aumentam a geração de radicais livres. Isso explica por que o quadro de inflamação crônica de baixo grau se mantém de forma persistente.

O tratamento de uma doença com disfunções tão interconectadas exige estratégias que não se limitem a um único alvo metabólico, mas que atuem em múltiplas vias patogênicas para quebrar o ciclo vicioso que perpetua a doença e suas complicações. A pesquisa futura deve focar em estabelecer protocolos de dosagem e formulação mais consistentes para terapias adjuvantes, bem como na exploração completa do potencial dos fármacos hipoglicemiantes, antioxidantes e da nanotecnologia no manejo do diabetes e desses dois grandes agravantes. A identificação de novos biomarcadores inflamatórios circulantes e o desenvolvimento de terapias perso-

nalizadas, baseadas na caracterização do perfil oxidativo e inflamatório de cada paciente, representam as próximas fronteiras na luta contra essa doença global. Observa-se que o diabetes tipo 2 não deve ser entendido apenas como resistência insulínica e falência pancreática, mas sim, como uma condição marcada pela interconexão entre vias metabólicas, estresse oxidativo e inflamação, cujo impacto final é a progressão das complicações micro e macrovasculares.

Referências bibliográficas

- [1] Nelson D. L., Cox M. M. ; Hoskins, A. A. Princípios de bioquímica de Lehninger. 8ª. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2022.
- [2] Rodwell V. W.; Bioquímica Ilustrada de Harper. Porto Alegre, RS: Grupo A, 2021
- [3] Robertson P. R, Nathan D. M., Mulder J. E.. Type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors. 2025 Mar. UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/type-2-diabetes-mellitus-prevalence-and-risk-factors?search=estresse%20oxidativo%20na%20diabetes%20mellitus&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3
- [4] Caturano A., D'Angelo M., Mormone A., Russo V., Mollica M. P., Salvatore T., Galiero R., Rinaldi L., Vetrano E., Marfella R., Moncada M., Giordano A., Sasso F. C.. Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications. Curr Issues Mol Biol. 2023 Aug 12;45(8):6651-6666. doi: 10.3390/cimb45080420. PMID: 37623239; PMCID: PMC10453126.
- [5] Motta, V. T. Bioquímica Básica. 2ª. Ed; Laboratório Autolab LTDA, 2005.

- [6] Berg M., Tymoczko J., Stryer L.; Gatto, G. J.; Bioquímica, Ed. 9ª, Gen/Guana-
bara-Koogan, Rio de Janeiro, 2021.
- [7] Baynes, J. W. e Dominiczak, M. H.. Bi-
química Médica, 5ª Ed., Elsevier Rio de Ja-
neiro, 2019.
- [8] Galicia-Garcia U., Benito-Vicente A., Jeba-
ri S., Larrea-Sebal A., Siddiqi H., Uribe
K.B., Ostolaza H. e Martin C. Pathophysio-
logy of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J*
Mol Sci. 2020 Aug 30;21(17):6275. doi:
10.3390/ijms21176275. PMID: 32872570;
PMCID: PMC7503727.
- [9] Oguntibeju O. O. Type 2 diabetes melli-
tus, oxidative stress and inflammation: *Int J*
Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2019 Jun
15;11(3):45-63. PMID: 31333808; PMCID:
PMC6628012.
- [10] Barbosa K. B. F., Costa N. M. B., Alfena-
sa R. C. G., de Paula S. O., Minim V. P. R.,
Bressan J. Estresse oxidativo: conceito, impli-
cações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.* 23
(4). Ago 2010. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>.
- [11] Jasvinder S. B.; et al. Oxidative stress in
the pathophysiology of type 2 diabetes and
related complications: Current therapeutics
strategies and future perspectives. *Biologia e*
Medicina dos Radicais Livres Volume 184, 1
de maio de 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.03.019>
- [12] Weinberg S. R.; et al. Overview of oxida-
tive stress and inflammation in diabetes. *J Di-*
abetes. 2024 Oct;16(10):e70014. doi:
10.1111/1753-0407.70014. PMID: 39435991;
PMCID: PMC11494684.
- [13] Cornier M. A., Dabelea D., Hernandez
T. L., Lindstrom R. C., Steig A. J, Stob N. R.,
Van Pelt R. E., Wang H., Eckel R. H. The me-
tabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008 Dec;
29(7):777-822. doi: 10.1210/er.2008-0024.
Epub 2008 Oct 29. PMID: 18971485; PM-
CID: PMC5393149.
- [14] Pooja, G.; Shweta, S.; Patel, P. Estresse
oxidativo e radicais livres na patogênese de
doenças: uma revisão. *Discov Med* 2 ,
104 (2025). <https://doi.org/10.1007/s44337-025-00303-y>
- [15] Rehman K., Akash M. S. H. Mecanismo
de geração de estresse oxidativo e fisiopatolo-
gia do diabetes mellitus tipo 2: como estão in-
terligados? *J Cell Biochem.* 2017;118:3577-
3585. doi: 10.1002/jcb.26097.
- [16] Gomes B. F, Accardo C. M. Mediadores
imunoinflamatórios na patogênese do diabe-
tes mellitus. *REVENDO CIÊNCIAS BÁSI-*
CAS-Einstein, (São Paulo) 17, 2019.
https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RB4596
- [17] Giacco F., Brownlee M. Estresse oxidati-
vo e complicações diabéticas. *Circ Res.*
2010;107:1058-70. doi: 10.1161/CIRCRES-
SAHA.110.223545.
- [18] Shoelson S. E., Lee J., Goldfine A. B. In-
flamação e resistência à insulina. *J Clin In-*
vest. 2006;116:1793-801. doi: 10.1172/
JCI29069.
- [19] Souza C. T. Envolvimento da inflamação
subclínica e do estresse oxidativo na resistên-
cia à insulina associada à obesidade. *HU Re-*
vista, [S. l.], v. 44, n. 2, p. 211-220, 2019.
DOI: 10.34019/1982-8047.2018.v44.16950.
- [20] World Health Organization et al. Global
report on diabetes: executive summary. In:
Global report on diabetes: executive sum-
mary. 2016.
- [21] Privado M. L. C., et al. Potencial antioxi-
dante e anti-inflamatório de fitoterapicos no
tratamento de doenças metabólicas. *Brazilian*
Journal of Implantology and Health Sciences
Volume 7, Issue 4 (2025), Page 255-266.
<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n4p255-266>
- [22] Kong M., et al. Anti-inflammatory phyto-
chemicals for the treatment of diabetes and
its complications: Lessons learned and future
promise. *Biomedicine & Pharmacotherapy*
133 (2021)110975.
- [23] Chen X., Xie N., Feng L., Huang Y.,
Wu Y., Zhu H., Tang J., Zhang Y. Oxidati-
ve stress in diabetes mellitus and its complica-
tions: From pathophysiology to therapeutic

- strategies. *Chin Med J (Engl)*. 2025 Jan 5;138(1):15-27. doi: 10.1097/CM9.00000000000003230. Epub 2024 Aug 8. PMID: 39503316; PMCID: PMC11717531.
- [24] Badawi A., Klip A., Haddad P., Cole D. E., Bailo B. G., El-Soheily A., Karmali M. Diabetes tipo 2 e inflamação: perspectivas para biomarcadores de risco e intervenção nutricional. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:173–86. doi: 10.2147/dmsott.s9089.
- [25] Rehman K., et al. Mecanismos de respostas inflamatórias e desenvolvimento de resistência à insulina: como estão interligados?. *J Biomed Sci* 23, 87 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>
- [26] An Y., Xu B. T., Wab S. R., et al. The role of oxidative stress in diabetes mellitus-induced vascular endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol* 22, 237 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01965-7>
- [27] Yu T, Jhun BS, Yoon Y. High-glucose stimulation increases reactive oxygen species production through the calcium and mitogen-activated protein kinase-mediated activation of mitochondrial fission. *Antioxid Redox Signal*. 2011 Feb 1;14(3):425-37. doi: 10.1089/ars.2010.3284. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20518702; PMCID: PMC3025178.
- [28] Pellegrini L., et al. Inflammatory trajectory of type 2 diabetes. *Cells*, [s. l.], v. 13, n. 19, p. 1662, 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/13/19/1662>>. Acesso em: 21 set. 2025.
- [29] Xue C., Chen K., Gao Z., et al. Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction. *Cell Commun Signal* 21, 298 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12964-022-01016-w>
- [30] Kaneto H., et al. Role of Reactive Oxygen Species in the Progression of Type 2 Diabetes and Atherosclerosis, Mediators of Inflammation, 2010, 453892, 11 pages, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/453892>
- [31] Burhans M. S., et al. Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Compr Physiol*. 2018 Dec 13;9(1):1-58. doi: 10.1002/cphy.c170040. PMID: 30549014; PMCID: PMC6557583.
- [32] Lugin J., et al. "The role of oxidative stress during inflammatory processes" *Biological Chemistry*, vol. 395, no. 2, 2014, pp. 203-230. <https://doi.org/10.1515/hsz-2013-0241>
<https://www.degruyterbrill.com/document/doi/10.1515/hsz-2013-0241/html>
- [33] Hurrell S., Hsu W. H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*. 2017 Oct;40(5):257-262. doi: 10.1016/j.bj.2017.06.007. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29179880; PMCID: PMC6138814.
- [34] Bilan P. J., Samokhvalov V., Koshkina A., Schertzer J. D., Samaan M. C., Klip A. Ações diretas e mediadas por macrófagos de ácidos graxos que causam resistência à insulina em células musculares. *Arch Physiol Biochem*. 2009;115:176–190. doi: 10.1080/13813450903079314.
- [35] Ouyang P., et al. Green tea polyphenols inhibit advanced glycation end product-induced rat vascular smooth muscle cell proliferation. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2004 Mar;24(3):247-51. PMID:15041533. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15041533/>
- [36] González I., Morales M. A., Rojas A. Polyphenols and AGEs/RAGE axis. Trends and challenges. *Food Res Int*. 2020 Mar;129:108843. doi: 10.1016/j.foodres.2019.108843. Epub 2019 Dec 3. PMID: 32036875. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036875/>
- [37] Ma H., Johnson S. L., Liu W., Da Silva N. A., Meschwitz S., Dain J. A., Seeram N. P.. Evaluation of Polyphenol Anthocyanin-Enriched Extracts of Blackberry, Black Raspberry, Blueberry, Cranberry, Red Raspberry, and Strawberry for Free Radical Scavenging, Reactive Carbonyl Species Trapping, Anti-Glycation, Anti- β -Amyloid Aggregation, and Microglial Neuroprotective Effects. *Int J Mol*

Sci. 2018 Feb 3;19(2):461. doi: 10.3390/ijms19020461. PMID: 29401686; PMCID: PMC5855683.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5855683/>

[38] Arabshomali A., et al. Potential Benefits of Antioxidant Phytochemicals in Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2023 Oct 21;28(20):7209. doi: 10.3390/molecules28207209. PMID: 37894687; PMCID: PMC10609456.

[39] Krawczyk M., et al. Impacto dos polifenóis nos fatores de estresse inflamatório e oxidativo no diabetes mellitus: antioxidantes nutricionais e sua aplicação na melhoria da terapia antidiabética. *REV Biomolecules*, 2023, 13 (9), 1402; <https://doi.org/10.3390/biom13091402>

[40] Zatterale F., Longo M., Naderi J., Raciti G. A., Desiderio A., Miele C., Beguinot F. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020 Jan 29;10:1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607. PMID: 32063863; PMCID: PMC7000657.

[41] Porto J. S., et al. A Nanotecnologia Dos Biofármacos No Tratamento De Pacientes Com Diabetes Tipo I E Tipo Ii. *Revista Saúde Dos Vales, [S. l.]*, v. 1, n. 1, 2023. Disponível em: <https://rsv.ojsbr.com/rsv/article/view/101>

[42] Santana T. F., et al. Análise da inflamação e estresse oxidativo no processo de cicatrização tecidual após o uso combinado de lipossomas com curcumina em biomembranas de látex natural e ledterapia para regeneração tecidual em portadores de úlcera diabética. 2021. xx, 109 f., il. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) — Brasília, 2021.

[43] De Aguiar J. C., et al. A nanotecnologia no tratamento de feridas em pacientes com Diabetes Mellitus. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 25, p. e19130-e19130, 2025.