J Bras Patol Med Lab. 2021; 57: 1-9.

10.5935/1676-2444.20210009

Avaliação dos níveis de galectina-3 em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e doença renal crônica

Evaluation of galectin-3 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease

Isabella D. P. Souza[1]; Kathryna F. Rodrigues[1]; Nathália T. Pietrani[1]; Adriana A. Bosco[2]; Karina B. Gomes[1]; Michelle T. Alves[1]

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. 2. Santa Casa de Belo Horizonte (Santa Casa BH), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil.

RESUMO

Introdução: O diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) é a manifestação mais comum do diabetes; representa cerca de 90% dos casos diagnosticados. As causas do DM2 ainda não foram completamente estabelecidas, mas sua patogênese está, possivelmente, relacionada com o aumento da adiposidade e uma resposta inflamatória crônica de baixo grau. Sabe-se que a glicoproteína galectina-3 (Gal-3) possui papel importante na modulação de glicemia, adiposidade e inflamação. **Objetivos:** Avaliar os níveis de Gal-3 em pacientes com DM2 e doença renal crônica, além de relacioná-los com as demais complicações e comorbidades presentes nesses indivíduos, comparando-os com um grupo-controle. **Materiais e métodos:** A Gal-3 foi avaliada em 84 pacientes selecionados; destes, 42 possuíam o diagnóstico clínico e laboratorial de DM2 e doença renal crônica (atendidos no Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil), e 42 eram da comunidade local, sem histórico de diabetes (grupo-controle). **Resultados e discussão:** Os níveis de Gal-3 foram significativamente mais elevados ($p = 0{,}012$) no grupo com DM2 (15,17 ± 5,54 ng/ml) quando comparados com os níveis do grupo-controle (12,62 ± 3,2 ng/ml). Houve tendência em maiores níveis de Gal-3 nos pacientes diabéticos com hipertensão (15,74 ± 5,61 ng/ml) em comparação com os pacientes sem essa complicação (10,96 ± 2,49 ng/ml) ($p = 0{,}069$). **Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem que a Gal-3 pode estar envolvida na fisiopatologia do DM2 e ainda ser um promissor biomarcador associado à hipertensão nesse grupo.

Unitermos: galectina-3; diabetes *mellitus* tipo 2; inflamação; hipertensão.

ABSTRACT

Introduction: *Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is the most common manifestation of diabetes, accounting for about 90% of diagnosed cases. The causes of T2DM are not fully understood, but its pathogenesis is possibly associated with increased adiposity and a chronic low-grade inflammatory response. The glycoprotein galectin-3 (Gal-3) is known to play an important role in the modulation of blood glucose, adiposity, and inflammation.* ***Objectives:*** *The aim of this study was to evaluate Gal-3 levels in patients with T2DM and chronic kidney disease (CKD), in addition to relating them with complications and comorbidities present in these patients, comparing them to a control group.* ***Materials and methods:*** *Gal-3 was evaluated in 84 selected individuals, of which 42 had clinical and laboratory diagnosis of T2DM and CKD (treated at Santa Casa Hospital in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil), and 42 individuals from the local community, with no history of diabetes (control group).* ***Results and discussion:*** *Gal-3 levels were significantly higher (*p *= 0.012) in the T2DM group (15.17 ± 5.54 ng/ml) when compared to the control group (12.62 ± 3.2 ng/ml). There was a tendency for higher levels of Gal-3 in diabetic patients with hypertension (15.74 ± 5.61 ng/ml) when compared to patients without this complication (10.96 ± 2.49 ng/ml) (*p *= 0.069).* ***Conclusion:*** *The results suggest that Gal-3 may be involved in the pathophysiology of T2DM and still be a promising biomarker associated with hypertension in this group.*

Key words: *galectin-3; type 2 diabetes mellitus; inflammation; hypertension.*

Primeira submissão em 08/10/19; última submissão em 09/10/19; aceito para publicação em 10/01/20; publicado em 04/01/21

RESUMEN

Introducción: *La diabetes* mellitus *tipo 2 (DM2) es la forma más común de la diabetes; representa alrededor del 90% de los casos diagnosticados. Todavía no se conocen por completo las causas de la DM2, pero posiblemente su etiopatogénesis se relaciona con el aumento de adiposidad y una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado. Se sabe que la glicoproteína galectina 3 (Gal-3) juega un papel importante en la modulación de glucemia, adiposidad e inflamación.* ***Objetivos:*** *Evaluar los niveles de Gal-3 en pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica, además de relacionarlos con las otras complicaciones y comorbilidades presentes en eses individuos, comparándolos con un grupo control.* ***Materiales y métodos:*** *La Gal-3 fue evaluada en 84 pacientes elegidos; entre esos, 42 poseían el diagnóstico clínico y de laboratorio de DM2 y enfermedad renal crónica (atendidos en el Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil) y 42 eran de la comunidad local, sin historial de diabetes (grupo control).* ***Resultados y discusión:*** *Los niveles de Gal-3 fueron más altos (*p *= 0,012) en el grupo con DM2 (15,17 ± 5,54 ng/ml) que en el grupo control (12,62 ± 3,2 ng/ml). Hubo tendencia de mayores niveles de Gal-3 en los pacientes diabéticos con hipertensión (15,74 ± 5,61 ng/ml) que en aquellos sin esa complicación (10,96 ± 2,49 ng/ml) (*p *= 0,069).* ***Conclusión:*** *Los resultados obtenidos apuntan que la Gal-3 puede estar involucrada en la etiología de la DM2 y aún ser un biomarcador prometedor de hipertensión en ese grupo.*

Palabras clave: *galectina 3; diabetes* mellitus *tipo 2; inflamación; hipertensión.*

INTRODUÇÃO

O diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crônica e complexa que atinge aproximadamente 425 milhões de indivíduos, segundo dados do International Diabetes Federation (IDF), de 2017. O tipo mais comum é o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), que representa cerca de 90% dos casos diagnosticados e, atualmente, é um dos maiores problemas de saúde pública no mundo[1, 2]. Estudos indicam que a patogênese do DM2 e suas complicações micro e macrovasculares estão possivelmente ligadas à inflamação crônica de baixo grau com importante influência do tecido adiposo visceral na ativação da resposta imune[3, 4].

A galectina-3 (Gal-3) é uma glicoproteína quimera da família das lectinas que contém um domínio de reconhecimento de carboidratos que se liga a betagalactosídeos[5]. Descoberta há cerca de 20 anos, essa biomolécula pode ser encontrada no citoplasma, assim como pode ser transportada para o núcleo e secretada para a superfície celular ou espaço extracelular, formando estruturas multiméricas[3, 5, 6]. Devido a essas características, a Gal-3 combina com diversas moléculas e exerce funções biológicas variadas de acordo com sua localização[3, 7].

Quando na superfície celular, a Gal-3 promove interações entre células, participa da quimiotaxia de monócitos e macrófagos para os tecidos, induz a produção de mediadores pró-inflamatórios e de espécies reativas de oxigênio por mastócitos, neutrófilos e macrófagos e atua em processos intracelulares, como molécula reguladora de proliferação, diferenciação e morte celular[8, 9]. Essa galectina possui expressão ubíqua no organismo e pode ser encontrada, principalmente, em macrófagos, fibroblastos, adipócitos e células epiteliais, além de ser secretada no soro e na urina[3, 5, 7, 9].

Os níveis da Gal-3 podem aumentar gradualmente com a idade, e níveis plasmáticos mais altos já foram detectados nas mulheres, quando comparadas com os homens[10]. Concentrações alteradas dessa lectina têm sido relacionadas com a patogênese de várias doenças crônicas, incluindo cânceres, doenças cardíacas e desordens metabólicas, como o DM2[11].

Atualmente, estudos explicam os mecanismos pelos quais a Gal-3 se encontra alterada nas doenças cardiometabólicas. Em uma análise transversal com 2.946 amostras de indivíduos da coorte de descendentes do Framingham Heart Study, os níveis da Gal-3 mostraram-se associados à adiposidade abdominal, à dislipidemia e à hipertensão[12]. Acredita-se que os efeitos dessa glicoproteína na fisiopatologia do DM2 e da obesidade estariam relacionados com sua expressão por adipócitos, induzida por moléculas pró-inflamatórias, como ácidos graxos livres e interleucina-6 (IL-6), com consequente recrutamento de macrófagos para o local[11, 12]. Estudos brasileiros já associaram o aumento da expressão dessa lectina a doenças cardíacas[13] e a alguns tipos de cânceres, como o de mama e da tireoide[14-16], mas não há ainda avaliação dessa relação na população brasileira com o DM2.

OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi comparar os níveis de Gal-3 em pacientes com DM2 e doença renal crônica com um grupo-

-controle normoglicêmico. Posteriormente, os níveis de Gal-3 foram associados às comorbidades apresentadas por esses pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Diretrizes éticas

Os comitês de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – ETIC 0062.0.203.000-11 – e do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte – 059/2011 – aprovaram este estudo, em correspondência às diretrizes éticas da Declaração de Helsinque. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Participantes

Oitenta e quatro indivíduos foram selecionados para este estudo do tipo caso-controle. O grupo caso foi composto por 42 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial de DM2, de acordo com os critérios estabelecidos pela American Diabetes Association (ADA)[17]; 42 indivíduos não diabéticos com índice de massa corporal (IMC), idade e sexo pareados com o grupo DM2 foram incluídos no grupo-controle. O IMC foi calculado dividindo o peso em quilogramas (kg) pelo quadrado da altura em metros (m^2). A circunferência abdominal (CA) foi medida entre as costelas mais baixas e a crista ilíaca, com o auxílio de uma fita métrica, com o indivíduo em pé, descalço e com a cintura livre de roupas. O quadril foi medido na região glútea de maior perímetro, sobre roupas leves, também utilizando fita métrica. Foi calculada a razão da relação cintura-quadril (RCQ) dividindo-se a medida da circunferência da cintura em centímetros pela medida da circunferência do quadril também em centímetros. A aferição da pressão arterial foi realizada com o paciente sentado, em repouso anterior de 5 minutos, utilizando esfigmomanômetro automático calibrado.

Os pacientes com DM2 foram selecionados na Clínica de Endocrinologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, de junho de 2012 a setembro de 2013. Durante esse período, os pacientes-controle foram convocados na comunidade local para entrevistas e coleta de amostra de sangue. A inclusão dos pacientes com DM2 foi feita de acordo com a ordem de entrada deles no serviço de acompanhamento do Hospital Santa Casa, de forma circunstancial, desde que atendidos os critérios de inclusão.

Os critérios de exclusão foram: idade superior a 70 anos, diagnóstico de câncer, gravidez, doenças autoimunes e história recente, nos últimos cinco anos, de infarto, acidente vascular cerebral e/ou trombose, além de infecções e/ou processos inflamatórios, atuais ou recentes, um mês antes das entrevistas. A confirmação desses dados foi realizada pela análise dos prontuários médicos, no caso dos pacientes com DM2, e autorreferida por cada participante do grupo-controle. Este último foi composto por indivíduos com níveis normais de glicose em jejum (60-99 mg/dl) que não faziam uso de hipoglicemiantes.

Dados clínicos e laboratoriais

Os dados clínicos [sexo, idade, IMC, circunferência abdominal (CA), RCQ e hipertensão] e laboratoriais [glicemia de jejum e hemoglobina glicada A1c (HbA1c)] foram obtidos para todos os pacientes com DM2 por meio da análise de prontuários médicos e entrevistas, que foi realizada por apenas um pesquisador.

A retinopatia diabética foi diagnosticada por exame oftalmológico através de fundoscopia e exame microscópico com lâmpada de fenda. A presença de doença renal diabética (DRD) foi definida como excreção urinária de albumina (EUA) > 30 mg/24 h em, no mínimo, duas de três coletas em tempos diferentes, no período de três meses, além de ausência de doenças renais causadas por outras doenças que não o diabetes. DRD não foi considerada quando detectada EUA < 30 mg/24 h, em pelo menos duas das três coletas de urina. A neuropatia foi definida de acordo com os critérios do Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), por meio de exame físico por neurologista, o qual detectava a presença de sinais e sintomas, como disestesias, parestesias, hipersensibilidade ao toque ou dor em queimação ou ausência de reflexos tendinosos profundos.

Os critérios utilizados para a determinação da hipertensão arterial sistêmica foram: pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão diastólica ≥ 80 mmHg, ou uso de medicamentos anti-hipertensivos[17]. Para classificar os indivíduos como dislipidêmicos, os seguintes critérios foram adotados: colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) ≥ 100 mg/dl e/ou colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) ≤ 50 mg/dl e/ou triglicerídeos ≥ 150 mg/dl e/ou uso de antilipêmicos[17].

Dados clínicos (sexo, idade, IMC, CA e RCQ) para os controles também foram obtidos por meio de entrevistas e medidas diretas. A glicemia de jejum nesse grupo foi medida em amostras coletadas ao fim da entrevista.

As amostras de sangue venoso foram coletadas de cada participante em tubos contendo heparina sódica e tubos sem anticoagulante; em seguida, foram deixadas em repouso por 30 minutos e centrifugadas a 1100× g por 20 minutos a 25°C. As frações obtidas no sobrenadante (plasma e soro) foram

aliquotadas em microtubos e armazenadas a -80°C até a análise bioquímica.

Os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (hsPCR) e HbA1c foram medidos em amostras de soro utilizando o método imunoturbidimétrico, seguindo as instruções do fabricante, no sistema Vitros Chemistry 5.1 FS (Ortho Clinical Diagnostics, EUA). Todas as amostras foram analisadas ao mesmo tempo.

Os níveis de glicose em jejum no grupo-controle foram medidos em amostras de soro coletadas após 8 horas de jejum. Os testes foram realizados empregando o método enzimático--colorimétrico por meio do *kit* Glicose-PP (Gold Analisa, Brasil) e o espectrofotômetro BTR 811 (Biotron, Brasil) – seguindo as instruções do fabricante –; foram encontrados coeficientes de variação (CV) intra e interensaio de 0,9%-1,2% e 1,9%-2,7%, respectivamente.

Os níveis de Gal-3 foram dosados em amostras de soro usando a técnica de ensaio imunoenzimático por fluorescência (ELFA), com o equipamento mini-VIDAS (BioMerieux®, França), seguindo as recomendações do fabricante. O CV intraensaio descrito pelo fabricante foi igual a 1,25% e o interensaio, igual a 5,5%. As concentrações obtidas dessa glicoproteína foram expressas em ng/ml.

Análises estatísticas

Os dados foram analisados no programa Statistical Package of the Social Sciences (SPSS) versão 17.0. Eles foram testados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk. Os dados paramétricos foram apresentados como média ± desvio padrão (DP) e os dados não paramétricos, como mediana (intervalo interquartil).

O teste *t* de Student foi utilizado para variáveis paramétricas; Mann-Whitney, para variáveis não paramétricas; e qui-quadrado (χ^2), para variáveis categóricas. As análises de correlação foram avaliadas usando o teste de correlação de Spearman. Para todas as análises o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Todos os pacientes selecionados com DM2 apresentavam doença renal crônica. As características clínicas e laboratoriais dos grupos DM2 e controle são apresentadas na **Tabela 1**. Conforme esperado, diferenças significativas não foram observadas entre os grupos em relação a idade e valores de IMC. O número de mulheres foi igual para ambos os grupos ($n = 36$) assim como a quantidade de indivíduos do sexo masculino ($n = 6$), totalizando 42 participantes em cada grupo.

TABELA 1 – Parâmetros clínicos e laboratoriais no grupo DM2 com doença renal e no grupo-controle

Variável	DM2 ($n = 42$)	Controle ($n = 42$)	p
Idade (anos)	58,5 (55-62)	53,5 (48,25-60,75)	0,09
Feminino (%)	85	85	1
Masculino (%)	15	15	1
IMC (kg/m²)	28,11 (24,32-34,04)	28,12 (24,26-33,21)	0,897
CA (cm)	100,88 ± 15,25	98,1 ± 16,56	0,425
RCQ	0,942 ± 0,0728	0,885 ± 0,0763	0,001*
Glicemia de jejum (mg/dl)	153,43 ± 61,34	86,19 ± 8,31	< 0,001*
HbA1c (%)	8,98 ± 1,56	-	-
hsPCR (mg/dl)	2,85 (1,03-9,8)	2,7 (1,43-4,7)	0,693
Gal-3 (ng/ml)	15,17 ± 5,54	12,62 ± 3,2	0,012*

Os dados foram expressos como média ± desvio padrão para variáveis paramétricas e mediana e (intervalo interquartílico) para variáveis não paramétricas; as análises foram realizadas utilizando o teste t *Student ou Mann-Whitney, respectivamente. Para a variável categórica (sexo), os dados foram expressos em porcentagem do total, e a análise da diferença dessa distribuição foi realizada por meio do teste qui-quadrado ($\chi 2$).*
DM2: diabetes mellitus *tipo 2; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; RCQ: relação cintura-quadril; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; hsPCR: proteína C reativa ultrassensível; Gal-3: galectina-3;* *p *< 0,05 foi considerado significativo.*

Os valores de glicemia de jejum e RCQ foram maiores no grupo DM2 do que no controle ($p < 0,001$ e $p = 0,001$, respectivamente). Para as variáveis CA e hsPCR, diferenças significativas não foram observadas entre os grupos estudados ($p = 0,425$ e $p = 0,693$, respectivamente). Os níveis de Gal-3 foram significativamente mais elevados no grupo com DM2 quando comparados com os do grupo-controle ($p = 0,012$).

Relação significativa não foi evidenciada entre os níveis da Gal-3 com os parâmetros clínicos e laboratoriais estudados no grupo DM2 ($p > 0,05$) (**Tabela 2**). Ainda, ao correlacionar a Gal-3 com os parâmetros idade, IMC, CA, glicemia de jejum e hsPCR referentes aos indivíduos do grupo-controle, foi observada correlação positiva entre IMC e CA ($p = 0,001$ e $p = 0,009$, respectivamente).

TABELA 2 – Correlações entre os níveis de Gal-3 e as variáveis clínicas ou laboratoriais para os grupos DM2 com doença renal e grupo-controle

Variáveis correlacionadas	DM2		Controle	
	r	p	r	p
Idade (anos)	0,134	0,397	0,263	0,092
IMC (kg/m²)	0,032	0,839	0,485	0,001*
CA (cm)	0,216	0,169	0,397	0,009*
RCQ	0,137	0,385	0,13	0,411
Glicemia jejum (mg/dl)	-0,026	0,869	-0,108	0,501
HbA1c (%)	0,107	0,501	-	-
hsPCR (mg/dl)	0,285	0,075	0,037	0,817

Correlação de Spearman.
Gal-3: galectina-3; DM2: diabetes mellitus *tipo 2; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; RCQ: relação cintura-quadril; HbA1c: hemoglobina glicada A1c; hsPCR: proteína C reativa ultrassensível.* *p *< 0,05 foi considerado significativo.*

Entretanto, apesar de não ter sido encontrada diferença estatística (p = 0,069), níveis superiores da Gal-3 foram observados em pacientes diabéticos com hipertensão quando comparados com aqueles sem essa complicação. Para as variáveis gênero, tempo de diagnóstico e presença de outras complicações ou comorbidades, diferença significativa não foi observada em relação aos níveis de Gal-3 ($p > 0,05$) (**Tabela 3**).

TABELA 3 – Níveis de Gal-3 em relação às variáveis descritivas no grupo DM2 com doença renal

Variáveis (n = 42)	Gal-3 (ng/ml)	p
Sexo		
Masculino (n = 6)	15,55 ± 9,47	0,86
Feminino (n = 36)	15,11 ± 4,81	
Hipertensão		
Não (n = 5)	10,96 ± 2,49	0,069
Sim (n = 37)	15,74 ± 5,61	
Retinopatia		
Não (n = 12)	13,79 ± 3,74	0,312
Sim (n = 30)	15,73 ± 6,08	
Neuropatia		
Não (n = 21)	15,49 ± 6,23	0,716
Sim (n = 21)	14,86 ± 4,88	
Dislipidemia		
Não (n = 2)	12 ± 4,52	0,413
*Sim (n = 40)	15,33 ± 5,58	
Tempo diagnóstico		
≤ 10 anos (n = 17)	14,01 ± 4,34	0,265
> 10 anos (n = 25)	15,97 ± 6,18	

Os dados foram expressos como média ± desvio padrão. Os valores de p *foram obtidos por meio do teste qui-quadrado ($\chi 2$).*

**a presença de dislipidemia foi categorizada como HDL< 50 mg/dl e/ou LDL > 100 mg/dl e/ou triglicerídeos > 150 mg/dl; DM2: diabetes* mellitus *tipo 2; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL; lipoproteína de baixa densidade; Gal-3: galectina-3.*

DISCUSSÃO

Neste estudo, observamos que os níveis da Gal-3 estavam aumentados nos pacientes com DM2 e doença renal quando comparados com o grupo-controle sem diabetes. Os dados ainda sugerem que os níveis da Gal-3 precisam ser investigados em uma amostra maior para avaliar sua correlação com a hipertensão.

Estudos têm descrito uma participação importante da Gal-3 na modulação da adiposidade e na resistência à insulina[18]. Essa glicoproteína também demonstrou correlação positiva com parâmetros como idade e marcadores inflamatórios, além de associação direta com a presença de obesidade, diabetes e hipertensão, em análises realizadas na população em geral[11].

Em estudo desenvolvido por Yilmaz *et al*. (2014)[18] com grupos de indivíduos normoglicêmicos, pré-diabéticos e diabéticos, após realizar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), os níveis da Gal-3 foram maiores no último grupo ($p < 0,001$) quando comparados com os demais. Essa lectina também mostrou-se mais aumentada nos indivíduos pré-diabéticos em comparação com os que não possuíam a doença. Ademais, a Gal-3 apresentou correlação significativa e positiva com níveis de glicose de jejum, glicose pós-prandial, proteína C reativa (PCR) e índice de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR)[18]. No estudo conduzido por Holmager *et al*. (2017)[19], também foram encontrados níveis maiores da Gal-3 em pacientes que apresentavam diabetes, assim como em indivíduos que possuíam apenas tolerância à glicose reduzida, quando comparados com os controles hígidos.

A Gal-3 também apresentou-se elevada nos indivíduos diabéticos em relação ao grupo-controle no estudo de coorte realizado por Flores-Ramirez *et al*. (2017)[20] com 121 participantes. Os pacientes foram divididos em dois grupos – diabéticos com fração de ejeção deprimida leve e diabéticos com fração de ejeção preservada –, para verificar possíveis variações nos níveis da Gal-3 no contexto de insuficiência cardíaca (IC) pré-clínica e estabelecer uma relação com a distensão longitudinal global (GLS). Porém, não foram encontradas diferenças entre os grupos ($p > 0,05$)[20]. É importante ressaltar que os valores encontrados dessa glicoproteína nos pacientes diabéticos, no estudo citado anteriormente, foram inferiores aos obtidos nos pacientes participantes do nosso trabalho (3,46 ± 1,36 ng/ml *versus* 15,17 ± 5,54 ng/ml, respectivamente). Essa diferença entre os resultados poderia estar associada à metodologia utilizada, assim como na variação de características antropométricas e clínicas dos participantes estudados. A dosagem da Gal-3 foi realizada em amostras de plasma pela técnica do ensaio imunoabsorção enzimática (ELISA), diferentemente do nosso trabalho, no qual utilizamos amostras de soro analisadas pelo ELFA. Além das diferenças quanto ao tipo de amostra, que podem levar a concentrações diferentes do analito, esses *kits* também possuem calibradores distintos, o que impede sua comparação.

Para explicar os mecanismos pelos quais a Gal-3 estaria envolvida na patogênese do DM, alguns autores[5,9,21] fizeram uso de modelos animais e culturas de células. Em um estudo desenvolvido com modelo animal de obesidade, foi detectado aumento na concentração da Gal-3 no tecido adiposo, quando inserida uma dieta rica em gorduras[21]. Além disso, camundongos *knockout* (KO) para o gene que codifica a Gal-3 (*LGALS3*), quando alimentados com uma dieta rica em gorduras, apresentaram menor ganho de peso do que aqueles que continham o1 gene selvagem[22, 23].

Baek *et al*. (2015)[23] encontraram maiores concentrações da enzima lipase de triglicerídeos do adipócito (ATGL) no tecido adiposo branco do epidídimo desses camundongos deficientes em Gal-3. Logo, a diminuição da adiposidade nos camundongos KO foi relacionada com o aumento na expressão da ATGL, apesar de ainda não estarem claros os mecanismos pelos quais essa lectina regula a expressão da enzima[23].

Nas análises realizadas com células do tecido adiposo subcutâneo humano, essa glicoproteína foi encontrada majoritariamente expressa nos pré-adipócitos[21]. Ao administrar a Gal-3 humana recombinante na cultura dessas células, notou-se que essa lectina foi capaz de induzir a proliferação celular e ainda aumentou a síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA), através da ativação do receptor-γ ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR-γ), possivelmente por um mecanismo de interação lectina--carboidrato[11, 12, 21, 23]. Também foi observado que a expressão da Gal-3 nos adipócitos pode ser induzida por mediadores pró--inflamatórios, como ácidos graxos livres e IL-6, indicando que essa glicoproteína pode estar envolvida na patogênese da obesidade e, consequentemente, do DM2[12, 21].

Uma outra população de camundongos KO para Gal-3 apresentou menor intensidade de resposta inflamatória, lesões ateroscleróticas e suscetibilidade ao diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), induzido por doses de estreptozotocina, e melhorou a sensibilidade à insulina em camundongos já obesos e resistentes a esse hormônio[5, 22, 24]. Quando a administração da Gal-3 foi realizada diretamente nesses animais KO, essa lectina melhorou a quimiotaxia dos macrófagos, diminuiu a captação da glicose plasmática e levou à resistência à insulina[5, 22].

No trabalho realizado por Li *et al*. (2016)[5], o tratamento *in vitro* com Gal-3 resultou na redução da sensibilidade à insulina em miócitos, hepatócitos e adipócitos. Evidências experimentais demonstraram que o tratamento *in vivo*, utilizando inibidores seletivos de Gal-3, é capaz de retomar a sensibilidade à insulina em miócitos e adipócitos que estava diminuída anteriormente[5, 22].

A Gal-3 pode interagir diretamente com o receptor de insulina e inibir a sinalização celular subsequente que levaria à captação da glicose periférica. Dessa forma, foi proposto que essa glicoproteína seria um dos fatores etiológicos que contribuem para resistência à insulina induzida pela obesidade e inflamação tecidual crônica[5].

Ao contrário dos trabalhos já citados, Darrow e Shohet (2015)[25] descreveram que níveis baixos de Gal-3 poderiam levar ao desequilíbrio metabólico e à disfunção endotelial no DM2, além de prejudicar a captação tecidual da glicose por meio da diminuição na expressão do transportador de glicose 4 (GLUT4).

Ohkhura *et al*. (2014)[26] também relataram que concentrações diminuídas de Gal-3 estariam ligadas à resistência à insulina, após correlação negativa ter sido observada entre os níveis dessa glicoproteína e os parâmetros como insulina de jejum e índice HOMA-IR, no teste de tolerância à insulina e no *clamp* hiperglicêmico e euglicêmico, realizados em um grupo de 20 pacientes com DM2. Ainda houve correlação positiva entre a Gal-3 e a taxa de eliminação de glicose, o índice de sensibilidade à insulina (ISI) e o nível sérico de adiponectinas[26]. Com isso, níveis aumentados dessa lectina estariam exercendo um efeito protetor no contexto do diabetes. No entanto, o estudo citado anteriormente possui baixo número de pacientes participantes das análises como limitação.

Em relação aos índices antropométricos dos pacientes diabéticos analisados em nosso estudo, a Gal-3 não demonstrou correlação com CA e IMC. Por outro lado, correlação significativa foi observada entre esses mesmos parâmetros e a Gal-3 no grupo--controle. Esses resultados sugerem que nos pacientes diabéticos a doença é preponderante em relação a essas alterações, ou seja, tais observações não tiveram impacto importante nesse grupo. Entretanto, na população geral sem diabetes, as alterações nos níveis de Gal-3 poderiam impactar de forma significativa nos parâmetros antropométricos e ainda ter relação com a quantidade de tecido adiposo presente nesses indivíduos.

Por outro lado, em 2010, Weigert *et al*.[24] observaram níveis séricos aumentados de Gal-3 em indivíduos não diabéticos com sobrepeso, assim como em pacientes com DM2 também com sobrepeso, quando comparados com um grupo-controle. É importante destacar que essa análise foi realizada utilizando apenas indivíduos do sexo masculino. Essa glicoproteína também demonstrou correlação positiva com IMC, idade, níveis de IL-6 e leptina[24].

Já foi descrito que as concentrações de Gal-3 estariam aumentadas no soro de pacientes com altos níveis de PCR[26]. De acordo com Menini *et al*. (2016)[11], em amostras de pacientes diabéticos, os níveis de Gal-3 se correlacionaram inversamente com a HbA1c e foram maiores em indivíduos que apresentavam valores de hsPCR superiores a 5 mg/dl. Já nas análises realizadas por Holmager *et al*. (2017)[19], correlação positiva entre HbA1c e aumento nos níveis plasmáticos da Gal-3 foram observados em pacientes com diagnóstico de DM e IC. No presente estudo, não houve correlação significativa entre os níveis de hsPCR e HbA1c com níveis de Gal-3 no grupo DM2.

Alguns autores relataram que as concentrações plasmáticas aumentadas de Gal-3 estariam relacionadas com as complicações micro e macrovasculares do DM2[19]. Dados

clínicos e epidemiológicos sugerem que a presença do DM2 está fortemente associada a mortalidade e morbidade das doenças cardiovasculares[1]. Em nosso estudo, apesar de não ter sido observada significância, houve uma tendência de níveis maiores da Gal-3 em pacientes diabéticos hipertensos (15,74 ± 5,61 ng/ml) quando comparados com aqueles que não apresentavam essa condição clínica (10,96 ± 2,49 ng/ml).

De acordo com Bobronnikova (2017)[27], concentrações maiores da Gal-3 foram observadas em pacientes com hipertensão e DM2, em relação a um grupo de pacientes que apresentavam apenas hipertensão (grupo 1); pré-diabéticos e hipertensos (grupo 2); e grupo-controle. Uma correlação positiva entre essa lectina e os índices de resistência à insulina e o remodelamento vascular e cardíaco também foi descrita nessa população do estudo[27].

Nas análises desenvolvidas por González *et al*. (2016)[9], utilizando camundongos KO para Gal-3, após a indução de hipertensão por angiotensina II (AG II), infiltrado menor de macrófagos no miocárdio (51 ± 10 células/mm^3) foi observado em comparação com os camundongos C57BL/6J que continham o gene íntegro dessa glicoproteína (118 ± 6 células/mm^3). Também foi verificado que ocorreu fibrose miocárdica significativa nos camundongos C57BL/6J (9,3 ± 1,3%) e menor efeito nos camundongos KO para Gal-3 (3,4 ± 0,8%) após a infusão de AG II. Além desses dados, menores níveis plasmáticos de IL-6, aumento do número de linfócitos T reguladores esplênicos ($CD4^+/CD25^+/FOXP3^+$) e menor expressão cardíaca de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) foram encontrados nos animais com deficiência de Gal-3 o que poderia confirmar os efeitos da Gal-3 como moduladora de inflamação, fibrose e disfunção no quadro de hipertensão[9].

Berezin *et al*. (2017)[1] sugeriram que a dosagem dos níveis de Gal-3 em associação com outros marcadores cardíacos, como troponinas e peptídeos natriuréticos (NPs), poderia auxiliar na estratificação de risco de eventos cardíacos nos pacientes diabéticos[1].

Ao analisar o plasma de 3.450 indivíduos do Framingham Offspring Cohort, Ho *et al*. (2012)[28] encontraram níveis maiores de Gal-3 em mulheres [14,3 (12 a 16,8 ng/ml)] do que em homens [13,1 (11,1 a 15,4 ng/ml)][28]. De Boer *et al*. (2012)[6] também observaram valores superiores dessa glicoproteína em mulheres [11 (9,1 a 13,4 ng/ml)] quando comparadas com os homens [10,7 (8,9 a 12, 8 ng/ml)], no estudo de coorte Prevention of Renal and Vascular ENd-stage Disease (PREVEND), com 7.968 participantes. Essa diferença pode estar ligada à influência dos hormônios sexuais na modulação dos níveis da Gal-3. Porém, ainda não estão claros os mecanismos por trás dessa observação[6]. Todavia, não observamos diferenças significativas (p = 0,860) nos valores da Gal-3 entre mulheres e homens (15,11 ± 4,81 ng/ml *versus* 15,55 ± 9,47 ng/ml). É importante destacar que o número de mulheres era maior que o número de homens selecionados, representando 85,7% (n = 36) dos participantes em cada um dos grupos. Embora a seleção tenha sido por conveniência, sem a seleção do paciente por gênero, a diferença entre os grupos decorre da característica do serviço que presta o atendimento a esses pacientes.

A presença das demais complicações diabéticas analisadas – retinopatia, neuropatia e nefropatia –, também não mostrou relação com as concentrações de Gal-3 nos pacientes com DM2. Ao analisar aqueles que possuíam dislipidemia concomitante ao DM, os valores médios dessa glicoproteína não foram diferentes quando comparados com os pacientes que não apresentavam essa comorbidade.

Vale destacar que todos os pacientes do presente estudo com DM2 já apresentavam DRD, em decorrência da caraterística do serviço clínico responsável pelo atendimento desses indivíduos. O papel da Gal-3 no contexto da DRD não é muito evidente, apesar de já ter sido observada uma forte relação entre a expressão aumentada da Gal-3 e a fibrose renal[29]. Alguns autores descreveram que níveis aumentados dessa lectina estão possivelmente associados à ação de produtos de glicação avançada (AGEs) e de lipoxidação (ALEs) nos rins e, dessa forma, causariam disfunção endotelial e interfeririam na filtração glomerular[11]. Porém, há trabalhos que afirmam que a deficiência dessa lectina aceleraria a deposição desses produtos[30], uma vez que a Gal-3 seria capaz de se ligar a eles, facilitando sua eliminação, e exerceria um efeito protetor na condição de DRD[29, 31].

Um estudo prospectivo de três anos feito por Hodeib *et al*. (2019)[29] com 300 pacientes com DRD mostrou que a concentração da Gal-3 foi maior naqueles que já possuíam mais duração do DM2 e apresentou correlação significativa (p < 0,05) com níveis de creatinina sérica, relação creatinina/albumina, pressão arterial sistólica e diastólica, além de outros parâmetros já citados anteriormente, como idade e IMC. O destaque desse trabalho foi o fato dos níveis médios da Gal-3 terem sido maiores em pacientes com macroalbuminúria quando comparados com os que possuíam microalbuminúria, assim como foram superiores nestes últimos do que naqueles com normoalbuminúria. Assim, essa glicoproteína poderia auxiliar no acompanhamento desses pacientes de forma a inferir sobre a progressão da doença renal do diabetes[29]. Contrariamente, no presente estudo, os pacientes que possuíam maior tempo de diagnóstico para DM2 não apresentaram níveis maiores da Gal-3 em relação àqueles com tempo de diagnóstico inferior a 10 anos (p = 0,265). Além disso, não foi observada correlação entre idade (r = 0,134, p = 0,397) e níveis da Gal-3 em nosso trabalho. Entretanto, já foi

relatado que pacientes idosos que apresentavam fatores de riscos cardiovasculares, como hipertensão, diabetes, doença coronariana prévia, IMC elevado e menor taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) possuíam valores mais altos de Gal-3 ($p < 0,0001$)[28].

Nosso estudo possui limitações importantes, como o tamanho da amostra, principalmente no que diz respeito à proporção de indivíduos entre os grupos de pacientes diabéticos com e sem dislipidemia, o que limita a comparação estatística entre os dois grupos. Outra questão está relacionada com o fato de o grupo-controle não ser idêntico ao grupo DM2, já que este último apresentou valores estaticamente maiores para RCQ, além de doença renal. Sabendo que a Gal-3 está relacionada com a hipertrofia do tecido adiposo, segundo estudos anteriormente citados, o parâmetro RCQ pode ser um fator de confusão a ser considerado. Além disso, não há dados sobre os níveis de Gal-3 nos pacientes diabéticos em tempos distintos – antes, após o diagnóstico e no início do tratamento – para avaliar a variação nos níveis plasmáticos dessa glicoproteína ao longo do tempo. Como foi destacado por De Boer *et al*. (2012)[6], os níveis circulantes dessa glicoproteína podem não refletir a sua ativação por um só órgão ou tecido. Dessa forma, deve-se ter cautela ao inferir sobre as concentrações alteradas da Gal-3.

CONCLUSÃO

Nossos dados sugerem que a Gal-3 pode estar envolvida na fisiopatologia do DM2, uma vez que níveis elevados dessa glicoproteína foram observados nos pacientes diabéticos. Níveis circulantes aumentados de Gal-3 apontam-na como futuro biomarcador ou alvo farmacológico da doença, uma vez que suas concentrações aumentadas podem favorecer a resistência à insulina, hiperglicemia, obesidade e doenças cardíacas. Apesar de não ter demonstrado significância, a Gal-3 parece estar relacionada com a hipertensão arterial nos pacientes diabéticos, fato já observado por outros estudos. Portanto, mais estudos com delineamentos que permitam a comparabilidade de casos e controles são necessários, principalmente de pacientes diabéticos com e sem complicações e comorbidades da doença, de forma a avaliar a influência de outros parâmetros ao longo do tempo, como uso de medicamentos, gênero e idade, nos níveis dessa glicoproteína.

CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores declaram não haver conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo apoio financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Berezin AE. Cardiac biomarkers in diabetes mellitus: new dawn for risk stratification? Diabetes Metab Syndr. 2017; 11 Suppl: S201-S208. PubMed PMID: 28011232.

2. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 8 ed. International Diabetes Federation, Brussels; 2017. Disponível em: https://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html. [acessado em: 04/08/2019].

3. Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, Menini S. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications. Glycobiology. 2015; 25(2): 136-50. PubMed PMID: 25303959.

4. Rodrigues KF, Pietrani NT, Fernandes AP, et al. Circulating microparticles levels are increased in patients with diabetic kidney disease: a case-control research. Clin Chim Acta. 2018; 479: 48-55. PubMed PMID: 29305843.

5. Li P, Liu S, Lu M, et al. Hematopoietic-derived galectin-3 causes cellular and systemic insulin resistance. Cell. 2016; 167(4): 973-84. PubMed PMID: 27814523.

6. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. J Intern Med. 2012; 272(1): 55-64. PubMed PMID: 22026577.

7. Dong R, Zhang M, Hu Q, et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). Int J Mol Med. 2018; 41(2): 599-614. PubMed PMID: 29207027.

8. Pugliese G, Iacobini C, Ricci C, Fantauzzi CB, Menini S. Galectin-3 in diabetic patients. Clin Chem Lab Med. 2014; 52(10): 1413-23. PubMed PMID: 24940712.

9. González GE, Rhaleb NE, D'Ambrosio MA, et al. Cardiac-deleterious role of galectin-3 in chronic Angiotensin II-induced hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2016; 311(5): 1287-96. PubMed PMID: 27496875.

10. Gehlken C, Suthahar N, Meijers WC, de Boer RA. Galectin-3 in heart failure: an update of the last 3 years. Heart Fail Clin. 2018; 14(1): 75-92. PubMed PMID: 29153203.

11. Menini S, Iacobini C, Fantauzzi CB, Pesce CM, Pugliese G. Role of galectin-3 in obesity and impaired glucose homeostasis. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 9618092. PubMed PMID: 26770660.

12. Nayor M, Wang N, Larson MG, Vasan RS, Levy D, Ho JE. Circulating Galectin-3 is associated with cardiometabolic disease in the community. J Am Heart Assoc. 2015; 5(1): 1-7. PubMed PMID: 26722123.

13. Cruz GS, Angelo ALD, Larocca TF, et al. Assessment of Galectin-3 polymorphism in subjects with chronic chagas disease. Arq Bras Cardiol. 2015; 105(5): 472-8. PubMed PMID: 26312551.

14. Barros APDN. Papel de galectina-3 e WNT na migração de células neoplásicas de mama em culturas tridimensionais multicelulares que mimetizam o nicho subendosteal. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Morfológicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2011.

15. Martins L. A galectina-3 na fisiologia e no câncer de tiroide: identificação de SNPs no gene LGALS3 e estudo funcional de galectina-3 in vitro e in vivo. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Biologia Celular e Tecidual, Universidade de São Paulo; 2008.

16. Segura MEA. A expressão da galectina-3 como marcador de malignidade de neoplasias de tireoide. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade de Brasília; 2008.

17. American Diabetes Association (ADA): standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2012; 35 (Suppl 1): S11-S63. PubMed PMID: 22187469.

18. Yilmaz H, Celik HT, Ozdemir O, et al. Serum galectin-3 levels in women with PCOS. J Endocrinol Invest. 2014; 37(2): 181-87. PubMed PMID: 24497217.

19. Holmager P, Egstrup M, Gustafsson I, et al. Galectin-3 and fibulin-1 in systolic heart failure – relation to glucose metabolism and left ventricular contractile reserve. BMC Cardiovasc Disord. 2017; 17(1): 1-8. PubMed PMID: 28068900.

20. Flores-Ramírez R, Azpiri-López JR, González-González JG, et al. Global longitudinal strain as a biomarker in diabetic cardiomyopathy. A comparative study with gal-3 in patients with preserved ejection fraction. Arch Cardiol Mex. 2017; 87(4): 278-85. PubMed PMID: 27389532.

21. Kiwaki K, Novak CM, HSU DK, Liu FT, Levine JA. Galectin-3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. Obesity. 2007; 15(1): 32-39. PubMed PMID: 17228029.

22. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. Int J Mol Sci. 2018; 19(2): 1-59. PubMed PMID: 29373564.

23. Baek JH, Kim SJ, Kang HG, et al. Galectin-3 activates PPARγ and supports white adipose tissue formation and high-fat diet-induced obesity. Endocrinology. 2015; 156(1): 147-56. PubMed PMID: 25343273.

24. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Serum galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(3): 1404-11. PubMed PMID: 20080851.

25. Darrow AL, Shohet RV. Galectin-3 deficiency exacerbates hyperglycemia and the endothelial response to diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 1-13. PubMed PMID: 26047815.

26. Ohkura T, Fujioka Y, Nakanishi R, et al. Low serum galectin-3 concentrations are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Synd. 2014; 6(1): 1-7. PubMed PMID: 25302080.

27. Bobronnikova L. Galectin-3 as a potential biomarker of metabolic disorders and cardiovascular remodeling in patients with hypertension and type 2 diabetes. Vessel Plus. 2017; 1(2): 61-67. DOI: 10.20517/2574-1209.2016.10.

28. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. J Am Coll Cardiol. 2012; 60(14): 1249-56. PubMed PMID: 22939561.

29. Hodeib H, Hagras MM, Abdalhai D, et al. Galectin-3 as a prognostic biomarker for diabetic nephropathy. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019; 12: 325-31. PubMed PMID: 30936732.

30. Tan KCB, Cheung CL, Lee ACH, Lam JKY, Wong Y, Shiu SWM. Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2018; 61(5): 1212-19. PubMed PMID: 29417184.

31. Vlassara H, Li YM, Imani F, et al. Identification of galectin-3 as a high-affinity binding protein for advanced glycation end products (AGE): a new member of the AGE-receptor complex. Mol Med. 1995; 1(6): 634-46. PubMed PMID: 8529130.

AUTOR CORRESPONDENTE

Michelle Teodoro Alves ID 0000-0003-0604-9430
e-mail: michelletalves@gmail.com

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.