

A METFORMINA INIBE A AÇÃO DE MACRÓFAGOS M1, LINFÓCITOS TH1 E TH17, CONTRIBUINDO PARA O INDIVÍDUO COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 DESENVOLVER TUBERCULOSE ATIVA

METFORMIN INHIBITS THE ACTION OF M1 MACROPHAGES, TH1 AND TH17 LYMPHOCYTES, CONTRIBUTING TO THE DEVELOPMENT OF ACTIVE TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

ADELIANE CASTRO DA COSTA^{2,4}, LAYANE MARIANA COSTA DA SILVA³, CARLA IRE SCHNIER DIAS³, LUÍS FERNANDO DE OLIVEIRA¹, CLEBISTONE AMARO DOS SANTOS¹, SANDRA DE OLIVEIRA SANTOS², ÁLVARO PAULO SILVA SOUZA², ALEXSANDER AUGUSTO DA SILVEIRA²

1. Acadêmico do curso de Farmácia da Universidade Estácio de Sá; 2. Docente do curso de Farmácia da Universidade Estácio de Sá, 3. Acadêmico do curso de Biomedicina da Universidade Estácio de Sá, 4. Bolsista do Programa de Pesquisa e Produtividade FESGO.

* Avenida Goiás, Quadra 2.1, Lote Área, Loja 2, , 2151 - Setor Central. CEP: 74063010. adeliane.costa@estacio.br

Recebido em 01/08/2021. Aceito para publicação em 30/11/2021

RESUMO

A Metformina é o medicamento de primeira escolha para ao tratamento da Diabetes de Mellitus tipo 2 (DM2). Entretanto, vários estudos sugerem que este fármaco pode atuar no sistema imunológico do paciente com DM2. Desse modo, foi realizado uma revisão da literatura com o intuito de averiguar se o indivíduo que faz o uso desse medicamento é mais susceptível ao desenvolvimento da TB ativa. Foi demonstrado que a metformina inibe de modo considerável o desenvolvimento de células Th1 e Th17. Este fármaco também tem demonstrado modular a resposta imune de macrófagos e linfócitos contra produtos de *M. tuberculosis*, tais como TNF- α , IL-10, IFN- γ e IL-17, IL-1 β , IL-6 e IL-10. Também foi observado uma propriedade regulatória negativa da metformina na sinalização AMPK-mTOR-STAT3 que inibe a diferenciação de células B em plasmócitos secretores de anticorpos, impedindo a formação espontânea de centros germinativos. A partir desta revisão foi possível constatar que o efeito direto da metformina no sistema imunológico altera a resposta pró inflamatória de macrófagos e células Th1 e Th17. Uma vez que essas células são extremamente importantes para o controle da Tuberculose humana, a inibição das mesmas pode tornar o indivíduo diabético mais susceptível a desenvolver Tuberculose ativa.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose, Obesidade, Diabetes de Mellitus tipo 2, Metformina, Sistema imune e macrófagos.

ABSTRACT

Metformin is the drug of first choice for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus (DM2). However, several studies obtained that this drug can act on the immune

system of patients with DM2. Thus, a literature review was carried out in order to ascertain whether the individual who uses the drug is more susceptible to the development of active TB. It turns out that metformin minimally inhibits the development of Th1 and Th17 cells. This drug also has a modular macrophage and lymphocyte immune response against *M. tuberculosis* products such as TNF- α , IL-10, IFN- γ and IL-17, IL-1 β , IL-6 and IL-10. A negative regulatory property of metformin in AMPK-mTOR-STAT3 signaling that initiates the differentiation of B cells into cell-secreting plasma cells, preventing the spontaneous formation of germinal centers, has also been observed. From this review, it was possible to verify that the direct effect of metformin on the immune system alters the pro-inflammatory response of macrophages and Th1 and Th17 cells. Since these cells are extremely important for the control of human tuberculosis, their inhibition can make the diabetic individual more susceptible to developing active tuberculosis.

KEYWORDS: Tuberculosis and Obesity, Tuberculosis and Diabetes Mellitus type 2, Metformin and Tuberculosis, Metformin and immune system, Metformin and macrophages.

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infectocontagiosa, provocada por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Este microrganismo é um patógeno intracelular obrigatório, o qual é transmitido pelo ar, infectando a via respiratória, podendo afetar os pulmões (TB pulmonar), ou outros órgãos (TB extra

pulmonar). Esta doença continua sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade global (WHO, 2019). O método de diagnóstico clínico utilizado em pacientes com TB ativa são Radiografia de tórax, a pesquisa de Bacilos Álcool Ácido Resistentes (BAAR); Cultura bacteriana e diagnóstico molecular (WHO, 2015).

Um dos principais desafios relacionados a este patógeno é a sua capacidade de persistir em muitos indivíduos infectados, permanecendo em um estado latência. O período de latência pode durar muitos anos e pode ser reativada, evoluindo para a forma ativa da TB. Cerca de 10% dos indivíduos infectados evoluem para TB ativa durante a vida, o restante consegue conter a infecção. A tuberculose latente é capaz de tornar-se tuberculose ativa, quando o paciente não possui um tratamento adequado, no qual é muito importante, não só para combater a tuberculose latente, mas também com a finalidade de auxiliar o controle de propagação a outros indivíduos (Horsburgh et al., 2011; Houben et al., 2016). O diagnóstico da TB latente é realizado principalmente por testes imunológicos como o Teste de Susceptibilidade a Tuberculina (TST). Este teste consiste na inoculação de filtrado de proteínas de *M. tuberculosis* no tecido subcutâneo para medir a resposta imune do paciente. Seu tratamento requer vários medicamentos por vários meses, ou seja, é um tratamento longo e seus principais medicamentos são a Rifampicina e a Isoniazida (BLLM et al., 2017).

A associação entre a obesidade e Diabetes Mellitus gera um importante fator de risco para a reativação da TB latente e indução da TB ativa. A obesidade favorece o acúmulo de gordura no organismo, que está diretamente ligada ao desenvolvimento de doenças metabólicas, tais como diabetes, cardiopatias, aumento da pressão arterial entre outros. O Diabetes Mellitus (DM) é definido como um grupo de doenças metabólicas em que se verifica a presença de defeitos na secreção de insulina, ou na ação da insulina (VERHULST, et al 2019). Durante a DM, a presença de hiperglicemia é acompanhada por redução de células Th1 e Th17; secreção de citocinas; ativação de macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células NK, as quais representam uma resposta importante para o controle da TB latente. Portanto, o indivíduo com DM possui maior susceptibilidade para o desenvolvimento de doenças infecciosas, como a Tuberculose (AYELING et al., 2019).

As principais classes de hipoglicemiantes orais utilizadas atualmente são: biguanidas, sulfonilureias, meglitinida, tiazolidinediona, inibidores da dipeptidil peptidase 4, inibidores do cotransportador do sódio-glicose e os inibidores da α -glicosidase. Cada medicamento deve ser escolhido para o paciente de acordo com sua necessidade e segurança, sendo algumas classes mais seguras e eficazes para pacientes obesos e outras para pacientes não obesos (CHAUDHURY, et al., 2017). As sulfoniluréias aumentam a liberação de insulina no sangue, sendo

utilizadas sozinhas ou com a combinação com a metformina, favorecendo o tratamento do DM2 leve ou moderada. As sulfoniluréias são divididas em primeira e segunda geração, as de primeira geração são raramente empregadas, já as de segunda geração são mais usadas até mesmo por causar menos efeito colateral. Nesta classe estão presentes a gliclazida, glimepirida, glipizida e gliburida. (LIVER TOX, 2018). Na classe das biguanidas temos a metformina que reduz os níveis de glicose no sangue, inibe a glicogênese no fígado e seu principal mecanismo de ação se dá pela ativação da proteína quinase ativada por 5-adenosina monofosfato (AMPK). Os problemas relacionados ao uso deste medicamento está em seu grande risco de gerar uma acidose láctica no indivíduo (Chaudhury, 2017). Ela também age no sistema imune inato e adaptativo, induzindo um efeito anti inflamatório, promovendo uma indução de macrófagos M2, redução do número e inibição da função dos neutrófilos; redução de citocinas inflamatórias e regulação positiva de células Th2, bem como células T reguladoras (Tregs) (MARCUCCI et al., 2020).

Alguns estudos demonstram que a inibição da glicose suprime o desenvolvimento das células Th1 e Th17, mas promove a produção de Treg. Em relação a metformina pode-se identificar que ela inibe significativamente a proliferação de células T e inibe de modo considerável o desenvolvimento Th1 e Th17 promovendo a produção de células Tregs. O tratamento com a metformina ativa a AMPK, inibe o mTOR, bem como a expressão de Hif-1 α (WU DUAN 2019). Portanto, o objetivo deste artigo foi analisar a relação da obesidade e sua comorbidade Diabetes Mellitus tipo 2 e o tratamento com hipoglicemiantes orais, como a Metformina, a fim de observar a relação entre este fármaco, sistema imune e o desenvolvimento da Tuberculose Ativa.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica exploratória, a qual buscou em artigos científicos originais conteúdo sobre o tema do estudo.

Foram explorados artigos em revistas indexadas em bancos de dados eletrônicos como, PubMed, Scielo e Medline.

Os descritores utilizados na busca, foram: tuberculose ativa, Diabetes Mellitus, obesidade, macrófagos, resposta inata e metformina.

Foram excluídos artigos que não apresentem uma discussão condizente com os resultados obtidos.

3. RESULTADOS

São conhecidas diversas classes de hipoglicemiantes orais que podem ser utilizadas de forma combinada ou individualizada durante o tratamento do DM2. As principais classes de drogas usadas na farmacoterapia do DM2 atualmente são as

Biguanidas, sulfoniluréias, tiazolidinedionas, inibidores da dipeptidil peptidase-4, inibidores do Co transportador 2 de sódio-glicose, agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon e insulina. Esses fármacos podem ser utilizados de forma individual ou associadas com outras classes dependendo da necessidade do paciente. Porém, a classe das Biguanidas especificamente a metformina vem se destacando no controle da hiperglicemia e por isso vem sendo o medicamento de primeira escolha para a farmacoterapia dessa doença (MOON MK et al. 2017).

O mecanismo de ação da Metformina ainda é pouco conhecido. Entretanto, sabe-se que pode atuar no sistema imune inibindo a produção de células TH1 e TH17; possui ação hepática, aumentando a ação da insulina nesse órgão; reduz a produção hepática de glicose inibindo a gliconeogênese e a glicogenólise. Sua ação no músculo se dá por meio do melhoramento da ação da insulina neste tecido por meio do aumento da sensibilidade à insulina melhorando a captação e utilização da glicose periférica e o aumento da eliminação da glicose não oxidativa. Esse fármaco também tem ação conhecida no intestino, retardando a absorção de glicose por esse órgão e aumentando o metabolismo anaeróbico pela parede intestinal. Além disso, a metformina já demonstrou que atua no aumento dos níveis circulantes de peptídeo-1 conhecido por ser um análogo ao glucagon Glucagon like peptide 1 (GLP-1). A metformina também apresenta a regulação positiva da expressão de receptores GLP-1 na superfície das células β pancreáticas aumentando a liberação de insulina dependente de glicose do pâncreas (HOSTALEK et al. 2015). Porém, o principal modo de ação da metformina se dá pela ativação da proteína quinase ativada por 5- adenosina monofosfato (AMPK) que tem como principal mecanismo de ação para controle da glicose o desligamento de vias metabólicas que consomem ATP (URSINI et al. 2018).

Os resultados publicados ao longo do tempo tornaram a metformina como medicamento de primeira escolha para o tratamento do risco da DM2 pela sua eficácia e segurança no tratamento. Isso pode ser visto em um estudo multicêntrico, randomizado realizado pela *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Este estudo ocorreu durante 10 anos e acompanhou mais de 5000 pacientes aos quais foram administrados vários tratamentos farmacológicos para a DM2. Foi observado que a metformina diminuiu de maneira expressiva as complicações e mortalidades causadas por essa patologia (KING et al. 1999).

Entretanto, vários estudos estão surgindo com o intuito de avaliar a ação da metformina no sistema imune de pacientes diabéticos e saudáveis, com o objetivo de atestar a relação da imunidade e esse medicamento.

Foi realizado um estudo utilizando amostras de sangue de 11 indivíduos saudáveis, sendo realizado a administração de doses variáveis e crescentes de metformina. Este experimento foi associado a infecção

in vitro com *M. tuberculosis*. Foi observado que a metformina em concentrações terapêuticas e experimentais influencia na produção de citocinas induzidas como resposta ao contato com *M. tuberculosis*. Dentre os resultados foi evidenciado influência deste medicamento na produção de TNF- α , IL-10, IFN- γ e IL-17 por células mononucleares de sangue periférico (PBMCs); IL-1 β , IL-6 e IL-10 por macrófagos derivados de monócitos M1 e M2 e TNF- α ; IL-1 β e IL-10 por monócitos CD14⁺ (LACHMANDAS et al. 2019).

Nesse mesmo estudo *in vitro*, utilizando PBMCs estimulados *M. tuberculosis* e a administração de metformina, foi observado uma inibição dos genes envolvidos síntese de IFN- α , IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-17 e genes envolvidos na via mTOR com efeitos inibitórios ocorrendo até 21 dias após a ingestão de metformina (LACHMANDAS et al. 2019).

Em novos testes foi constatado que a metformina adicionada em PBMC de voluntários saudáveis aumentou o metabolismo celular *in vitro* enquanto inibia alvos da rapamicina p70S6K e 4EBP1, com uma diminuição de produção de citocinas e proliferação celular aliado a uma crescente fagocitose. Em nível funcional, a metformina diminuiu a produção TNF- α , IFN- γ e IL-1 β (KIM et al. 2014).

A metformina tem uma expressiva função imunológica e de transcrição gênica envolvidas nas respostas inatas. Em geral a metformina tem um efeito anti-inflamatório e inibe vias como a sinalização da rifampicina um medicamento usado para o tratamento da TB. No entanto a metformina demonstrou aumentar a depuração microbiana em camundongos, por ela atuar em várias vias, incluindo a inibição mitocondrial I e diminuição da sinalização do glucagon e mTOR (KIM et al. 2014).

Além disso, foi observado efeitos da metformina em metabólito glicolítico em células humanas. Neste estudo, PBMCs de indivíduos saudáveis estimulados por MTB, a metformina aumentou o consumo de glicose enquanto diminuiu a proporção do nível NAD⁺ para o nível NADH. Ela também inibiu as expressões de *IL18*, *IL23P19* e *TGFBI* (KIM et al. 2014).

Em um novo estudo realizado em camundongos foi constatado que a metformina induz a expressão do fator de transcrição de ativação-3 (ATF-3). Esse estímulo fez com que a ligação de NF- κ B fosse reduzida pela ação da metformina dependente de AMPK, sendo observado que essa redução se deu pela competição com o NF- κ B pela ligação aos promotores do TNF- α e IL-6. Foi observado também que os principais tecidos que se teve um aumento de ATF-3 e consequentemente a redução na expressão de citocinas TNF- α e IL-6 foi no baço e pulmão, uma vez que, se trata de tecidos com a maior concentração de macrófagos (KIM et al. 2014).

Outro experimento foi visto que a metformina atuou como um imunossupressor. Já foi constatado que a metformina suprime a expressão de mediadores pró-inflamatórios, tais como IL-6, IL-1 β e CXCL1 e

CXCL2. Entretanto, essa supressão não ocorre na diferenciação de macrófagos das fases M1 para M2. Em um tratamento de médio prazo a metformina também mostrou diminuir a razão média de neutrófilos para linfócitos em pacientes que faziam seu uso (AMY R. et al 2016).

Em um estudo utilizando hepatócitos primários *in vitro* foi verificado que a ação supressora da metformina sobre TNF- α de CINC-1 / CXCL1, CXCL2, IL-1 β e IL-6 foi bastante expressiva e ocorreu de maneira independente (AMY R. et al 2016). A metformina também se mostrou inibitória da citocina IL12p40 em macrófagos ativadas, sem afetar a secreção de citocinas anti-inflamatórias e marcadores de diferenciação e ativação de macrófagos (AMY R. et al 2016).

Observou-se também que a metformina tem um efeito inibidor no complexo mitocondrial I, cuja inibição é conhecida por aumentar a razão AMP / ATP, esse estado alterado de energia celular induz uma ativação da AMPK. A metformina ativa AMPK que estimula a atividade de óxido nítrico sintase endotelial que leva a morte bacteriana. A metformina também atua por meio de mecanismos independentes de AMPK, promovendo a fagocitose, fusão de fago lisossomos e autofagia em macrófagos, os quais sendo expostos a metformina tiveram maior capacidade bactericida atribuída ao aumento da produção de espécies oxidativas reativas mitocondriais necessária para a morte das bactérias. Dos pacientes recém diagnosticados com escarro positivo 90% são sensíveis à isoniazida e rifampicina, e a metformina demonstrou um efeito benéfico na morte precoce de bactérias intracelulares por influenciar sua imunidade (FABRIZIO et al. 2020).

A propriedade regulatória negativa da metformina na sinalização AMPK-mTOR-STAT3 inibe a diferenciação de células B em plasmócitos secretores de anticorpos, impedindo a formação espontânea de centros germinativos. Com isso, ocorre uma redução da produção de anticorpos e à infiltração de células inflamatórias nos tecidos alvo. Como a metformina também atua inibindo a diferenciação de células Th17 esses efeitos podem ter uma ligação com essa inibição e à indução de células T reguladoras (Tregs). Todo esse mecanismo de ação está atrelado a ação da metformina na indução de AMPK (LEE SY et al 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A metformina, conhecida por ser um fármaco para o tratamento de Diabetes Mellitus tipo 2 com ação hipoglicemiante e segurança comprovada vem atraindo atenção da comunidade científica para outros tratamentos. Muitos estudos mostram uma importante ação anti-inflamatória causada por esse fármaco e cada vez mais estudos sobre a relação da metformina com o sistema imune tem ganhado importância atualmente. Nessa revisão foi verificado que a metformina age no sistema imunológico e o modo como ela pode

influenciar um paciente portador de DM2 a desenvolver a tuberculose ativa. A partir desta revisão foi possível constatar que o efeito direto da metformina no sistema imunológico altera a resposta pró inflamatória de macrófagos e células Th1 e Th17. Uma vez que essas células são extremamente importantes para o controle da Tuberculose humana, a inibição das mesmas pode tornar o indivíduo diabético mais susceptível a desenvolver a Tuberculose ativa.

Apesar de ser demonstrado um importante mecanismo de combate bacteriano desse fármaco, o efeito imunossupressor deste medicamento gera uma quebra de homeostasia no sistema imunológico do indivíduo diabético, antes dele desenvolver tuberculose. Após o distúrbio imunológico, o indivíduo pode sair de uma fase de latência para uma fase ativa da Tuberculose.

Apesar disso, ainda é muito importante o desenvolvimento de mais estudos sobre o tema para confirmar de maneira mais convicta essas ações ainda pouco exploradas da metformina.

5. REFERÊNCIAS

- [1] ABREU, R.G.; SOUSA, A.I.A.; OLIVIERA, M.R.F.; SANCHEZ, M.N. Tuberculose e diabetes: relacionamento probabilístico de bases de dados para o estudo da associação entre ambas doenças. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v. 26, p. 359-368, 2017.
- [2] AMY R. CAMERON , VICKY L. MORRISON , DANIEL LEVIN , et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. **Circulation Research**, Volume 119, Issue 5, 19 August 2016; Pages 652-665. 2016. DOI: 10.1161 / CIRCRESAHA.116.308445 19 de agosto de 2016.
- [3] AYELIGN, B.; NEGASH, M.; GENETU, M.; WONDIMAGEGN, T.; SHIBABAW, T. Immunological Impacts of Diabetes on the Susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis*. doi: 10.1155 / 2019/6196532, 2019.
- [4] BLOOM, B. R. et al. Tuberculose In Major Infectious Diseases. 3ª edição. Washington (DC): Banco Internacional de Reconstrução e Desenvolvimento / Banco Mundial; doi: 10.1596 / 978-1-4648-0524-0 / ch11, 2017.
- [5] CHAUDHURY, A.; DUVOOR, C.; REDDY DENDI, V.S.; Clinical review of antidiabetic drugs: implications for the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Frente. Endocrinol**, v. 8, p. 6, doi: 10.3389 / fendo.2017.00006, 2017.
- [6] PADMAPRIYADARSINI, C.; BHAVANI, P.K. Evaluation of metformin in combination with rifampicin containing antituberculosis therapy in patients with new, smear-positive pulmonary tuberculosis (METRIF): study protocol for a randomised clinical trial. doi: 10.1136 / bmjopen-2018-024363, 2019.
- [7] DIAS, C; VERONA, A. Excesso de peso, obesidade e educação no Brasil. **Revista Saúde** (Sta. Maria), doi: 10.5902/2236583432482, 2019.

- [8] MARCUCCI, F.; ROMEO, E.; CASERTA, C.A.; RUMIO, C.; LEFOULON, F. Context-Dependent Pharmacological Effects of Metformin on the Immune System, doi: 10.1016 / j.tips.2020.01.003, 2019.
- [9] KATHERINE, F.; GLAZIOU, P.; ZUMLA, A.; RAVIGLIONE, M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB, doi: 10.1016 / S2213-2600 (18) 30057-2, 2018.
- [10] HOSTALEK, U.; GWILT, M.; HILDEMAN, S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention, p. 1071-94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8, 2015.
- [11] BRANDÃO, I.S.; SOARES, D.J.; A obesidade, suas causas e consequências para a saúde. **São Francisco do Conde**, http://www.repositorio.unilab.edu.br:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/682/2018_arti_ibrandao.pdf?sequence=3&isAllowed=ys3erzrd333334cx4bvgf33zrd333334cx4bvgf334t, 2018.
- [12] KASPERSEN, K.A.; PEDERSEN, O.B. Obesity and risk of infection: results from the Danish Blood Donor Study. doi: 10.1097 / EDE.0000000000000301, 2015.
- [13] KIM, J.; KWAK, H.J.; CHA, J.Y.; JEONG, Y.S.; RHEE, S.D.; KIM, K.R.; CHEON, H.G.; Metformin Suppresses Lipopolysaccharide (LPS)-induced Inflammatory Response in Murine Macrophages via Activating Transcription Factor-3 (ATF-3) Induction. *J Biol Chem*, v.289, p. 23246-55. doi: 10.1074 / jbc.M114.577908, 2014.
- [14] KING, P.; PEACOCK, I.; DONNELLY, R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. **Br J Clin Pharmacol**, v.48, p. 643-8. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092, 1999.
- [15] LACHMANDAS, E.; ECKOLD, C.; BÖHME, J. Metformin Alters Human Host Responses to *Mycobacterium tuberculosis* in Healthy Subjects. **J Infect Dis**, p. 220, v. 139-150. doi: 10.1093 / infdis / jiz06, 2019.
- [16] LEE, S.Y.; MOON, S.J.; KIM, E.K.; SEO, H.B.; YANG, E.J.; SON, H.J.; KIM, J.K.; MIN, J.K.; PARK, S.H.; CHO, M.L. Metformin Suppresses Systemic Autoimmunity in Roquinsan/san Mice through Inhibiting B Cell Differentiation into Plasma Cells via Regulation of AMPK/mTOR/STAT3. **J Immunol**, v.198, p. 2661-2670. doi: 10.4049 / jimmunol.1403088, 2017.
- [17] LIVERTOX. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury, 2018.
- [18] Matthias, B. Obesity: global epidemiology and pathogenesis, doi: 10.1038 / s41574-019-0176-8, 2019.
- [19] MOON, M.K.; HUR, K.Y.; KO, S.H.; PARK, S.O. Committee of Clinical Practice Guidelines of the Korean Diabetes Association. Combination therapy of oral hypoglycemic agents in patients with type 2 mellitus diabetes. **Korean J Intern Med**. doi: 10.3904/kjim.2017.354, 2017.
- [20] OLIVEIRA, R.S. Avaliação do eixo IL-1/IL-1R na comorbidade obesidade e tuberculose. 2018. Dissertação (Mestrado em Imunologia Básica e Aplicada) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2018. doi:10.11606/D.17.2019.tde-15102018-113326.
- [21] CREVEL, R.V.; KOESOEMADINATA, P.C. Clinical Management of Combined Tuberculosis and Diabetes, doi: 10.5588 / ijtld.18.0340, 2018.
- [22] URSINI, F.; RUSSO, E.; PELLINO, G.; D'ANGELO, S.; CHIARAVALLI, A.; DE SARRO, G.; MANFREDINI, R.; DE GIORGIO, R. Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. **Front Immunol**. doi: 10.3389/fimmu.2018.01236, 2018.
- [23] VERHULST, M.J.L.; LOOS, B.G.; GERDES, V.E.A.; TEEUW, W.J. Evaluating all possible oral complications of diabetes mellitus. **Endocrinol dianteiro (Lausanne)**, v. 10, p. 56, doi: 10.3389 / fendo.2019.00056, 2019.
- [24] WU, D.; DING, Y.; YU, X. Metformina atenua a insulina auto immune, inibindo as respostas Th1 e Th17 e promovendo a produção Treg. eCollection, 2019.
- [25] YUNG-FENG, Y.; PEI-HUNG, C.; MUH-YONG, Y.; SHU-YI, L.; CHUANG, P.; YUAN, M.J.; HO, B.; CHOU, P.; DENG, C.Y. Association of body mass index with tuberculosis mortality: a follow-up study based on the population. *Medicina (Baltimore)*, doi: 10.1097 / MD.0000000000002300, 2016.
- [26] WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva, Switzerland: World Health Organization, WHO Press; 2015.
- [27] HORSBURGH, C.R.; RUBIN, E.J. Prática clínica. Infecção por tuberculose latente nos Estados Unidos. **N. Engl. J. Med**, v. 364, p.1441 – 8, 2011.
- [28] HOUBEN, R.M.; DODD, P.J. A carga global da infecção tuberculosa latente: uma re-estimativa usando modelagem matemática, **PLoSMed**, v. 13 : e1002152, 2016.