

# Insulino-Resistência e Síndrome Metabólica: perspectiva imunológica

## *Insulin resistance and the metabolic syndrome: an immunological perspective*

Joana Carneiro<sup>1</sup>, Luís Guilherme Casimiro<sup>1</sup>, Margarida Miranda<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Aurora Mendes<sup>1</sup>,  
Teresa Caridade<sup>1</sup>, Teresa Monteiro<sup>1</sup>, Hugo Seco<sup>1</sup>, Cristina Lopes<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Alunos do Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

<sup>2</sup> Assistente Convidado, Serviço de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Imunoalergologia, Unidade de Imunoalergologia, Hospital Pedro Hispano, Matosinhos.

**Correspondência:** Luís Guilherme Casimiro › Rua 25 de Dezembro n. 65, 1º Esquerdo › 4445-005 ALFENA › luis\_ggc19@hotmail.com

### RESUMO

A insulino-resistência é um estado patológico caracterizado por uma resposta deficitária das células-alvo aos níveis normais de insulina circulante. Este conceito abrange as múltiplas acções da insulina, nomeadamente a função endotelial e expressão génica, bem como o metabolismo glicídico, lipídico e proteico. Os processos moleculares indutores de insulino-resistência são vários e ainda existem muitas incertezas nesta área, mas estudos recentes indicam que na base destes mecanismos existe uma componente genética e ambiental. A insulino-resistência pode estar associada a outras co-morbilidades como a obesidade, a hipertensão arterial e a dislipidemia, componentes da síndrome metabólica. O facto da insulino-resistência se poder desenvolver décadas antes da manifestação destas patologias, faz com que a identificação e o tratamento precoce destes doentes seja essencial.

### PALAVRAS-CHAVE

Insulino-resistência; Síndrome metabólica; Obesidade; Inflamação; Tecido adiposo; Adipocinas.

### SUMMARY

*The insulin resistance is a pathological state characterized by a deficient response of target cells to normal levels of circulating insulin. This concept embraces the multiple actions of insulin, in particular the endothelial function and gene expression, as well as the glucose, lipid and protein metabolism. Despite the multiplicity and the existence of many uncertainties in the molecular processes that induce insulin resistance, recent studies show an environmental and genetic basis. Insulin resistance can be associated with other co morbidities as obesity, arterial hypertension and dislipidemia, components of metabolic syndrome. The fact that insulin resistance can develop prior to these pathologies, make the early identification and treatment of these patients an essential issue.*

### KEY-WORDS

*Insulin resistance; Metabolic syndrome; Obesity; Inflammation; Adipose tissue; Adipokines.*

## INTRODUÇÃO

A insulino-resistência envolve uma resposta diminuída da acção da insulina nos tecidos-alvo (principalmente, fígado, músculo e tecido adiposo), verificando-se uma redução na taxa de eliminação de glicose do plasma para uma determinada concentração de insulina. Afecta inúmeras acções metabólicas desencadeadas por esta hormona, nomeadamente a nível do metabolismo glicídico<sup>1,2</sup>.

Diversos estudos têm demonstrado que a insulino-resistência está relacionada com um conjunto de entidades clínicas como a obesidade, a hipertensão arterial e a dislipidemia, componentes da síndrome metabólica, cuja história natural termina frequentemente na doença cardiovascular (DCV)<sup>3</sup>. A síndrome metabólica é uma entidade cuja definição está longe de ser consensual. Em 2005, o *Adult Treatment Panel III do National Cholesterol Education Program (ATP III)* reviu a sua definição, actualizando-a, e propondo o diagnóstico quando 3 ou mais dos seguintes elementos estão presentes: perímetro da cintura - sexo masculino  $\geq 102$  cm (90/80 em asio-americanos) ou sexo feminino  $\geq 88$  cm; triglicéridos (TG)  $\geq 150$  mg/dL ou em tratamento; HDL - sexo masculino  $< 40$  mg/dL ou em tratamento ou sexo feminino  $< 50$  mg/dL ou em tratamento; tensão arterial sistólica  $\geq 130$  ou diastólica  $\geq 85$  mmHg ou em tratamento; glicemia plasmática jejum  $\geq 100$  mg/dL ou em tratamento. O facto da insulino-resistência poder ser identificada previamente ao aparecimento das manifestações clínicas de DCV torna a sua detecção precoce indispensável<sup>4</sup>.

Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da insulino-resistência são multifactoriais (factores genéticos e ambientais), e envolvem alterações da via de sinalização da insulina<sup>1</sup>.

Aparentemente, a insulino-resistência é transmitida como um traço poligénico familiar e, os principais genes que podem estar implicados na sua patogénese são os

que codificam o GLUT-4, o receptor da insulina (IR), os substratos do receptor da insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2) e a cínase do fosfatidilinositol 3 (cínase do PI3)<sup>1,5,6</sup>.

Para além de factores genéticos, inúmeros factores ambientais parecem contribuir para a insulino-resistência ocorrendo em idades mais precoces em indivíduos obesos e agravando-se quando se desenvolve a diabetes. O tecido adiposo intra-abdominal parece desempenhar um papel crítico nas respostas neuroendócrinas a factores ambientais de stress em indivíduos com insulino-resistência<sup>1,2</sup>. A relação directa entre o estilo de vida ocidental e o desenvolvimento deste estado patológico implica na sua prevenção e tratamento uma alteração comportamental, não farmacológica.

## ACÇÃO E VIA DE SINALIZAÇÃO DEPENDENTE DA INSULINA

A insulina é secretada pelo pâncreas endócrino em resposta à ingestão de proteínas e hidratos de carbono (a glicose é o principal estímulo), induzindo a absorção e o armazenamento eficiente do excesso de nutrientes, enquanto suprime a mobilização de substratos endógenos<sup>1</sup>.

A cascata de transdução de sinal mediada pela insulina inicia-se pela ligação da hormona à subunidade extracelular  $\alpha$  do IR. Este é constituído por duas subunidades  $\alpha$  extracelulares e duas subunidades  $\beta$  intracelulares com actividade de tirosina cínase. A ligação da insulina promove a autofosforilação do IR o que possibilita a ligação dos IRSs ao complexo hormona-receptor. Os IRS-1 e IRS-2 desempenham funções selectivas na regulação das respostas metabólicas e mitogénicas nos tecidos sensíveis à insulina. No músculo funcionam como local de ancoragem e de activação de inúmeras proteínas cínases, como por exemplo a cínase do PI3 que gera fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfatos [PI (3,4,5) P<sub>3</sub>], que por sua vez fosforilam outras proteínas

cínases em cascata como a proteína cínase C (PKC) e a proteína cínase B (PKB ou Akt) mediando a translocação do transportador de glicose, GLUT-4, no músculo esquelético e tecido adiposo<sup>2,7,8,9</sup>.

## INSULINO-RESISTÊNCIA – UM SINAL DA OBESIDADE?

O tecido adiposo, principalmente o tecido adiposo branco, é considerado um órgão endócrino activo originando um grande número de mediadores bioactivos: as adipocinas ou adipocitocinas. Através destes mediadores, envia e responde a sinais que modulam o apetite, o consumo energético, a sensibilidade à insulina, o sistema endócrino e reprodutivo, o metabolismo ósseo, a inflamação e a imunidade<sup>10</sup>.

Nos depósitos individuais de tecido adiposo, existem vários tipos de células como macrófagos, fibroblastos, pré-adipócitos e adipócitos com actividade secretora variável e que interagem com as células do sistema imune<sup>11,12</sup>.

A distribuição da gordura corporal é um factor determinante da sensibilidade à insulina, sendo a obesidade do tipo andróide um determinante importante da insulino-resistência. Indivíduos magros, com uma distribuição mais periférica de gordura são mais sensíveis à insulina do que os que têm a gordura distribuída predominantemente nas áreas abdominal e torácica<sup>13</sup>.

O tecido adiposo intra-abdominal é metabolicamente mais activo do que o periférico, provavelmente devido à maior irrigação sanguínea, densa inervação simpática e alta expressão de receptores adrenérgicos  $\beta_3$  que medeiam a lipólise<sup>1</sup>. Em indivíduos obesos a existência de níveis elevados de ácidos gordos livres (AGL), leptina, resistina, factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), inibidor do activador do plasminogénio 1 (PAI-1) e angiotensinogénio, pode constituir uma importante inter-relação entre a obesidade e a insulino-resistência<sup>14</sup>.

A **adiponectina** é sintetizada principalmente pelos adipócitos, sendo também expressa pelas células musculares esqueléticas, cardiomiócitos e células endoteliais<sup>15</sup>. É a adipocina produzida em maior quantidade pelo tecido adiposo<sup>16</sup> e existe no sangue sob quatro formas distintas, de baixo, médio, alto peso molecular e globular. Os seus níveis circulantes correlacionam-se inversamente com a insulino-resistência e com a percentagem de gordura corporal<sup>15,16,17</sup>. Para além disso, tem um papel protector em relação à aterosclerose<sup>16</sup>. Existem dois receptores da adiponectina: AdipoR1, expresso maioritariamente no músculo esquelético; e AdipoR2, expresso mais abundantemente no fígado<sup>16</sup>. Tal como a adiponectina, a expressão destes receptores está diminuída em modelos animais de obesidade e insulino-resistência<sup>17</sup>. Em termos imunológicos apresenta um efeito anti-inflamatório por inibição da expressão de TNF- $\alpha$  e activação do factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B); interfere na função macrófagica inibindo a capacidade fagocítica; induz a produção de IL-10 e agonistas dos receptores da IL-1 (citocinas anti-inflamatórias) e, suprime a produção de interferão- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )<sup>15</sup>. Pode, também, reduzir a resposta inflamatória induzida pelo TNF- $\alpha$ <sup>18</sup>. Por outro lado, o TNF- $\alpha$  suprime a transcrição da adiponectina no adipócito, o que pode explicar os níveis baixos encontrados nos indivíduos obesos. A sua expressão é também regulada por outros mediadores pró-inflamatórios, como a IL-6<sup>15</sup>.

A **leptina** é expressa e produzida quase exclusivamente no tecido adiposo branco, mais particularmente nos adipócitos maduros diferenciados<sup>16,18</sup>, sendo o seu efeito biológico principal o controlo do apetite e a homeostasia energética. Parece ser um indicador real do total de massa gorda em indivíduos magros. Os seus níveis séricos estão fortemente associados com o índice de massa corporal (IMC) e com a gravidade da obesidade, sendo proporcionais ao total de massa adiposa<sup>15,16,18</sup>. Tal como a adiponectina, a leptina promove uma maior sensibilidade à insulina através da activação da

AMPK, o que resulta numa redução da lipogénese associada a um aumento da  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos<sup>17</sup>. Parece inibir a secreção de insulina em animais magros e, à medida que o peso corporal aumenta, parece proteger as células  $\beta$  dos ilhéus pancreáticos de efeitos adversos, como a acumulação de lipídeos. A insulina também estimula a biossíntese e a secreção de leptina estabelecendo-se uma ansa de *feedback* negativo<sup>17</sup>. Embora mudanças na dieta e na massa gorda corporal total afetem a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, a regulação da leptina na homeostasia da glicose ocorre independentemente dos seus efeitos na regulação do apetite<sup>17</sup>. Nos monócitos e macrófagos, aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- $\alpha$ , as IL-6 e IL-12 e, por outro lado, o TNF- $\alpha$  e a IL-6 são capazes de estimular a produção de leptina pelos adipócitos<sup>15,17,18</sup>. O facto dos níveis desta adipocina estarem aumentados na obesidade sem um aumento proporcional da sua resposta nos órgãos-alvo, sugere que a obesidade também se associa a “leptino-resistência”<sup>17</sup>.

A **resistina** é produzida no tecido adiposo, músculo, pâncreas e células mononucleadas. A sua expressão genética parece ser maior nas células sanguíneas mononucleadas periféricas do que nos adipócitos, permanecendo a dúvida de qual é o principal responsável pela sua produção sistémica. Tem sido implicada na associação entre obesidade, insulino-resistência e diabetes mellitus tipo 2 em modelos animais<sup>15</sup>. A associação permanece ainda controversa no homem. Nas células sanguíneas mononucleadas periféricas as citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  aumentam a expressão do mRNA da resistina, que por sua vez induz a expressão de TNF- $\alpha$  e de IL-6 no tecido adiposo branco e nas células sanguíneas mononucleadas periféricas<sup>17</sup>.

A **visfatina** é secretada por adipócitos da gordura visceral, e diminui a insulino-resistência<sup>15,17</sup>. Liga-se e activa o IR, não competindo com a insulina. Foi original-

mente identificada como *pre-B cell colony-enhancing factor* (PBEF), e está associada a várias doenças inflamatórias<sup>15</sup>. Como a insulina, a visfatina *in vitro* conduz ao *uptake* de glicose pelos miócitos e adipócitos e inibe a libertação hepática de glicose. Esta hormona induz a produção de TNF- $\alpha$  e IL-8 nas células sanguíneas mononucleadas periféricas. Vários estudos sugerem que pode actuar como um mediador inflamatório envolvido em vários processos patológicos<sup>18</sup>.

A **vaspina** (*visceral adipose-tissue-derived serine protease inhibitor*) tem efeitos semelhantes à adiponectina na sensibilidade à insulina e, pode também ter um efeito anti-inflamatório por suprimir a produção de TNF- $\alpha$ , leptina e resistina<sup>15</sup>.

Os níveis de **RBP4** (*retinol binding protein 4*) estão correlacionados com a insulino-resistência, intolerância à glicose e diabetes mellitus tipo 2 em obesos e em indivíduos com história familiar de obesidade<sup>18</sup>. O facto do tratamento com fenretinide, que aumenta a excreção urinária de RBP4, melhorar a sensibilidade à insulina em ratinhos obesos, bem como a injeção de RBP4 transgénica em ratinhos causar insulino-resistência, sugere que a diminuição de RBP4 poderia ser uma estratégia terapêutica para a insulino-resistência<sup>15</sup>.

A **quemerina** sintetizada no fígado e tecido adiposo branco, é uma adipocina que se correlaciona com o IMC, os níveis de triglicédeos e a pressão arterial. É crucial na diferenciação normal dos adipócitos, modula a expressão de genes envolvidos na homeostasia da glicose e de lipídeos, melhorando o *uptake* de glicose estimulado pela insulina e a fosforilação de IRS-1. Assim, pensa-se que poderá aumentar a sensibilidade à insulina no tecido adiposo<sup>17</sup>.

A **omentina** está presente no estroma das células vasculares do tecido adiposo omental, mas não nos adipócitos maduros. Melhora o *uptake* de glicose estimulado pela insulina e a fosforilação de Akt na gordura visceral e subcutânea, aumentando a sensibilidade à insulina. Os seus níveis correla-

cionam-se inversamente com a obesidade e a insulino-resistência, e positivamente com os níveis de adiponectina e lipoproteínas de alta densidade (HDL)<sup>17</sup>.

## INSULINO-RESISTÊNCIA – UM ESTADO INFLAMATÓRIO

A inflamação crónica sistémica desempenha um papel importante na patogénese da insulino-resistência associada à obesidade. Inicialmente pensou-se que as células da imunidade inata seriam as principais intervenientes neste processo, no entanto sabe-se agora que linfócitos T e outros leucócitos como macrófagos integram também este complexo mecanismo imunologicamente mediado<sup>19</sup>.

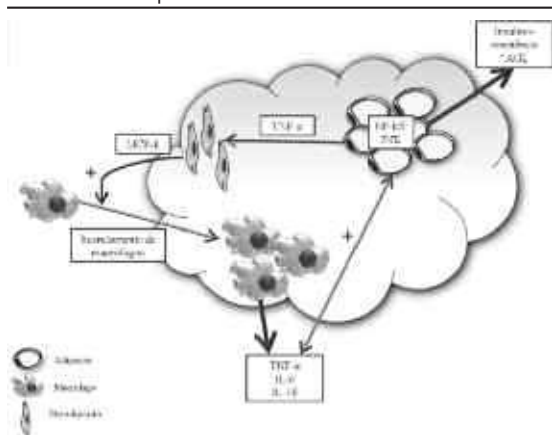
Os macrófagos e os adipócitos contribuem de forma independente para o estado de inflamação local no tecido adiposo, estimulando sinergicamente a actividade inflamatória um do outro<sup>20</sup>: ambos têm actividade fagocítica e produzem factores de transcrição, citocinas (CCL2, IL-6, IL-1 $\beta$ , factor inibidor da migração de macrófagos (MIF) e TNF- $\alpha$ ), e transportadores de ácidos gordos<sup>19</sup>. O TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , e possivelmente outras citocinas e factores segregados pelos macrófagos exercem efeitos parácrinos envolvidos na activação das vias inflamatórias nas células-alvo da insulina (Fig.1)<sup>21</sup>.

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por vários tipos de células,

nomeadamente macrófagos e linfócitos, que desempenha um papel importante na fisiopatologia da insulino-resistência. A sua delecção ou dos seus receptores em ratinhos obesos, resulta em melhoria da sensibilidade à insulina e aumento da captação periférica de glicose<sup>16,22</sup>. Níveis elevados de TNF- $\alpha$ , observados em indivíduos obesos, interferem com a actividade tirosina cínase do IR: o TNF- $\alpha$  aumenta a fosforilação do resíduo de serina do IRS-1, o que inibe a fosforilação do resíduo de tirosina prejudicando o mecanismo de sinalização da insulina<sup>3,8</sup>. Há também evidência que no músculo, o TNF- $\alpha$  está associado à *downregulation* do mRNA do GLUT-4, o que contribui para a insulino-resistência<sup>23</sup>. Embora tenha sido demonstrado que o tecido adiposo visceral está intimamente correlacionado com a insulino-resistência, a expressão do mRNA do TNF- $\alpha$  é semelhante no tecido adiposo subcutâneo e visceral. Isto sugere que o tecido adiposo não está directamente implicado no aumento da circulação dos níveis de TNF- $\alpha$  observados em indivíduos obesos. Provavelmente, há outros mecanismos associados a um efeito sistémico da leptina ou de outras adipocinas que podem induzir a secreção de TNF- $\alpha$  por outros tipos de células como, por exemplo, os macrófagos<sup>16</sup>.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por fibroblastos, células endoteliais e macrófagos em diferentes tecidos, nomeadamente no tecido adiposo. Um dos seus principais efeitos é induzir a produção da Proteína C Reactiva, um indicador sensível de inflamação e que tem elevada importância clínica na avaliação do risco cardiovascular<sup>16</sup>. Por outro lado, níveis elevados de IL-6 podem, igualmente reduzir a sensibilidade à insulina por inibição do GLUT-4<sup>23</sup>. Foi recentemente proposto que a IL-6 desempenha um papel central na inter-relação entre a obesidade, a inflamação e a doença coronária. Assim, para além de agravar o risco cardiovascular, níveis cronicamente aumentados de IL-6 contribuem para a manutenção do estado de insulino-resistência<sup>16</sup>.

FIGURA 1: Estado pró-inflamatório na insulino-resistência.





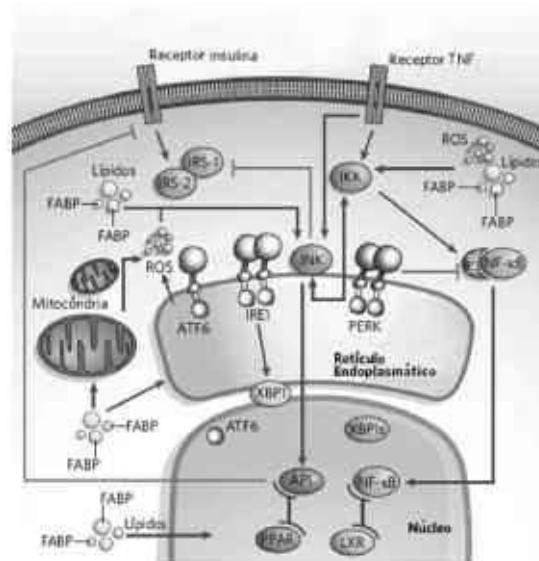
A IL-1 $\beta$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos e células epiteliais. Concentrações elevadas de glicose ou AGL aumentam a expressão de IL-1 $\beta$ , por activação do receptor da IL-1<sup>24</sup>: as células  $\beta$  do pâncreas são extremamente sensíveis às mudanças na concentração de IL-1 $\beta$  local, devido ao seu elevado número de receptores da IL-1<sup>25</sup>. A diabetes *mellitus* tipo 2 é caracterizada por apoptose progressiva das células  $\beta$ , ocorrendo também, em alguns casos, uma mobilização de células T reactivas para antígenos das células  $\beta$ , que resulta numa destruição auto-imune destas células. O ciclo vicioso de citocinas pró-inflamatórias, em particular a IL-1 $\beta$ , parece ser um importante efector patogénico responsável pela indução da apoptose das células  $\beta$ , em ambos os tipos de diabetes<sup>23</sup>. Por outro lado, baixas concentrações de IL-1 $\beta$  promovem a função e sobrevivência destas células<sup>26</sup>.

## VIAS DE SINALIZAÇÃO INFLAMATÓRIA NA INSULINO-RESISTÊNCIA

Embora os mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia da insulino-resistência ainda não sejam claramente compreendidos, estudos sugerem que os efeitos dos factores anteriormente descritos podem ser mediados por vias de sinalização intracelulares específicas, nomeadamente a via do inibidor  $\kappa\beta$  (I  $\kappa\beta$ )/Factor Nuclear  $\kappa\beta$  (NF  $\kappa\beta$ ) e da cínase NH2-terminal c-Jun (JNK) (Fig.2). Em indivíduos obesos está aumentada a actividade da via do I  $\kappa\beta$ /NF  $\kappa\beta$  e da JNK, não só como resposta às adipocinas mas também por aumento da concentração dos AGL e do stress oxidativo, sendo estas vias as principais responsáveis pela manutenção do estado de insulino-resistência<sup>18</sup>.

Em condições normais o NF  $\kappa\beta$  está associado ao I  $\kappa\beta$  no citoplasma. Aquando da activação de factores inflamatórios, a cínase do I  $\kappa\beta$  fosforila o I  $\kappa\beta$ , degradando-o<sup>27</sup>.

FIGURA 2: Vias moleculares em resposta ao stress e à inflamação associadas à acção da insulina



Os IRS-1 e IRS-2 são moléculas de transdução de sinal cruciais na acção da insulina. A activação do JNK por vias de sinalização de citocinas, produtos lipídicos, ROS ou através do IRE1 durante o stress no RE promove a fosforilação do resíduo de serina dos IRS-1 e 2, e consequentemente inibe a sinalização da insulina. Outros sinais envolvendo por exemplo a PERK, também activam o IKK e inibem a acção da insulina através de fenómenos de transcrição mediados pelo NF- $\kappa$ B. O JNK também regula a transcrição através do AP-1. Os fenómenos de transcrição activados por lipídios são mediados por receptores hormonais nucleares como PPAR e LXR. A actividade biológica dos lipídios é regulada por FABPs que funcionam como chaperonas. As mitocôndrias e o RE podem contribuir para a produção de ROS. A ATF6 e a XBP1 são reguladores importantes da função do RE e das suas respostas adaptativas<sup>11</sup>.

Na sequência da activação do NF  $\kappa$ B pela cínase I $\kappa$ B (IKK), este desloca-se para o núcleo aumentando a transcrição de genes que promovem o aumento da expressão de marcadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e PKC), o recrutamento de monócitos e a sua diferenciação em macrófagos<sup>22,28</sup>. O aumento marcado da actividade da JNK no tecido adiposo e hepático, também apresenta um importante papel na inter-relação entre a obesidade e a insulino-resistência<sup>29</sup>. Intervenções para bloquear a actividade da JNK em modelos animais de obesidade e diabetes melhoraram a homeostasia da glicose sistémica, a sensibilidade à insulina e a aterosclerose, sugerindo que a inibição da JNK pode ser uma terapêutica promissora para a diabetes<sup>12</sup>. Metabolitos tóxicos intracelulares resultantes do metabolismo dos AGL (acil-Coa, diacilglicerol e ceramidas) e do triacilglicerol promovem insulino-resis-

tência por diminuição da activação da via de sinalização da insulina e de múltiplas etapas do metabolismo da glicose<sup>30</sup>. Os AGL circulantes também provocam inflamação e insulino-resistência por activação directa de receptores de membrana, tais como os receptores *toll-like 4*. Em indivíduos obesos e com diabetes *mellitus* tipo 2 há *upregulation* destes receptores relacionados com a activação da via I  $\kappa\beta$ /NF  $\kappa\beta$ <sup>31</sup>. Para além disso, os AGL estimulam a formação de colagénio que integra a placa aterosclerótica<sup>27</sup>.

## INSULINO-RESISTÊNCIA, SÍNDROME METABÓLICA E DCV

A insulino-resistência está associada a um conjunto de alterações metabólicas e cardiovasculares (dislipidemia, hipertensão arterial, obesidade, entre outras), componentes da síndrome metabólica que constituem cada um deles um factor de risco independente para DCV. Diversos estudos prospectivos demonstraram uma associação entre a insulino-resistência e uma rápida progressão da DCV em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, bem como em indivíduos não diabéticos<sup>27</sup>.

A insulina é um potente factor de crescimento<sup>32</sup> cujos efeitos são mediados pela via da cínase da proteína activadora do mitogénio (MAP)<sup>33</sup>. Em indivíduos diabéticos e obesos, a sinalização da insulina está diminuída por inibição da fosforilação do resíduo de tirosina do IRS-1, com consequente diminuição/aumento da activação da cínase do PI3/cínase da MAP, respectivamente. O aumento da expressão da cínase da MAP activa as vias inflamatórias do I  $\kappa\beta$ /NF  $\kappa\beta$  e da JNK<sup>28</sup>. Provoca também proliferação das células do músculo liso vascular (VSMCs), aumento da formação de colagénio e produção excessiva de factores de crescimento/citocinas inflamatórias, que contribuem para uma rápida progressão da aterosclerose<sup>27</sup>.

O óxido nítrico (NO) é um potente vasodilatador e agente anti-aterogénico. A insulina desempenha um papel importante na

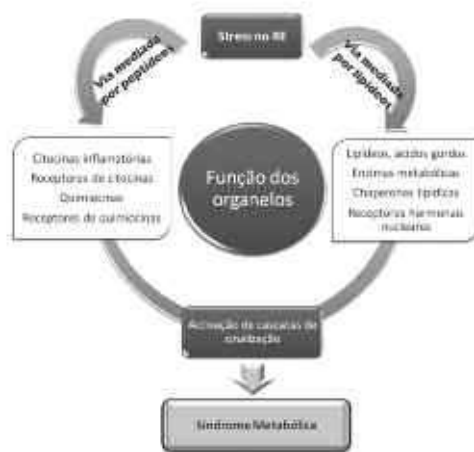
activação da síntese do NO, por activação da via da cínase do PI3. Assim, em indivíduos com insulino-resistência a produção de NO está diminuída, resultando em disfunção endotelial e activação de múltiplas vias envolvidas na aterogénese<sup>27</sup>. Estudos realizados em VSMCs demonstraram que quando a via da cínase do PI3 é inibida, há diminuição da produção de NO com consequente aumento da susceptibilidade destas células aos efeitos dos factores de crescimento entre os quais factor de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crescimento epidérmico (EGF) e angiotensina II. A sensibilização destas células para a angiotensina II assume particular importância, uma vez que a hiperinsulinemia duplica a capacidade da angiotensina II activar a via do I  $\kappa\beta$ /NF  $\kappa\beta$  e provoca fosforilação do resíduo de serina do IRS-1<sup>27</sup>. Verifica-se que as alterações na via de sinalização da insulina promovem não apenas a diminuição da utilização de glicose pelas células, mas também hipertensão arterial e aterosclerose<sup>32</sup>, contribuindo para a elevada incidência de DCV em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2<sup>27</sup>.

## IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Devido à relação próxima verificada entre a insulino-resistência e a hiperinsulinemia, a utilização de fármacos que aumentem ou melhorem a acção intracelular da insulina e agentes que reduzam a hiperglicemia<sup>34</sup> constituem uma importante arma terapêutica. As potenciais terapêuticas estão associadas a vias mediadas por peptídeos e lipídeos (Fig.3).

Quanto às vias mediadas por peptídeos, os alvos mais óbvios são as citocinas, as quimiocinas e os seus respectivos receptores<sup>12</sup>. O TNF- $\alpha$  pode induzir insulino-resistência, contudo os estudos que têm como objectivo avaliar se o bloqueio do TNF- $\alpha$  com mAbs (anticorpos monoclonais) melhora a

FIGURA 3: Alvos terapêuticos: vias mediadas por lipídeos e por peptídeos e “organelle therapy”.



sensibilidade à insulina têm sido inconclusivos até ao momento<sup>28</sup>. Outra abordagem possível seria actuar a nível mais central, não na produção de moléculas singulares, mas sim numa cadeia de respostas, cujos melhores exemplos são as vias JNK e IKK. Os salicilatos não acetilados, tais como salicilato de sódio, salsalato e trilisato, inibem o NF- $\kappa$ B, o que se presume estar directamente ligado com a inibição de IKK $\beta$ <sup>28</sup>. Altas doses destes salicilatos podem melhorar o metabolismo da glicose tanto em ratinhos obesos como em humanos diabéticos<sup>35</sup>. Por outro lado, a segmentação da JNK usando um peptídeo inibidor (pequenas moléculas sintéticas inibidoras ou “*RNA interference (RNA-i)-based technologies*”) tem demonstrado resultados tais como o aumento da acção da insulina em vários modelos animais<sup>36</sup>. O desenvolvimento destas pequenas moléculas que possam manter a eficácia quando administradas por via oral tem sido um desafio que continua a constituir uma enorme barreira ao potencial terapêutico da segmentação da JNK em humanos.

Entre as vias mediadas por lipídeos, o principal exemplo de sucesso terapêutico são as tiazolidinedionas (TZDs), que aumentam a sensibilidade à insulina e reduzem a hiperglicemia em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2. O seu principal mecanismo de acção decorre da ligação e activação do receptor gama activado de proliferação dos peroxisso-

mas (PPAR $\gamma$ ) que induz a expressão de produtos de genes com funções na diferenciação adipocitária<sup>28</sup>. Este facto promove no adipócito a lipogénese, aumenta a glicogénese e a utilização periférica de glicose, podendo ainda reduzir a produção hepática de glicose<sup>34</sup>. Para além dos adipócitos, macrófagos e outras células do sistema imune, hepatócitos, células endoteliais, e VSMCs também expressam PPAR $\gamma$ . Ao nível da acção anti-inflamatória e do risco cardiovascular, as TZDs inibem a libertação de adipocinas pró-inflamatórias, pró-trombóticas e aterogénicas do tecido adiposo e promovem a redistribuição da gordura visceral para depósitos subcutâneos. A análise de todos os estudos duplamente cegos com placebo e pioglitazona realizados nos Estados Unidos da América demonstraram uma redução significativa dos eventos cardiovasculares, bem como da espessura das camadas íntima e média das artérias carótidas e do volume da placa aterosclerótica coronária. Os benefícios clínicos das TZDs podem depender em parte dos efeitos anti-inflamatórios que funcionam em conjunto com os mecanismos clássicos de regulação da glicose e dos lipídeos para melhorar a sensibilidade à insulina, promover a remodelação plaquetária e, potencialmente, reduzir eventos cardiovasculares<sup>28</sup>.

Uma verdadeira mudança de paradigma seria uma abordagem “*organelle therapy*”. Como os defeitos mitocondriais e as disfunções do retículo endoplasmático (RE) são relevantes na activação de várias vias inflamatórias importantes, a correcção química das suas deficiências funcionais poderia resultar em novas formas de tratamento para interromper o ciclo vicioso entre as cascatas metabólicas e inflamatórias, recuperar a acção da insulina e/ou corrigir as disfunções metabólicas<sup>12</sup>.

Assim, vários estudos preliminares já foram realizados mas, provavelmente, a criação de uma “nova homeostasia” requiera a modificação de mais do que um alvo, havendo ainda um longo caminho a percorrer nesta área.



## CONCLUSÕES

A insulino-resistência é um estado patológico comum em que várias citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$  e IL-6), a via IKK $\beta$  de activação do NF- $\kappa$ B e a via de sinalização da JNK estão envolvidas. Existe uma relação estreita entre o sistema imunológico, a insulino-resistência e a obesidade, um estado de inflamação crónica de baixo grau. A libertação de adipocinas pelo tecido adiposo evidencia a sua importância como órgão endócrino na patologia da insulino-resistência. A relação da insulino-resistência com a síndrome metabólica é evidente não apenas em termos patológicos, mas pelo sucesso terapêutico de fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina na diminuição de eventos cardiovasculares. O estudo cada vez mais aprofundado das vias de sinalização da insulina e da actividade metabólica do tecido adiposo poderá contribuir para aumentar o sucesso a nível terapêutico desta síndrome.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Martin A, Raynaud E, Mercier J. Insulin resistance and associated metabolic abnormalities in muscle: effects of exercise. *Obes Rev.* 2001; 2(1):47-59.
2. Ryan AS. Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med.* 2000; 30(5):327-46.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37:1595-1607.
4. Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, Gordon D, Krauss R, Savage P, Smith S, Spertus J, Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation.* 2005; 112:2735-2752.
5. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001; 409(6818):307-12.
6. York D, Bouchard C. How obesity develops: insights from the new biology. *Endocrine.* 2000; 13(2):143-54.
7. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med.* 1998; 49:235-61.
8. Zierath JR. Invited review: Exercise training-induced changes in insulin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 2002; 93(2):773-81.
9. Krook A, Wallberg-Henriksson H, Zierath JR. Sending the signal: molecular mechanisms regulating glucose uptake. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(7):1212-7.
10. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(5):911-9.
11. Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port.* 2006; 19:251-56.
12. Hotamisligil G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; 444:860-67.
13. Kahn S, Hull R, Utzschneider K. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature.* 2006; 444(7121):840-46.
14. Burén J, Eriksson JW. Is insulin resistance caused by defects in insulin's target cells or by a stressed mind? *Diabetes Metab Res Rev.* 2005; 21(6):487-94.
15. Tilg H, Moschen AR. Adipocytocines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(10):772-83.
16. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ,

- Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17(1):4-12.
17. Broedl U, Lehrke M, Parhofer K, Rabe K. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med.* 2008; 14:741-751.
18. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab.* 2008; 34(1):2-11.
19. Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. Obesity, pregnancy, inflammation and vascular function. *Reproduction.* 2010; 1-38 [Epub ahead of print].
20. Ramalho R, Guimarães C. Papel do tecido adiposo e dos macrófagos no estado de inflamação crónica associada à obesidade. *Acta Med Port.* 2008; 21:489-96.
21. Glass CK, Olefsky JM. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annu Rev Physiol.* 2010; 72:219-46.
22. King GL. The Role of Inflammatory Cytokines in Diabetes and Its Complications. *J Periodontol.* 2008; 79(8 Suppl):1527-34.
23. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory Process in Type 2 Diabetes The Role of Cytokines. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1084:89-117.
24. Donath MY, Böni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehses JA. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology.* 2009; 24:325-331.
25. Boni-Schnetzler M, Boller S, Debray S, Bouzakri K, Meier DT, Prazak R, Kerr-Conte J, Pattou F, Ehses JA, Schuit FC, Donath MY. Free fatty acids induce a proinflammatory response in islets via the abundantly expressed interleukin-1 receptor I. *Endocrinology.* 2009; 150(12):5218-29.
26. Maedler K, Schumann DM, Sauter N, Ellingsgaard H, Bosco D, Baertschiger R, Iwakura Y, Oberholzer J, Wollheim CB, Gauthier BR, Donath MY. Low concentration of interleukin-1beta induces fllice-inhibitory protein-mediated beta-cell proliferation in human pancreatic islets. *Diabetes.* 2006; 55(10):2713-22.
27. DeFronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. *Diabetologia.* 2010; 53:1270-1287.
28. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006; 116:1793-1801.
29. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, Karin M, Hotamisligil GS. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002; 420(6913):333-6.
30. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R, DeFronzo RA, Cusi K. Dose response effect of elevated plasma FFA on insulin signaling. *Diabetes.* 2005; 54:1640-1648.
31. Reyna SM, Ghosh S, Tantiwong P, Meka CS, Eagan P, Jenkinson CP, Cersosimo E, DeFronzo RA, Coletta DK, Sriwijitkamol A, Musi N. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulinresistant subjects. *Diabetes.* 2008; 57:2595-2602.
32. Coletta D, Balas B, Chavez AO, Baig M, Folli F, Tripathy D, Mandarino LJ, Cornell JE, DeFronzo RA, Jenkinson CP. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endo Metab.* 2008; 294:E910-E917.
33. Wang L, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. *Diabetes.* 2004; 53:2735-2740.
34. Kobayashi M. Effects of current therapeutic interventions on insulin resistance. *Diabetes Obes Metab.* 1999; 1(8 Suppl):S32-S40.
35. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, Shoelson SE. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk $\beta$ . *Science.* 2001; 293:1673-77.
36. Kaneto H, Kaneto H, Nakatani Y, Miyatsuka T, Kawamori D, Matsuoka TA, Matsuhisa M, Kajimoto Y, Ichijo H, Yamasaki Y, Hori M. Possible novel therapy for diabetes with cell-permeable JNK inhibitory peptide. *Nat Med.* 2004; 10:1128-32.