WILSON MITSUO TATAGIBA KUWABARA

***AVALIAÇÃO DA ATIVAÇÃO DE TLR₄ E POSSÍVEL
CORRELAÇÃO COM ESTRESSE DE RETÍCULO
ENDOPLASMÁTICO EM NEUTRÓFILOS NO
DIABETES MELLITUS TIPO 2***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Fisiologia Humana do Instituto de Ciências Biomédicas da
Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de
Doutor em Ciências.

Área de Concentração:
Fisiologia Humana

Orientadora:
Dra. Tatiana Carolina Alba Loureiro

Versão original

***São Paulo
2017***

RESUMO

KUWABARA, W. M. T. **Avaliação da ativação de TLR4 e possível correlação com estresse de retículo endoplasmático em neutrófilos no diabetes mellitus tipo 2.** 2017. 233 f. Tese de doutorado (Fisiologia Humana) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2017.

Os receptores *toll-like* (TLR) representam um instrumento importante das células do organismo humano no reconhecimento de agentes invasores ou de moléculas indicativas de injúria tecidual. São conhecidos em humanos 10 membros da família *toll-like*, sendo TLR4 e TLR2 os mais extensivamente estudados. TLR4 está presente na superfície da membrana celular e reconhece o lipopolissacarídeo (LPS), uma molécula proveniente da membrana externa de bactérias gram-negativas. Caracterizados como células da primeira linha de defesa da imunidade inata do organismo, os neutrófilos expressam a maioria dos receptores *toll-like* com exceção do TLR3. A ativação do TLR4 nessas células desencadeia a produção de citocinas, responsáveis pelo recrutamento de células do sistema imune para o foco da inflamação; aumenta a quimiotaxia de células imunes e ativa proteínas relacionadas à morte celular como caspase 8 e JNK. Em diversos tipos celulares a ativação da via de TLR4 promove um aumento do estresse de retículo endoplasmático devido a alta demanda na produção de proteínas, principalmente citocinas e quimiocinas. Por outro lado, um estresse de retículo endoplasmático já instalado na célula pode inibir a ação dessa via, tornando as células resistentes a ligantes de TLR4. Levando em conta que algumas síndromes, como no caso do *diabetes mellitus*, são caracterizadas pelas dificuldades inflamatórias e maior susceptibilidade do indivíduo a complicações no processo infeccioso; o objetivo desse trabalho foi avaliar a resposta neutrofílica ao LPS e portanto as vias de ativação de TLR4 frente a duas condições: a obesidade e o diabetes tipo 2. Além disso, esse trabalho também visou elucidar a comunicação das vias de TLR4 e UPR de neutrófilos nessas mesmas condições. Ratos GK, Wistar e Wistar alimentados com dieta hiperlipídica foram submetidos à um estímulo de LPS intratraqueal e após 6 horas de instilação foi feito o lavado bronco alveolar. Wistar alimentados com dieta hiperlipídica apresentaram um quadro de obesidade com diminuição da sensibilidade a insulina, enquanto animais GK apresentaram todo o fenótipo diabético tipo 2. Neutrófilos de animais do grupo HFD migraram menos para o sítio de inflamação devido a uma deficiência das quimiocinas CXCL1, CXCL2 e CXCL3 e das citocinas IL6 e IL1 β . Neutrófilos de animais GK migraram menos para o pulmão devido a uma menor produção das citocinas IL6, IL1 β , TNF α e proteínas de adesão ao endotélio: ICAM2, LFA1 e Itgb2. Por fim, neutrófilos de animais diabéticos e alimentados com dieta hiperlipídica parecem ser resistentes ao LPS por deficiência na via do TLR4.

Palavras-chave: Neutrófilos. TLR4. Inflamação. Estresse de Retículo Endoplasmático.

ABSTRACT

KUWABARA, W. M. T. **Evaluation of the TLR4 activation and its possible correlation with the endoplasmatic reticulum stress in neutrophils in *diabetes mellitus* type 2.** 2017. 233 p. PhD thesis (Human Physiology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2017.

Toll-like receptors (TLRs) represent an important tool for human organism in recognizing invading agents or molecules indicative of tissue injury. TLR4 and TLR2 are the most extensively studied receptors in the TLR family. TLR4 is present on the surface of cell membrane and recognizes lipopolysaccharide (LPS), a molecule from the outer membrane of gram-negative bacteria. Characterized as cells of the first line of defense of the organism's innate immunity, neutrophils express most toll-like receptors with the exception of TLR3. Activation of TLR4 in these cells triggers the production of cytokines, recruits cells from the immune system to the inflammation site; enhances chemotaxis of immune cells and activates cell death related proteins such as caspase 8 and JNK. In several cell types the activation of the TLR4 pathway promotes an increase in endoplasmic reticulum stress due to high demand in the production of proteins, mainly cytokines and chemokines. On the other hand, an endoplasmic reticulum stress already installed can inhibit TLR pathway, making the cells resistant to TLR4 ligands. Taking into account that some syndromes, such as diabetes mellitus, is characterized by the inflammatory difficulties and greater susceptibility of the individual to complications in the infectious process; the aim of this study was to evaluate the neutrophilic response to LPS and therefore the TLR4 activation pathway in two different conditions: HFD inducing obesity and type 2 diabetes. In addition, this work also aims to elucidate the TLR4 and UPR interaction in neutrophils. GK, Wistar and HFD fed Wistar rats were submitted to an intratracheal LPS stimulation and after 6 hours of instillation the bronchoalveolar lavage was collected. HFD fed rats showed a decrease in insulin sensitivity, whereas GK animals presented the whole type 2 diabetic phenotype. Neutrophils from the HFD group migrated less to the site of inflammation due to a deficiency of chemokines CXCL1, CXCL2 And CXCL3 and IL6 and IL1 β cytokines. Neutrophils from GK animals migrated less to the lung due to lower production of IL6, IL1 β , TNF α and endothelial adhesion proteins: ICAM2, LFA1 and Itgb2. Finally, neutrophils from the diabetic and HFD groups seems to be resistant to LPS because of deficiency in the TLR4 pathway.

Keywords: Neutrophils. TLR4. Inflammation. Endoplasmic Reticulum Stress.

Introdução

Todos organismos multicelulares desde os mais primitivos até as plantas, répteis, aves e mamíferos, estão expostos a um ambiente inóspito repleto de patógenos e microrganismos. Esses agentes, quando não controlados, comprometem o equilíbrio fisiológico dos hospedeiros e podem até mesmo levá-los a morte. Uma maneira selecionada pela evolução de lidar com os agentes invasores, sendo capaz de conter e combater esses microrganismos, é o reconhecimento de estruturas moleculares por Receptores Reconhecedores de Padrões (PRRs) (ARESCHOU; GORDON, 2008). Os PRRs são capazes de reconhecer padrões moleculares típicos de patógenos (*Pathogen-associated molecular pattern* - PAMPs) e/ou padrões moleculares associados ao dano tecidual (*Damage-associated molecular patterns* - DAMPs) (BIANCHI, 2007). Os PRRs são encontrados em praticamente todos os tecidos, mas principalmente em células do sistema imune inato, cujo o papel é essencialmente combater os agentes invasores. Os PRRs são divididos em dois grandes grupos: os receptores exclusivamente intracelulares (receptores NOD-like ou NLRs) e os receptores extra e intracelulares (*Toll like receptors* ou TLRs). Dessa maneira, esses receptores conseguem reconhecer padrões moleculares solúveis no plasma, bem como moléculas que são liberadas por patógenos intracelulares ou por consequência dessa invasão (ARESCHOU; GORDON, 2008). Os NLRs são responsáveis pela formação dos inflamossomos, que são complexos multiproteicos citosólicos contendo receptores NOD-like, uma molécula adaptadora ASC e pró-caspase 1. Quando ativados por PAMPs ou DAMPs, ocorre ativação das caspase 1 e um aumento na produção de interleucinas 1 β e 18 (IL-1 β e IL-18), dando início ao processo inflamatório (FRANCHI et al., 2009).

Externamente, os TLRs são os responsáveis pelo reconhecimento de PAMPs e DAMPs. Até o presente momento, a família dos TLRs é constituída por 13 membros. TLR2 e TLR4 são os receptores mais estudados em células do sistema imune inato, e são os responsáveis por mediar respostas contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, respectivamente (MUZIO et al., 2000). TLR2 forma um heterodímero com TLR1 para detectar peptídeos triacilados ou com TLR6 para detectar peptídeos diacilados, enquanto o TLR4 reconhece o componente lipídeo A do lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias gram negativas (TAKEUCHI et al., 2010). O LPS é um componente derivado da membrana externa de bactérias gram-negativas e constituído

por um glicofosfolípido ancorado a membrana, denominado lipídio A, que confere principal porção relacionada à atividade biológica da molécula, e por um heteropolissacarídeo hidrofílico unidos por ligação covalente (CAVAILLON; HAEFFNER-CAVAILLON, 1990; RIETSCHER et al., 1994). A região do lipídio A da molécula de LPS se liga a uma glicoproteína de fase aguda, denominada de proteína de ligação ao LPS (*LPS binding protein*, LBP) (TOBIAS et al., 1986; 1989) formando um complexo 1000 vezes mais ativo que o LPS livre (MATHISON et al., 1992).

Ao se ligar ao TLR4, o LPS ativa duas vias de sinalização distintas, uma dependente da molécula *Myeloid differentiation primary response gene 88* (MyD88) e outra dependente de *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β* (TRIF). MyD88 é essencial para a cascata de sinalização de diversos TLRs, com exceção de TLR3 (AKIRA; TAKEDA, 2004). Crianças com deficiência de MyD88 sofrem de infecções bacterianas recorrentes e são mais suscetíveis a morte. A sinalização de TLR2 e TLR4 requer a molécula adaptadora TIRAP/Mal que se liga ao TLR e promove ativação de MyD88. MyD88 interage com *interleukin-1 receptor-associated kinase 4* (IRAK-4), uma serina/treonina-quinase com um domínio de morte N-terminal. IRAK-4 ativa outros membros da família IRAK, IRAK-1 e IRAK-2 (KAWAGOE et al., 2008). Os IRAKs então se dissociam do MyD88 e interagem com o *Tumor Necrosis Factor receptor-associated factor 6* (TRAF6). Juntamente com as ubiquitinas E2, Ubc13 e Uev1A, TRAF6 catalisa a formação uma cadeia de poliubiquitina na própria molécula de TRAF6 (XIA et al., 2009), que ativa *transforming growth factor beta-activated kinase 1* (TAK1), proteína ligadora 1 de TAK1 (TAB1), TAB2 e TAB3. Esse complexo ativado fosforila *inhibitor of nuclear factor kappa B kinase* (IKK- β) e MAP quinase quinase 6. Em seguida, o complexo IKK, composto de IKK- α , IKK- β e modulador essencial de NF- κ B (NEMO), fosforila I κ B α , uma proteína inibidora do NF- κ B. I κ B α fosforilada sofre degradação pelo sistema de ubiquitina-proteassoma, liberando, assim, o NF- κ B para translocar para o núcleo e ativar a expressão de genes relativos a citocinas pró-inflamatórias. A ativação da cascata da MAP quinase é responsável pela formação de outro complexo de fator de transcrição, *activator protein 1* (AP-1), que tem também como alvo os genes de citocinas (Figura 1) (TAKEUCHI et al., 2010).

TLR4 exige outro adaptador, *TRIF-related adaptor molecule* (TRAM), para ativar TRIF. TRIF associa com TRAF3 e TRAF6 através de motivos ligadores de

TRAF presentes na sua porção N-terminal. TRIF também contém uma proteína C-terminal de interação com receptor (RIP) e motivo homotípico de interação (Rhim) responsável pela interação com RIP1 e RIP3. A proteína associada ao domínio de morte TNFR (TRADD), forma um complexo com a proteína contendo domínio de morte associada à FAS (FADD) e RIP1 e também medeia a ubiquitinação de RIP1, uma etapa necessária para a ativação do NF- κ B. FADD ativa caspase-8 ou caspase-10 e a caspase clivada ativa o NF- κ B (TAKAHASHI et al., 2006.). TRAF3 é importante para a ativação de duas quinases relacionadas a IKK, quinase ligadora de TANK 1 (TBK1) e IKK-i (também conhecida como IKK- ϵ). TBK1 e IKK-i fosforila *Interferon Regulatory Factor 3 e 7* (IRF3 e IRF7); dímeros de IRF3 e IRF7 translocam para o núcleo, resultando em indução de *Interferons* (IFNs) do tipo I e a expressão de genes relacionados a essa proteína (HACKER et al., 2006; OGANESYAN et al., 2006).

A ativação das vias do TLR4 pelo LPS, eleva o metabolismo celular, estimulando a produção de proteínas necessárias para combate do agente invasor, dentre elas as citocinas, quimiocinas e agentes germicidas. Em teoria, um aumento na síntese proteica, gera uma sobrecarga na organela responsável pela síntese e dobramento de proteínas, o retículo endoplasmático (RE) (GROOTJANS et al., 2016). Em situações de estresse, proteínas mal formadas começam a ser produzidas devido a demanda de síntese proteica maior que a capacidade que organela conseguiria realizar. Para reverter essa situação, aumentar a capacidade de síntese, eliminar as proteínas com defeito e manter a homeostase celular, o RE ativa uma via chamada de resposta à proteínas mal formadas ou do inglês *Unfolded Protein Response* (UPR). Para tanto, o RE possui três proteínas que se localizam na membrana da organela, que funcionam como sensores dessas proteínas mal formadas: *Inositol-requiring kinase 1* (IRE-1 α), *Double-stranded RNA-activated protein kinase-like ER kinase* (PERK) e *Activating Transcription Factor 6* (ATF6). *Glucose regulated protein 78kDa* (GRP78/BIP) é uma molécula chave para a detecção do aumento das proteínas mal formadas e desencadeamento da UPR (SCHRÖDER; KAUFMAN, 2005).

IRE1 em seu estado inativo, está associado à chaperona do RE, Bip (GRP78). Quando a concentração de proteínas mal formadas aumenta no lúmen do RE, Bip dissocia-se do IRE1 para se ligar as proteínas mal formadas e impedir a aglomeração das mesmas. (TRIASOPHON et al., 1998; WANG, et al., 1998). Essa dissociação faz

com que o IRE1 oligomerize com outras moléculas de IRE1, também dissociadas, acarretando a autofosforilação do seu domínio citoplasmático e a consecutiva ativação da IRE1 ribonuclease (RNase) (TODD et al., 2008). Essa RNase cliva *X-box binding protein 1* (XBP1) mRNA para retirada de um íntron de 26 nucleotídeos. O resultado da retirada dos 26 íntrons é o *spliced* XBP1 (XBP1s) que é um ativador da transcrição de vários genes relacionados a UPR. Alguns dos genes que são ativados pela via IRE1/XBP1 são aqueles envolvidos no *Endoplasmatic reticulum associated degradation* (ERAD), como o *ER-degradation enhancer mannosidase alfa-like 1* (EDE1) (YOSHIDA et al., 2003). Além do processamento do XBP1 mRNA, IRE1 promove, direta ou indiretamente, a rápida quebra e destruição de vários mRNAs associados com o RE rugoso, promovendo a diminuição da entrada de novas proteínas no lúmen do RE. A forma ativada do IRE1 se liga ao TRAF2, que conecta IRE1 a proteína quinase Ask1, ativando a quinase pró-apoptótica JNK (JUN N-terminal kinase) (URANO et al., 2000). JNK ativada pode, então, ativar a morte celular por apoptose ou autofagia. A atividade de IRE1 é modulada pela interação com *Bcl-2-associated X protein* (BAX) inibitor 1 e de proteínas da família *B-cell lymphocytic-leukaemia proto-oncogene-2* (BCL-2) (HETZ; GLIMCHER 2008; LISBONA et al. 2009).

PERK possui um domínio luminal semelhante ao de IRE1 e se liga a Bip. Quando a concentração de proteínas mal formadas aumenta no lúmen do RE, PERK se dissocia da Bip, dimeriza-se e autofosforila, levando a ativação de sua função quinase eIF2 α (*eukaryotic translation factor 2 α*) através da fosforilação em Ser51. (HARDING et al., 1999). Embora a fosforilação do eIF2 α - necessária para o acoplamento da subunidade 80S do ribossomo (LU et al., 2004) - iniba a síntese geral de proteínas, ele é necessário para a tradução de vários mRNAs. Um fator de transcrição cuja tradução é ativada pela fosforilação do eIF2 α é o *Activating Transcription Factor 4* (ATF4) (HARDING et al., 1999), que pertence a família *cAMP-response element binding* (CREB) e ativa vários genes envolvidos no controle da UPR, incluindo chaperonas como a Bip e a *Glucose-regulated protein 94* (GRP94), genes envolvidos na supressão do stress oxidativo e no metabolismo e transporte de aminoácidos. ATF4 também atua na ativação de CHOP (*CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein*), que embora ocorra no início da ativação da UPR, está correlacionado com apoptose depois de prolongado stress de

RE em alguns tipos celulares e em vários estados patológicos (ZINSZNER et al., 1998).

ATF6 é uma proteína transmembrânica de 90 kDa, que permanece no RE durante condições normais através de sua associação com Bip (SOMMER et al., 2002). Quando a concentração de proteínas mal formadas aumenta no lúmen do RE e Bip se dissocia, ATF6 é translocado para o Complexo de Golgi, onde é clivado por site-1 (S1P) e site-2 (S2P) proteases, as quais liberam o domínio citosólico de 50 kDa como um fator de transcrição ativo (ATF650). O ATF650 se desloca até o núcleo e ativa a transcrição de vários genes envolvidos no controle de qualidade do RE, incluindo chaperonas como a Bip, XBP1, componentes do ERAD, o indutor de apoptose CHOP e o Ero1 β (*Endoplasmatic reticulum resident oxiredutase 1 β*) que tem um papel essencial na manutenção do ambiente oxidante do RE (SHIMIZU; HENDERSHOT, 2009).

Sabe-se que essas duas vias, TLR4 e estresse de RE, estão interconectadas e juntas são essenciais para o combate de microrganismos invasores pelas células do sistema imune. Por exemplo, em macrófagos, Woo et al. (2009) demonstraram que o estímulo prolongado com doses baixas de LPS inibiu a ativação de ATF4 mediada por estresse de retículo e bloqueou a indução de CHOP. Martinon et al. (2010) demonstraram que após ativação de TLR2 e TLR4 em macrófagos há inibição do estresse de RE decorrente da inibição da cascata de sinalização da UPR. Os pesquisadores também demonstraram que a ativação dos receptores (TLR2 e TLR4) promove o *splicing* de XBP-1 e, conseqüentemente, a ativação de sua cascata de uma maneira independente do estresse de RE, estabelecendo que as vias de TLR e IRE1 são interconectadas. As duas vias atuam, concomitantemente, maximizando a resposta imune inata aos patógenos, mesmo que a resposta ao estresse de retículo e a resposta inflamatória por IRE1 sejam por vias diferentes (MARTINON et al., 2010). Recentemente, Coope et al. (2012) verificaram que em linhagem humana de macrófago (THP-1) a ativação prolongada (24 horas) de TLR4 por LPS produz estresse de retículo devido a expressão insuficiente de chaperonas, especialmente GRP94, que atuam na demanda do dobramento de novas moléculas de TLR4 para reposição na superfície da membrana celular. Outra célula do sistema imune inato em que essas vias parecem exercer um papel importante durante o processo inflamatório, é o neutrófilo. Trabalhos recentes têm mostrado uma associação entre a ativação de TLR4 e o estresse de retículo (MARTINON et al., 2010; WOO et al., 2009) e uma

possível hipótese para modulação do tempo de vida dos neutrófilos no processo inflamatório.

Os neutrófilos são células fagocitárias que agem na primeira linha de defesa do organismo contra os microrganismos invasores. Estas células sintetizam proteínas que participam de suas próprias funções efetoras e polipeptídeos pró e antiinflamatórios, como, citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e interferons (CASSATELA et al., 1999). Os neutrófilos possuem função importante na iniciação e sustentação do processo inflamatório, além de contribuir na regulação das reações imunes (SAVILL, 1995).

A resposta neutrofilica à lesão compreende a aderência destas células ao endotélio de vênulas pós-capilares (marginação leucocitária), a migração das células aderentes para o exterior do vaso, através de junções interendoteliais (diapedese), seu deslocamento no sítio extravascular (quimiotaxia) e subsequente acúmulo no sítio de lesão. Estes eventos dependem de duas propriedades fundamentais da célula: adesão e locomoção (TONNESEN, 1989).

Após a migração, os neutrófilos entram em contato com a partícula ou microrganismo invasor, o que promove a extensão do pseudópode e o englobamento da partícula, formando o fagossomo (MUDD et al., 1934). A capacidade de englobamento dos fagócitos é influenciada por moduladores (GILES et al., 2000) incluindo citocinas (FRANC et al., 1999), prostaglandinas (REN; SAVILL, 1995), hormônios (ROSSI et al., 1998), endotoxinas (PAAPE et al., 2000) e metabólitos (VANHOLDER et al., 1993, 1993b). No entanto, a diminuição da capacidade fagocitária pode ser uma das causas para o aumento da predisposição à infecções em algumas patologias e condições de stress (DJALDETTI et al., 2002).

As complexas vias de sinalização promovidas pelo englobamento de partículas ou microrganismos invasores levam a fusão de grânulos, ricos em proteases, com o fagossomo. Além da desgranulação no fagolisossomo ou no espaço extracelular (BERTON, 1999), a ação microbicida dos neutrófilos também depende da ativação da oxidase dependente de NADPH (ROSSI; ZATTI, 1964) e, conseqüentemente, da geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) que incluem o ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HOCl) e radical hidroxil (OH) (BABIOR et al., 1973; FANTONE; WARD, 1982).

A resposta inflamatória aguda apresenta um “programa de parada” endógeno espontâneo devido substâncias produzidas na própria inflamação que limita a destruição tecidual. A morte celular dos neutrófilos e a sua ingestão pelos macrófagos são os principais mecanismos para retirar os neutrófilos que recrutaram para o sítio de inflamação e, então, promover o término do processo inflamatório (SAVILL, 1995). Dessa maneira, alterações no processo de morte celular podem ser responsáveis pela permanência da resposta inflamatória causando prejuízo tecidual (PRINCE et al., 2011).

Uma das primeiras alterações marcantes no processo apoptótico é a agregação e condensação da cromatina em grandes massas granulares compactas que se ligam à carioteca formando um núcleo picnótico. Em um estágio posterior, ocorre clivagem do DNA internucleossomal com o aparecimento de fragmentos nucleares discretos (KERR et al., 1972). Enquanto isso, o citoplasma se condensa, aumenta a densidade de organelas intactas, microvilos desaparecem, levando a diminuição do volume celular e desintegração de junções celulares. Outro processo que marca o início da apoptose é a externalização de fosfatidilserina que promove o reconhecimento das células apoptóticas por células fagocíticas que apresentam receptores para este fosfolípido (VERMES et al., 1995).

A morte de neutrófilos também envolve cascatas proteolíticas com caspases, calpains e proteassoma que ativam quinases, dissociam a ligação protéica dos filamentos de actina (KNEPPER-NICOLAI et al., 1998), e participam nas transformações morfológicas nucleares (WITKO-SARSAT et al., 2000). Existem duas principais vias que regulam a apoptose, a primeira é a via dos receptores de morte ou extrínseca, iniciada pelos TNFRs (Tumor Necrosis Factor Receptors) e pelos Fas (CD95/Apo-1) e, a segunda, a via intrínseca, que envolve mitocôndria e membros da família Bcl-2 (ASHKENAZI; DIXIT, 1998; GREEN, 1998; TSUJIMOTO; SHIMIZU, 2000).

Alterações funcionais dos neutrófilos são encontradas em várias patologias, dentre elas a granulomatose de Wegener (WITKO-SARSAT et al., 2010), doença granulomatosa crônica (DINAUER et al., 1992), síndrome de Sweet (YI et al., 2009), artrite reumatoide (NÉMETH, 2012), lupus eritematoso (KAPLAN, 2011) e *diabetes mellitus*, entre outros.

Em estudos realizados na década de 70 foram verificadas alterações funcionais e metabólicas importantes em neutrófilos de pacientes diabéticos tipo 1. Em 1971,

Mowat and Baum observaram diminuição do movimento quimiotático de neutrófilos em pacientes com *diabetes mellitus*. Tan et al. (1975) correlacionaram o aumento da susceptibilidade de pacientes diabéticos à infecção com a capacidade bactericida ineficiente dos neutrófilos. Em 1978, Nolan et al. verificaram diminuição da fagocitose por granulócitos em pacientes com diabetes não controlado.

Os estudos continuaram na década de 80, nos quais se verificou que o burst oxidativo estava diminuído no neutrófilo de pacientes com *diabetes mellitus* (MARKERT et al., 1984; SAGONE et al., 1983; WILSON, 1984); e que a glicose e os corpos cetônicos influenciam esta função neutrofílica através da via dos polióis (WILSON; REEVES, 1986). Nesta via atuam duas enzimas importantes: a primeira, aldose redutase, reduz glicose a sorbitol e utiliza o NADPH como co-fator, e a segunda, sorbitol desidrogenase, utiliza NAD⁺ como co-fator e converte sorbitol em frutose. Como clinicamente se observava diminuição da resistência à infecção no diabetes, características gerais destas células, como fagocitose, capacidade bactericida e produção de ânion superóxido foram investigadas (NIELSEN; HINDSON, 1989; REPINE et al., 1980; WIERUSZ-WYSOCKA et al., 1985). Em alguns casos, o estudo foi restrito a infecções mais comuns nestes pacientes, como àquelas causadas por *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (MARKERT et al., 1984; RAYFIELD et al., 1982). No final da década de 80 e início da de 90, demonstrou-se ocorrer diminuição da adesão dos neutrófilos ao endotélio e, conseqüentemente, da migração neutrofílica, o que estaria envolvida na baixa resistência à infecção no diabetes (ANDERSEN et al., 1988; FORTES et al., 1991; PEREIRA et al., 1987; SANNOMIYA et al., 1990).

A inibição da quimiotaxia de leucócitos, associada ao estado diabético, é um evento de instalação precoce. A migração de neutrófilos para o foco da lesão encontra-se diminuída, em modelo de pleurisia, 3 dias após a indução do *diabetes mellitus*, coincidindo com o aparecimento de uma proteína de (12 kDa), no plasma, com efeito inibitório sobre a quimiotaxia. O tratamento relativamente prolongado (12 dias) dos animais com insulina resulta na recuperação gradual da quimiotaxia avaliada in vivo, em modelo de pleurisia por análise em microscopia intravital, e in vitro por análise em câmara de Boyden. Tratamentos agudos (3 dias) são inefetivos (PEREIRA et al., 1987; SANNOMIYA et al., 1990).

Utilizando-se da técnica de microscopia intravital, Fortes et al. (1991) verificaram que o número de leucócitos em contato com o endotélio vascular (*rolling*

behavior) encontra-se marcadamente reduzido em ratos diabéticos. Entretanto, o número de leucócitos circulantes não está alterado. Sob influência de um estímulo inflamatório, leucócitos migram para o tecido perivascular de animais controles e este evento acompanha-se de redução no número de células que rolam sob o endotélio (*rollers*). Nos animais diabéticos, o número de leucócitos em *rolling behavior* não se altera e esse pequeno número de células migra para o tecido conectivo adjacente. A interação alterada leucócito-endotélio não é observada em animais diabéticos tratados com insulina (FORTES et al., 1991). As alterações da interação leucócito-endotélio no *diabetes mellitus* associam-se à presença da proteína (>12kDa), que por sofrer reação de glicação (SANNOMIYA et al., 1997), apresenta atividade inibitória sobre a expressão da molécula de adesão ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) em células endoteliais de vênulas pós-capilares (ANJOS-VALLOTA et al., 1999; 2006).

A capacidade de resposta leucocitária a gradientes de concentração de estímulos quimiotáticos é essencial para a defesa do hospedeiro contra microrganismos invasores (GALLIN et al., 1980; WARD, 1974). Alterações na quimiotaxia, quando presentes, tornam o paciente diabético mais susceptível à infecções. A diminuição da quimiotaxia nesses pacientes (DELAMAIRE et al., 1997; GEERLINGS; HOEPELMAN, 1999), pode ser consequência da hiperglicemia (WIERUSZ-WYSOCKA et al., 1988), embora Tater et al. (1987) não tenham demonstrado correlação entre quimiotaxia e valores glicêmicos. Neutrófilos de pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 apresentam diminuição da capacidade fagocítica (DELAMAIRE et al., 1997; MARHOFFER et al., 1992; WALRAND et al., 2004). Contudo, Tater et al. (1987) e Balasoiu et al. (1997) não encontraram a mesma alteração. A atividade bactericida exercida pelos neutrófilos apresenta-se diminuída em pacientes diabéticos (GALLACHER et al., 1995; WALRAND et al., 2004). Por sua vez, vários pesquisadores (GALLACHER et al., 1995; NIELSON; HINDSON, 1989; OLDENBORG et al., 2000; ORTMAYER; MOHSENIN, 1996; PERNER et al., 2003), exceto Mohanty et al. (2000) observaram que a hiperglicemia diminui a capacidade de *burst* respiratório de neutrófilos.

A produção de citocinas por neutrófilos também é alterada pela hiperglicemia e/ou hiperinsulinemia. Pacientes diabéticos apresentam valores basais séricos elevados de TNF-alfa, IL-6 e IL-8 (MYSLIWSKA et al., 1998; PICKUP; CROOK, 1998; ZOZULINSKA et al., 1999). Entretanto, os efeitos da glicose e insulina na produção de citocinas pró-inflamatórias induzida por LPS in vitro e in vivo são

contraditórias (FRAKER et al., 1989; KIRWAN et al., 2001; LIDA et al., 2001; NEWTON, 1993; ORLINSKA; SATOMI et al., 1985). Em modelo de inflamação pulmonar aguda induzida por LPS, animais diabéticos apresentam redução (50%) na geração de íons superóxido por neutrófilos presentes no lavado broncoalveolar e a mesma magnitude de redução da concentração de TNF- α no sobrenadante deste (BOICHOT et al., 1999). A produção/liberação de PGE₂ por estas células também está reduzida (ALBA-LOUREIRO et al., 2006a). Martins et al. (2006) verificaram que a insulina modula a produção/liberação de citocinas pró inflamatórias (TNF- α e IL-1 β) e anti inflamatória (IL-10) no lavado broncoalveolar, a expressão de moléculas de adesão (*Intercellular Adhesion Molecule 1* [ICAM-1] e E-selectina) no endotélio pulmonar e a migração de neutrófilos para o mesmo órgão após instilação intratraqueal de LPS. Essa modulação pelo hormônio pode ser atribuída, em parte, pela ativação da subunidade p65 de NF- κ B e fosforilação de *Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells Inhibitor, alpha* (I κ B α) (MARTINS et al., 2009). Em 2010, Martins et al., verificaram que ratos diabéticos tratados com LPS exibiram redução na fosforilação das proteínas *Extracellular signal-Regulated Kinase* (ERK), p38, *Protein kinase B* (AKT), *Protein kinase C* (PKC)- α e PKC- γ e, redução na expressão de *Inducible nitric oxide synthase* (iNOS) e *Cyclooxygenase* (COX-2) no exsudato proteico proveniente do tecido pulmonar, redução na concentração de NO e IL-6 e aumento dos níveis de *chemokine (C-X-C motif) ligand 3* (CINC-2) no lavado broncoalveolar. O tratamento dos animais diabéticos com insulina promoveu o retorno da fosforilação das moléculas de sinalização, expressão de enzimas e dos níveis da produção/liberação das citocinas aos apresentados pelos animais controles.

Alba-Loureiro et al. (2006b) verificaram redução na utilização de glicose e glutamina para produção de ATP e aumento da oxidação de ácido palmítico por neutrófilos de ratos diabéticos. Estas alterações metabólicas devem estar relacionadas com a diminuição da produção de peróxido de hidrogênio e da capacidade fagocitária destas células.

Dessa maneira, entendendo a importância dos neutrófilos na homeostasia do organismo, a importância das vias de TLR4 e estresse de RE na regulação do processo inflamatório e as alterações que o *diabetes mellitus* gera nas funções dos neutrófilos, este estudo visou investigar a integração dessas duas cascatas de sinalização no processo inflamatório mediado por neutrófilos sob dois modelos experimentais: 1)

diabetes tipo 2 espontaneamente desenvolvido através da análise destas células em animais Goto–Kakizaki e 2) animais obesos induzidos por dieta hiperlipídica. A utilização desses dois modelos permitiu avaliar as diferenças que as duas situações distintas exerceram nas vias de sinalização de TLR4 e estresse de retículo, bem como nas funções do neutrófilo.

Figura 1 - Sinalização das vias dos receptores toll-like : via MyD88-dependente e TRIF-dependente (O’neill et al, 2013).

Conclusão

Esse estudo concluiu que a obesidade e o *diabetes mellitus* tipo 2 promovem a diminuição da migração de neutrófilos para o sítio de inflamação. Esses dados corroboram com outros estudos na literatura (UBAGS et al., 2016) e também com as evidências clínicas de que pacientes diabéticos e obesos são mais susceptíveis a infecções pulmonares bacterianas, virais e fúngicas (FEZEU et al., 2011; MERTZ et al., 2013; PHUNG et al., 2013). A obesidade parece interferir na sinalização para migração de neutrófilos, enquanto o *diabetes mellitus* tipo 2 interfere não apenas na quimiotaxia mas também em proteínas de adesão do neutrófilo ao endotélio. Além disso, neutrófilos de animais diabéticos tipo 2 parecem ser resistentes ao LPS, pela menor produção e expressão de citocinas inflamatórias, menor expressão gênica dos inflamossomos e de proteínas da via do TLR4. Sendo assim, neutrófilos de animais diabéticos se apresentam com menor capacidade de combater um agente invasor, aumentando assim a vulnerabilidade à infecções supra citadas. Neutrófilos de animais obesos parecem responder melhor ao LPS que neutrófilos de animais diabéticos, porém, com alterações pontuais suficientes para comprometer a correta sinalização da via do TLR4 e, conseqüentemente, o processo inflamatório. Por fim, conclui-se que o via da UPR é essencial para correta ativação do receptor TLR4, no entanto, não conseguimos desvendar com as metodologias propostas, em qual ponto essas duas vias se comunicam e interagem com as funções dos neutrófilos.

*Referências Bibliográficas**

- AKIRA, S.; TAKEDA, K. Toll-like receptor signalling. **Nat Rev Immunol.**, v. 4, p. 499-511, 2004.
- ALBA-LOUREIRO, T. C.; HIRABARA, S. M.; MENDONÇA, J. R.; CURI, R.; PITHON-CURI, T. C. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. **J. Endocrinol.**, v. 188, p. 295–303, 2006b.
- ALBA-LOUREIRO, T. C.; HIRABARA, S. M.; MENDONÇA, J. R.; CURI, R.; PITHON-CURI, T. C. Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. **J. Endocrinol.**, v. 188, p. 295–303, 2006.
- ALBA-LOUREIRO, T. C.; MARTINS, E. F.; LANDGRAF, R. G.; JAN, C. A. R. S.; CURI, R.; SANNOMIYA, P. Role of insulin on PGE2 generation during LPS-induced lung inflammation in rats. **Life Sci.**, v. 78, p. 578 – 585, 2006a.
- ALMON, R. R.; DUBOIS, D. C.; LAI, W.; XUE, B.; NIE, J.; JUSKO, W. J. Gene expression analysis of hepatic roles in cause and development of diabetes in Goto-Kakizaki rats. **J Endocrinol.**, v. 200, p. 331-346, 2009.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diab. Care.**, v. 20, p. 1183-1197, 1997.
- ANDERSEN, B.; GOLDSMITH, G. H.; SPAGNUOLO, P. J. Neutrophil adhesive dysfunction in diabetes mellitus: the role of cellular and plasma factors. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 111, p. 275-285, 1988.
- ANJOS-VALLOTA, E. A.; MARTINS, J. O.; OLIVEIRA, M. A.; CASOLARI, D. A.; BRITTO, L. R. G.; TOSTES, R. C.; FORTES, Z. B.; SANNOMIYA, P. Inhibition of tumor necrosis factor- α -induced intercellular adhesion molecule-1 expression in diabetic rats: role of insulin. **Inflamm. Res.**, v. 55, p. 16-22, 2006.
- ARATANI, Y.; KURA, F.; WATANABE, H.; AKAGAWA, H.; TAKANO, Y.; SUZUKI, K.; MAEDA, N.; KOYAMA, H. Differential host susceptibility to pulmonary infections with bacteria and fungi in mice deficient in myeloperoxidase. **J Infect Dis.**, v. 182, p. 1276-1279, 2000.
- ARESCHOUG, T.; GORDON, S. Pattern recognition receptors and their role in innate immunity: focus on microbial protein ligands. **Contrib Microbiol.**, v. 15, p. 45-60, 2008.
- ASGHAR, A.; SHEIKH, N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. **Cell Immunol.**, v. 315, p. 18-26, 2017.

*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR6023: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

ASHKENAZI, A.; DIXIT, V. M. Death receptors: signaling and modulation. **Science**, v. 281, p. 1305-1308, 1998.

BABIOR, B. M.; KIPNES, R. S.; CURNUTTE, J. T. Biological defense mechanisms: the production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. **J. Clin. Invest.**, v. 52, p. 741, 1973.

BALASOIU, D.; VAN KESSEL, K. C.; VAN KATS-RENAUD, H. J.; COLLET, T. J.; HOEPELMAN, A. I. Granulocyte function in women with diabetes and asymptomatic bacteriuria. **Diabetes Care**, v. 20, p. 392–395, 1997.

BARBU, A.; HEDLUND, G. P.; LIND, J.; CARLSSON, C. Pref-1 and adipokine expression in adipose tissues of GK and Zucker rats. **Mol Cell Endocrinol.**, v. 299, p. 163-171, 2009.

BARNARD, R. J.; YOUNGREN, J. F. Regulation of glucose transport in skeletal muscle. **FASEB J.**, v. 6, p. 3238-3244, 1992

BELPERIO, J. A.; KEANE, M. P.; BURDICK, M. D.; LONDHE, V.; XUE, Y. Y.; LI, K.; PHILLIPS, R. J.; STRIETER, R. M. Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. **The Journal of clinical investigation**, v. 110, p. 1703-1716, 2002.

BERNALES, S.; PAPA, F. R.; WALTER, P. Intracellular signaling by the unfolded protein response. **Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.**, v. 22, p. 487–508 , 2006.

BERTHELIER, C.; KERGOAT, M.; PORTHA, B. Lack of deterioration of insulin action with aging in the GK rat: a contrasted adaptation as compared with nondiabetic rats. **Metabolism.**, v. 46, p. 890-896, 1997.

BERTON, G. Desgranulation. In: Gallin, j.i. and Snyderman, R. (eds): *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 1999, 703p.

BERTONI, A. G.; SAYDAH, S.; BRANCATI, F. L.; Diabetes and the risk of infection-related mortality in the US. **Diabetes Care**, v. 24, p. 1044-1049, 2001.

BIANCHI, M. E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. **J Leukoc Biol.**, v. 81, p. 1-5, 2007.

BISBIS, S.; BAILBE, D; TORMO, M. A.; PICAREL-BLANCHOT, F.; DEROUET, M.; SIMON, J.; PORTHA, B. Insulin resistance in the GK rat: decreased receptor number but normal kinase activity in liver. **Am J Physiol.**, v. 265, p. E807-E813, 1993.

BOICHOT, E.; SANNOMIYA, P.; ESCOFIER, N.; GERMAIN, N.; FORTES, Z. B.; LAGENTE, V. Endotoxin-induced acute lung injury in rats. Role of insulin. **Pulm. Pharmacol. Ther.**, v. 12, p. 285-290, 1999.

CALDERARI, S.; GANGNERAU, M. N.; THIBAUT, M.; MEILE, M. J.; KASSIS, N.; ALVAREZ, C.; PORTHA, B.; SERRADAS, P. Defective IGF-2 and IGFR1 protein production in embryonic pancreas precedes beta cell mass anomaly in Goto-Kakizaki rat model of type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, p. 1463–1471, 2007.

CAPES, S. E.; HUNT, D.; MAIMBERG, K.; PATHAK, P.; GERSTEIN, H. C. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. **Stroke**, v. 32, p. 2426-2432, 2001.

CASSATELLA, M. A. Neutrophil-derived proteins: selling cytokines by the pound. **Adv Immunol.**, v. 73, p. 369-509, 1999.

CASSATELLA, M. A.; MEDA, L.; GASPERINI, S.; CALZETTI, F.; BONORA, S. Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. **J Exp Med.** v. 179, p. 1695-1699, 1994.

CAVAILLON, J. M.; HAEFFNER-CAVAILLON, N. Signals involved in interleukin-1 synthesis and release by lipopolysaccharide-stimulated monocytes/macrophages. **Cytokine**, v. 2, p. 313-329, 1990.

CAWTHORN, W. P.; SETHI, J. K. TNF-alpha and adipocyte biology. **FEBS Lett.**, v. 582, p. 117-131, 2008.

CHALLISS, R. A.; ESPINAL, J.; NEWSHOLME, E. A. Insulin sensitivity of rates of glycolysis and glycogen synthesis in soleus, stripped soleus, epitrochlearis, and hemidiaphragm muscles isolated from sedentary rats. **Biosci Rep.**, v. 3, p. 675-679, 1983.

CHOMCZYNSKI, P. A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. **Biotechniques.**, v. 15, p. 532-537, 1993.

CHOMCZYNSKI, P.; SACCHI, N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. **Anal Biochem.**, v. 162, p. 156-159, 1987.

COLOTTA, F.; RE, F.; POLENTARUTTI, N.; SOZZANI, S.; MANTOVANI, A. Modulation of granulocyte survival and programmed cell death by cytokines and bacterial products. **Blood**, v. 80, p. 2012-2020, 1992.

CONNER, T. M.; FLESNER-GURLEY, K. R.; BARNER, J. C. Hyperglycemia in the Hospital Setting: The Case for Improved Control Among Non-Diabetics. **Ann Pharmacother.**, v. 39, p. 492-501, 2005.

COOPE, A.; MILANSKI, M.; ARRUDA, A. P.; IGNACIO-SOUZA, L. M.; SAAD, M. J.; ANHÊ, G. F.; VELLOSO, L. A. Chaperone insufficiency links TLR4 protein signaling to endoplasmic reticulum stress. **J Biol Chem.**, v. 287, p. 15580-15589, 2012.

CRETTAZ, M.; PRENTKI, M.; ZANINETTI, D.; JEANRENAUD, B. Insulin

resistance in soleus muscle from obese Zucker rats. Involvement of several defective sites. **Biochem J.**, v. 186, p. 525-534, 1980.

DADKE, S. S.; LI, H. C. KUSARI, A. B.; BEGUM, N.; KUSARI, J. Elevated expression and activity of protein-tyrosine phosphatase 1B in skeletal muscle of insulin-resistant type II diabetic Goto-Kakizaki rats. **Biochem Biophys Res Commun.**, v. 274, p. 583-589, 2000.

DASU, M. R.; DEVARAJ, S.; ZHAO, L.; HWANG, D. H.; JIALAL, I. High glucose induces toll-like receptor expression in human monocytes: mechanism of activation. **Diabetes**, v. 57, p. 3090-3098, 2008.

DEFRONZO, R. A.; JACOT, E.; JEQUIER, E.; MAEDER, E.; WAHREN, J.; FELBER, J. P. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. **Diabetes**, v. 30, p. 1000–1007, 1981

DELAMAIRE, M.; MAUGENDRE, D.; MORENO, M.; LE GOFF, M. C.; ALLANNIC, H.; GENETET, B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. **Diabet Med.**, v. 14, p. 29–34, 1997.

DICK, E. P.; PRINCE, L. R.; PRESTWICH, E. C.; RENSHAW, S. A.; WHYTE, M. K.; SABROE, I. Pathways regulating lipopolysaccharide-induced neutrophil survival revealed by lentiviral transduction of primary human neutrophils. **Immunology**, v. 127, p. 249-255, 2009.

DINARELLO, C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. **Blood**, v. 117, p. 3720-3732, 2011.

DINAUER, M. C.; ORKIN, S. H. Chronic granulomatous disease. **Annu Rev Med.**, v. 43, p. 117-124, 1992.

DUNCAN, B. B.; SCHMIDT, M. I.; PANKOW, J. S.; BALLANTYNE, C. M.; COUPER, D.; VIGO, A., et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. **Diabetes**, v. 52, p.1799–1805, 2003.

EASH, K. J.; GREENBAUM, A. M.; GOPALAN, P. K.; LINK, D. C. CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow. **J Clin Invest.**, v. 120, p. 2423–2431, 2010.

EHSES, J. A.; PERREN, A.; EPPLER, E.; RIBAU, P.; POSPISILIK, J. A.; MAOR-CAHN, R.; GUERPEL, X.; ELLINGSGAARD, H.; SCHNEIDER, M. K.; BIOLLAZ, G.; FONTANA, A.; REINECKE, M.; HOMO-DELARCHE, F.; DONATH, M. Y. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 56, p. 2356-2370, 2007.

FANTONE, J. C.; WARD, P. A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leukocyte-dependent inflammatory reactions. **Am. J. Pathol.**, v. 107, p. 397-418, 1982.

FEZEU, L.; JULIA, C.; HENEGAR, A.; BITU, J.; HU, F. B.; GROBBEE, D. E.; KENGNE, A. P.; HERCBERG, S.; CZERNICHOW, S. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev.**, v. 12: 653-659, 2011.

FORTES, Z. B.; FARSKY, S. P.; OLIVEIRA, M. A.; GARCIA-LEME, J. Direct vital microscopic study of defective leukocyte-endothelial interaction in diabetes mellitus. **Diabetes**, v. 40, p. 1267-1273, 1991.

FRAKER, D. L.; MERINO, M. J.; NORTON, J. A. Reversal of the toxic effects of cachectin by concurrent insulin administration. **Am J Physiol.**, v. 256, p. E725–731, 1989.

FRANC, N. C.; WHITE, K.; EZEKOWITZ, R. A. Phagocytosis and development back to the future. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 11, p. 47-52, 1999.

FRANCHI L.; WARNER, N.; VIANI, K.; NUÑEZ, G. Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. **Immunol Rev.**, v. 227, p. 106-128, 2009.

FRANK, B. Globalization of Diabetes: The role of diet, lifestyle, and genes. **Diabetes Care**, v. 34, p. 1249–1257, 2011.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem.**, v. 18, p. 499-502, 1972.

GALLACHER, S. J.; THOMSON, G.; FRASER, W. D.; FISHER, B. M.; GEMMELL, C. G.; MACCUISH, A. C. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. **Diabet Med.**, v. 12, p. 916–920, 1995.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNIELI, E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. **Mt Sinai J Med.**, v. 77, p. 511-523, 2010.

GALLI, J.; LI, L. S.; GLASER, A.; OSTENSON, C. G.; JIAO, H.; FAKHRAI-RAD, H.; JACOB, H. J.; LANDER, E. S.; LUTHMAN, H. Genetic analysis of non-insulin dependent diabetes mellitus in the GK rat. **Nat Genet.**, v. 12, p. 31-37, 1996.

GALLI, J.; LI, L. S.; GLASER, A.; OSTENSON, C. G.; JIAO, H.; FAKHRAI-RAD, H.; JACOB, H. J.; LANDER, E. S.; LUTHMAN, H. Genetic analysis of non-insulin dependent diabetes mellitus in the GK rat. **Nat Genet.**, v. 12, p. 31–37, 1996

GAUGUIER, D.; FROGUEL, P.; PARENT, V.; BERNARD, C.; BIHOREAU, M. T.; PORTHA, B.; JAMES, M. R.; PENICAUD, L.; LATHROP, M.; KTORZA, A. Chromosomal mapping of genetic loci associated with non-insulin dependent diabetes in the GK rat. **Nat Genet.**, v. 12, p. 38–43, 1996.

GAUGUIER, D.; FROGUEL, P.; PARENT, V.; BERNARD, C.; BIHOREAU, M. T.; PORTHA, B.; JAMES, M. R.; PENICAUD, L.; LATHROP, M.; KTORZA, A. Chromosomal mapping of genetic loci associated with non-insulin dependent diabetes in the GK rat. **Nat Genet.**, v.12, p. 38-43, 1996.

GEERLINGS, S. E.; HOEPELMAN, A. I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). **FEMS Immunol Med Microbiol.**, v. 26, p. 259–265, 1999.

GILES, K. M.; HART, S. P.; HASLLETT, C.; ROSSI, A. G.; DRANSFIELD, I. An appetite for apoptotic cells? Controversies and challenges. **Br. J. Haematol.**, v. 109, p. 1-12, 2000.

GIROIX, M. H.; IRMINGER, J. C.; LACRAZ, G.; NOLL, C.; CALDERARI, S.; EHSES, J. A.; COULAUD, J.; CORNUT, M.; KASSIS, N.; SCHMIDLIN, F.; PAUL, J. L.; KERGOAT, M.; JANEL, N.; HALBAN, P. A.; HOMO-DELARCHE, F. Hypercholesterolaemia, signs of islet microangiopathy and altered angiogenesis precede onset of type 2 diabetes in the Goto–Kakizaki (GK) rat. **Diabetologia**, v. 54, p. 2451–2462, 2011.

GOTO, Y.; KAKIZAKI, M.; MASAKI, N. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding. **J. exp. Med.**, v. 119, p. 85-90, 1976.

GREEN CONAWAY, D. L.; ENRIQUEZ, J. R.; BARBERENA, J. E.; et al. Assessment of and physician response to glycemic control in diabetic patients presenting with an acute coronary syndrome. **Am Heart J.**, v. 152, p. 1022-1027, 2006.

GREEN, D. R. Apoptotic pathways: the roads to ruin. **Cell**, v. 94, p. 695-698, 1998.

GROOTJANS, J.; KASER, A.; KAUFMAN, R. J.; BLUMBERG, R. S. The unfolded protein response in immunity and inflammation. **Nat Rev Immunol.**, v. 16, p. 469-84, 2016.

GUMA, M.; RONACHER, L.; LIU-BRYAN, RU.; TAKAI, S.; KARIN, M.; CORR, M. Caspase-1 Independent IL-1 β Activation in Neutrophil Dependent Inflammation. **Arthritis Rheum.**, v. 60, p. 3642–3650, 2009.

GUO, H.; CALLAWAY, J. B.; TING, J. P. Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. **Nature medicine**, v. 21, p. 677-686, 2015.

HACHIYA, O.; TAKEDA, Y.; MIYATA, H.; WATANABE, H.; YAMASHITA, T.; SENDO, F. Inhibition by bacterial lipopolysaccharide of spontaneous and TNF-alpha-induced human neutrophil apoptosis in vitro. **Microbiol Immunol.**, v. 39, p. 715-723, 1995.

HACKER, H.; REDECKE, V.; BLAGOEV, B.; KRATCHMAROVA, I.; HSU, L. C.; WANG, G. G.; KAMPS, M. P.; RAZ, E.; WAGNER, H.; HACKER, G.; et al. Specificity in Tolllike receptor signalling through distinct effector functions of TRAF3 and TRAF6. **Nature**, v. 439, p. 204–207, 2006.

HARDING, H. P.; ZHANG, Y.; RON, D. Protein translation and folding are coupled by an endoplasmatic-reticulum-resident kinase. **Nature**, v. 397, p. 271-274, 1999.

HAYASHI, F.; MEANS, T. K.; LUSTER, A. D. Toll-like receptors stimulate human neutrophil function. **Blood**, v. 102, p. 2660-2669, 2003.

HETZ, C.; GLIMCHER, L. The daily job of night killers: alternative roles of the BCL-2 family in organelle physiology. **Trends Cell Biol.**, v. 18, p. 38-44, 2008.

HIRABARA, S. M.; FOLADOR, A.; FIAMONCINI, J.; LAMBERTUCCI, R. H.; RODRIGUES, C. F. JR.; ROCHA, M. S.; AIKAWA, J.; YAMAZAKI, R. K.; MARTINS, A. R.; RODRIGUES, A. C.; CARPINELLI, A. R.; PITHON-CURI, T. C.; FERNANDES, L. C.; GORJÃO, R.; CURI, R. 2013. Fish oil supplementation for two generations increases insulin sensitivity in rats. **J Nutr Biochem.**, v. 6, p. 1136-1145, 2013.

HIRABARA, S. M.; SILVEIRA, L. R.; ALBERICI, L. C.; LEANDRO, C. V.; LAMBERTUCCI, R. H.; POLIMENO, G. C.; CURY BOAVENTURA, M. F.; PROCOPIO, J.; VERCESI, A. E.; CURI, R. Acute effect of fatty acids on metabolism and mitochondrial coupling in skeletal muscle. **Biochim Biophys Acta.**, v. 1757, p. 57-66, 2006.

HOEBE, K.; DU, X.; GEORGEL, P.; JANSSEN, E.; TABETA, K.; KIM, S. O.; et al. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. **Nature**, v. 8, p. 424-743, 2003.

HOTAMISLIGIL, G. S.; ARNER, P.; CARO, J. F.; ATKINSON, R. L.; SPIEGELMAN, B. M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. **J Clin Invest.**, v. 95, p. 2409–2415, 1995.

HURST, S. M.; WILKINSON, T. S.; MCLOUGHLIN, R. M.; JONES, S.; HORIUCHI, S.; YAMAMOTO, N.; ROSE-JOHN, S.; FULLER, G. M.; TOPLEY, N.; JONES, S. A. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. **Immunity**, v. 14, p. 705-714, 2001.

IMGALLS, R. R.; ARNAOUT, M. A.; DELUDE, R. L.; FLAHERTY, S.; SAVEDRA, R.; JR. GOLENBOCK, D. T. The CD11/CD18 integrins: characterization of three novel LPS signaling receptors. **Prog. Clin. Biol. Res.**, v. 397, p. 107-117, 1998.

JIANG, M.; ZHANG, Y. ; LIU, M.; LAN, M. S. ; FEI, J. ; FAN, W. ; GAO, X. ; et al. Hypermethylation of hepatic glucokinase and L-type pyruvate kinase promoters in high-fat diet-induced obese rats. **Endocrinol.** v. 152, p. 1284–1289, 2011.
JONES, S. A. Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6. **J. Immunol.**, v. 175, p. 3463-3468, 2005.

JUNG, U.; NORMAN, K. E.; SCHARFFETTER-KOCHANNEK, K.; BEAUDET, A. L.; LEY, K. Transit time of leukocytes rolling through venules controls cytokine-

induced inflammatory cell recruitment in vivo. **J Clin Invest.**, v. 102, p. 1526–1533, 1998.

KAHN, J.; WALCHECK, B.; MIGAKI, G. I.; JUTILA, M. A.; KISHIMOTO, T. K. Calmodulin regulates L-selectin adhesion molecule expression and function through a protease-dependent mechanism. **Cell**, v. 92, p. 809–818, 1998.

KAPLAN, M. J. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. **Nat Rev Rheumatol.**, v. 7, p. 691-699, 2011.

KARPE, F.; DICKMANN, J. R.; FRAYN, K. N. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. **Diabetes**, v. 60, p. 2441-2449, 2011.

KAWAGOE, T.; SATO, S.; MATSUSHITA, K.; KATO, H.; MATSUI, K.; KUMAGAI, Y.; SAITOH, T.; KAWAI, T.; TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Sequential control of Tolllike receptor-dependent responses by IRAK1 and IRAK2. **Nat. Immunol.**, v. 9, p. 684–691, 2008.

KELLER, M. P.; ATTIE, A. D. Physiological insights gained from gene expression analysis in obesity and diabetes. **Annu Rev Nutr.**, v. 30, p. 341-364, 2010.

KERR, J. F. R.; WYLLIE, A. H.; CURRIE, A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. **Br. J. Cancer.**, v. 26, p. 239-571, 1972.

KIM, J.; JANG, H. J.; HWANG, D. H. Toll-like receptor 4-induced endoplasmic reticulum stress contributes to impairment of vasodilator action of insulin. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism Published**, v.9, p. 767-776, 2015.

KING, A. G.; HOROWITZ, D.; DILLON, S. B.; LEVIN, R.; FARESE, A. M.; MAC-VITTIE, T. J.; PELUS, L. M. Rapid mobilization of murine hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties and evaluation of hematopoietic progenitor cell mobilization in rhesus monkeys by a single injection of SB-251353, a specific truncated form of the human CXC chemokine GRObeta. **Blood**, v. 97, p. 1534–1542, 2001.

KIRWAN, J. P.; KRISHNAN, R. K.; WEAVER, J. A.; DEL AGUILA, L. F.; EVANS, W. J. Human aging is associated with altered TNF-alpha production during hyperglycemia and hyperinsulinemia. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 281, p. 1137–1143, 2001.

KITAHARA, A.; TOYOTA, T.; KAKIZAKI, M.; GOTO, Y. Activities of hepatic enzymes in spontaneous diabetes rats produced by selective breeding of normal Wistar rats. **Tohoku J. Exp. Med.**, v. 126, p. 7–11, 1978.

KLEBANOFF, S. J. Myeloperoxidase: friend and foe. **J Leukoc Biol.**, v. 77, p. 598-625, 2005.

KNEPPER-NICOLAI, B.; SAVILL, J.; BROWN, S. B. Constitutive apoptosis in human neutrophils requires synergy between calpains and the proteasome downstream of caspases. **J. Biol. Chem.**, v. 273, p. 30530-30536, 1998.

KNOL, M. J.; TWISK, J. W.; BEEKMAN, A. T.; HEINE, R. J.; SNOEK, F. J.; POUWER, F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. **Diabetologia**, v. 49, p. 837–845, 2006.

KOLB, H.; MANDRUP-POULSEN, T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. **Diabetologia**, v. 53, p. 10–20, 2010.

KOMURA, T.; SAKAI, Y.; HONDA, M.; TAKAMURA, T.; WADA, T.; KANEKO S. ER stress induced impaired TLR signaling and macrophage differentiation of human monocytes. **Cell Immunol.**, v. 282, p. 44-52, 2013.

KOZICZAK-HOLBRO, M.; GLUCK, A.; TSCHOPP, C.; MATHISON, J. C.; GRAM, H. IRAK-4 kinase activity-dependent and -independent regulation of lipopolysaccharide-inducible genes. **Eur. J. Immunol.**, v. 38, p. 788-796 , 1998.

KUTTER, D. Prevalence of myeloperoxidase deficiency: population studies using Bayer-Technicon automated hematology. **J Mol Med.**, v. 76, p. 669-675.

KUWABARA, W. M.; CURI, R.; ALBA-LOUREIRO, T. C. Autophagy Is Impaired in Neutrophils from Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Front Immunol.**, v. 20, p. 8-24.

LACASA, D.; TALEB, S.; KEOPHIPHATH, M.; MIRANVILLE, A.; CLEMENT, K. Macrophage-secreted factors impair human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes. **Endocrinology**, v. 148, p. 868-877, 2007.

LACY, P. Mechanisms of Degranulation in Neutrophils. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 2, p. 98- 103, 2006.

LANSANG, M. C.; UMPIERREZ, G. E. Management of Inpatient Hyperglycemia in Noncritically Ill Patients. **Diabetes Spectrum.**, v. 21, p. 248-255, 2008.

LATERVEER, L.; LINDLEY, I. J.; HAMILTON, M. S.; WILLEMZE, R.; FIBBE, W. E. Interleukin 8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long-term myelolymphoid repopulating ability. **Blood**, v. 85, p. 2269–2275, 1995.

LATHAM, R.; LANCASTER, A. D.; COVINGTON, J. F.; PIROLO, J. S.; THOMAS, C. S. J. R. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. **Infect. Control Hosp. Epidemiol.**, v. 22, p. 607-612, 2001.

LEFORT, C. T.; LEY, K. Neutrophil arrest by LFA-1 activation. **Front Immunol.**, v. 3, p. 157- 163, 2012.

LEHRER, R. I.; CLINE, M. J. Leukocyte myeloperoxidase deficiency and disseminated candidiasis—role of myeloperoxidase in resistance to Candida infection. **J Clin Invest.**, v. 48, p. 1478-1488, 1969.

LEITE, S. A.; LOCATELLI, S. B.; NIECE, S. P.; OLIVEIRA, A. R.; TOCKUS, D.; TOSIN, T. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 2, p. 49, 2010.

LI, P.; ALLEN, H.; BANERJEE, S.; et al. Mice deficient in IL-1 betaconverting enzyme are defective in production of mature IL-1 beta and resistant to endotoxic shock. **Cell**, v. 80, p. 401-411, 1995.

LI, Z. Z.; BERK, M.; MCINTYRE, T. M.; FELDSTEIN, A. E. Hepatic lipid partitioning and liver damage in nonalcoholic fatty liver disease role of stearyl-CoA desaturase. **J Biol Chem.**, v. 284, p. 5637-5647, 2009.

LIDA, K. T.; SHIMANO, H.; KAWAKAMI, Y.; SONE, H.; TOYOSHIMA, H.; SUZUKI, S.; et al. Insulin up-regulates tumor necrosis factor-alpha production in macrophages through an extracellular-regulated kinase-dependent pathway. **J Biol Chem.**, v. 276, p. 32531-32537, 2001.

LISBONA, F.; ROJAS-RIVEIRA, D.; THIELEN, P.; ZAMORANO, S.; TODD, D.; MARTINON, F.; GLAVIC, A.; KRESS, C.; LIN, J. H.; WALTER, P.; REED, J. C.; GLIMCHER, L. H.; HETZ, C. BAX inhibitor-1 is a negative regulator of the ER stress sensor IRE1alpha. **Mol Cell.**, v. 33, p. 679-425, 2009.

LIU, T. W.; HEDEN, T. D.; MATTHEW MORRIS, E.; FRITSCHKE, K. L.; VIEIRA-POTTER, V. J.; THYFAULT, J. P. High-Fat Diet Alters Serum Fatty Acid Profiles in Obesity Prone Rats: **Implications for In Vitro Studies Lipids**, v. 50, p. 997-1008, 2015.

LIU, Z.; MINER, J. J.; YAGO, T.; YAO, L.; LUPU, F.; XIA, L.; MCEVER, R. P. Differential regulation of human and murine P-selectin expression and function in vivo. **J Exp Med.**, v. 207, p. 2975-2987, 2010.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, p. 402-408, 2001.

LLOYD, A. R.; OPPENHEIM, J. J. Poly's lament: the neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. **Immunol Today.**, v. 13, p. 169-172, 1992.

LU, P. D.; HARDING, H. P.; RON, D. Translation reinitiation at alternative open reading frames regulates gene expression in an integrated stress response. **J Cell Biol.**, v. 167, p. 27-33, 2004.

LUCHI, M.; MUNFORD, R. S. Binding, internalization and deacylation of bacterial lipopolysaccharide by human neutrophils. **J. Immunol.**, v. 151, p. 959-969, 1993.

MANDARIM-DE-LACERDA, C. A. Métodos quantitativos em morfologia. Rio de Janeiro: Ed UDUERJ, 1995.

MANKAN, A. K.; DAU, T.; JENNE, D.; HORNING, V. The NLRP3/ASC/Caspase-1 axis regulates IL-1 β processing in neutrophils. **Eur J Immunol.**, v. 42, p. 710-715, 2012.

MARHOFFER, W.; STEIN, M.; MAESER, E.; FEDERLIN, K. Impairment of polymorphonuclear leukocyte function and metabolic control of diabetes. **Diabetes Care**, v. 15, p. 256–260, 1992.

MARKERT, M.; CECH, P.; FREI, J. Oxygen metabolism of phagocytosing human polymorphonuclear leukocytes in diabetes mellitus. **Blut.**, v. 49, p. 447-455, 1984.

MARTINON, F.; CHEN, X.; LEE, A. H.; GLIMCHER, L. H. TLR activation of the transcription factor XBP1 regulates innate immune responses in macrophages. **Nat Immunol.**, v. 11, p. 411-418, 2010.

MARTINS, J. O.; FERRACINI, M.; ANGER, D. B.; MARTINS, D. O.; RIBEIRO, L. F. JR; SANNOMIYA, P.; JANCAR, S. Signaling pathways and mediators in LPS-induced lung inflammation in diabetic rats: role of insulin. **Shock**, v. 33, p. 76-82, 2010.

MARTINS, J. O.; MEYER-PFLUG, A. R.; ALBA-LOUREIRO, T. C.; MELBOSTAD, H.; MIRANDA, W.; COIMBRA, R.; CURI, R.; et al. Modulation of lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation: role of insulin. **Pharmacologia**, v. 25, p. 260–266, 2006.

MARTINS, J. O.; ZANONI, F. L.; MARTINS, D. O.; COIMBRA, R.; KRIEGER, J. E.; JANCAR, S.; SANNOMIYA, P. Insulin regulates cytokines and intercellular adhesion molecule-1 gene expression through nuclear factor-kappaB activation in LPS-induced acute lung injury in rats. **Shock**, v. 31, p. 404–409, 2009.

MARUCHA, P. T.; ZEFF, R. A.; KREUTZER, D. L. Cytokine regulation of IL-1 beta gene expression in the human polymorphonuclear leukocyte. **J Immunol.**, v. 145, p. 2932-2937, 1990.

MASSON, G. S.; NAIR, A. R.; DANGE, R. B.; SILVA-SOARES, P. P.; MICHELINI, L.; FRANCI, J. Toll-Like Receptor 4 Promotes Autonomic Dysfunction, Inflammation and Microglia Activation in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus: Role of Endoplasmic Reticulum Stress. **PLoS One**, v. 10, e0122850, 2015.

MATHISON, J. C.; TOBIAS, P. S.; WOLFSON, E.; ULEVITCH, R. J. Plasma lipopolysaccharide(LPS)-binding protein. A key component in macrophage recognition of gram-negative bacteria. **J. Immunol.**, v. 149, p. 200-206, 1992.

MCLOUGHLIN, R. M.; WITOWSKI, J.; ROBSON, R. L.; WILKINSON, T. S.; HURST, S. M.; WILLIAMS, A. S.; WILLIAMS, J. D.; ROSE-JOHN, S.; JONES, S.

A.; TOPLEY, N. Interplay between IFN- γ and IL-6 signaling governs neutrophil trafficking and apoptosis during acute inflammation. **J. Clin. Invest.**, v. 112: 598-607, 2003.

MERTZ, D.; KIM, T. H.; JOHNSTONE, J.; LAM, P. P.; SCIENCE, M.; KUSTER, S. P.; FADEL, S. A.; TRAN, D.; FERNANDEZ, E.; BHATNAGAR, N.; LOEB, M. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. **Bmj.**, v. 347, p. f5061, 2013.

MIRALLES F, PORTHA B. 2001. Early development of beta-cells is impaired in the GK rat model of type 2 diabetes. **Diabetes**, v. 50, p. S84–88, 2001.

MOHANTY, P.; HAMOUDA, W.; GARG, R.; ALJADA, A.; GHANIM, H.; DANDONA, P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 85, p. 2970–2973, 2000.

MORAES, R. C.; BLONDET, A.; BIRKENKAMP-DEMTROEDER, K.; TIRARD, J.; ORNTOFT, T. F.; GERTLER, A.; DURAND, P.; NAVILLE, D.; BÉGEOT, M. Study of the alteration of gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice by microarray and reverse transcription-polymerase chain reaction analyses. **Endocrinology**, v. 144, p. 4773-4782, 2003.

MOVASSAT, J.; CALDERARI, S.; FERNÁNDEZ, E.; MARTÍN, M. A.; ESCRIVÁ, F.; PLACHOT, C.; GANGNERAU, M. N.; SERRADAS, P.; ALVAREZ, C.; PORTHA, B. Type 2 diabetes—a matter of failing beta-cell neogenesis? Clues from the GK rat model. **Diabetes Obes Metab.**, v. 9, p. 187–195, 2007.

MOWAT, A. G.; BAUM, J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. **N. Engl. J. Med.**, v. 284, p. 621-627, 1971.

MUDD, J.; MCCUTCHEON, M.; LUCKE, B. Phagocytosis. **Physiol. Rev.** v. 14, p. 210, 1934.

MUZIO, M.; POLENTARUTTI, N.; BOSISIO, D.; MANOJ KUMAR, P. P.; MANTOVANI, A. Toll-like receptor family and signalling pathway. **Biochem Soc Trans.**, v. 28, p. 563-566, 2000.

MYSLIWSKA, J.; ZORENA, K.; BAKOWSKA, A.; SKURATOWICZ-KUBICA, A.; MYSLIWSKI, A. Significance of tumor necrosis factor alpha in patients with long-standing Type-I diabetes mellitus. **Horm Metab Res.**, v. 30, p. 158–161, 1998.

NAUSEEF, W. M. How human neutrophils kill and degrade microbes: an integrated view. **Immunol Rev.**, v. 219, p. 88-102.

NÉMETH, T.; MÓCSAI, A. The role of neutrophils in autoimmune diseases. **Immunol Lett.**, v. 143, p. 9-19, 2012.

NIELSEN, C. P.; HINDSON, D. A. Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. **Diabetes**, v. 38, p. 1031-1035, 1989.

NISHAN, S.; KALUPAHANA, T.; KATE, J. Claycombe and Naima Moustaid-Moussa. (n-3) Fatty Acids Alleviate Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance: Mechanistic Insights. **American Society for Nutrition. Adv. Nutr.**, v. 2, p. 304–316, 2011

NOLAN, C. N.; BEATY, H. N.; BAGDADE, J. D. Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. **Diabetes**, v. 27, p. 889-894, 1978.

O'NEILL, L. A. J.; GOLENBOCK, D.; BOWIE, A. G. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, p. 453–460, 2013.

OGANESYAN, G.; SAHA, S. K.; GUO, B.; HE, J. Q.; SHAHANGIAN, A.; ZARNEGAR, B.; PERRY, A.; CHENG, G. Critical role of TRAF3 in the Toll-like receptor-dependent and -independent antiviral response. **Nature**, v. 439, p. 208–211, 2006.

OHIRA, T.; BANNENBERG, G.; ARITA, M.; TAKAHASHI, M.; GE, Q.; VAN DYKE, T. E.; STAHL, G. L.; SERHAN, C. N.; BADWEY, J. A. A stable aspirin-triggered lipoxin A4 analog blocks phosphorylation of leukocyte-specific protein 1 in human neutrophils. **J. Immunol.**, v. 173, p. 2091–2098, 2004.

OLDENBORG, P. A.; SUNDQVIST, I. M.; SEHLIN, J. Different effects of glucose on extracellular and intracellular respiratory burst response in normal human neutrophils activated with the soluble agonist fMet-Leu-Phe. **Diabet Med.**, v. 17, p. 532–537, 2000.

OMORI, K.; NARUISHI, K.; NISHIMURA, F.; YAMADA-NARUISHI, H.; TAKASHIBA, S. High glucose enhances interleukin-6-induced vascular endothelial growth factor 165 expression via activation of gp130-mediated p44/42 MAPK-CCAAT/enhancer binding protein signaling in gingival fibroblasts. **J. Biol. Chem.**, v. 279, p. 6643–6649, 2004.

OPDENAKKER, G.; FIBBE, W. E.; VAN DAMME, J. The molecular basis of leukocytosis. **Immunol Today**, v. 19, p. 182–189, 1998.

ORLINSKA, U.; NEWTON, R. C. Role of glucose in interleukin-1 beta production by lipopolysaccharide-activated human monocytes. **J Cell Physiol.** v. 157, p. 201–208, 1993.

ORTMEYER, J.; MOHSENIN, V. Inhibition of phospholipase D and superoxide generation by glucose in diabetic neutrophils. **Life Sci.**, v. 59, p. 255–262, 1996.

OSTENSON, C. G.; KHAN, A.; ABDEL-HALIM, S. M.; GUENIFI, A.; SUZUKI, K.; GOTO, Y.; EFENDIC, S. Abnormal insulin secretion and glucose metabolism in pancreatic islets from the spontaneously diabetic GK rat. **Diabetologia**, v. 36, p. 3–8, 1993.

OUCHI, N.; PARKER, J. L.; LUGUS, J. J.; WALSH, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol.**, v. 11, p. 85–97, 2011.

PAAPE, M. J.; SHAFER-WEAVER, K.; CAPUCO, A.V.; VAN OOSTVELDT, K.; BURVENICH, C. Immune surveillance of mammary tissue by phagocytic cells. **Adv. Exp. Med. Biol.**, v. 480, p. 259-277, 2000.

PADILLA, D. J.; MCDONOUGH, P.; BEHNKE, B. J.; KANO, Y.; HAGEMAN, K. S.; MUSCH, T. I. POOLE, D. C. Effects of type II diabetes on muscle microvascular oxygen pressures. **Respir Physiol Neurobiol.**, v. 156, p. 187–195, 2007.

PAN, M.; SONG, Y. L.; XU, J. M.; GAN, H. Z. Melatonin ameliorates nonalcoholic fatty liver induced by high-fat diet in rats. **J Pineal Res.**, v. 41, p. 79-84, 2006.

PARRY, M. F.; ROOT, R. K.; METCALF, J. A.; DELANEY K, K.; KAPLOW, L. S.; RICHAR, W. J.; Myeloperoxidase deficiency—prevalence and clinical significance. **Ann Intern Med.**, v. 95, p. 293-301, 1981.

PATON, C, M.; NTAMBI, J. M. Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, v. 297, p. E28-37, 2009.

PEREIRA, M. A. A.; SANNOMIYA, P.; GARCIA-LEME, J. Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma. **Diabetes**, v. 36, p. 1307-1314, 1987.

PERNER, A.; NIELSEN, S. E.; RASK-MADSEN, J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. **Intensive Care Med.**, v. 29, p. 642–645, 2003.

PETRIDES, P. E. Molecular genetics of peroxidase deficiency. **J Mol Med.**, v. 76, p. 688-698, 1998.

PETTERSSON, U. S.; CHRISTOFFERSSON, G.; MASSENA, S.; AHL, D.; JANSSON, L.; HENRIKSNÄS, J.; PHILLIPSON, M. Increased recruitment but impaired function of leukocytes during inflammation in mouse models of type 1 and type 2 diabetes. **PloS One**, v. 6, e22480, 2011.

PFAFFL, M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. **Nucleic Acids Res.**, v. 29, e 45, 2001.

PHUNG, D. T.; WANG, Z.; RUTHERFORD, S.; HUANG, C.; CHU C. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev.**, v. 14, p. 839-857, 2013.

PICAREL-BLANCHOT, F.; BERTHELIER, C.; BAILBÉ, D.; PORTHA, B. Impaired insulin secretion and excessive hepatic glucose production are both early events in the diabetic GK rat. **Am J Physiol.**, v. 271, p. E755–E762, 1996.

PICKUP, J. C.; CROOK, M. A. Is Type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? **Diabetologia**, v. 41, p. 1241–1248, 1998.

PIERRE, N.; DELDICQUE, L.; BARBE, C.; NASLAIN, D.; CANI, P. D.; FRANCAUX, M. Toll-like receptor 4 knockout mice are protected against endoplasmic reticulum stress induced by a high-fat diet. **PLoS One**, v. 8, p. 650-661, 2013.

PLACHOT, C.; MOVASSAT, J.; PORTHA B. Impaired beta-cell regeneration after partial pancreatectomy in the adult Goto-Kakizaki rat, a spontaneous model of type 2 diabetes. **Histochem Cell Biol.**, v. 116, p. 131–139, 2001.

POMPOSELLI, J. J.; BAXTER J. K.; BABINEAU, T. J.; POMFRET, E. A.; DRISCOLL, D. F.; FORSE, R. A.; BISTRAN, B. R. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. **J Parenter Enteral Nutr.**, v. 22, p. 77-81, 1998.

PORTHA, B.; LACRAZ, G.; KERGOAT, M.; HOMO-DELARCHE, F.; GIROIX, M. H.; BAILBÉ, D.; GANGNERAU, M. N.; DOLZ, M.; TOURREL-CUZIN, C.; MOVASSAT, J. The GK rat beta-cell: a prototype for the diseased human beta-cell in type 2 diabetes? **Mol Cell Endocrinol.**, v. 297, p. 73–85, 2009.

PORTHA, B.; SERRADAS, P.; BAILBE, D.; SUZUKI, K.; GOTO, Y.; GIROIX, M. H. Beta-cell insensitivity to glucose in the GK rat, a spontaneous nonobese model for type II diabetes. **Diabetes**, v. 40, p. 486–491, 1991.

PRINCE, L. R.; WHYTE, M. K.; SABROE, I.; PARKER, L. C. The role of TLRs in neutrophil activation. **Curr Opin Pharmacol.**, v. 11, p. 397-403, 2011.

RAYFIELD, E. J.; AULT, M. J.; KEUSCH, G. T.; BROTHERS, M. J.; NECHEMIAS, C.; SMITH, H. Infection and diabetes: the case for glucose control. **Am. J. Med.**, v. 72, p. 439-450, 1982.

REN, Y.; SAVILL, J. Proinflammatory cytokines potentiate thrombospondin-mediated phagocytosis of neutrophils undergoing apoptosis. **J. Immunol.**, v. 154, p. 2366-2374, 1995.

REPINE, J. E.; CLAWSON, C. C.; GOETZ, F. C. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics. **J. Infect. Dis.**, v. 142, p. 869-875, 1980.

RIETSCHER, E. T.; KIRIKAE, T.; SCHADE, U. F.; MAMAT, U.; SCHMIDT, G.; LOPPNOW, H.; ULMER, A. J.; ZHRINGER, U.; SEYDEL, U.; DI PADOVA, J.; SCHREIER, M.; BRADE, H. Bacterial endotoxin: molecular relationships of structure to activity and function. **FASEB J.**, v. 8, p. 217-225, 1994.

ROSENGREN, A. H.; JOKUBKA, R.; TOJJAR, D.; GRANHALL, C.; HANSSON, O.; LI, D. Q.; NAGARAJ, V.; REINBOTHE, T. M.; TUNCEL, J.; ELIASSON, L.; GROOP, L.; RORSMAN, P.; SALEHI, A.; LYSSENKO, V.; LUTTMAN, H.; RENSTROM, E. Overexpression of alpha2A-adrenergic receptors contributes to type 2 diabetes. **Science**, v. 327, p. 217–220, 2009.

ROSSI, F.; ZATTI, M. Biochemical aspects of phagocytosis in polymorphonuclear leucocytes. NADH and NADPH oxidation by the granules of resting and phagocytizing cells. **Experientia**, v. 20, p. 21-23, 1964.

SABROE, I.; JONES, E. C.; USHER, L. R.; WHYTE, M. K.; DOWER, S. K. Toll-like receptor (TLR)2 and TLR4 in human peripheral blood granulocytes: a critical role for monocytes in leukocyte lipopolysaccharide responses. **J Immunol.**, v. 168, p. 4701-4710, 2002.

SAGONE, A. L.; GREENWALD, J.; KRAUT, E. H.; BIANCHINE, J.; SINGH D. Glucose: a role as a free radical scavenger in biological systems. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 101, p. 97-104, 1983.

SANNOMIYA, P.; OLIVEIRA, M. A.; FORTES, Z. B. Aminoguanidine and the prevention of leukocyte dysfunction in diabetes mellitus: a direct vital microscopic study. **Br. J. Pharmacol.**, v. 122, p. 894-898, 1997.

SANNOMIYA, P.; PEREIRA, M. A. A.; GARCIA-LEME, J. Inhibition of leukocyte chemotaxis by serum factor in diabetes mellitus: selective depression of cell responses mediated by complement-derived chemoattractants. **Agents and Actions**, v. 30, p. 369-376, 1990.

SATOMI, N.; SAKURAI, A.; HARANAKA, K. Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages. **J Natl Cancer Inst.**, v. 74, p. 1255-1260, 1985.

SCHRODER, M.; KAUFMAN, R. J. The mammalian unfolded protein response. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 74, p. 739-789, 2005.

SHAW, B. R.; HUX, J. E. Quantifying the risk of infectious diseases for people with diabetes. **Diabetes Care**, v. 26, p. 510-513, 2003.

SHI, H.; KOKOEVA, M. V.; INOUE, K.; TZAMELI, I.; YIN, H.; FLIER, J. S. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **J Clin Invest.**, v. 116, p. 3015-3025, 2006.

SHIMIZU, Y.; HENDERSHOT, L. M. Oxidative folding: cellular strategies for dealing with the resultant equimolar production of reactive oxygen species. **Antioxid Redox Signal.**, v. 11, p. 2317-31, 2009.

SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **J Clin Invest.**, v. 116, p. 1793-1801, 2006.

SINITSKAYA, N.; GOURMELEN, S.; SCHUSTER-KLEIN, C.; GUARDIOLA-LEMAITRE, B.; PÉVET, P.; CHALLET, E. Increasing the fat-to-carbohydrate ratio in a high-fat diet prevents the development of obesity but not a prediabetic state in rats. **Clin Sci (Lond)**, v. 113, p. 417-425, 2007.

SOMMER T, JAROSCH E. BiP binding keeps ATF6 at bay. **Dev Cell.**, v. 3, p. 1-2, 2002.

SURWIT, R. S.; KUHN, C. M.; COCHRANE, C.; MCCUBBIN, J. A.; FEINGLOS, M. N. Diet-induced type II diabetes in C57BL/6J mice. **Diabetes**, v. 37, p. 1163-1167, 1988.

SUZUKI, N.; AIZAWA, T.; ASANUMA, N.; SATO, Y.; KOMATSU, M.; HIDAKA, H.; ITOH, N.; YAMAUCHI, K.; HASHIZUME, K. An early insulin intervention accelerates pancreatic beta-cell dysfunction in young Goto-Kakizaki rats, a model of naturally occurring noninsulin-dependent diabetes. **Endocrinol.**, v. 138, p. 1106-1110, 1997.

TAKAHASHI, K.; KAWAI, T.; KUMAR, H.; SATO, S.; YONEHARA, S.; AKIRA, S. Roles of caspase-8 and caspase-10 in innate immune responses to double-stranded RNA. **J. Immunol.**, v. 176, p. 4520-4524, 2006.

TAKANO, K.; NAKAGAWA, H. Contribution of cytokine-induced neutrophil chemoattractant CINC-2 and CINC-3 to neutrophil recruitment in lipopolysaccharide-induced inflammation in rats. **Inflamm Res.**, v. 50, p. 503-508, 2011.

TAKEUCHI, O.; AKIRA, S. Pattern recognition receptors and inflammation. **Cell**, v. 140, p. 805-820, 2010.

TAN, J. S.; ANDERSON, J. L.; WATANAKUNAKORN, C.; PHAIR, J. P. Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus. **Clin. Experim.**, v. 85, p. 26-33, 1975.

TASALI, E.; LEPROULT, R.; SPIEGEL, K. Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. **Prog Cardiovasc Dis.**, v. 51, p. 381-391, 2009.

TATER, D.; TEPAUT, B.; BERCOVICI, J. P.; YOUINOU, P. Polymorphonuclear cell derangements in Type I diabetes. **Horm Metab Res.**, v. 19, p. 642-647, 1987.

TOBIAS, P. S.; SOLDAU, K.; ULEVITCH, R. J. Identification of a lipid A binding site in the acute phase reactant lipopolysaccharide binding protein. **J. Biol. Chem.**, v. 264, p. 10867-10871, 1989.

TOBIAS, P. S.; SOLDAU, K.; ULEVITCH, R. J. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum. **J. Exp. Med.**, v. 164, p. 777-793, 1986.

TODD, D. J.; LEE, A-H.; GLIMCHER, L. H. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. **Nat Rev Immunol.**, v. 8, p. 663-674, 2008.

TONNESEN, M. G. Neutrophil-endothelial cell interactions: mechanisms of neutrophil adherence to vascular endothelium. **J Invest Dermatol.**, v. 93, p. 53-58, 1989.

TRIASOPHON, W.; WELIHINDA, A. A.; KAUFMAN, R. J. A stress response pathway from the endoplasmic reticulum to the nucleus requires a novel

bifunctional protein kinase/endoribonuclease (Ire1p) in mammalian cells. **Genes Dev.**, v. 12, p. 1812-1824, 1998.

TSUJIMOTO, Y.; SHIMIZU, S. Bcl-2: Life-or-death switch. **FEBS Lett.**, v. 466, p. 6-10, 2000.

UBAGS, N. D. J.; BURG, E.; ANTKOWIAK, M.; WALLACE, A. M.; DILLI, E.; BEMENT, J.; WARGO, M. J.; POYNTER, M. E.; WOUTERS, E. F. M.; SURATT, B. T. A comparative study of lung host defense in murine obesity models: insights into neutrophil function. **The American Thoracic Society**, In Press, 2016.

UMPIERREZ GE, ISAACS SD, BAZARGAN N, YOU X, THALER LM, KITABCHI AE. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. **J. Clin. Endocrinol & Metab.**, v. 87, p. 978-982, 2002.

URANO, F.; WANG, X.; BERTOLLI, A.; ZHANG, Y.; CHUNG, P.; HARDING, H. P.; RON, D. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase 1 IRE1. **Science**, v. 287, p. 664-666, 2000.

VANHOLDER, R.; HSU, C.; RINGOIR, S. Biochemical definition of the uremic syndrome and possible therapeutic implications. **Artif. Organs.**, v. 17, p. 234-239, 1993.

VANHOLDER, R.; VAN BIESEN, W.; RINGOIR, S. Contributing factors to the inhibition of phagocytosis in hemodialyzed patients. **Kidney Int.**, v. 44, p. 208-214, 1993b.

VERMES, I.; HAANEN, C.; STEFFENS-NAKKEN, H.; REUTELINGSPERGER, C. A novel assay for apoptosis. Flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on early apoptotic cells using fluorescein labelled Annexin V. **J. Immunol. Methods.**, v. 184, p. 39-51, 1995.

VESTWEBER, D.; BLANKS, J. E. Mechanisms that regulate the function of the selectins and their ligands. **Physiol Rev.**, v. 79, p. 181-213, 1999.

VOZAROVA, B.; WEYER, C.; LINDSAY, R. S.; PRATLEY, R. E.; BOGARDUS, C.; TATARANNI, P. A. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. **Diabetes**, v.51, p. 455-61, 2002.

WALRAND, S.; GUILLET, C.; BOIRIE, Y.; VASSON, M. In vivo evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. **J. Leukoc. Biol.**, v. 76, p. 1104-1110, 2004.

WANG, X. Z.; HARDIG, H. P.; ZHANG, Y.; JOLICOUER, E. M.; KURODA, M.; RON D. Cloning of mammalian Ire1 reveals diversity in the ER stress responses. **Embo J.**, v. 17, p. 5708-5717, 1998.

WARD, P. A. Leukotaxis and leukotactic disorders. **Am. J. Pathol.**, v. 77, p. 520-538, 1974.

WERNSTEDT ASTERHOLM, I.; TAO, C.; MORLEY, T. S.; WANG, Q. A.; DELGADO-LOPEZ, F.; WANG, Z. V.; SCHERER, P. E. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. **Cell Metab.**, v. 20, p. 103-118, 2014.

WEST, D. B.; BOOZER, C. N.; MOODY, D. L.; ATKINSON, R. L. Dietary obesity in nine inbred mouse strains. **The American journal of physiology**, v. 262, p. 1025-1032, 1992.

WIERUSZ-WYSOCKA, B.; WYSOCKI, H.; WYKRETOWICZ, A.; KLIMAS, R. The influence of increasing glucose concentrations on selected functions of polymorphonuclear neutrophils. **Acta Diabetol Lat.**, v. 25, p. 283–288, 1988.

WIERUSZ-WYSOCKA, B.; WYSOCKI, H.; WYKRETOWICZ, A.; SZCZEPANIK, A.; SIEKIERKA, H. Phagocytosis, bactericidal capacity, and superoxide anion (O₂⁻) production by polymorphonuclear neutrophils from patients with diabetes mellitus. **Folia Haematol.**, v. 112, p. 658-668, 1985.

WILLI, C.; BODENMANN, P.; GHALI, W. A.; FARIS, P. D.; CORNUZ, J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 298, p. 2654–2664, 2007.

WILSON, R. M.; REEVES, W. G. Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 63, p. 478-484, 1986.

WITKO-SARSAT, V.; REUTER, N.; MOUTHON, L. Interaction of proteinase 3 with its associated partners: implications in the pathogenesis of Wegener's granulomatosis. **Curr Opin Rheumatol.**, v. 22, p. 1-7, 2010.

WITKO-SARSAT, V.; RIEU, P.; DESCAMPS-LATSCHA, B.; LESAVRE, P. & HALBWACHS-MECARELLI, L. Neutrophils: molecules, functions and pathophysiological aspects. **Lab. Invest.**, v. 80, p. 617-653, 2000.

WOLFE, R. R. Effects of insulin on muscle tissue. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.**, v. 3(1), p. 67-71, 2000.

WONGCHITRAT, P.; KLOSEN, P.; PANNENGETCH, S.; KITIDEE, K.; GOVITRAPONG, P.; ISARANKURA-NA-AYUDHYA, C. High-fat diet-induced plasma protein and liver changes in obese rats can be attenuated by melatonin supplementation. **Nutr Res.**, v. 42, p. 51-63, 2017.

WOO, C. W.; CUI, D.; ARELLANO, J.; DORWEILER, B.; HARDING, H.; FITZGERALD, K. A.; RON, D.; TABAS, I. Adaptive suppression of the ATF4-CHOP branch of the unfolded protein response by toll-like receptor signalling. **Nat Cell Biol.**, v. 1, p. 1473-1480, 2009.

XIA, Z. P.; SUN, L.; CHEN, X.; PINEDA, G.; JIANG, X.; ADHIKARI, A.; ZENG, W.; CHEN, Z. J. Direct activation of protein kinases by unanchored polyubiquitin chains. **Nature**, v. 461, p. 114–119, 2009.

XING, Z.; GAULDIE, J.; COX, G.; BAUMANN, H.; JORDANA, M.; LEI, X. F.; M. K. ACHONG, M. K. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. **J. Clin. Invest.**, v. 101, p. 311-320, 1998.

XUE, B.; NIE, J.; WANG, X.; DUBOIS, D. C.; JUSKO, W. J.; ALMON R. R. Effects of High Fat Feeding on Adipose Tissue Gene Expression in Diabetic Goto-Kakizaki Rats. **Gene Regul Syst Bio.**, v. 9, p. 15-26, 2015.

XUE, B.; SUKUMARAN, S.; NIE, J.; JUSKO, W. J.; DUBOIS, D. C., ALMON, R. R. Adipose tissue deficiency and chronic inflammation in diabetic Goto-Kakizaki rats. **PLoS One**, v. 25 p. 6-12, 2011.

XUE, B.; SUKUMARAN, S.; NIE, J.; JUSKO, W. J.; DUBOIS, D. C.; ALMON, R. R. Adipose tissue deficiency and chronic inflammation in diabetic Goto-Kakizaki rats. **PLoS One**, v. 6, p. e17386, 2011.

YAGIHASHI, S.; GOTO, Y.; KAKIZAKI, M.; KASEDA, N. Thickening of glomerular basement membrane in spontaneously diabetic rats. **Diabetologia**, v. 15, p. 309–312, 1978.

YAMAMOTO, M.; SATO, S.; HEMMI, H.; HOSHINO, K.; KAISHO, T.; SANJO, H.; et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway. **Science**, v. 3, p. 301:640, 2003.

YAO, L.; SETIADI, H.; XIA, L.; LASZIK, Z.; TAYLOR, F. B.; MCEVER, R. P. Divergent inducible expression of P-selectin and E-selectin in mice and primates. **Blood**, v. 94, p. 3820–3828, 1990.

YE, J. AND MCGUINNESS, O. P. Inflammation during obesity is not all bad: Evidence from animal and human studies. **Am J Physiol. Endocrinol Metab.**, v. 304, p. 466–477, 2012.

YOSHIDA, H.; MATSUI, T.; HOSOKAWA, N.; KAUFMAN, R. J.; NAGATA, K.; MORI, K. A. Time dependent phase shift in the mammalian unfolded protein response. **Dev Cell.**, v. 4, p. 265-271, 2003.

ZINSZNER, H.; KURODA, M.; WANG, X.; BATCHVAROVA, N.; LIGHTFOOT, R. T.; REMOTTI, H.; STEVENS, J. L.; RON, D. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the endoplasmic reticulum. **Genes Dev.**, v.12, p. 982-995, 1998.

ZOZULINSKA, D.; MAJCHRZAK, A.; SOBIESKA, M.; WIKTOROWICZ, K.; WIERUSZ-WYSOCKA, B. Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. **Diabetologia**, v. 42, p. 117–118, 1999.