

A RELAÇÃO ENTRE SISTEMA PURINÉRGICO, INFLAMAÇÃO E EXERCÍCIO FÍSICO NA DIABETES MELLITUS TIPO 2¹

Lucas Macedo Chaves², Isabella Martins Vieira Dias³, Samantha Nuncio Prestes⁴, Lucas Dalmolin Lovatto⁵, André Campos de Lima⁶, Andreia Machado Cardoso⁷

¹ Pesquisa vinculada a projeto de mestrado do Programa de Pós-graduação em Ciências Biomédicas da UFFS.

² Aluno do curso de Medicina (UFFS/CHAPECÓ), Imacedochaves@gmail.com ? Chapecó/SC/Brasil.

³ Aluna do Curso de Medicina (UFFS/CHAPECÓ), isamvdias@gmail.com ? Chapecó/SC/Brasil.

⁴ Aluna do Curso de Medicina (UFFS/CHAPECÓ), samanthaprestes@outlook.com - Chapecó/SC/Brasil.

⁵ Aluno do curso de Medicina (UFFS/CHAPECÓ), lovatto.lucas@gmail.com - Chapecó/SC/Brasil.

⁶ Aluno do curso de Mestrado em Ciências Biomédicas (UFFS/CHAPECÓ), bolsista UFFS, apfandrei@hotmail.com ? Chapecó/SC/Brasil.

⁷ Professora Orientadora, Doutora em Bioquímica e Toxicológica, docente do Curso de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas (UFFS/CHAPECÓ), andreia.cardoso@uffs.edu.br ? Chapecó/SC/Brasil.

RESUMO

A Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença multifatorial, cuja fisiopatologia está relacionada a um quadro inflamatório de baixo grau que tem como fatores modulatórios os componentes da sinalização purinérgica. Sabe-se que o exercício físico possui um papel fundamental no tratamento da DM2, além de apresentar efeitos anti-inflamatórios modulados pela via purinérgica. O objetivo do presente trabalho de revisão é evidenciar, a partir da literatura, a importância da prática de exercício físico como forma de tratamento da DM2 e seus possíveis efeitos associados ao sistema purinérgico e inflamação. Dentre os tópicos abordados, o foco principal está na inter-relação entre DM2, sinalização purinérgica, inflamação e exercício físico. Pode-se concluir que o exercício físico tem o potencial de regular a inflamação em pacientes com DM2 e que o envolvimento de enzimas, receptores e nucleotídeos do sistema purinérgico aparecem como um dos mecanismos responsáveis pela redução do processo inflamatório na DM2.

Palavras-chave: Treinamento Físico; Nucleotídeos; Nucleotídeos; Citocinas;

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus do tipo 2 (DM2) tem assumido proporções epidêmicas mundialmente, contabilizando um total de 463 milhões de indivíduos com diabetes em 2019 e, gerando um gasto de 760 bilhões de dólares (WILLIAMS *et al.*, 2020) para o tratamento, sendo que seus principais causadores estão associados ao sedentarismo e obesidade ([INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019](#)). Atualmente, o Brasil possui 12,4 milhões de pessoas com diabetes, reforçando que esta doença configura-se como um importante problema de saúde pública a nível mundial e nacional.

A DM2 é uma doença metabólica, que possui como característica hiperglicemia crônica, induzindo complicações como nefropatia, retinopatia, neuropatia e problemas cardíacos (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021). A obesidade, sedentarismo e fatores alimentares são os principais causadores da desordem metabólica presente na doença.

Sua fisiopatologia está intimamente relacionada à inflamação crônica de baixo grau (KHODABANDEHLOO *et al.*, 2016). Citocinas pró inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-1 β (IL-1 β) e interleucina-6 (IL-6) estão, normalmente, aumentadas em pacientes com DM2 e são correlacionadas com a resistência insulínica e progressão da doença (KHODABANDEHLOO *et al.*, 2016), explicando o porquê dessa relação íntima entre a inflamação e a DM2. Os linfócitos T CD4+, do tipo T helper 1 (Th1), e CD8+ são importantes sintetizadores dessas citocinas pró inflamatórias, e mudanças de mediadores dessas células são um dos prováveis responsáveis pelo desbalanço na produção de citocinas (FOTINO; DAL BEN; ADINOLFI, 2018).

Uma das principais vias de modulação dessa síntese de citocinas pró inflamatórias, em linfócitos, acontece por meio da sinalização purinérgica (LAMMERS *et al.*, 2020). Essa sinalização é composta por moléculas sinalizadoras [adenosina trifostato (ATP), adenosina difostato (ADP) e adenosina], receptores para essas moléculas (famílias P1 e P2) e enzimas [principalmente NTPDase, ecto-5'-nucleotidase e adenosina desaminase (ADA)]. A modulação do sistema purinérgico pode desencadear alterações imunológicas tanto pró-inflamatórias, por meio de receptores para ATP como o P2X7, quanto anti-inflamatórias, por meio de receptores de adenosina (BURNSTOCK; NOVAK, 2013).

O controle metabólico é um viés importante para impedir a progressão da doença e o aumento da inflamação. Dessa forma, o exercício físico (EF) é um pilar essencial para o tratamento da DM2, principalmente pelo seu efeito envolvendo a resistência insulínica e obesidade. O EF desempenha um papel importante para a eliminação da glicose em todo o corpo, principalmente pela contração muscular. Ademais, o EF é capaz de reduzir em até 70% a inflamação, modulando o sistema imunológico por conta dos seus efeitos anti-inflamatórios (LAMMERS *et al.*, 2020). Os efeitos anti-inflamatórios do EF estão intimamente relacionados à modulação da sinalização purinérgica.

No presente trabalho será abordado informações a respeito da inflamação, sistema purinérgico na DM2 e a influência da prática de EF sobre esses parâmetros.

METODOLOGIA

A presente revisão integrativa visa corroborar com informações relevantes, de como o sistema purinérgico e a inflamação estão associados a DM2 e possíveis efeitos que a prática de EF pode promover na condição clínica da doença.

Para a pesquisa foi realizado um levantamento bibliográfico das publicações a nível internacional, no período de 2011 a 2021, utilizando os bancos de dados *Online Pubmed*, *Science Direct* e *Medline* e *Mersh Terms*. Os termos de busca foram os seguintes: “*Purinergic signaling*”, “*Mellitus Diabetes and inflammation*”, “*purinergic signaling and type 2 mellitus diabetes*”, “*Mellitus diabetes and Physical exercise*”, “*purinergic signaling and inflammation*”, “*Physical exercise and inflammation*”. Foi realizada a leitura dos artigos e somente utilizados para a construção do trabalho os que contemplavam os interesses da pesquisa.

OBJETIVOS

Evidenciar na literatura a importância da prática de exercício como forma de tratamento da DM2 e seus possíveis efeitos associados ao sistema purinérgico e inflamação.

RESULTADOS

Os resultados obtidos perante a leitura dos artigos, foram redigidos e divididos por subitens, a fim de facilitar o entendimento.

FISIOPATOLOGIA DO DM2 E INFLAMAÇÃO

A DM2 é considerada uma doença poligênica, de herança familiar, sendo como principal ocorrência fatores como: avanço da idade, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou DM gestacional e síndrome metabólica (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019). As principais manifestações clínicas da doença são sede, poliúria, glicemia elevada, fadiga excessiva, doenças macrovasculares aceleradas e complicações microvasculares (LEAN; TE MORENGA, 2016). A DM2 é o mais comum tipo de diabetes e normalmente, é evidenciado em adultos com glicemia de jejum entre 100 e 125mg/dL e, hemoglobina glicada (HbA1c) acima de 6,5% (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021).

A DM2 é caracterizada pelo aumento da concentração de glicose no sangue devido a uma desregulação metabólica, advinda da insensibilização das células à insulina, secreção de insulina prejudicada, ou a combinação de ambas ([INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019](#)). Esses processos são impulsionados pela inflamação crônica (KHODABANDEHLOO *et al.*, 2016), característica em indivíduos com DM2, uma vez que as citocinas pró inflamatórias afetam a sinalização pela insulina e provocam um distúrbio em células β pancreáticas (KHODABANDEHLOO *et al.*, 2016). Como fatores de risco para o desenvolvimento de DM2, sabe-se que a obesidade (IMC $\geq 30\text{Kg/m}^2$) é o principal deles, uma vez que o aumento da adiposidade gera um processo de inflamação crônica (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2021).

O avanço patológico da DM2 está diretamente relacionado à proliferação, função ou infiltração

em tecidos por meio da corrente sanguínea dos componentes do sistema imune, envolvendo macrófagos, células T e outras células imunes (FOTINO; DAL BEN; ADINOLFI, 2018). Estas, por sua vez, favorecem a ocorrência de distúrbios metabólicos em tecidos, ao se infiltrar promovendo um fenótipo pró-inflamatório.

As células T CD8⁺ são fundamentais para a resposta imune adaptativa do organismo humano e atuam por meio da secreção de citocinas como interferon- γ (IFN- γ) e TNF- α , e sintetizam, também, a citocina pró-inflamatória interleucina-17 (IL-17), presente nos tecidos afetados por doenças inflamatórias (SRENATHAN; STEEL; TAAMS, 2016). O acúmulo de células T CD8⁺ observado em pacientes com DM2 favorece a inflamação e a resistência à insulina, em contrapartida, a porcentagem dessas células diminui após duas horas de carga de glicose (MIYA *et al.*, 2018).

As células B exercem papel central na progressão da resistência à insulina pela produção de anticorpos IgG, bem como pela ativação de células T e macrófagos (CAO; ZHANG; HAO, 2016). Em pacientes com DM2, a metilação do DNA é uma ferramenta elementar para a variação interindividual do papel das células imunes e, evidenciou incitar a proliferação de células B, as quais produzem citocinas pró inflamatórias (SIMAR *et al.*, 2014). As células B atuam na resistência à insulina pela liberação de células T helper 1 (Th1) e T helper 17 (Th17), além de liberar anticorpos patogênicos (CAO; ZHANG; HAO, 2016).

Ademais, outras mudanças que contribuem para o avanço da fisiopatologia da DM2 são: o aumento da quantia de célula T CD45, mudança de leucócitos para um fenótipo pró-inflamatório, bem como redução do número de células T reguladoras supressivas (ZHOU *et al.*, 2018). A maior vulnerabilidade a infecções em pacientes diabéticos denota desregulação homeostática das células T. Logo, a DM2 foi considerada uma doença autoimune, tendo em vista a relevância da inflamação no desenvolvimento da resistência insulínica (ZHOU *et al.*, 2018).

SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA NA DM2

Além de alterações celulares, na DM2 há mudança de um fator importante na regulação e homeostase do sistema imune: a sinalização purinérgica (CEKIC; LINDEN, 2016). Essa sinalização possui diferentes receptores e enzimas associadas a seu funcionamento. Quatro são os receptores associados à proteína G que se ligam exclusivamente a adenosina, chamados de receptores P1 ou, simplesmente, de receptores de adenosina (AR, em sigla em inglês). Outros dezoito receptores (P2) se ligam a nucleotídeos, principalmente ATP, porém se subdividem em duas classes: os ionotrópicos (P2X) e os metabotrópicos (P2Y) (CEKIC; LINDEN, 2016).

O controle e equilíbrio entre nucleotídeos e nucleosídeos extracelulares é feito por ectonucleotidases que transformam ATP em adenosina, sendo a via mais comum através da ectonucleosídeo trifosfato-difosfohidrolase (NTPDase 1 ou CD39), que hidrolisa o ATP formando

AMP, e pela Ecto-5'-Nucleotidase (E-NT5 ou CD73), que converte o AMP em adenosina (FERRERO; FAINI; MALAVASI, 2019). Ademais, a concentração de adenosina extracelular é controlada por transportadores concentrativos e equilibrativos, que levam a adenosina para o espaço intracelular (BURNSTOCK; NOVAK, 2013) e pela adenosina deaminase, que converte adenosina em inosina, uma deficiência dessa enzima gera a imunodeficiência combinada grave (SCID), percebendo-se sua grande relevância para o sistema imune.

Em pacientes com DM2, foi observado que a expressão do receptor purinérgico P2X7 se correlacionou positivamente, com a presença de mediadores inflamatórios como a proteína C-reativa, TNF- α e IL-1 β (WU *et al.*, 2015). Além disso, pacientes diabéticos com desbalanço metabólico e dislipidemia apresentaram maior expressão de P2X7 em linfócitos (GARCÍA-HERNÁNDEZ *et al.*, 2011). O P2X7 está envolvido, também, nas principais morbidades associadas à diabetes como: retinopatia diabética, promovendo apoptose de pericitos, e causando, por consequência, cegueira (BURNSTOCK; NOVAK, 2013), nefropatia diabética (MENZIES *et al.*, 2017), e disfunção micro e macrovascular.

Outra atividade relacionada às concentrações de nucleotídeos extracelular, foi evidenciada pela expressão de receptores de P2X7 e P2X3 em células β das ilhotas pancreáticas (BURNSTOCK; NOVAK, 2013). Ao entrarem em contato com o ATP, esses receptores promovem a inibição da secreção de insulina, provavelmente pela ativação de outras vias que não a da insulina, potencializando a hiperglicemia presente na DM2.

Os receptores P2Y são mencionados nas células β do pâncreas e, estudos com ratos diabéticos, evidenciaram a expressão de receptores como P2Y2 e P2Y12 (BURNSTOCK; NOVAK, 2013). Contudo, não é reconhecido com precisão os efeitos da ativação desses receptores. Acreditando-se que a ativação de receptores P2Y por nucleotídeos de adenina podem aumentar ou diminuir a secreção de insulina, quanto a sua atividade na inflamação não é claro. Existem divergências na literatura a respeito do efetivo efeito de P2Y receptores em linfócitos na DM2, necessitando que sejam realizadas pesquisas envolvendo esses componentes (BURNSTOCK; NOVAK, 2013). Já no músculo esquelético, os receptores P2 foram relacionados ao importante processo de captação de glicose, uma vez que quantidades significativas desses receptores foram descritas nas células esqueléticas e nos vasos sanguíneos ao redor do músculo esquelético, e o ATP extracelular, por meio desses receptores estimula a translocação de GLUT4, permitindo a entrada de glicose nas células (BURNSTOCK; NOVAK, 2013).

Não só receptores de nucleotídeos/nucleosídeos estão alterados, mas também enzimas extracelulares que metabolizam esses componentes. A expressão aumentada da enzima CD39 foi encontrada em pacientes diabéticos com desbalanço metabólico (GARCÍA-HERNÁNDEZ *et al.*, 2011), o que pode ser visto como um marcador de atividade dos linfócitos T reguladores (GARCÍA-

HERNÁNDEZ *et al.*, 2011), uma vez que a CD39 é um antígeno que ativa essas células, além de protegê-las da lise provocada pelo ATP. Em contrapartida, a expressão da CD73 foi encontrada diminuída em pacientes diabéticos (GUZMAN-FLORES *et al.*, 2015), demonstrando um desbalanço na metabolização do ATP nesses pacientes.

Corroborando, Pereira *et al* (2018), observou uma alteração na sinalização purinérgica e aumento de CD39 e adenosina desaminase em ratos com DM2, refletindo altos níveis de ATP ativando células T e P2X7 em sua membrana e, conseqüentemente, aumento da atividade de ADA, reduzindo os níveis de adenosina anti-inflamatória. A sinalização de adenosina foi relacionada com a regulação da homeostase da glicose (ANTONIOLI *et al.*, 2015) e, em modelo animal, A2A promoveu uma replicação e proliferação de células β (BURNSTOCK e NOVAK, 2013).

Os receptores de adenosina têm papel regulador na patofisiologia da obesidade e na inflamação crônica do tecido adiposo que leva à resistência insulínica (ANTONIOLI *et al.*, 2015). Camundongos alimentados com uma dieta rica em gorduras apresentaram aumento significativo da expressão de A2b e, em camundongos sem a expressão desse receptor, foram observados maiores níveis de fatores pró-inflamatórios (JOHNSTON-COX *et al.*, 2012). Pacientes portadores de DM2 apresentaram maior expressão do receptor A2a (GUZMAN-FLORES *et al.*, 2015) e, ambos os receptores A2 foram constatados como facilitadores da produção de interleucina-10 (IL-10), que tem ação anti-inflamatória.

Os níveis séricos das duas isoformas da adenosina desaminase foram encontradas aumentadas em pacientes portadores de DM2, enquanto a diminuição da ADA2 se correlacionou com melhora nos níveis glicêmicos e na redução de hospitalizações (LARIJANI *et al.*, 2016). Ademais, quando comparados pacientes com diabetes controlada ou não controlada, percebeu-se maiores níveis séricos de ADA2 em pacientes não controlados.

PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO E A RELAÇÃO COM O SISTEMA PURINÉRGICO

A progressão da DM2 ocorre por fatores extrínsecos, como ação inflamatória, decorrente de uma maior expressão de proteínas inflamatórias circulantes, que, como referenciado no presente texto, são associados a complicações e comorbidades. As Complicações e comorbidades são consideradas determinantes de qualidade de vida de pacientes com DM2 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2019), sendo a melhora da aptidão muscular e cardiorrespiratória associada a taxas de mortalidade reduzidas.

Nessa ótica, a prática regular de EF tem sido recomendada como coadjuvante no tratamento da doença, uma vez que um estilo de vida sedentário é um dos principais fatores de risco para DM2 e suas complicações (MENDES *et al.*, 2016), de maneira que manter um nível adequado de EF é uma estratégia eficaz para o gerenciamento da DM2 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,

2021). Dessa maneira, estudos demonstraram que tanto o exercício de treinamento resistido, quanto o treinamento aeróbico podem melhorar o controle dos níveis de glicose no sangue e hemoglobina glicada (HbA1c), sendo o fator tempo de treino mais importante que o método (MENDES *et al.*, 2016).

Alvarez *et al.* (2016), aplicou protocolo de HIIT em um grupo de mulheres com DM2, ao término de 16 semanas de treinamento foi evidenciado uma redução significativa em variáveis de HbA1c, glicose de jejum, colesterol total e massa gorda. Além disso, as participantes apresentaram redução da dosagem diária de medicamentos anti-hiperglicêmicos.

O EF promove adaptações distintas e, pode influenciar no sistema purinérgico pela participação de nucleotidases, na regulação de eventos fisiológicos e patológicos. Moritz *et al.* (2017) realizou um estudo com indivíduos sedentários aplicando um protocolo de treinamento intervalado em esteira e avaliando a atividade de ectonucleotidases em soro pré e pós treinamento. Foi evidenciado aumento da hidrólise de ATP, ADP e AMP pós exercício, mostrando um aumento das atividades de enzimas que degradam estes nucleotídeos. Os níveis de adenosina e inosina pós exercício aumentaram quando comparados ao pré, mostrando que o EF pode interferir no metabolismo do ATP, modificando o comportamento enzimático e promovendo um ambiente biológico protetor.

Em relação ao papel do EF sobre o sistema purinérgico e a diabetes, foi evidenciado por Osório-Fuentealba *et al.* (2013) em animais que, ao realizar uma estimulação semelhante à contração muscular, o nível de ATP extracelular foi elevado transitoriamente, causando a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT4) para a superfície da célula nas fibras musculares, aumentando, conseqüentemente, a entrada de glicose na célula. Nessa ótica, o EF desponta como uma estratégia terapêutica não farmacológica para o gerenciamento do quadro diabético, modulando receptores e transmissores purinérgicos que podem reduzir o processo inflamatório desenvolvido no organismo (MENDES *et al.*, 2016).

Além disso, já foi observado que, em animais, o EF promoveu a diminuição de ADA, de ATP, ADP e da hidrolização dos mesmos por meio das E-NTPDases (CARDOSO *et al.*, 2015). Por meio do exercício foi possível, também, restaurar o equilíbrio entre os nucleosídeos/nucleotídeos, em modelos de inflamação crônica (CARDOSO *et al.*, 2015). Corroborando, Lammers *et al.* (2020) evidenciou em um grupo de mulheres hipertensas após 6 meses de treinamento resistido, houve a redução de IL-6 e proteína C reativa, níveis de ATP, atividade da NTPDase e adenosina desaminase no grupo hipertenso. Assim, demonstrando que o EF reduziu fatores inflamatórios por meio da modulação do sistema purinérgico.

Ainda, um estudo realizado com modelos animais diabéticos, a expressão de P2X7 nos rins estava aumentada e, após treinamento em esteira, a alteração foi reduzida, retardando o progresso de

nefropatia diabética (RODRIGUES *et al.* 2014). Contudo, muito pouco se sabe a respeito do EF e seus possíveis efeitos no sistema purinérgico em indivíduos com DM2. Há uma escassez de informações que apontem modulações na atividade do sistema purinérgico, atividades de enzimas e sistema imunológico diretamente ligado a pessoas com DM2, necessitando uma maior investigação.

CONCLUSÃO

Esta revisão de literatura evidenciou a inter-relação entre processo inflamatório, sistema purinérgico, desenvolvimento e progressão da DM2 e, EF. Os principais resultados deste trabalho reforçam que o EF é um potencial terapêutico essencial, para o tratamento da doença e seus efeitos são observados na redução nos níveis de HbA1c, glicose de jejum, aumento de massa magra e combate a obesidade e sedentarismo.

A prática regular de EF pode influenciar o sistema purinérgico, principalmente pela atividade no metabolismo do ATP, sendo evidenciado importantes achados destacando que após intervenções com EF, foi possível se estabelecer um equilíbrio entre nucleotídeos e nucleosídeos, além da redução de mediadores inflamatórios.

Até o momento, sabe-se que o EF é considerado um dos melhores tratamentos não farmacológicos e de baixo custo para a DM2. Entretanto, é necessário que continuem sendo realizadas investigações envolvendo prática de EF, e seus possíveis efeitos fisiológicos no sistema purinérgico e inflamação. Destacamos que é promissor a realização de investigações específicas do sistema purinérgico, EF e inflamação relacionados à diabetes.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, C. et al. Low-volume high-intensity interval training as a therapy for type 2 diabetes. **International journal of sports medicine**, v. 37, n. 09, p. 723-729, 2016.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. **Diabetes Care**, v. 44, n. Supplement 1, p. S15-S33, 2021.

ANTONIOLI, Luca. et al. Adenosine signalling in diabetes mellitus--pathophysiology and therapeutic considerations. **Nature Reviews Endocrinology**, v.11, n.4, p.228-241, 2015.

BURNSTOCK, Geoffrey; NOVAK, Ivana. Purinergic signalling and diabetes. **Purinergic Signalling**, v. 9, n. 3, p.307-324, 2013.

CAO, Y. L.; ZHANG, F. Q.; HAO, F. Q. Th1/Th2 cytokine expression in diabetic retinopathy. **Genetics and Molecular Research**, v. 15, n. 3, 2016.

CARDOSO, Andréia Machado et al. Swimming training prevents alterations in ecto-NTPDase and adenosine deaminase activities in lymphocytes from N ω -nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride induced hypertension rats. **Journal of hypertension**, v. 33, n. 4, p. 763-772, 2015.

CEKIC, Caglar; LINDEN, Joel. Purinergic regulation of the immune system. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, n. 3, p. 177–192, mar. 2016.

FERRERO, Enza; FAINI, Angelo C.; MALAVASI, Fabio. A phylogenetic view of the leukocyte ectonucleotidases. **Immunology Letters**, v. 205, p. 51–58, 2019.

FOTINO, Carmen; DAL BEM, Diego; ADINOLFI, Elena. Emerging Roles of Purinergic Signaling in Diabetes. **Medicinal Chemistry**, v.14, n.5, p.428-438, 2018.

GARCÍA-HERNÁNDEZ, Mariana 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. 296, n.2, p.135-143, 2011.

GUZMAN-FLORES, Juan 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.

[INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF DIABETES ATLAS. 9. ed. Bruxelas, Bélgica: International Diabetes Federation, 2019.](#)

KHODABANDEHLOO, Hadi et al. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and β -cell dysfunction. **Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 167, n. 1, p. 228–256, jan. 2016.

JOHNSTON-COX, Hillary et al. The A2b adenosine receptor modulates glucose homeostasis and obesity. **PloS one**, v. 7, n. 7, p. e40584, 2012.

LAMMERS, Mônica D., et al. The anti-inflammatory effect of resistance training in hypertensive women: the role of purinergic signaling. **Journal of Hypertension**, v.38, n.12, p.2490-2500, 2020.

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

LEAN, Michael EJ; TE MORENGA, Lisa. Sugar and type 2 diabetes. **British medical bulletin**, v. 120, n. 1, p. 43-53, 2016

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

MENZIES, Robert I. et al. Hyperglycemia-induced Renal P2X7 Receptor Activation Enhances Diabetes-related Injury. **EBioMedicine**, v. 19, p. 73–83, maio 2017.

MIYA, Aika et al. Impact of Glucose Loading on Variations in CD4+ and CD8+ T Cells in Japanese Participants with or without Type 2 Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, p. 81, 20 mar. 2018.

MORITZ, Cesar Eduardo Jacinto. et al. Altered extracellular ATP, ADP, and AMP hydrolysis in blood serum of sedentary individuals after an acute, aerobic, moderate exercise session. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v.426, n.1, p.55-63, 2017.

OSÓRIO-FUENTEALBA, Cesar et al. Electrical stimuli release ATP to increase GLUT4 translocation and glucose uptake via PI3Kγ-Akt-AS160 in skeletal muscle cells, **Diabetes**, v.62, n.5, p.1519-1526, 2013.

PEREIRA, Aline da S. et al. Effect of gallic acid on purinergic signaling in lymphocytes, platelets, and serum of diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.101, p.30-36, 2018.

REICHERT, Karine Paula et al. Diabetes and hypertension: Pivotal involvement of purinergic signaling. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.137, p. 111273, 2021.

RODRIGUES, Aelson M. et al. P2X(7) receptor in the kidneys of diabetic rats submitted to aerobic training or to N-acetylcysteine supplementation. **PLoS One**, v.18, n.9, p.e97452, 2014.

SIMAR, David et al. DNA methylation is altered in B and NK lymphocytes in obese and type 2 diabetic human. **Metabolism**, v. 63, n. 9, p. 1188–1197, set. 2014.

SRENATHAN, Ushani; STEEL, Kathryn; TAAMS, Leoni S. IL-17+ CD8+ T cells: Differentiation, phenotype and role in inflammatory disease. **Immunology Letters**, v. 178, p. 20–26, out. 2016.

WILLIAMS, Rhys et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 162, p. 108072, abr. 2020.

WU, Hong et al. P2X7 Receptor Expression in Peripheral Blood Monocytes Is Correlated With Plasma C-Reactive Protein and Cytokine Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Preliminary Report. **Inflammation**, v. 38, n. 6, p. 2076–2081, dez. 2015.

ZHOU, Tong et al. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2018, p. 1–9, 8 nov. 2018.