

INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA, OBESIDADE, DIABETES E DOENÇAS RELACIONADAS

SUBCLINICAL INFLAMMATION, OBESITY, DIABETES AND RELATED DISEASES

Bruce B. Duncan, Michael Schmidt Duncan, Maria Inês Schmidt

RESUMO

Um estado de inflamação crônica subclínica, originado de uma dieta pró-inflamatória, do sedentarismo e de insultos intra-uterinos, entre outros fatores, está associado ao desenvolvimento do diabetes e de doenças cardiovasculares. Esse processo é mediado, em parte, pelo estresse oxidativo e por citocinas pró-inflamatórias, que interferem nos mecanismos de sinalização da insulina. A obesidade contribui para esse processo, uma vez que o tecido adiposo é hoje compreendido como um órgão secretor de produtos e mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6) e o componente 3 do complemento (C3), e anti-inflamatórios, como a adiponectina. Outros fatores envolvidos são a alteração funcional do sistema nervoso autônomo e do sistema neuroendócrino, em resposta ao estresse. A insulina, em condições normais, apresenta efeitos antiinflamatórios. A resistência à insulina, uma vez presente, interromperia as ações inibitórias da insulina contra a inflamação, favorecendo também a manutenção do estado inflamatório crônico. Uma melhor compreensão do papel do sistema imune inato na fisiopatologia da síndrome metabólica, do diabetes, da hipertensão e da doença cardiovascular, assim como das causas da ativação crônica desse sistema, deve levar a importantes avanços na predição, na prevenção e no manejo clínico dessas doenças.

Unitermos: Diabetes melito, inflamação, obesidade, síndrome metabólica.

ABSTRACT

A state of chronic subclinical inflammation, derived in large part from a proinflammatory diet coupled with a sedentary lifestyle, and influenced by intrauterine insults, is associated with the development of diabetes and cardiovascular diseases. This process is to a large degree mediated by oxidative stress and proinflammatory cytokines, which interfere with insulin-signaling mechanisms. Obesity contributes to this process, as it is known that the adipose tissue secretes proinflammatory products and mediators, such as interleukin-6 and complement C3, as well as anti-inflammatory ones, such as adiponectin. Other factors involved include functional alterations in the autonomic nervous and neuroendocrine systems in response to stress. Insulin, under normal conditions, has anti-inflammatory effects. Insulin resistance, once present, blocks such anti-inflammatory actions, thus favoring the maintenance of chronic subclinical inflammation. A better understanding of the role of the innate immune system in the pathophysiology of the metabolic syndrome, diabetes, hypertension and cardiovascular disease, as well as of the causes of its chronic activation, should result in important advances in the prediction, prevention and clinical management of these diseases.

Key words: Diabetes mellitus, inflammation, obesity, metabolic syndrome.

Correspondência: Bruce B. Duncan, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600, 90035-003, Porto Alegre, RS. E-mail: bbduncan@orion.ufrgs.br.

INTRODUÇÃO

Os mecanismos de adaptação associados à nossa sobrevivência na escala evolutiva parecem hoje nos predispor a obesidade, diabetes, doença cardiovascular e outras doenças crônicas. Segundo essa teoria, descendemos de sobreviventes selecionados por expressar genes eficientes na carência de alimentos e na defesa contra infecções e outras agressões externas, mas prejudiciais na fartura alimentar e sedentarismo crônicos. Da mesma forma, a sobrevivência na vida uterina dependeria da capacidade de expressar genes poupadores de energia e hábeis no enfrentamento de infecções. A interação desses genes com o ambiente de nossa época – alimento industrializado, transporte mecanizado – resultaria em um complexo metabólico e vascular propício ao desenvolvimento de doenças crônicas, como diabetes e doenças cardiovasculares, conhecido hoje como síndrome metabólica (1).

INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA: CONCEITOS E FONTES

O estado de inflamação crônica subclínica é caracterizado por elevações em marcadores inflamatórios, que vão desde leucócitos até reagentes de fase aguda, como proteína C reativa (PCR) e ácido siálico. Esse estado é produzido basicamente por mecanismos moleculares da imunidade inata, um sistema redundante e pleiotrópico, filogeneticamente muito antigo. Em nível intracelular, a imunidade inata é regulada por sistemas de sinalização pró-inflamatória, como aqueles que envolvem o fator nuclear kappa B (NFkB), a proteína ativadora 1 (AP-1) e sistemas de sinalização antiinflamatória correspondentes baseados em fatores nucleares, como o receptor do ativador de proliferação de peroxissomos gama (PPAR- γ). Fora da célula, citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e a IL-6, transmitem os sinais inflamatórios. Essa diátese pró-inflamatória pode ter início nos primeiros anos de vida e está presente em uma fração importante das crianças, especialmente nas obesas (2).

Embora a busca inicial por estímulos inflamatórios tenha se centrado em infecções crônicas, causadas por agentes como *Chlamydia pneumoniae*, as evidências atuais mostram que hábitos alimentares provavelmente são a fonte mais importante. Certos elementos da dieta, aparentemente pró-aterogênicos, como ácidos graxos trans (3) e carga glicêmica elevada (4), são pró-inflamatórios, enquanto que outros, aparentemente anti-aterogênicos, como os ácidos graxos poliinsaturados n-

3 e n-6, são antiinflamatórios (5). Outros componentes da dieta, os chamados produtos avançados da glicação (AGE, na sigla em inglês) (6), também geram inflamação sistêmica clinicamente relevante (7).

A ingestão de alimentos em geral e, particularmente, a ingestão alimentar excessiva geram estresse oxidativo. Isso, por sua vez, estimula mediadores da inflamação (8). Por exemplo, uma carga de 75 g de glicose mais 75 g de lipídios duplica o estresse oxidativo mensurável na linha de base e aumenta os níveis da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), da molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1) e da e-selectina em aproximadamente 25 a 50% (9).

Uma fração importante desse estresse oxidativo é gerado nas mitocôndrias. O suprimento excessivo de energia a essas organelas leva ao desacoplamento da cadeia transportadora de elétrons, com a liberação de superóxido (10,11). Indivíduos com pior atividade oxidativa mitocondrial parecem apresentar maior risco de indução de estresse oxidativo, resultando em efeitos adversos, não apenas em termos de resistência à insulina, mas possivelmente no funcionamento das células beta (12). Existem também outros mecanismos moleculares relacionando a ingestão energética com o aumento no estresse oxidativo (13).

Por que um mecanismo aparentemente indesejável como esse estaria associado à alimentação, que é tão essencial à vida? É possível especular que, até os segundos mais recentes do relógio evolutivo, a alimentação era um ato arriscado, pois os alimentos poderiam estar contaminados com microorganismos. Assim, essa resposta inflamatória faz sentido teleologicamente. Portanto, o ato de ingerir alimentos se traduz em uma afinada balança entre, por um lado, a defesa contra microorganismos e, por outro, a ingestão da energia necessária para a sobrevivência. Em nível molecular, isso se traduz em um balanço entre uma resposta inflamatória que inibe o metabolismo usual da energia dos alimentos e uma resposta de absorção plena, envolvendo a livre ação da insulina e o antagonismo dessa resposta inflamatória (2). A força desse antagonismo é demonstrada pelo fato de que uma injeção em quantia subletal de lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos resulta, em horas, em dramáticas mudanças no nível de expressão de aproximadamente 7% dos genes desses animais, sendo que, dos que apresentam funções conhecidas, a maioria está envolvida em processos de defesa, metabolismo e sinalização (14). Quando esses mecanismos de estresse oxidativo e inflamação operam no contexto dos estilos de vida modernos, a ingestão calórica excessiva, especialmente de alimentos com elevado índice glicêmico, sobrecarrega esses mecanismos adaptativos. Abordagens nutricionais, como a dieta

mediterrânea (15) e a limitação voluntária da ingestão calórica (16), produzem um perfil inflamatório e metabólico saudável. Da mesma forma, a acarbose, que retarda a absorção de carboidratos, previne não apenas o desenvolvimento de diabetes, como também o de hipertensão e infarto agudo do miocárdio (17). Outros fatores identificados em estudos epidemiológicos, como antidiabéticos e antiateroscleróticos, aumento da atividade física (18) e ingestão moderada de álcool (19), também reduzem a inflamação.

Insultos intra-uterinos, denominados programação fetal, também foram relacionados ao diabetes, à doença cardiovascular e à síndrome metabólica (20). Parece lógico especular que a estimulação da imunidade inata em um período crítico do desenvolvimento fetal, pela desnutrição ou por outro estresse, pode programar uma diátese pró-inflamatória com efeitos duradouros (21,22). Além disso, restrição do crescimento intra-uterino resulta em um recém-nascido com maior fração de massa gorda (23).

INFLAMAÇÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA

Na presença de condições inflamatórias agudas, como sepse, trauma cirúrgico e lesão muscular, há um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α , IL-1 e IL-6), que, por sua vez, ativam vias de sinalização inflamatória em adipócitos, células musculares e hepatócitos. O mesmo efeito é obtido na presença de endotoxinas (LPS) (24).

O tratamento *in vivo* com citocinas ou endotoxinas reduz a capacidade da insulina de mediar a entrada de glicose nas células do tecido musculoesquelético, o que constitui forte evidência da participação dessas moléculas na resistência à insulina no músculo, associada à inflamação aguda sistêmica. Os mecanismos que levam as citocinas a induzir resistência à insulina foram alvo de intensa investigação nos últimos anos. Estudos pioneiros conduzidos por Hotamisligil et al. demonstraram, em 1994, que o TNF- α inibe a fosforilação insulino-mediada da tirosina no receptor da insulina e do substrato do receptor da insulina 1 (IRS-1), sendo que este último mecanismo se dá pela fosforilação da serina no IRS-1. A fosforilação da serina inibe a ativação, pelo IRS-1, da fosfatidilinositol-3-quinase, um evento-chave na translocação dos transportadores GLUT-4 para a superfície celular (24).

Alguns mediadores inflamatórios fazem interface com a sinalização da insulina. Um mediador central nesse processo parece ser o NFkB. O NFkB é um fator de transcrição nuclear com importantes efeitos pró-

inflamatórios. Sua liberação e translocação para o núcleo da célula envolvem a ação da I κ B quinase (IKK). Trabalhos recentes apóiam a hipótese de que o IKK também induz a fosforilação de resíduos de serina no IRS-1, constituindo um potencial elo de ligação entre inflamação e resistência à insulina associada à obesidade (24). Citocinas pró-inflamatórias induzem a ação da IKK. O tratamento com doses altas de salicilatos inibe a ação da IKK e reduz a glicemia em pacientes com diabetes. O TNF- α e os ácidos graxos livres são também potentes ativadores das MAP-quinases, como a c-Jun amino-terminal quinase (JNK). A JNK estimula o complexo regulador nuclear da AP-1, outro grande macro-regulador da atividade pró-inflamatória. Em dois modelos diferentes de obesidade em ratos, a atividade da JNK está elevada na obesidade, e a ausência da molécula JNK1 resulta em diminuição da adiposidade, aumento da sensibilidade à insulina e melhora na sinalização do receptor da insulina. Esses dados apóiam a hipótese de que a JNK1 é também um mediador no elo entre obesidade e resistência à insulina (24).

Além desses dois mediadores, outros mecanismos para a resistência à insulina induzida por citocinas foram propostos recentemente (25,26) e são discutidos em recente revisão (24). Tendo em vista a natureza pleiotrópica e redundante do sistema imune inato e o imperativo biológico da sobrevivência em que é necessário modificar o metabolismo para ajudar a combater agressores externos, não é de se surpreender que haja múltiplas interfaces intracelulares entre insulina e mediadores pró-inflamatórios.

INSULINA COMO HORMÔNIO ANTIINFLAMATÓRIO E RESISTÊNCIA À INSULINA COMO ESTADO PRÓ-INFLAMATÓRIO

Um conceito fundamental para compreender o paradigma inflamatório do diabetes e das doenças cardiovasculares é a oposição entre as ações, por um lado, da insulina, e, por outro, dos elementos pró-inflamatórios da imunidade inata. A insulina é um dos reguladores-mestres do metabolismo na ausência de ameaças à integridade do organismo. É responsável pelo crescimento, desenvolvimento e preparação do organismo para períodos futuros de dificuldades. Por sua vez, o NFkB, a AP-1 e o transdutor de sinal e ativador da transcrição (STAT) são exemplos de reguladores-mestres das defesas do organismo.

Dandona et al. (27) propuseram, com base em evidências crescentes de estudos em nível molecular e celular, que a insulina é um potente hormônio

antiinflamatório e que a resistência à insulina é um estado pró-inflamatório. Essa idéia é consistente com achados de grandes ensaios clínicos que mostraram melhora no desfecho após terapia de infusão de insulina em pacientes com infarto agudo do miocárdio na era anterior ao uso disseminado de estatinas e também em pacientes em estados graves (2).

INFLAMAÇÃO SUBCLÍNICA E OBESIDADE

Os mecanismos que associam a obesidade às suas complicações crônicas ainda não estão esclarecidos. Dois novos paradigmas para explicar as complicações crônicas da obesidade podem estar associados a mecanismos inflamatórios, como descritos a seguir.

Tecido adiposo como órgão secretor

Este paradigma vê o tecido adiposo como um órgão secretor de produtos e mediadores inflamatórios. Alguns deles são secretados na corrente sanguínea, como a IL-6, a leptina e a adiponectina, enquanto que outros, como o TNF- α , parecem exercer seus efeitos de forma autócrina ou parácrina. Novos produtos do tecido adiposo continuam sendo descritos, como o C3, a proteína estimuladora de acilação (ASP), o fator transformador de crescimento β (TGF- β), o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), a proteína ligadora ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP), a proteína sérica amilóide A, o inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1), a leptina, a adiponectina e a visfatina, para citar apenas alguns (2,28).

É interessante ressaltar que grande parte desse padrão expandido de expressão do tecido adiposo assemelha-se ao padrão humoral da resposta de fase aguda. A obesidade, assim, poderia ser caracterizada como uma obesite, ou seja, uma reação inflamatória crônica e branda no tecido adiposo, semelhante à reação clássica de fase aguda.

A semelhança de funções entre macrófagos e adipócitos exerceu um significado especial ao longo da evolução animal. Na verdade, o tecido adiposo evoluiu como órgão do sistema imune inato, provavelmente pelo fato de os adipócitos constituírem uma fonte energética imediata para alimentar a resposta imunológica (29).

Entender por que essas células exercem forte influência patológica no *Homo sapiens* dos séculos XX e XXI é crucial para compreender e controlar a epidemia atual de muitas doenças crônicas. Mesmo sem poder dar um quadro preciso de suas inter-relações, alguns fatos

são nítidos: os pré-adipócitos podem atuar como macrófagos; a atividade secretora pró-inflamatória dos adipócitos aumenta na obesidade; a expressão de um padrão predominantemente pró-inflamatório parece ocorrer principalmente em adipócitos de maior tamanho (30). A infiltração de macrófagos no tecido adiposo de pessoas obesas provavelmente participa desse processo (31). Foi sugerido recentemente que o fator inibidor da migração de macrófagos poderia ser o mediador dessa infiltração (32).

Deposição ectópica de gordura

Sob esse paradigma, quando não é possível expandir a massa de gordura fisiologicamente através da proliferação e diferenciação de novos adipócitos para acomodar um balanço energético positivo, a gordura deposita-se em sítios ectópicos, como o músculo esquelético, o fígado e as células β do pâncreas (30). Sabe-se, por exemplo, que o conteúdo lipídico intramiocelular apresenta forte correlação com a resistência à insulina (33). Da mesma forma, o conteúdo lipídico do pâncreas está associado à disfunção das células β . Esse processo patológico é conhecido como lipotoxicidade.

Fatores que protegeriam o organismo dessa deposição ectópica de gordura são a adiponectina, a leptina e o exercício físico. O mecanismo proposto seria a ativação do AMPK (proteína quinase ativada pelo AMP), um mecanismo filogeneticamente muito antigo de regulação do balanço energético intracelular (34), que, por ser ativado por citocinas como a leptina e a adiponectina, provavelmente reflete também a interface metabolismo-imunidade inata.

Não se sabe por que os adipócitos deixam de se proliferar e diferenciar, permitindo sua hipertrofia e a deposição ectópica de gordura. Estudos recentes sugerem que algumas moléculas pró-inflamatórias, como a angiotensina e o TNF- α , apresentam importantes efeitos anti-proliferativos. Por outro lado, o aumento da expressão do PPAR- γ , que apresenta efeitos antiinflamatórios, favorece a diferenciação e a proliferação de adipócitos (2). O entendimento da sequência desses eventos no desenvolvimento da obesidade poderá indicar o caminho mais eficaz para o tratamento da obesidade e o controle de sua epidemia.

INFLAMAÇÃO E ATEROSCLEROSE

Russel Ross, um expoente antigo e persistente da hipótese de que a aterosclerose é um processo inflamatório, sintetizou as evidências a favor dessa

hipótese: “as lesões ateroscleróticas representam uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas, melhor caracterizadas, no seu conjunto, como uma doença inflamatória” (35). Revisões recentes têm ampliado essa visão (36,37).

Estudos epidemiológicos prospectivos demonstram de forma consistente que marcadores inflamatórios predizem o desenvolvimento de eventos cardíacos (38). Dentre esses marcadores, o que mais vem recebendo atenção é a PCR. No entanto, como visto mais adiante, mecanismos inflamatórios também estão por trás da síndrome metabólica. Dessa forma, os processos causais de seus componentes, por exemplo, da hipertensão, poderiam ser considerados também, indiretamente, consequência da inflamação.

INFLAMAÇÃO E DIABETES

Em 1998, Pickup & Crook observaram que níveis elevados de vários marcadores inflamatórios estavam associados com anormalidades clínicas e bioquímicas do diabetes e questionaram se o diabetes não seria uma doença do sistema imune inato (2).

Com o reconhecimento do papel da inflamação na aterosclerose e de que citocinas pró-inflamatórias como TNF- α causam resistência à insulina, investigamos o papel da inflamação na etiopatogenia do diabetes tipo 2 no estudo ARIC. As análises demonstraram que um estado inflamatório brando e crônico não apenas está presente, mas precede e prediz o desenvolvimento do diabetes tipo 2. Após ajustes para múltiplos fatores de risco para o diabetes, como índice de massa corporal (IMC) e razão cintura-quadril, os indivíduos com contagem de leucócitos no quartil superior tinham um risco 50% maior de desenvolver diabetes (RR = 1,5; IC 95% 1,3-1,8) (39).

Desde esse estudo, como pode ser visto na tabela 1, foram publicados vários outros investigando marcadores inflamatórios em diferentes populações de diferentes partes do mundo, corroborando os achados iniciais ao demonstrar associações prospectivas entre diabetes e leucócitos, PCR, IL-6, gamaglobulina e PAI-1. Mais recentemente, foi demonstrado que níveis baixos de adiponectina, um importante produto secretado pelos adipócitos, com efeitos antiinflamatórios e de sensibilização da insulina, entre outros, estavam associados a um maior risco de desenvolver diabetes (2).

INFLAMAÇÃO E HIPERTENSÃO

Estudo recente sugere que a PCR está associada a um maior risco de desenvolver hipertensão (66). A

angiotensina II, um importante regulador do tônus vascular, é também um mediador pró-inflamatório (67). Portanto, as mesmas descobertas feitas nos últimos 5 anos em relação à inflamação e desenvolvimento do diabetes poderão ter relevância também no desenvolvimento da hipertensão.

Por exemplo, a leptina, um hormônio com propriedades pró-inflamatórias, parece estar relacionada com o desenvolvimento de hipertensão associada à obesidade. Modelos animais com obesidade induzida por dieta rica em lipídeos apresentam resistência às ações metabólicas da leptina, mas preservam suas respostas vasopressora e simpática renais com potenciais consequências adversas cardiovasculares (68).

INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA

O grupo de Pickup demonstrou que indivíduos com diabetes e síndrome metabólica apresentam níveis mais elevados de marcadores inflamatórios do que indivíduos com diabetes e sem síndrome metabólica (69). Os dados basais da coorte do ARIC mostram múltiplas correlações, pequenas mas altamente significantes, entre esses marcadores e anormalidades da síndrome metabólica (39). As associações mais notáveis se deram com o IMC ($r = 0,05-0,20$, $p < 0,001$) e com a concentração de triglicérides ($r = 0,08-0,22$, $p < 0,001$). Yudkin et al. demonstraram uma correlação entre o escore Z da síndrome metabólica e o escore Z de marcadores inflamatórios em aproximadamente 100 indivíduos sem diabetes, selecionados de cadastros de médicos gerais ($r = 0,59$, $p < 0,001$) (70).

Em 2000, Festa et al. estudaram mais a fundo essa questão em uma grande população de indivíduos de meia-idade a idade avançada no estudo IRAS (*Insulin Resistance Atherosclerosis Risk*) (71), demonstrando aumento nos níveis de PCR na presença de um número crescente de anormalidades da síndrome metabólica. Nesse estudo, os indivíduos com quatro anormalidades da síndrome metabólica apresentavam uma média geométrica dos valores de PCR aproximadamente 15 vezes maior do que os indivíduos sem anormalidades (2).

INTERFACE ENTRE OS SISTEMAS IMUNE INATO E NEUROENDÓCRINO

Ao longo da evolução animal, foram desenvolvidos sistemas complexos e integrados de retroalimentação, envolvendo o sistema nervoso central e seus braços principais, ou seja, o sistema nervoso autônomo e o

Tabela 1. Estudos epidemiológicos que investigaram a associação prospectiva entre marcadores inflamatórios e o desenvolvimento de diabetes

Autor	Sujeitos do estudo	Marcadores investigados	Associações*
Schmidt, 1999 (39)	ARIC: Homens e mulheres norte-americanos (negros e brancos), 45-64 anos	Leucócitos, ácido siálico, orosomucóide, fibrinogênio, haptoglobina, α 1AT	Leucócitos, ácido siálico, orosomucóide, fibrinogênio
Lindsay, 2001 (40) Pradhan, 2001 (41)	Índios Pima <i>Women's Health Study</i> : Mulheres profissionais norte-americanas com idade superior a 45 anos	Gamaglobulina IL-6, PCR	Gamaglobulina IL-6, PCR
Barzilay, 2001 (42)	CHS: Homens e mulheres norte-americanos com idade superior a 65 anos	Leucócitos, plaquetas, PCR, albumina, fibrinogênio	PCR
Freeman, 2002 (43)	WOSCOPS: Homens escoceses de 45 a 64 anos com elevado risco cardiovascular	PCR	PCR
Ford, 2002 (44)	NHANES <i>Epidemiologic Follow-Up Study</i> : Amostra representativa de adultos norte-americanos com idade entre 25 e 74 anos	Leucócitos, VSG	Leucócitos
Nakanishi, 2002 (45)	Homens japoneses que trabalham em escritório, 35-59 anos	Leucócitos	Leucócitos
Festa, 2002 (46)	IRAS: Indivíduos norte-americanos de meia-idade e idosos (hispânicos, brancos não-hispânicos e negros)	PCR, fibrinogênio, PAI-1	PAI-1
Vozarova, 2002 (47) Lindsay, 2002 (48) Krakoff, 2003 (49) Han, 2002 (50)	Índios Pima de 18-50 anos Índios Pima <i>Mexico City Diabetes Study</i> : homens e mulheres mexicanos de baixa renda, 35-64 anos	Leucócitos Adiponectina, PCR, IL-6, ICAM, VCAM, e-selectina PCR	Leucócitos Adiponectina PCR em mulheres
Spranger, 2003 (51,52)	(EPIC)- <i>Potsdam study</i> : Europeus de 35-65 anos	Adiponectina, IL-6, IL-1 β	Adiponectina, IL-6
Duncan, 2003, 2004 (53-55)	ARIC <i>case-cohort</i> : homens e mulheres norte-americanos (brancos e negros), 45-64 anos	IL-6, PCR, orosomucóide, ácido siálico, adiponectina, C3	IL-6, escore de inflamação**, adiponectina, C3
Thorand, 2003 (56)	<i>MONICA Augsburg cohort</i> : alemães de 25-74 anos	PCR	-
Snijder, 2003 (57)	<i>Hoorn Study</i> : caucasianos holandeses	PCR	-
Daimon, 2003 (58) Snehalatha, 2003 (59)	<i>Funagata Study</i> : japoneses > 35 anos Indianos com tolerância diminuída à glicose que participaram no <i>Indian Diabetes Prevention Program</i>	Adiponectina Adiponectina	Adiponectina Adiponectina
Hu, 2004 (60)	<i>Nurses' Health Study</i> : enfermeiras norte-americanas, 43-69 anos	TNF- α R2, IL-6, PCR	PCR
Laaksonen, 2004 (61)	<i>Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study</i> : homens finlandeses, 42-60 anos	PCR	PCR
Bayes, 2004 (62)	Pacientes de transplante renal espanhóis	Adiponectina	Adiponectina
Choi, 2004 (63)	<i>South-West Seoul Study</i> : coreanos > 60 anos	Adiponectina	Adiponectina
Engstrom, 2005 (64)	<i>Malmo Preventive Study</i> : homens suecos 38-50 anos	PSI, C3	C3
Thorand, 2005 (65)	<i>MONICA / KORA Augsburg Study</i> : homens e mulheres de meia-idade alemães	IL-18	IL-18

α 1AT = α -1-antitripsina; IL = interleucina; PCR = proteína C reativa; VSG = velocidade de sedimentação globular; PAI-1 = inibidor do ativador do plasminogênio-1; ICAM = molécula de adesão intercelular; VCAM = molécula de adesão celular-vascular; C3 = componente 3 do complemento; TNF- α = fator de necrose tumoral α ; PSI = proteínas plasmáticas sensíveis à inflamação (fibrinogênio, orosomucóide, α -1-antitripsina, haptoglobina, ceruloplasmina).

* Estatisticamente significativo na maioria das análises com ajuste pleno.

** Apenas em brancos e em não-fumantes.

sistema neuroendócrino, que passaram a modular a primitiva interação insulina-mediador pró-inflamatório. A imunidade inata atua junto com esses outros sistemas na resposta ao estresse, e, portanto, é importante examinar suas possíveis interfaces com esses sistemas no desenvolvimento da síndrome metabólica. Com relação ao sistema neuroendócrino, Bjorntorp & Rosmond resumiram evidências de que a ativação hipotalâmica relacionada ao estresse, juntamente com as alterações neuroendócrinas a ele associadas, particularmente perturbações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, são importantes na patogenia da síndrome metabólica (72). Os estresses da vida diária comprometeriam os mecanismos de retroalimentação nesse eixo, com alterações no biorritmo do cortisol e inibição da produção de hormônios de crescimento e hormônios sexuais. Concomitantemente, haveria ativação do sistema nervoso simpático. As possíveis consequências metabólicas incluem obesidade central, alterações no metabolismo dos adipócitos e resistência à insulina. Níveis baixos de testosterona circulante em homens e níveis elevados de androgênios em mulheres foram associados a componentes da síndrome

metabólica. Níveis abaixo da mediana de IGF-1 foram capazes de prever um aumento de duas vezes na incidência de diabetes. A esses fatos se soma a constatação de que citocinas pró-inflamatórias são importantes estimuladores do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando a um aumento da secreção de cortisol e à inibição da produção de hormônios sexuais (2).

QUADRO INTEGRADO: IMUNIDADE INATA, MODULAÇÃO NEUROENDÓCRINA E DIABESIDADE

A figura 1 resume as ações sistêmicas de citocinas que, cronicamente, poderiam contribuir para a patogenia do diabetes, da hipertensão, da síndrome metabólica e da doença aterosclerótica. Um ponto importante ilustrado na figura é que as ações de citocinas podem resultar diretamente na atenuação da ação insulínica, na mobilização de gorduras e na ativação endotelial com vasoconstrição (2). Essas ações, úteis na inflamação aguda, podem cronicamente se traduzir em resistência à insulina, dislipidemia e disfunção endotelial.

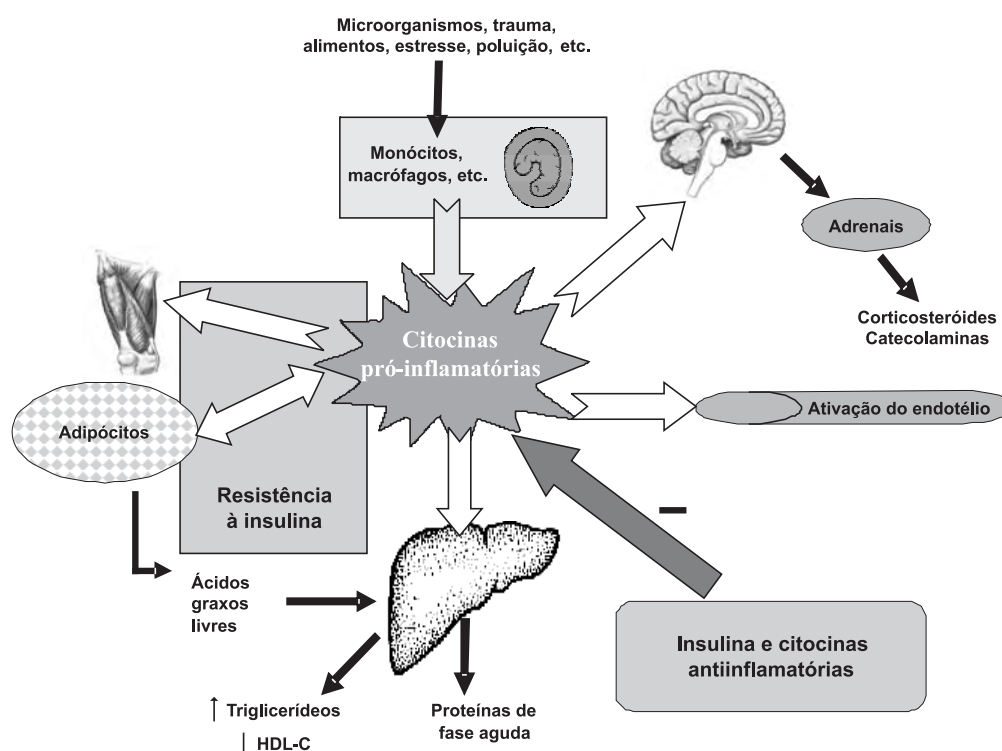


Figura 1. Principais ações metabólicas de citocinas pró-inflamatórias.

O modelo causal para a síndrome metabólica apresentado nesta revisão é integrado na figura 2 e sumarizado a seguir. O sistema imune inato, condicionado por fatores genéticos e pela programação imunometabólica (alterações no perfil de expressão gênica) resultante de estressores no período fetal e nos primeiros anos de vida, pode ser ativado por uma série de insultos, incluindo microorganismos e produtos secretados por microorganismos, trauma físico e estresse emocional, além da ingestão de alimentos que geram estresse oxidativo. Atuando em parte através de seus efeitos na resistência à insulina, e possivelmente também através do ganho de peso e da obesidade central, um sistema imune inato hiperestimulado poderia ser o mecanismo patogênico básico no desenvolvimento e na manutenção da síndrome metabólica. Além disso, como mencionado anteriormente, citocinas inflamatórias levam a um aumento nos níveis de triglicerídeos e a uma diminuição nos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (HDL-C). Podem também ativar o endotélio, com tendência a vasoconstrição (hipertensão e doença microvascular) e a alterações hemostáticas. A longo prazo, a modificação

da expressão gênica de diversos tecidos cria um milieu interno orquestrado pelo excesso de tecido adiposo pró-inflamatório, e pela resistência à insulina perpetua essa diátese pró-inflamatória. Segundo esse paradigma, a obesite, isto é, um estado em que o tecido adiposo secreta ativamente adipocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , a IL-6 e a angiotensina, poderia manter um estado de ativação crônica do sistema imune inato, perpetuando a base inflamatória sistêmica da síndrome metabólica. A resistência à insulina, uma vez presente, interromperia as ações inibitórias da insulina contra a inflamação (27), favorecendo também a manutenção do estado inflamatório crônico (2).

Portanto, como ilustrado na figura 2, uma interação gene-ambiente decorrente de fatores como estresse nos primeiros anos de vida (com alterações no perfil de expressão gênica pró-inflamatória a longo prazo), estilo de vida e fatores do meio ambiente podem ativar cronicamente o sistema imune inato. Essa ativação crônica poderia levar ao desenvolvimento do diabetes e da doença coronariana. Considerando essa sequência de eventos, o aumento do estresse oxidativo causado pelo aumento da produção mitocondrial de superóxido

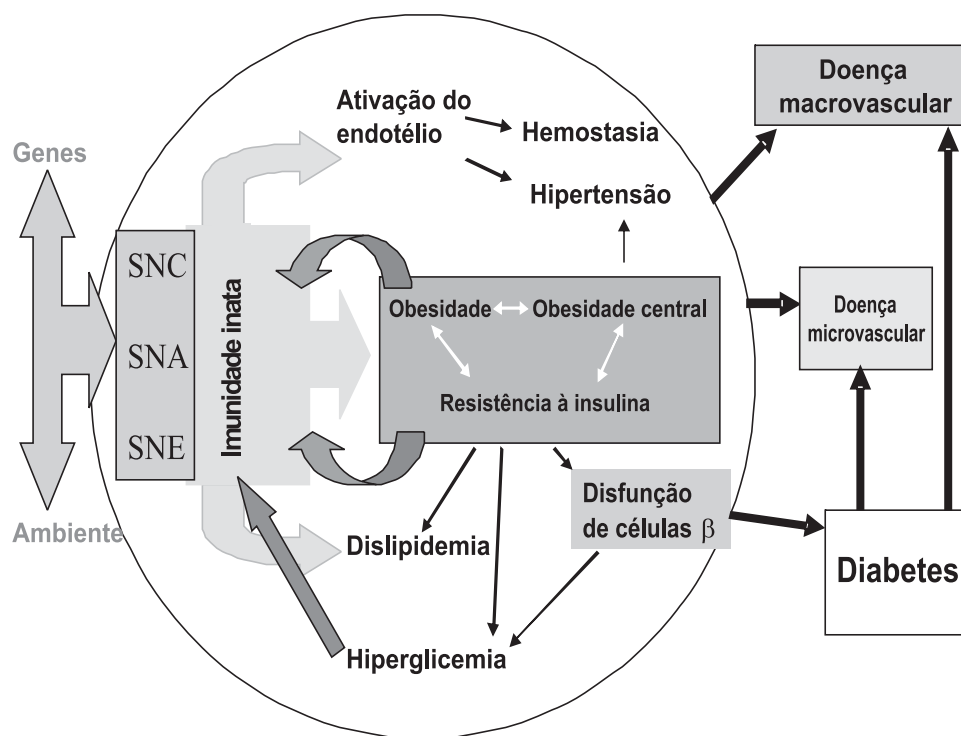


Figura 2. Quadro teórico para compreender o papel do sistema imune inato no desenvolvimento da diabesidade. Neste diagrama, a síndrome metabólica é representada como a parte no interior do círculo.

SNC = sistema nervoso central; SNA = sistema nervoso autônomo; SNE = sistema neuroendócrino.

na presença de hiperglicemia poderia ser uma via comum para as complicações relacionadas à hiperglicemia. Isso porque o superóxido aumenta o fluxo da via dos polióis; gera produtos avançados da glicação (AGE); ativa isoformas da proteína quinase C; e aumenta o fluxo da via das hexosaminas. Esses mecanismos, por sua vez, podem induzir efeitos pró-inflamatórios (73).

CONCLUSÕES

As associações entre vários marcadores inflamatórios e diabetes melito, outros elementos da síndrome metabólica e doenças cardiovasculares, observadas em estudos epidemiológicos, são fortemente apoiadas por achados oriundos da pesquisa básica e fornecem uma base empírica para a hipótese de que um estado inflamatório crônico, brando e sistêmico está por trás não apenas da doença cardiovascular, mas também da síndrome metabólica. Uma melhor compreensão do papel do sistema imune inato na fisiopatologia da síndrome metabólica, do diabetes, da hipertensão e da doença cardiovascular, assim como das causas da ativação crônica desse sistema, devem levar a importantes avanços na predição, na prevenção e no manejo clínico dessas doenças.

REFERÊNCIAS

1. Zimmet P, Thomas CR. Genotype, obesity and cardiovascular disease – has technical and social advancement outstripped evolution? *J Intern Med* 2003;254(2):114-25.
2. Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(9):1120-30.
3. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, et al. Consumption of trans fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005;135(3):562-6.
4. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 2002;75(3):492-8.
5. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6(6):461-7.
6. Goldberg T, Cai W, Peppas M, et al. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc* 2004;104(8):1287-91.
7. Vlassara H, Cai W, Crandall J, et al. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15596-601.
8. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111(11):1448-54.
9. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L, et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53(3):701-10.
10. Lin Y, Berg AH, Iyengar P, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280(6):4617-26.
11. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404(6779):787-90.
12. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307(5708):384-7.
13. Schulze PC, Yoshioka J, Takahashi T, He Z, King GL, Lee RT. Hyperglycemia promotes oxidative stress through inhibition of thioredoxin function by thioredoxin-interacting protein. *J Biol Chem* 2004;279(29):30369-74.
14. Yoo JY, Desiderio S. Innate and acquired immunity intersect in a global view of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(3):1157-62.
15. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292(12):1440-6.
16. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(17):6659-63.
17. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290(4):486-94.
18. Bassuk SS, Manson JE. Physical activity and the prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5(4):299-307.
19. Imhof A, Woodward M, Doering A, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers

- of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J* 2004;25(23):2092-100.
20. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1344S-52S.
21. Sattar N, McConnachie A, O'Reilly D, et al. Inverse association between birth weight and C-reactive protein concentrations in the MIDSPAN Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(3):583-7.
22. Duncan BB, Pellanda L, Rose KM, Folsom AR, Coresh J. Low birthweight and markers of inflammation and endothelial activation in adults - the ARIC study. *Diabetologia* 2005;48(Suppl 1):A138.
23. Yajnik CS. Obesity epidemic in India: intrauterine origins? *Proc Nutr Soc* 2004;63(3):387-96.
24. Schmidt MI, Saad MF, Duncan BB. Subclinical inflammation and obesity, diabetes and related disorders. *Drug Discov Today*. In press 2005.
25. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5(4):377-83.
26. Carvalho-Filho MA, Ueno M, Hirabara SM, et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: a novel mechanism of insulin resistance. *Diabetes* 2005;54(4):959-67.
27. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002;45(6):924-30.
28. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307(5708):426-30.
29. Demas GE. The energetics of immunity: a neuroendocrine link between energy balance and immune function. *Horm Behav* 2004;45(3):173-80.
30. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002;967:363-78.
31. Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1785-8.
32. Skurk T, Herder C, Kraft I, Muller-Scholze S, Hauner H, Kolb H. Production and release of macrophage migration inhibitory factor from human adipocytes. *Endocrinology* 2005;146(3):1006-11.
33. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350(7):664-71.
34. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144(12):5179-83.
35. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
36. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol* 2003;91(3A):3A-6A.
37. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352(16):1685-95.
38. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004;109(21 Suppl 1):II2-10.
39. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649-52.
40. Lindsay RS, Krakoff J, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC. Gamma globulin levels predict type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Diabetes* 2001;50(7):1598-603.
41. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.
42. Barzilay JL, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001;50(10):2384-9.
43. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes* 2002;51(5):1596-600.
44. Ford ES. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol* 2002;155(1):57-64.
45. Nakanishi N, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. White blood-cell count and the risk of impaired fasting glucose or type II diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetologia* 2002;45(1):42-8.
46. Festa A, D'Agostino Jr. R, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the

- development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 2002;51(4):1131-7.
47. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51(2):455-61.
 48. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002;360(9326):57-8.
 49. Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care* 2003;26(6):1745-51.
 50. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean ME, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002;25(11):2016-21.
 51. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes* 2003;52(3):812-7.
 52. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361(9353):226-8.
 53. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2003;52(7):1799-805.
 54. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2004;53(9):2473-8.
 55. Duncan BB, Schmidt MI, Couper D, et al. Complement C3 and the development of type 2 diabetes mellitus – the ARIC Study. In: Abstract Book of the American Diabetes Association Research Symposium: Inflammation, Diabetes and Cardiovascular Disease; Emerging Science and Clinical Implications. Rosemont: American Diabetes Association; 2005. Pp. 65.
 56. Thorand B, Lowel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg cohort study, 1984-1998. *Arch Intern Med* 2003;163(1):93-9.
 57. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Prospective relation of C-reactive protein with type 2 diabetes: response to Han et al. *Diabetes Care* 2003;26(5):1656-7.
 58. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26(7):2015-20.
 59. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M, Viswanathan V, Haffner SM, Ramachandran A. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care* 2003;26(12):3226-9.
 60. Hu FB, Meigs JB, Li TY, Rifai N, Manson JE. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004;53(3):693-700.
 61. Laaksonen DE, Niskanen L, Nyssonen K, et al. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47(8):1403-10.
 62. Bayes B, Lauzurica R, Granada ML, et al. Adiponectin and risk of new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78(1):26-30.
 63. Choi KM, Lee J, Lee KW, et al. Serum adiponectin concentrations predict the developments of type 2 diabetes and the metabolic syndrome in elderly Koreans. *Clin Endocrinol* 2004;61(1):75-80.
 64. Engstrom G, Hedblad B, Eriksson KF, Janzon L, Lindgarde F. Complement C3 is a risk factor for the development of diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes* 2005;54(2):570-5.
 65. Thorand B, Kolb H, Baumert J, et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984-2002. *Diabetes* 2005;54(10):2932-8.
 66. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945-51.
 67. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):881-900.
 68. Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005;54(7):2012-8.
 69. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia* 1997;40:1286-92.

- | | |
|---|--|
| <p>70. Yudkin JS. Is insulin vasculotoxic? <i>Diabetologia</i> 1997;40:S140-6.</p> <p>71. Festa A, D'Agostino Jr. R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). <i>Circulation</i> 2000;102(1):42-7.</p> | <p>72. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. <i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> 2000;24(Suppl 2):S80-5.</p> <p>73. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. <i>Nature</i> 2001;414(6865):813-20.</p> |
|---|--|