



## Correlação entre o estresse do retículo endoplasmático com a fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 2

Correlation between endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes mellitus pathophysiology

Relación entre el estrés del retículo endoplasmático y la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

Luan David de Oliveira<sup>1</sup>, Ana Victoria Muratori Pitombeira<sup>1</sup>, Ingrid Pereira Ibiapina<sup>1</sup>, Núbia Maria Figueiredo Dantas<sup>1</sup>, Thayza Sales da Costa<sup>1</sup>, Larissa Calixto Hespanhol<sup>1</sup>, Natália Bitu Pinto<sup>1</sup>, Francisco José Gonçalves Figueiredo<sup>1</sup>, Elisangela Vilar de Assis<sup>1</sup>, Rafaelle Cavalcante de Lira<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a correlação entre o estresse do retículo endoplasmático com a fisiopatologia diabetes mellitus do tipo 2. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática que seguiu a Declaração PRISMA (2020). Com isso, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e Medical Literature Library of Medicine On-Line (MEDLINE) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os descritores de ciências em saúde “estresse do retículo endoplasmático” e “diabetes mellitus”. **Resultados:** A busca sistemática resultou em 2047 artigos, e aplicados os critérios de inclusão e exclusão restaram 440 estudos, mas somente foram usados 15 artigos para a síntese narrativa, sendo estes estudos primários que apresentaram a relação entre os aspectos bioquímicos inerentes ao estresse do retículo endoplasmático e a diabetes mellitus do tipo 2. **Considerações finais:** A presente revisão, identificou os mecanismos envolvidos no estresse do retículo endoplasmático e destacou a importância crucial para avanços no diagnóstico e tratamento da diabetes mellitus tipo 2, uma doença comum na atualidade.

**Palavras-chave:** Diabetes mellitus tipo 2, Retículo endoplasmático, Estresse do retículo endoplasmático, Revisão sistemática.

### ABSTRACT

**Objective:** To relate the causes of endoplasmic reticulum stress to type 2 diabetes mellitus and its complications. **Methods:** This is a systematic review that followed the PRISMA (2020) statement. Searches were conducted in the PubMed and Medical Literature Library of Medicine On-Line (MEDLINE) databases via the Virtual Health Library (BVS) using the health sciences descriptors "endoplasmic reticulum stress" and "diabetes mellitus." **Results:** The systematic search resulted in 2,047 articles, and after applying inclusion and exclusion criteria, 440 studies remained. However, only 15 articles were used for the narrative synthesis, which were primary studies that presented the relationship between the biochemical aspects inherent to endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes mellitus. **Final considerations:** This review identified the mechanisms

<sup>1</sup> Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Cajazeiras - PB.

involved in endoplasmic reticulum stress and emphasized its crucial importance for advances in the diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus, a common disease in contemporary society.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus, Endoplasmic reticulum, Endoplasmic reticulum stress, Systematic review.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Relacionar las causas del estrés del retículo endoplasmático con la diabetes mellitus tipo 2 y sus complicaciones. **Métodos:** Se trata de una revisión sistemática que siguió la Declaración PRISMA (2020). Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed y la Biblioteca de Literatura Médica en Línea de Medicina (MEDLINE) a través de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) utilizando los descriptores de ciencias de la salud "estrés del retículo endoplasmático" y "diabetes mellitus". **Resultados:** La búsqueda sistemática arrojó 2,047 artículos, y después de aplicar criterios de inclusión y exclusión, quedaron 440 estudios. Sin embargo, solo se utilizaron 15 artículos para la síntesis narrativa, que fueron estudios primarios que presentaron la relación entre los aspectos bioquímicos inherentes al estrés del retículo endoplasmático y la diabetes mellitus tipo 2. **Consideraciones finales:** Esta revisión identificó los mecanismos involucrados en el estrés del retículo endoplasmático y destacó su importancia crucial para los avances en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, una enfermedad común en la sociedad contemporánea.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2, Retículo endoplásmico, Estrés del retículo endoplásmico, Revisión sistemática.

---

## INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente 422 milhões de indivíduos em escala global sejam afetados pela diabetes, contribuindo para cerca de 1,5 milhão de óbitos anuais relacionados a essa patologia. A incidência desta condição tem experimentado uma ascendência constante ao longo das últimas décadas, sendo a diabetes mellitus tipo 2 a manifestação mais proeminente, conforme reportado pela OMS em 2023.

O aumento observado na prevalência da diabetes tipo 2 manifesta-se de maneira notória em nações com disparidades socioeconômicas, sinalizando a necessidade de uma análise aprofundada das determinantes e moduladores envolvidos nesse fenômeno epidemiológico. O contexto contemporâneo, marcado pelo prolongamento da expectativa de vida e pelos padrões alimentares caracterizados por elevada densidade energética e alto teor lipídico, emerge como fator preponderante na escalada dessa condição metabólica (Lee J. H., Lee J., 2022).

A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) estabelece uma abordagem classificatória da diabetes, considerando tanto a origem patogênica quanto o fenótipo da doença. Este sistema caracteriza a diabetes mellitus em diversas manifestações clínicas, incluindo o diabetes mellitus tipo 1 (DM1), o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), o diabetes mellitus gestacional (DMG) e outras formas específicas dessa patologia.

De acordo com as diretrizes da SBD de 2022, múltiplos fatores de risco estão intrinsecamente ligados ao desenvolvimento da DM2, destacando-se a sua frequente associação a condições como a obesidade e o processo de envelhecimento (Rodacki, et al., 2022). Os sintomas da DM2 abrangem não apenas a clássica tríade de fome e sede excessivas, junto à poliúria, mas também manifestações periféricas como formigamento nos membros, suscetibilidade a infecções recorrentes na bexiga, nos rins e na pele, além de feridas com cicatrização prolongada e comprometimento da acuidade visual (Brasil, 2023).

Conforme destacado pela SBD, a fisiopatologia dessa doença é marcada pela combinação da resistência à insulina e a insuficiência na secreção deste hormônio pelas células beta do pâncreas, podendo, em alguns casos, envolver também a inadequada secreção de incretinas (Rodacki, et al., 2022). Um dos mecanismos fundamentais que propiciam o estado de hiperglicemia na DM2 é induzido pelo estresse contínuo do retículo endoplasmático (RE). Esse fenômeno contribui para o aumento da produção hepática da glicose,

amplificando, assim, a demanda de insulina. Contudo, esse aumento na produção da glicose supera a capacidade funcional das células beta pancreáticas, culminando no desenvolvimento da hiperglicemia (Bin L., et al., 2019; Lee K., et al., 2022). Cabe ressaltar que as células beta pancreáticas desempenham um papel central na regulação dos níveis glicêmicos, produzindo e secretando insulina para facilitar a captação da glicose pelas células. A elevada secreção de insulina em um contexto de hiperglicemia pode, por sua vez, desencadear disfunções no RE (Suthamwong, et al., 2020).

Diante desse contexto, evidências sugerem que o estresse e a disfunção do RE estão intrinsecamente relacionados à fisiopatologia da DM2 (Zhang, et al., 2023). O estresse do RE, frequentemente desencadeado pelo acúmulo de proteínas mal dobradas, desencadeia uma resposta conhecida como unfolded protein response (UPR), visando restaurar a homeostase dessa organela. Nesse sentido, a UPR é composta por três vias fundamentais: RNA-like ER kinase (PERK), inositol requiring enzyme 1 (IRE1) e activating transcription factor 6 (ATF6). Essas vias desempenham papéis cruciais na preservação da homeostase do RE, empregando mecanismos que impedem a agregação e o acúmulo de proteínas, além de inibir a síntese proteica adicional.

Quando a resposta UPR torna-se inadequada, o estresse do RE não compensado pode resultar na incapacidade de secretar insulina em quantidades suficientes para atender à demanda metabólica, contribuindo para o desenvolvimento patológico característico da DM2 (Yagil, et al., 2023). Acerca dessa lógica, torna-se claro que a presença de proteínas mal dobradas desencadeia uma sinalização por quinases que culmina na ativação da via UPR. Nesse contexto, o inadequado enrolamento da pró-insulina demonstra associação à inibição do fator UPR, uma vez que a deficiência na atuação desse fator compromete a função das células beta pancreáticas.

O erro no dobramento da pró-insulina emerge como um fator predisponente à apoptose dessas células, evidenciando, assim, a contribuição do estresse oxidativo no mal dobramento característico da DM2 (Tran, et al., 2020). Diante desse cenário, destaca-se a importância significativa dessa revisão na ampliação da compreensão sobre a relação entre o estresse do retículo endoplasmático e a fisiopatologia da DM2. A interconexão entre o dobramento inadequado de proteínas, a ativação da UPR e a disfunção celular apresenta-se como um ponto crítico, proporcionando insights valiosos para a identificação de potenciais alvos terapêuticos e de estratégias de intervenção no contexto da DM2.

## MÉTODOS

Esta revisão foi registrada na base PROSPERO, identificada pelo registro CRD42023477448. Para a elaboração do presente artigo, adotou-se uma abordagem alinhada com as diretrizes preconizadas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement (PRISMA) (MOHER D., et al., 2009).

### Estratégia de busca

O método de pesquisa adotado neste estudo abrangeu a consulta de duas bases de dados bibliográficos: PubMed e Medical Literature Library of Medicine On-Line (MEDLINE) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca foi delineada, empregando descritores controlados nos vocabulários MeSH (Medical Subject Headings) para ambas as bases de dados. Os termos utilizados foram: ("Endoplasmic Reticulum Stress" OR "Reticulum Stress, Endoplasmic" OR "Stress, endoplasmic reticulum" OR "Stresses, Endoplasmic Reticulum") AND ("Diabetes Mellitus, type 2" OR "Type 2 diabetes" OR "Diabetes Mellitus, Type II").

Em relação ao MEDLINE, foram aplicados filtros adicionais para refinar a busca, limitando os resultados aos últimos cinco anos, idiomas específicos (inglês, português, espanhol e francês), artigos de texto completo e acesso gratuito. No PubMed, os filtros incluíram a busca por texto completo, artigos publicados nos últimos cinco anos e tipos de estudo específicos, como Clinical Trial e Randomized Controlled Trial. A pesquisa foi iniciada em outubro de 2023 e estendeu-se até novembro do mesmo ano, proporcionando uma abrangência temporal relevante e atualizada para a análise da literatura científica pertinente ao tema.

### **Critérios de elegibilidade**

Os critérios de inclusão adotados nesta revisão compreenderam estudos primários que estabeleceram uma correlação entre diabetes mellitus tipo 2 e o estresse do retículo endoplasmático, abrangendo pacientes diabéticos sem restrição quanto à faixa etária. Além disso, foram considerados estudos que investigam questões relacionadas ao tema, como o excesso ou ausência de cálcio no retículo endoplasmático, presença de proteínas mal dobradas, unfolded protein response (UPR), células beta pancreáticas, bem como investigações que envolveram o uso de determinadas medicações com o intuito de compreender o comportamento celular. Por outro lado, foram excluídos estudos que tratam diabetes mellitus tipo 1 e diabetes monogênica, assim como aqueles que não estabeleceram uma correlação explícita entre o estresse do retículo endoplasmático e a DM2.

Artigos que priorizam questões relacionadas principalmente aos sistemas renal, hepático e cardíaco também foram excluídos, visando concentrar a análise nas interações específicas entre o estresse do retículo endoplasmático e a fisiopatologia da DM2. Esses critérios de inclusão e exclusão foram adotados com o propósito de garantir a relevância e a consistência dos estudos analisados no escopo desta revisão.

### **Avaliação por título e resumo, leitura integral e extração dos dados**

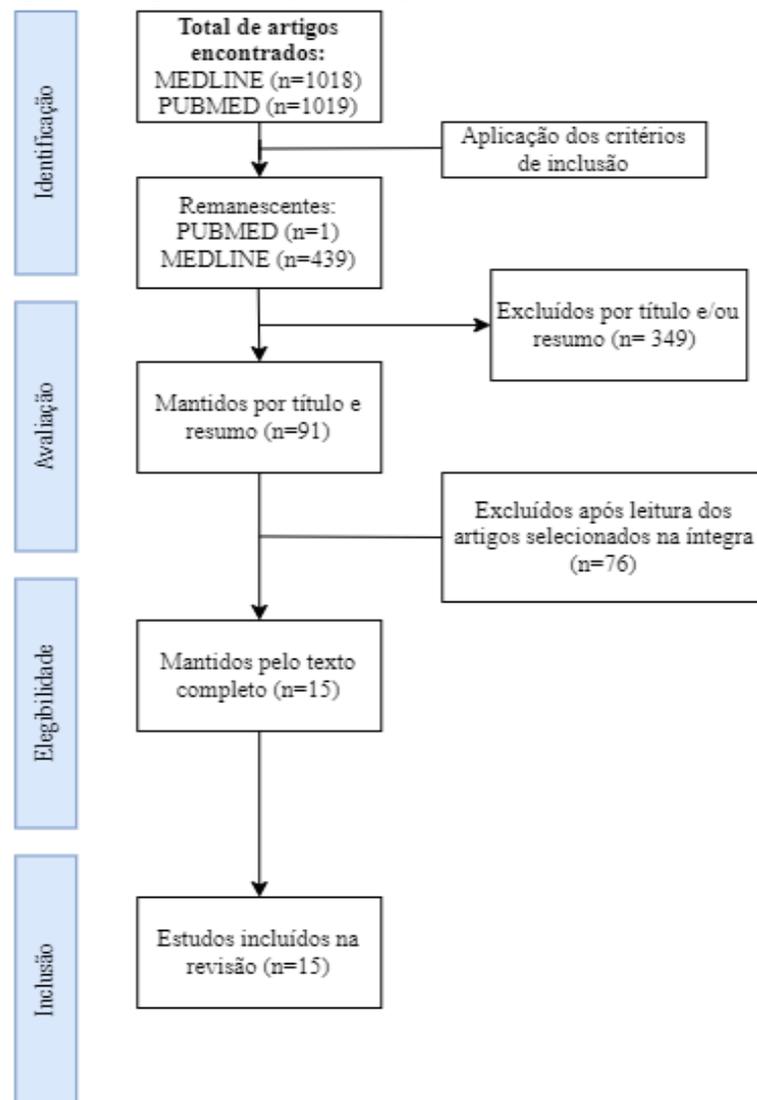
O processo de revisão sistemática envolveu uma abordagem rigorosa e organizada. Após a exportação das referências de todos os artigos identificados, os pesquisadores conduziram uma avaliação independente dos títulos e resumos de cada estudo recuperado nas bases de dados bibliográficas. A seleção inicial foi realizada com base nessas informações, e os artigos identificados como potencialmente relevantes foram submetidos a uma leitura integral pelos pesquisadores.

Concluída a leitura na íntegra, os artigos que atenderam aos critérios de elegibilidade foram submetidos a uma avaliação mais detalhada, incluindo a extração sistemática de dados pertinentes. A síntese narrativa foi então estruturada considerando informações cruciais, tais como título, autor, base de dados, referências e um resumo abrangente de cada artigo. Este processo foi documentado e apresentado de forma organizada no **(Quadro 1)**.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

Inicialmente foram identificados 2037 artigos relevantes, dos quais 91 foram selecionados preliminarmente. Posteriormente, após a leitura integral e rigorosa avaliação, apenas 15 estudos mantiveram-se alinhados com os critérios de elegibilidade estabelecidos, consolidando-se como os contribuintes para esta revisão sistemática. O fluxograma detalhado desse processo de seleção encontra-se apresentado de forma clara e visualmente acessível na **(Figura 1)**. As características fundamentais desses 15 estudos estão minuciosamente documentadas no **Quadro 1**, abrangendo títulos, autores, bases de dados utilizadas, referências e resumos.

**Figura 1-** Fluxograma de seleção dos artigos encontrados nas bases de dados.



Fonte: Oliveira LD, et al.,2024.

**Quadro 1-** Características gerais dos estudos selecionados.

Autor	Resumo
Irina X, et al. (2023)	Foi abordado o impacto do estresse no retículo endoplasmático das células- $\beta$ -pancreáticas, mostrando que o estresse reduz o cálcio no retículo endoplasmático, desencadeia oscilações citosólicas e aumenta a apoptose.
Chana Y, et al. (2023)	Foi identificado uma deleção de um gene relacionado à resposta às proteínas mal formadas e à prevenção de estresse no retículo endoplasmático (ER), fatores esses que em conjunto contribuem para a fisiopatologia da diabetes tipo 2.
Sagir M, et al. (2023)	Foi investigado os efeitos do estresse do retículo endoplasmático (ER) em ratos diabéticos tipo 2. Descobriu-se que o ER contribui para a disfunção endotelial associada ao diabetes, mas a suplementação com ácido tauro-ursodeoxicólico (TUDCA) melhorou o relaxamento da aorta via eNOS/Akt/PI3K, NADPH e canal K/ATP.
Hilde H, et al. (2022)	O estresse crônico do retículo endoplasmático (ER) e a ativação contínua da resposta proteica desdobrada (UPR) contribuem para o diabetes tipo 2 na obesidade. A pesquisa demonstra que restaurar a proteína FKBP11 em camundongos obesos desencadeia uma via de sinalização UPR alternativa, promovendo a homeostase da glicose sem afetar o estresse hepático, consumo alimentar ou peso corporal.
Rui Y, et al. (2022)	A pesquisa investigou o papel da epigalocatequina-3-galato (EGCG) no combate à inflamação causada pelo estresse do retículo endoplasmático (ER) em rins de ratos com diabetes tipo 2. Os ratos diabéticos apresentaram danos renais e inflamação relacionados ao ER. No entanto, a suplementação com EGCG em doses baixas e altas melhorou a função renal, reduzindo o estresse do ER e inibindo a ativação do inflamassoma NLRP3, destacando o potencial renoprotetor do EGCG no diabetes tipo 2.
Neha T, et al. (2022)	Investigou-se a relação entre pesticidas organoclorados (OCPs), estresse no retículo endoplasmático (ER) e vias pró-inflamatórias em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). Descobriu-se que certos OCPs estavam presentes em níveis mais elevados em pacientes com DM2, correlacionando-se com níveis de glicose no sangue. Além disso, observou-se uma associação positiva entre alguns OCPs, estresse no ER e adiposidade central, sugerindo a influência desses pesticidas na patogênese do DM2.
Nathalie G, et al. (2021)	Foi utilizado o rastreamento da linhagem de células $\beta$ em conjunto com a transcriptômica de células individuais. Investigou-se os mecanismos subjacentes à alteração da identidade das células $\beta$ em ilhotas humanas primárias. As descobertas destacam a estreita relação entre a homeostase do retículo endoplasmático e o fenótipo das células- $\beta$ -pancreáticas, reforçando a ideia de que a alteração na identidade das células- $\beta$ -pancreáticas é um mecanismo subjacente à perda de massa funcional das células $\beta$ .
Sarita D, et al. (2021)	O estresse no retículo endoplasmático (ER) contribui para o estresse oxidativo e para a diabetes tipo 2 (DM2) ao reduzir os proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs) nas células $\beta$ . Essa investigação destacou a relação entre o estresse no ER, estresse oxidativo e a falha das células $\beta$ na DM2.
Patlada S, et al. (2020)	Foi demonstrado os benefícios anti-hiperglicêmicos, antioxidantes e anti-aterogênicos associados à ingestão das folhas de amoeira mas também os efeitos da administração oral na tolerância à glicose e na redução do estresse do retículo endoplasmático no pâncreas, em modelos de obesidade e de DM2 em camundongos.

Duc T, et al. (2020)	Esse estudo abordou o núcleo central de interações envolvidas na biossíntese da pró-insulina em ilhotas humanas e os fatores de dobramento do retículo endoplasmático. Nessa lógica, foi destacado que a sulfonilação da proteína PRDX4 e o dobramento incorreto da pró-insulina estão associados ao estresse oxidativo e a alta glicose, sendo observados em ilhotas de pacientes com diabetes tipo 2.
Muhammad S, et al. (2020)	A pró-insulina, requer uma degradação eficiente para evitar o estresse do retículo endoplasmático das células $\beta$ , prevenindo disfunção secretora e apoptose. Embora o proteossoma padrão seja responsável pela degradação da pró-insulina, este estudo revela que a subunidade $\beta 5i$ é induzida e desempenha um papel importante na degradação da pró-insulina mal manuseada. A deficiência da chaperona da pró-insulina, GRP94, leva a problemas no manuseio da pró-insulina e secreção de insulina defeituosa.
Austin L. Good, Doris A. Stoffer. (2020)	No diabetes tipo 2, as células- $\beta$ -pancreáticas sofrem estresse devido ao aumento da demanda por insulina e fatores extracelulares, levando à falência celular e hiperglicemia. A regulação pós-transcricional da expressão gênica, especialmente a tradução do mRNA, desempenha um papel crucial nas respostas ao estresse nas células- $\beta$ -pancreáticas. As proteínas de ligação ao RNA são importantes na regulação translacional seletiva durante o estresse e influenciam a síntese e secreção de insulina.
Bin L, et al. (2019)	O estresse crônico do retículo endoplasmático (ER) induz hiperglicemia através do aumento da gliconeogênese hepática, regulando positivamente a enzima ubiquitina 14 (USP14), que estabiliza a proteína CREB, resultando em maior ação do glucagon. A superexpressão de USP14 aumenta a produção hepática de glicose, enquanto o knockdown dessa enzima no fígado anula os efeitos do estresse do ER no metabolismo da glicose, sugerindo a USP14 como um possível alvo terapêutico para diabetes mellitus tipo 2.
Ryo S, et al. (2019)	Este estudo investigou o efeito do medicamento dapagliflozina no estresse do retículo endoplasmático em células renais de camundongos com diabetes para identificar sua função na nefropatia diabética. O medicamento demonstrou inibir o estresse do retículo endoplasmático, podendo ser útil na prevenção da nefropatia diabética.
Anoop A, et al. (2019)	O estudo conclui que o aumento da má formação da pró-insulina através de complexos ligados por dissulfeto é um evento inicial associado ao pré-diabetes que se agrava com o mau funcionamento das células- $\beta$ -pancreáticas no diabetes tipo 2.

Fonte: Oliveira LD, et al.,2024.

Este estudo explorou a correlação entre o estresse do retículo endoplasmático e o diabetes mellitus tipo 2, bem como algumas das suas complicações. Foram analisados 15 estudos primários que abordam essa correlação, analisando diferentes perspectivas e utilizando diversos parâmetros de conexão. A presente revisão sistemática teve como objetivo identificar os desencadeadores do estresse do retículo endoplasmático, examinando questões como a redução de cálcio no retículo endoplasmático e sua relação com a disfunção das células beta. Além disso, buscou compreender a resposta das proteínas desdobradas (UPR), as proteínas associadas e a predisposição ao estresse do retículo endoplasmático.

Conforme observado por Good e Stoffers (2020), a diabetes mellitus tipo 2 é caracterizada por uma resistência à insulina que compromete a capacidade funcional das células- $\beta$ -pancreáticas na produção e secreção desse hormônio, culminando em hiperglicemia. Sob essa perspectiva, a falha nas células- $\beta$ -

pancreáticas não apenas resulta em sua desdiferenciação, mas também na perda da capacidade secretora e na apoptose, características fundamentais do mecanismo subjacente à DM2. Estudos indicam que o declínio das células  $\beta$  é evidente nos casos de DM2, manifestando-se na redução da massa celular por meio do processo apoptótico. Além disso, a perda de identidade das células  $\beta$  na DM2 sugere a plasticidade das células endócrinas, evidenciando a possibilidade de aquisição de novas características por essas células. Assim, investigações realizadas em camundongos diabéticos revelaram uma redução nos principais fatores de transcrição, assim como uma diminuição na reexpressão do marcador ALDH1A3 em ilhotas de indivíduos com DM2.

Com base na análise dos estudos, concluímos que o estresse no retículo endoplasmático (RE) e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) podem estar interligados de várias maneiras. Um desses cenários envolve o estresse do RE, que pode resultar na redução dos níveis de cálcio no RE, desencadeando a disfunção das células beta e aumentando o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2. Este estresse no RE induz flutuações no cálcio citosólico e um aumento na secreção de insulina, especialmente em resposta à glicose subliminar. Esse efeito é atribuído à diminuição do cálcio no RE e à ativação da entrada de cálcio operada por armazenamento (SOCE).

Sarita D. et al. (2021) argumentam que o estresse no RE, que se manifesta antes do início do DM2, resulta em uma diminuição na síntese das proteínas centrais do glicosaminoglicano proteoglicano (HSPG), desempenhando um papel crucial na montagem do heparan sulfato (HS). Esse decréscimo nas proteínas centrais do HSPG compromete a síntese do HS, uma vez que essas proteínas são indispensáveis para sua formação. Os autores propõem que o estresse no RE, associado à glicotoxicidade em um modelo genético de DM2, conduz à depleção de íons de cálcio do RE, contribuindo para a redução das proteínas centrais do HSPG nas células beta. Em resumo, o texto destaca que o HS intracelular desempenha um papel crucial como elo entre o estresse no RE e o estresse oxidativo nas células beta do DM2, demonstrando que o estresse no RE indiretamente diminui o HS nas células beta, tornando-as mais suscetíveis ao estresse oxidativo.

Groen et al. (2021) investigaram o impacto do estresse do retículo endoplasmático na expressão gênica e nas funções das células beta do pâncreas, utilizando preparações de ilhotas humanas provenientes de 35 doadores não diabéticos, expostas a um indutor de estresse do retículo endoplasmático. Este estudo possibilitou a identificação de uma redução na expressão gênica de diversos fatores, com destaque para o marcador de maturidade e fator chave de transcrição, refletindo em alterações significativas no fenótipo destas células. Alguns dos estudos primários analisados foram conduzidos por meio de experimentos com grupos de camundongos. Em um estudo conduzido por Chana Y. et al. (2023), foram estabelecidos quatro grupos de animais em um experimento  $2 \times 2$ . Os ratos CD<sub>s</sub>/y foram submetidos a uma dieta diabética (DD) ou uma dieta padrão (RD), enquanto os ratos CD<sub>r</sub>/y também receberam DD ou RD.

O foco principal desse estudo foi o gene SDF2L1. A ausência de SDF2L1 resultou em prejuízos na resposta de proteínas desdobradas (UPR), levando a um estresse crônico no retículo endoplasmático (ER) em ratos CD<sub>s</sub>/y. A análise da proteína GRP78/Bip, essencial para a UPR, não demonstrou variações significativas em CD<sub>s</sub>/y, indicando que a ausência de SDF2L1 impede a UPR. Isso resultou em uma baixa expressão de proteínas associadas às vias PERK e IRE durante a condição de diabetes, sugerindo uma desregulação na resposta UPR e uma predisposição ao estresse do ER. Após 4 semanas de desmame, foi caracterizado um fenótipo diabético, evidenciado por altos níveis de glicose e deficiência na secreção de insulina em resposta à glicose.

É amplamente reconhecido que o estresse do retículo endoplasmático (RE) desempenha um papel crucial no controle do metabolismo da glicose. Em contraste ao estresse agudo do RE, que induz hipoglicemia e perturba a gliconeogênese, foi descoberto que o estresse sustentado do RE promove hiperglicemia e aumenta a produção hepática de glicose. O estresse contínuo do RE regula positivamente o USP14 no fígado, e a redução da expressão hepática do USP14 atenuou a hiperglicemia induzida pelo estresse do RE em camundongos magros e obesos. Em suma, os resultados estabelecem que o estresse sustentado do RE promove hiperglicemia e perturba a homeostase da glicose por meio da indução do USP14, que, por sua vez,

intensifica a gliconeogênese hepática, aumentando a ação do glucagon através da estabilização da CBP. Portanto, o USP14 pode ser considerado um novo alvo terapêutico para o tratamento da hiperglicemia e diabetes mellitus tipo 2 (Bin L. et al., 2019).

Além disso, foi demonstrado que os inibidores do SGLT2 são medicamentos eficazes para o tratamento do diabetes tipo 2, uma vez que reduzem a glicemia ao inibir o SGLT2 nos túbulos proximais. A dapagliflozina, um inibidor do SGLT2 rapidamente absorvido após administração oral, mostra-se capaz de reduzir o estresse do retículo endoplasmático (RE) e proteger contra a morte celular tubular proximal. Nesse contexto, observou-se que a dapagliflozina diminuiu o influxo de glicose *in vitro* e regulou a apoptose mediada pelo estresse do RE por meio da modulação da via  $\text{elf2}\alpha$ -ATF4-CHOP (Shibusawa R. et al., 2019). Outro tratamento eficaz que foi observado é o uso de folhas de amoreira em camundongos diabéticos. Notou-se que o consumo dessas folhas suprime a apoptose das células  $\beta$  e aumenta a massa dessas células, contribuindo assim para a redução do estresse do retículo endoplasmático (Dhouchak S. et al., 2021).

Sob outra perspectiva, Khilji et al. (2020) relataram que a progressão da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está associada ao aumento da síntese de pró-insulina. No entanto, é notório que em pacientes com DM2 ocorre um aumento no dobramento incorreto da pró-insulina. Nesse contexto, destaca-se o papel do proteassoma na degradação da pró-insulina mal dobrada. Em virtude disso, foi observada a presença de proteassomas com subunidade 5i expressa em maior quantidade nas células com capacidade restrita de dobramento do retículo endoplasmático e manuseio inadequado de pró-insulina em pacientes diabéticos. Dessa forma, foi demonstrada a relação desse proteassoma com a degradação da pró-insulina.

Os dados de Arunagiri A. et al. (2019) destacam a presença de uma população anteriormente subestimada de complexos mutantes de pró-insulina que se acumulam em condições pré-diabéticas e persistem até que ocorra a falência das células  $\beta$ -pancreáticas. Observou-se que os complexos de pró-insulina definidos por SDS-PAGE não redutor evidenciam um núcleo de proteínas associadas covalentemente; no entanto, serão necessários estudos adicionais para explorar parceiros proteicos adicionais, incluindo aqueles que podem estar associados de forma não covalente.

No entanto, os dados apresentados estabelecem que os complexos de pró-insulina ligados por dissulfeto são alguns dos primeiros biomarcadores teciduais que indicam disfunção na via secretora das células  $\beta$ -pancreáticas, associada ao estresse do retículo endoplasmático e à deficiência final de insulina que ocorre na progressão natural do diabetes mellitus tipo 2. Hilde H. et al., (2022) discutem os efeitos da restauração da proteína FKBP11 na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina. Observa-se que, embora esses aspectos tenham melhorado, o estresse no retículo endoplasmático (RE) não diminuiu, evidenciado pelo aumento na fosforilação do PERK Thr908, um indicador do estresse no RE.

Com base nesses achados, conclui-se que o FKBP11 não reduz o estresse no RE, mas, em vez disso, direciona o estresse crônico no RE para a via de sinalização NRF2, que exerce efeitos antidiabéticos. Além disso, sugerem que o estresse patológico no RE pode ser aproveitado para ativar vias benéficas para a célula e para o organismo, abrindo a possibilidade de transformar condições desencadeadoras desse estresse em sinais vantajosos. Por fim, os autores mencionam a capacidade de manipular o PERK para desviar o estresse no RE para vias benéficas.

Duc T. et al. (2020) demonstraram que a proteína PRDX4 interage com a pró-insulina, e sua superexpressão contribui para um melhor dobramento. Em estudos realizados com camundongos, foi evidenciado que níveis baixos da proteína PRDX4 aumentam a propensão de mal dobramento da pró-insulina, assim, destaca-se que a situação de estresse celular promove a sulfonilação do PRDX4 e sua inativação, especialmente em meio de glicose elevada crônica. Assim, observa-se o aumento do mal dobramento da pró-insulina em condições de hiperglicemia crônica e a presença elevada de estresse oxidativo em células  $\beta$  de pacientes com diabetes mellitus tipo 2.

Em estudos abordando complicações relacionadas à diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e ao estresse do retículo endoplasmático (RE), observou-se que a expressão de marcadores de estresse do RE, como BiP e PERK, estava aumentada na aorta de ratos com DM em comparação com ratos controle. O tratamento com

TUDCA reduziu esses marcadores de estresse do RE em ratos com DM, indicando uma regulação positiva do estresse do RE na DM, estresse oxidativo e disfunção endotelial. Esse resultado destaca a importância da resposta desencadeada pelo estresse do RE na ativação de respostas inflamatórias celulares e seu impacto na homeostase do RE. Em resumo, a inibição do estresse do RE com TUDCA melhorou a função endotelial em ratos diabéticos, restaurando as vias de sinalização semelhantes às dos ratos controle e reduzindo o estresse oxidativo, o que pode ter implicações importantes no contexto de diabetes e doenças cardiovasculares.

No estudo conduzido por Yang et al. (2022), foi observado que a nefropatia diabética, uma complicação comum da diabetes mellitus tipo 2, tem o estresse do retículo endoplasmático como principal fator contribuinte. Além disso, ao submeter os ratos diabéticos ao tratamento com epigallocatequina-3-galato (EGCG), notou-se efeitos renoprotetores significativos. O mecanismo subjacente a essa proteção renal envolve a supressão do inflamassoma NLRP3, a redução da expressão de marcadores de estresse do retículo endoplasmático e a diminuição das citocinas pró-inflamatórias renais. Além disso, o tratamento com EGCG demonstrou capacidade de atenuar a hiperglicemia e a hiperlipidemia no grupo de ratos com diabetes mellitus tipo 2.

Tawar et al. (2022) investigaram a possível associação entre produtos organoclorados (tóxicos ambientais), estresse do retículo endoplasmático (RE) e vias pró-inflamatórias. A pesquisa envolveu 70 indivíduos diagnosticados com diabetes mellitus (DM) e pessoas com tolerância normal à glicose submetidas a procedimentos cirúrgicos, como apendicectomia, colecistectomia e hérnia. Durante esses procedimentos, foram coletadas amostras de tecido adiposo visceral para análise dos níveis de produtos organoclorados (OCP) e expressão gênica. Os resultados revelaram uma maior presença de OCPs no tecido adiposo de indivíduos com DM. Esses achados sugerem uma possível ligação entre a exposição a OCPs, o estresse do RE e vias pró-inflamatórias associadas à DM

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da prevalência significativa da diabetes mellitus na contemporaneidade, a compreensão detalhada dos variados mecanismos subjacentes à sua patogênese torna-se crucial para avanços substanciais no campo da saúde, sobretudo no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento eficazes. Esta revisão sistemática proporcionou uma análise aprofundada das inúmeras repercussões desencadeadas pelo estresse do retículo endoplasmático no desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2. Os insights fornecidos por estudos recentes destacam a complexidade dessa relação e oferecem perspectivas valiosas para aprimorar as estratégias de intervenção e gestão dessa condição metabólica prevalente. Essa compreensão mais profunda dos mecanismos envolvidos pode, por conseguinte, orientar práticas clínicas e pesquisas futuras, contribuindo para uma abordagem mais holística e eficaz no enfrentamento da diabetes mellitus tipo 2.

## REFERÊNCIAS

1. ARUNAGIRI A, et al. Proinsulin misfolding is an early event in the progression to type 2 diabetes. *eLife*. 2019; 8: 44532.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>. Acesso em: 30 de outubro de 2023.
3. DHOUNCHAK S, et al. Heparan sulfate proteoglycans in beta cells provide a critical link between endoplasmic reticulum stress, oxidative stress and type 2 diabetes. *PLoS One*. 2021; 16(6): 0252607.
4. GOOD AL e STOFFERS DA. Stress-Induced Translational Regulation Mediated by RNA Binding Proteins: Key Links to  $\beta$ -Cell Failure in Diabetes. *Diabetes*. 2020; 69(4): 499-507.
5. GROEN N, et al. Single-Cell Transcriptomics Links Loss of Human Pancreatic  $\beta$ -Cell Identity to ER Stress. *Cells*. 2021; 10(12): 3585.
6. HERREMA H, et al. FKBP11 rewires UPR signaling to promote glucose homeostasis in type 2 diabetes and obesity. *Cell Metab*. 2022; 34(7): 1004-1022-8.

7. KHILJI MS, et al. The inducible  $\beta 5i$  proteasome subunit contributes to proinsulin degradation in GRP94-deficient  $\beta$ -cells and is overexpressed in type 2 diabetes pancreatic islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020; 318(6): 892-900.
8. LEE JH e LEE J. Endoplasmic Reticulum (ER) Stress and Its Role in Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction and Senescence in Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(9): 4843.
9. LEE K, et al. XBP1 maintains beta cell identity, represses beta-to-alpha cell transdifferentiation and protects against diabetic beta cell failure during metabolic stress in mice. *Diabetologia.* 2022; 65(6): 984-996.
10. LIU B, et al. Sustained ER stress promotes hyperglycemia by increasing glucagon action through the deubiquitinating enzyme USP14. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019; 116(43): 21732-21738.
11. MOHER D, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009; 339:2535.
12. MUSTAPHA S, et al. Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress Improves Acetylcholine-Mediated Relaxation in the Aorta of Type-2 Diabetic Rats. *Molecules.* 2022; 27(16): 5107.
13. RODACKI M, et al. Classificação do diabetes. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2022).* ISBN: 978-85-5722-906-8.
14. SHIBUSAWA R, et al. Dapagliflozin rescues endoplasmic reticulum stress-mediated cell death. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 9887.
15. SUTHAMWONG P, et al. Administration of mulberry leaves maintains pancreatic  $\beta$ -cell mass in obese/type 2 diabetes mellitus mouse model. *BMC Complement Med Ther.* 2020; 20(1): 136.
16. TAWAR N, et al. Association of Organochlorine Pesticides With Genetic Markers of Endoplasmic Reticulum Stress in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study Among the North-Indian Population. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 841463.
17. TRAN DT, et al. Unbiased Profiling of the Human Proinsulin Biosynthetic Interaction Network Reveals a Role for Peroxiredoxin 4 in Proinsulin Folding. *Diabetes.* 2020; 69(8): 1723-1734.
18. WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Diabetes disease. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1). Acessado em: 26 de outubro de 2023.
19. YAGIL C, et al. Dysregulated UPR and ER Stress Related to a Mutation in the Sdf2l1 Gene Are Involved in the Pathophysiology of Diet-Induced Diabetes in the Cohen Diabetic Rat. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2): 1355.
20. YANG R, et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates renal endoplasmic reticulum stress-mediated inflammation in type 2 diabetic rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2022; 247(16): 1410-1419.
21. ZHANG IX, et al. ER stress increases expression of intracellular calcium channel RyR1 to modify  $Ca^{2+}$  homeostasis in pancreatic beta cells. *J Biol Chem.* 2023; 299(8): 105065.