

Papel das citocinas inflamatórias na nefropatia diabética

Role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy

Anne Carolina Vilela Carvalho¹, Caroline Pereira Domingueti¹

Recebido da Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, MG, Brasil.

RESUMO

A nefropatia diabética consiste na principal causa de doença renal terminal e está associada a um risco aumentado de doença cardiovascular. O estudo dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da nefropatia diabética possui extrema importância, já que pode contribuir para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para a prevenção e o tratamento dessa complicação. Alguns estudos têm demonstrado que os processos inflamatórios devem desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da nefropatia diabética. Citocinas inflamatórias, como interleucina 1, fator de necrose tumoral alfa e interleucina 6, têm sido associadas com o desenvolvimento e a evolução da disfunção renal em pacientes diabéticos tipos 1 e 2. O reconhecimento das citocinas inflamatórias como fatores patogênicos significativos da nefropatia diabética pode fornecer novos alvos terapêuticos. Neste contexto, o uso de anti-inflamatórios para o tratamento da doença renal no diabetes tem se mostrado estratégia bastante promissora.

Descritores: Nefropatias Diabéticas/quimioterapia; Anti-inflamatórios/uso terapêutico; Citocinas; Inflamação; Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Diabetic nephropathy is the most important cause of end-stage renal disease, and is associated with an increased risk of cardiovascular disease. The study of the mechanisms involved with the development of diabetic nephropathy is extremely relevant, since it can contribute to the development of more effective therapies for the prevention and treatment of this complication. Some studies have demonstrated that the inflammatory processes play a significant role in the development and progression of diabetic nephropathy. Inflammatory cytokines, such as interleukin-1, tumor necrosis factor alpha,

and interleukin-6, have been associated with the development and evolution of renal dysfunction in type 1 and type 2 diabetic patients. The recognition of inflammatory cytokines as significant pathogenic factors of diabetic nephropathy can provide new therapeutic targets. In this context, the use of anti-inflammatories for the treatment of renal disease in diabetes has been shown to be a very promising strategy.

Keywords: Diabetic Nephropathies/drug therapy; Anti-inflammatory agents/therapeutic use; Cytokines; Inflammation; Diabetes Mellitus

INTRODUÇÃO

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica do *diabetes mellitus* (DM) associada com o desenvolvimento de doença renal terminal e doença cardiovascular. Ela consiste na principal causa de insuficiência renal crônica em pacientes que estejam ingressando em programas de diálise. Vários fatores, como hiperglicemia, longa duração do diabetes, hipertensão e dislipidemia, têm sido associados com o desenvolvimento e a progressão da ND.^(1,2)

A ND tem sido classicamente definida pela presença de proteinúria (>500mg/24 horas), que ocorre em 15 a 40% dos pacientes com DM tipo 1 (DM1), com um pico de incidência em torno de 15 a 20 anos após o estabelecimento do diabetes. Nos pacientes com DM tipo 2 (DM2), a prevalência é altamente variável, de 5 a 20%.⁽³⁾

Devido à alta prevalência da ND e à alta mortalidade associada a esta complicação, é imprescindível o estudo dos mecanismos relacionados com o seu desenvolvimento. Estudos recentes têm demonstrado que a participação dos processos inflamatórios imunomediados na patofisiologia do DM e de suas complicações deve desempenhar um papel significativo no desenvolvimento e na progressão da ND.⁽⁴⁾

Novos estudos sobre a associação entre a inflamação e a ND são muito importantes, já que devem possibilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Além disso, as abordagens genéticas e farmacológicas que reduzem a inflamação na ND têm proporcionado uma melhor compreensão da patofisiologia da doença e se mostrado promissoras como potenciais estratégias terapêuticas.^(4,5)

Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão da literatura sobre o papel das citocinas inflamatórias no desenvolvimento e na progressão da ND, e sobre o uso de anti-inflamatórios como uma estratégia promissora para a prevenção e o tratamento da doença renal nos pacientes diabéticos.

1. Universidade Federal de São João Del Rei, São João Del Rei, MG, Brasil.

Data de submissão: 27/08/2014 – Data de aceite: 28/08/2014

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Caroline Pereira Domingueti

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Campus Centro-Oeste Dona Lindu da Universidade Federal de São João Del Rei Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 400 – Chanadour

CEP: 35501-296 – Divinópolis, MG, Brasil

Tel.: (37) 9957-2442 – E-mail: caroldomingueti@yahoo.com.br

NEFROPATIA DIABÉTICA: DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO

A ND consiste na causa mais comum de doença renal terminal em todo o mundo. Além da elevada prevalência, ela se associa com aumento na taxa de mortalidade, principalmente por doença cardiovascular. Ela é caracterizada por um aumento progressivo da excreção urinária de albumina, juntamente da elevação da pressão arterial, resultando em um declínio da taxa de filtração glomerular (TFG) e, ocasionalmente, no desenvolvimento de falência renal. A detecção precoce da ND é muito importante, pois oferece a possibilidade de retardar ou prevenir a progressão para a doença renal terminal e de evitar o desenvolvimento de complicações cardiovasculares.⁽⁶⁾

A ND pode ser dividida em estágios de acordo com os valores de excreção urinária de albumina (Quadro 1). A presença de pequenas quantidades de albumina na urina representa o estágio inicial da ND: microalbuminúria ou nefropatia incipiente. O estágio mais avançado da ND denomina-se macroalbuminúria, proteinúria ou nefropatia clínica. Assim, a triagem da microalbuminúria e proteinúria é recomendada nos pacientes diabéticos. Esta triagem deve ser iniciada no momento do diagnóstico nos pacientes com DM2, já que aproximadamente 7% destes já apresentam microalbuminúria neste momento. Para os pacientes com DM1, a primeira triagem é recomendada 5 anos após o diagnóstico. A maioria das diretrizes sugere a triagem anual, utilizando como amostra a primeira urina da manhã, para evitar os efeitos variáveis da postura ereta na excreção urinária de albumina. Todos os testes positivos devem ser confirmados em duas de três amostras de urina coletadas em um período de 3 a 6 meses, devido à variabilidade diária na excreção urinária de albumina.^(1,3)

Apesar da classificação tradicional dos estágios da ND ser realizada de acordo com a albuminúria, tem sido evidenciada a necessidade de revisão desses conceitos clássicos. Alguns estudos prospectivos demonstram que níveis ainda considerados normais pelos consensos já conferem risco de progressão de doença renal e cardiovascular. Possivelmente, os valores de albuminúria devem oferecer risco contínuo, da mesma forma que os da pressão arterial e da glicemia. Além disso, alguns estudos têm demonstrado que uma quantidade significativa de albumina urinária não é detectada pelos métodos de imunoensaio, sendo os valores da excreção urinária de albumina subestimados, já que estes não medem a fração não imunoreativa da albumina. Tem sido observado que mesmo pacientes com normoalbuminúria já

Quadro 1. Classificação da nefropatia diabética de acordo com a excreção urinária de albumina

Estágio	Urina com tempo marcado ($\mu\text{g}/\text{min}^{-1}$)	Urina de 24 horas ($\text{mg}/24\text{h}^{-1}$)	Relação albumina/creatinina (mg/g^{-1})
Normoalbuminúria	<20	<30	<30
Microalbuminúria	20-199	30-299	30-299
Macroalbuminúria	≥ 200	≥ 300	≥ 300

Adaptado de SBD.⁽¹⁾

podem apresentar diminuição da TFG, o que aumenta o risco de progressão da ND. Assim, além de ser avaliada a excreção urinária de albumina, também é necessária a determinação da TFG para a detecção precoce da ND.⁽⁶⁾

A TFG pode ser determinada por meio do *clearance* da creatinina, mas, devido às limitações da coleta da urina de 24 horas, tem sido recomendada a estimativa da TFG, utilizando equações que levam em consideração a concentração plasmática de creatinina e outras variáveis, como idade, sexo, raça e superfície corporal. As principais equações utilizadas para estimar a TFG são a de Cockcroft-Gault e a da Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD).^(3,7)

Os principais fatores de risco que contribuem para o início e a progressão da ND consistem na hiperglicemia, hipertensão, tabagismo, suscetibilidade genética, hiperfiltração glomerular e dislipidemia. Para a prevenção e o tratamento da ND, é necessário o conhecimento dos fatores de risco, os quais devem ser intensamente tratados, já que também consistem em fatores de risco para doença cardiovascular.⁽³⁾

CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E NEFROPATIA DIABÉTICA

Estudos genéticos e moleculares realizados recentemente têm contribuído para uma melhor compreensão dos processos fisiopatológicos da ND, modificando a visão clássica de que as alterações metabólicas e hemodinâmicas consistem nas principais causas da lesão renal no DM e evidenciando que estes fatores tradicionais são apenas um aspecto parcial de um quadro muito mais complexo. Neste contexto, tem-se destacado a participação dos processos inflamatórios imunomediados na fisiopatologia do DM e de suas complicações. Embora a ND seja tradicionalmente considerada uma doença não imune, evidências cumulativas indicam que mecanismos imunológicos e inflamatórios desempenham um papel significativo em seu desenvolvimento e progressão.⁽⁴⁾

As citocinas consistem em um grupo de polipeptídeos de baixo peso molecular, que possuem efeitos autócrinos e parácrinos. Estas moléculas são divididas em várias classes, como interleucinas (IL), fatores de necrose tumoral, interferons, fatores estimuladores de colônia, fatores transformantes de crescimento e quimiocinas, as quais fazem parte de uma rede reguladora da resposta inflamatória e imune altamente complexa e coordenada, que envolve a participação de diferentes vias de sinalização. As citocinas são produzidas por uma ampla variedade de células do corpo e desempenham importantes papéis em muitas respostas fisiológicas.⁽⁴⁾ Os aspectos característicos das citocinas e os principais efeitos das citocinas no desenvolvimento da ND encontram-se listados nos quadros 2 e 3.

Hasegawa et al.⁽⁸⁾ demonstraram que as membranas basais glomerulares de ratos diabéticos induziram a produção de quantidades significativamente maiores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1) em cultura de macrófagos peritoneais do que quando estas células foram incubadas com as membranas basais de ratos não diabéticos. Estes autores foram os primeiros a sugerirem que as citocinas inflamatórias podem

Quadro 2. Aspectos característicos das citocinas

A produção constitutiva de citocinas é geralmente baixa ou ausente
 A produção é regulada por vários estímulos a nível transcricional ou traducional
 A produção de citocinas é transitória e o raio de ação pode ser pequeno
 As citocinas exercem suas ações ligando-se a com alta afinidade aos receptores na superfície das células
 A maioria das ações das citocinas é atribuída a alterações no padrão de expressão gênica em células alvo
 Fenotipicamente, a ação das citocinas resulta em alterações na taxa de proliferação celular, na diferenciação celular e/ou na expressão de funções específicas
 As citocinas possuem, frequentemente, várias células alvo e múltiplas ações (pleiotropia)
 Diferentes citocinas podem apresentar um espectro de sobreposição de ações (redundância)
 A exposição das células a várias citocinas de uma só vez pode levar a respostas qualitativamente diferentes (sinergismo/antagonismo)
 As citocinas podem alterar a expressão de receptores para outras citocinas

Adaptado de Navarro-González et al.⁽⁴⁾

Quadro 3. Principais efeitos das citocinas inflamatórias no desenvolvimento da nefropatia diabética

Aumento da síntese e expressão de moléculas de adesão
 Aumento da expressão de E-selectina
 Aumento da secreção de angiotensina II
 Alterações hemodinâmicas intraglomerulares
 Aumento da permeabilidade das células endoteliais vasculares
 Alterações na geração de ácido hialurônico pelas células epiteliais tubulares proximais
 Indução da proliferação de células mesangiais
 Aumentos da expressão de fibronectina
 Indução da apoptose e da morte celular por necrose
 Citotoxicidade direta sobre as células renais
 Indução da produção de espécies reativas do oxigênio
 Inibição da vasodilatação dependente do endotélio
 Estimulação do inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 e da produção de fator tecidual
 Redução da expressão de trombosmodulina
 Estimulação de leucócitos polimorfonucleares e recrutamento de monócitos

Adaptado de Navarro-González et al.⁽⁴⁾

desempenhar um papel na patogênese da ND. Atualmente, sabe-se que as citocinas inflamatórias IL-1, interleucina 6 (IL-6), interleucina 18 (IL-18) e TNF- α são relevantes para o desenvolvimento da ND, exercendo diversas ações potencialmente envolvidas no desenvolvimento dessa complicação.⁽⁴⁾

TNF- α é produzido principalmente por monócitos, macrófagos e linfócitos T. No entanto, as células renais também são capazes de produzir TNF- α , incluindo as células mesangiais

glomerulares e as células tubulares renais.^(9,10) Possíveis papéis de TNF- α na patogênese da ND incluem a estimulação da produção de matriz extracelular, a indução de apoptose das células musculares lisas vasculares por meio de vias autócrina ou direta, a estimulação da produção de prostaglandinas pelas células mesangiais, o que contribui para alterar o fluxo sanguíneo renal.^(11,12) Além disso, TNF- α é capaz de induzir a produção de espécies reativas do oxigênio pelas células glomerulares renais, as quais são bastante lesivas para os glomérulos, resultando na alteração da função de barreira da parede capilar glomerular.⁽¹³⁾

A IL-1 é produzida por monócitos, macrófagos e outras células que ativam os linfócitos T. A expressão de IL-1 está aumentada na ND experimental e é capaz de aumentar a expressão de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) pelas células mesangiais glomerulares e pelas células epiteliais tubulares renais.⁽¹⁴⁾ Além de induzir um aumento da expressão destas moléculas de adesão, a IL-1 é capaz de promover um aumento da permeabilidade das células endoteliais, alterar a hemodinâmica glomerular afetando a síntese de prostaglandina, estimular a proliferação de células mesangiais e fibroblastos, e estimular a produção de fator de crescimento transformante beta (TGF- β).⁽¹⁵⁾

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por diversas células, incluindo células endoteliais, linfócitos T, monócitos, fibroblastos e células mesangiais. A IL-6 induz a diferenciação de linfócitos B em células produtoras de anticorpos, a proliferação de linfócitos T e a produção de proteínas de fase aguda, como proteína C-reativa (PCR) e fibrinogênio. Além disso, esta citocina estimula a proliferação de células renais mesangiais e exerce papel fundamental na glomerulopatia proliferativa mesangial.⁽¹⁶⁾ Níveis elevados de IL-6 estão associados com a hipertrofia renal e o espessamento da membrana basal glomerular em pacientes diabéticos.⁽¹⁷⁾

A IL-18 é uma citocina inflamatória potente que induz a produção de interferon gama (IFN- γ) e de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF- α .⁽¹⁸⁾ As células epiteliais tubulares consistem na principal fonte de IL-18, mas ela também é produzida por monócitos, macrófagos e linfócitos T. A IL-18 é constitutivamente expressa nas células do túbulo contorcido distal e do túbulo coletor no rim humano saudável.⁽⁴⁾

Vários estudos têm demonstrado uma associação entre as citocinas inflamatórias e o desenvolvimento da ND. Em estudo envolvendo camundongos, Nakamura et al.⁽¹⁰⁾ avaliaram o papel das citocinas inflamatórias na patogênese da ND e observaram que a expressão renal das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e TGF- β estava aumentada nestes animais. Navarro et al.⁽¹⁹⁾ também avaliaram a expressão gênica renal das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 e IL-6 em camundongos com ND por meio de PCR em tempo real. Eles verificaram que a expressão renal dessas citocinas estava aumentada nestes animais e significativamente associada com a excreção urinária de albumina.

Em um estudo envolvendo pacientes diabéticos tipo 2, Navarro et al.⁽²⁰⁾ verificaram que os parâmetros inflamatórios TNF- α e PCR foram significativamente maiores nos pacientes com diabetes do que no grupo controle, e que os níveis urinários de TNF- α aumentaram significativamente com a progressão da

ND. Além disso, eles observaram que os parâmetros inflamatórios estão associados de forma independente com a excreção urinária de albumina nestes pacientes. Lu et al.⁽²¹⁾ também observaram que os pacientes diabéticos tipo 2 com nefropatia apresentaram níveis plasmáticos maiores de IL-6, TNF- α e moléculas de adesão do que os pacientes diabéticos sem nefropatia. Wu et al.⁽²²⁾ ainda verificaram que os níveis de TNF- α foram significativamente correlacionados com um rápido declínio na TFG nos pacientes com DM2.

Dalla Vestra et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram a relação entre alguns marcadores de fase aguda da inflamação, a estrutura glomerular e a excreção urinária de albumina em pacientes diabéticos tipo 2, e observaram que os pacientes com proteinúria apresentaram níveis plasmáticos maiores de fibrinogênio, PCR, amiloide sérico A e IL-6 do que aqueles com normoalbuminúria. Além disso, verificaram que estes marcadores inflamatórios estavam relacionados com o espessamento da membrana basal glomerular, sugerindo um papel da inflamação na patogênese da glomerulopatia diabética. Em um estudo longitudinal envolvendo pacientes com ND, Verhave et al.⁽²³⁾ observaram que níveis urinários elevados de IL-6, IL-8, TNF- α e TFG- β foram preditores de um declínio mais rápido da função renal, indicando uma utilidade clínica destas citocinas para a estratificação do risco de progressão da doença renal. Em outro estudo, envolvendo pacientes diabéticos tipo 2, Kajitani et al.⁽²⁴⁾ verificaram que os níveis séricos de PCR, TNF- α , VCAM-1 e E-selectina se correlacionaram com a excreção urinária de albumina, e que os níveis séricos de PCR, TNF- α e IL-6 se correlacionaram com o espessamento das camadas média e íntima das carótidas, sugerindo que a inflamação crônica subclínica possa consistir em um fator de risco comum da nefropatia e da aterosclerose no DM2.

Em um estudo envolvendo pacientes diabéticos tipo 1, Wolkow et al.⁽²⁵⁾ verificaram que os marcadores inflamatórios IL-6, IL-8, dentre outros, estão relacionados com a progressão da ND, indicando um papel da inflamação também no desenvolvimento da disfunção renal no DM1. Schram et al.⁽²⁶⁾ também avaliaram a associação entre marcadores de inflamação com o desenvolvimento de complicações micro e macrovasculares em pacientes diabéticos tipo 1. Estes autores demonstraram que os marcadores de inflamação PCR, TNF- α e IL-6 estão fortemente e independentemente associados com o desenvolvimento da microangiopatia e de doenças cardiovasculares nestes pacientes. Outros estudos ainda verificaram uma associação entre níveis urinários elevados de IL-6 e IL-8 com um aumento da excreção urinária de albumina,⁽²⁷⁾ e uma associação entre os níveis séricos de TNF- α , VCAM-1 e homocisteína com a presença de proteinúria em pacientes diabéticos tipo 1.⁽²⁾

Rao et al.⁽²⁸⁾ avaliaram a associação entre polimorfismos de genes de citocinas e a progressão de doenças renais. Eles verificaram que os polimorfismos de genes de citocinas podem influenciar na transcrição gênica e na secreção de citocinas inflamatórias e, assim, modular o risco de progressão da doença renal, já que tanto a doença renal crônica quanto a insuficiência renal terminal são caracterizadas por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias.

Alguns autores^(29,30) investigaram a associação entre o polimorfismo -511 C/T da IL-1 e a ND no DM2. Eles verificaram uma maior frequência do alelo IL1B2 e uma presença excessiva de homozigotos para o alelo IL1B2 em pacientes com insuficiência renal do que nos pacientes sem disfunção renal, indicando que o genótipo IL1B2 está associado com a ND em pacientes diabéticos tipo 2. Loughrey et al.⁽³¹⁾ também verificaram um aumento significativo do alelo IL1B2 em pacientes diabéticos tipo 1 com nefropatia em relação aos controles, indicando associação entre genótipo IL1B2 e a ND também no DM1.

Kitamura et al.⁽³²⁾ investigaram a associação entre o polimorfismo -634 C/G no gene da IL-6 e a ND no DM2. Eles verificaram uma maior frequência do genótipo -634 G/G e do alelo -634 G em pacientes com macroalbuminúria em comparação com pacientes com normoalbuminúria, indicando que o polimorfismo de -634G/G está associado com a ND nestes pacientes. Outro estudo ainda demonstrou que o polimorfismo -174 G/C no gene da IL-6 consiste em um fator de risco independente para o desenvolvimento de nefropatia em pacientes diabéticos tipo 2.⁽³³⁾

NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Tradicionalmente, os objetivos do tratamento da ND incluem promover a remissão para normoalbuminúria, evitar a evolução de microalbuminúria para macroalbuminúria e desacelerar o declínio da TFG, além de prevenir a ocorrência de eventos cardiovasculares.⁽¹⁾

Apesar dos benefícios provenientes das terapias atuais da ND, um controle rigoroso da glicemia e da pressão arterial, assim como o bloqueio do sistema renina-angiotensina, ainda fornece uma proteção deficiente contra a progressão da doença renal. Esta deficiência indica a necessidade de novos agentes terapêuticos que possuem o potencial de afetar os mecanismos primários que contribuem para a patogênese da ND.⁽⁴⁾

A ND decorre de uma interação entre fatores metabólicos e hemodinâmicos, os quais ativam várias vias que acarretam a lesão renal. Evidências crescentes indicam a importância dos mecanismos inflamatórios no desenvolvimento e na progressão da ND. Portanto, a investigação de estratégias anti-inflamatórias pode fornecer novas abordagens. De fato, o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a principal estratégia utilizada no tratamento da ND, possui ações pleiotrópicas e efeitos anti-inflamatórios. Novas abordagens terapêuticas, que envolvam a inativação de moléculas e vias inflamatórias, são muito promissoras.⁽⁴⁾

Um estudo demonstrou que o micofenolato de mofetila, uma droga imunossupressora com efeito anti-inflamatório, impediu, em grande parte, o desenvolvimento de albuminúria e da lesão glomerular na ND experimental. O efeito benéfico do micofenolato de mofetila não estava ligado a nenhum efeito sobre a hemodinâmica glomerular ou melhora do controle metabólico e, por isso, os autores concluíram que o benefício provavelmente resultou diretamente de sua função imunossupressora e anti-inflamatória.⁽³⁴⁾ Em estudo recente com camundongos diabéticos tipo 2, Ahad et al.⁽³⁵⁾ avaliaram a ação anti-inflamatória e protetora renal do ácido elágico, um inibidor do fator nuclear kappa B

(NF- κ B). Os autores verificaram que o ácido elágico reduziu a patologia renal, suprimiu a expressão renal de TGF- β e de fibronectina, e reduziu os níveis séricos de IL-1, IL-6 e TNF- α , indicando um efeito benéfico do fármaco na patologia renal por meio da inibição do processo inflamatório.

Outros estudos que avaliaram o efeito de fármacos com atividade anti-inflamatória na ND encontraram resultados semelhantes. Elseweidy et al.⁽³⁶⁾ avaliaram o efeito da piridoxamina, um inibidor de proteína glicada, na produção de citocinas pró-inflamatórias e no desenvolvimento de disfunção renal em ratos diabéticos. Eles verificaram que a piridoxamina induziu uma significativa redução nos níveis de creatinina, IL-1, IL-6, PCR e excreção urinária de albumina. Além disso, verificaram uma redução da expressão dos genes do TNF- α e do TGF- β . Os autores concluíram que a piridoxamina apresenta um potencial benefício terapêutico na ND. Tsai et al.⁽³⁷⁾ também avaliaram o efeito do anti-inflamatório e antifibrótico naringenina em camundongos diabéticos. Eles verificaram que o tratamento com naringenina reduziu o nível TNF- α , e diminuiu significativamente a produção e a expressão de IL-1 e IL-6. Estes resultados indicam que a naringenina poderia atenuar a ND por meio de sua atividade anti-inflamatória e antifibrótica. Outro fármaco, o zerumbone, também foi capaz de reduzir os níveis séricos de IL-1, IL-6 e TNF- α e a infiltração de macrófagos nos rins em modelo animal. Além disso, ele promoveu uma redução da expressão renal de TGF- β , ICAM-1 e fibronectina, e acarretou uma melhora da função renal e uma redução da proteinúria dos camundongos, indicando um potencial efeito protetor renal do zerumbone.⁽³⁸⁾

A inibição de citocinas inflamatórias, como terapêutica para a ND, também deriva de estudos sobre a modulação de TNF- α . Estudos recentes demonstraram o efeito do anticorpo anti-TNF α , infliximabe, na ND. Nesse estudo, os ratos diabéticos tratados com infliximabe apresentaram uma redução da albuminúria, bem como diminuição da excreção urinária de TNF- α .⁽³⁹⁾ Estudos com pentoxifilina (PTF) também sugeriram que a inibição do TNF- α pode ter um efeito benéfico no tratamento da ND. PTF é um inibidor da fosfodiesterase-metilxantina que possui propriedades anti-inflamatórias significativas. Além disso, o fármaco inibe a transcrição do gene de TNF- α . Estudos experimentais demonstraram que a administração de PTF impede um aumento na expressão renal, síntese e excreção de TNF- α em ratos diabéticos com nefropatia, a qual foi diretamente e significativamente associada com uma redução na retenção de sódio renal, hipertrofia renal e excreção urinária de albumina. Além destes resultados experimentais, os ensaios clínicos demonstraram que o PTF reduz significativamente os marcadores clínicos de lesões glomerulares e túbulo-intersticial em indivíduos diabéticos.⁽⁴⁰⁾

CONCLUSÃO

A inflamação crônica subclínica tem sido associada com o desenvolvimento e progressão da nefropatia diabética e com a ocorrência de eventos cardiovasculares. Vários estudos têm demonstrado que as citocinas inflamatórias são importantes marcadores relacionados com a disfunção renal em pacientes diabéticos tipos 1 e 2. Devido à complexidade patogênica da nefropatia

diabética, novas intervenções terapêuticas direcionadas contra os mecanismos primários que contribuem para a lesão renal são essenciais para a prevenção e o tratamento dessa complicação. Portanto, o reconhecimento das citocinas inflamatórias como fatores patogênicos significativos da nefropatia diabética pode fornecer novos alvos terapêuticos. Neste contexto, o uso de anti-inflamatórios para o tratamento da doença renal no diabetes tem se mostrado bastante promissor, podendo futuramente consistir em um tratamento mais eficaz do que os convencionais, melhorando a qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes [Internet]. São Paulo: SBD; 2009. Tratamento da nefropatia diabética. p.120-43. [citado 2015 Nov 21]. Disponível em: <http://dms.ufpel.edu.br/ares/bitstream/handle/123456789/270/11%20%20202009%20diretrizes%20diabete.pdf?sequence=1>
2. Sahakyan K, Klein EB, Lee EK, Tsai YM, Klein R. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(6):1101-5.
3. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care.* 2005;28(1):164-76.
4. Navarro-González FJ, Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(3):433-42.
5. Lim HK, Tesch HG. Inflammation in diabetic nephropathy. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2012 [cited 2016 Jan 21]; 2012: 146154. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/146154/>
6. Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, Silveiro AP. Early detection of diabetic nephropathy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):442-51.
7. Cirillo M. Evaluation of glomerular filtration rate and of albuminuria/proteinuria. *J Nephrol.* 2010;23(2):125-32.
8. Hasegawa G, Nakano K, Sawada M, Uno K, Shibayama Y, Lenaga K, et al. Possible role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in the development of diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1991;40(6): 1007-12.
9. Jevnikar AM, Brennan DC, Singer GG, Heng JE, Maslinski W, Wuthrich RP. Stimulated kidney tubular epithelial cells express membrane associated and secreted TNF alpha. *Kidney Int.* 1991; 40(2):203-11.
10. Nakamura T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Nagaoka I, Tomino Y, et al. mRNA expression of growth factors in glomeruli from diabetic rats. *Diabetes.* 1993;42(3):450-6.
11. Ortiz A, Bustos C, Alonso J, Alcázar R, López-Armada MJ, Plaza JJ, et al. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of experimental and human glomerulonephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 1995;24:53-77.
12. Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Tumor necrosis factor-alpha promotes macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis by direct and autocrine mechanisms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(9):1553-8.
13. Koike N, Takamura T, Kaneko S. Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF-alpha stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor. *Life Sci.* 2007;80(18):1721-8.

14. Park CW, Kim JH, Lee JH, Kim YS, Ahn HJ, Shin YS, et al. High glucose-induced intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression through an osmotic effect in rat mesangial cells is PKC-NF-kappa B-dependent. *Diabetologia*. 2000;43(12):1544-53. Erratum in: *Diabetologia*. 2001;44(3):391.
15. Vesey DA, Cheung C, Cuttle L, Endre Z, Gobe G, Johnson DW. Interleukin-1 beta stimulates human renal fibroblast proliferation and matrix protein production by means of a transforming growth factor-beta-dependent mechanism. *J Lab Clin Med*. 2002; 140(5):342-50.
16. Ruef C, Budde K, Lacy J, Northemann W, Baumann M, Sterzel RB, et al. Interleukin 6 is an autocrine growth factor for mesangial cells. *Kidney Int*. 1990;38(2):249-57.
17. Dalla Vestra M, Mussap M, Gallina P, Bruseghin M, Cernigoi AM, Saller A, et al. Acute-phase markers of inflammation and glomerular structure in patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 1:S78-82.
18. Yang J, Chen L, Xu B, Xu J, Sun J, Shen W, et al. Intracellular distributing and interferon- γ secretion of human interleukin-18 in BxPC-3 cells. *Int J Med Sci*. 2014;11(2):172-9.
19. Navarro JF, Mora C, Muros M, Garcia J. Urinary tumor necrosis factor-alpha excretion independently correlates with clinical markers of glomerular and tubulointerstitial injury in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(12):3428-34.
20. Navarro JF, Mora C, Maca M, Garça J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(1):53-61.
21. Lu J, Randell E, Han Y, Adeli K, Krahn J, Meng QH. Increased plasma methylglyoxal level, inflammation, and vascular endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. *Clin Biochem*. 2011; 44(4):307-11.
22. Wu J, Ding Y, Zhu C, Shao X, Xie X, Lu K, et al. Urinary TNF- α and NGAL are correlated with the progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med*. 2013;6(6):1482-8.
23. Verhave JC, Bouchard J, Goupil R, Pichette V, Brachemi S, Madore F, et al. Clinical value of inflammatory urinary biomarkers in overt diabetic nephropathy: a prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(3):333-40.
24. Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, Nakatou T, Hiramatsu M, Makino H. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88(2):171-6.
25. Wolkow PP, Niewczas MA, Perkins B, Ficociello LH, Lipinski B, Warram JH, et al. Association of urinary inflammatory markers and renal decline in microalbuminuric type 1 diabetics. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(4):789-97.
26. Schram MT, Chaturvedi N, Schalkwijk CG, Fuller JH, Stehouwer CD; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes - the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2005; 48(2):370-8.
27. Cherney DZ, Scholey JW, Daneman D, Dunger DB, Dalton RN, Moineddin R, et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. *Diabet Med*. 2012; 29(10):1297-302.
28. Rao M, Wong C, Kanetsky P, Girndt M, Stenvinkel P, Reilly M, et al. Cytokine gene polymorphism and progression of renal and cardiovascular diseases. *Kidney Int*. 2007;72(5):549-56.
29. Lee SH, Ihm CG, Sohn SD, Lee TW, Kim MJ, Koh G, et al. Polymorphisms in interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist genes are associated with kidney failure in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 2004;24(4): 410-4.
30. Stefanidis I, Kreuer K, Dardiotis E, Arampatzis S, Eleftheriadis T, Hadjigeorgiou GM, et al. Association between the interleukin-1 β gene (IL1B) C-511T polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes: A Candidate-Gene Association Study. *DNA Cell Biol*. 2014;33(7):463-8.
31. Loughrey BV, Maxwell AP, Fogarty DG, Middleton D, Harron JC, Patterson CC, et al. An interleukin 1B allele, which correlates with a high secretor phenotype, is associated with diabetic nephropathy. *Cytokine*. 1998;10(12):984-8.
32. Kitamura A, Hasegawa G, Obayashi H, Kamjuchi K, Ishii M, Yano M, et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promoter region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2002; 19(10):1000-5.
33. Karadeniz M, Erdogan M, Berdeli A, Yilmaz C. Association of interleukin-6 -174 G>C promoter polymorphism with increased risk of type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy in Turkey. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014; 18(1):62-5.
34. Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, Noronha IL, Zatz R. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int*. 2003; 63(1):209-16.
35. Ahad A, Ganai AA, Mujeeb M, Siddiqui WA. Ellagic acid, an NF- κ B inhibitor, ameliorates renal function in experimental diabetic nephropathy. *Chem Biol Interact*. 2014;219:64-75.
36. Elseweidy MM, Elswefy SE, Younis NN, Zaghoul MS. Pyridoxamine, an inhibitor of protein glycation, in relation to microalbuminuria and proinflammatory cytokines in experimental diabetic nephropathy. *Exp Biol Med*. 2013; 238(8):881-8.
37. Tsai SJ, Huang CS, Mong MC, Kam WY, Huang HY, Yin MC. Anti-inflammatory and antifibrotic effects of naringenin in diabetic mice. *J Agric Food Chem*. 2012;60(1):514-21.
38. Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ, Liu IM. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats by reducing the hyperglycemia-induced inflammatory response. *Nutr Metab (Lond)*. 2013;10(1):64.
39. Moriwaki Y, Inokuchi T, Yamoto A, Ka T, Tsutsumi Z, Takahashi S, et al. Effect of TNF-alpha inhibition on urinary albumin excretion in experimental al diabetic rats. *Acta Diabetol*. 2007;44(4):215-8.
40. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery*. 1991;110(2):192-8.