

Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade



Involvement of the subclinical inflammation and oxidative stress in the obesity-associated insulin resistance

Claudio Teodoro de Souza ¹

¹Laboratório de Nutrição e Exercício Físico Aplicados à Síndrome Metabólica - NEFASM. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG.

✉ **Claudio de Souza**
Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora
Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Dom Bosco
CEP: 36038-330
Juiz de Fora - MG
🌐 claudio.teodoro@ufjf.edu.br

RESUMO

A epidemia global da obesidade é um dos mais importantes problemas de saúde pública. Excessiva adiposidade é um crucial fator de risco no surgimento de várias doenças metabólicas, incluindo hipertensão, diabetes mellitus do tipo 2 e doença do fígado gorduroso não alcoólico. Essas condições patológicas estão estritamente associadas com a resistência à insulina. Baseado nos esforços das últimas décadas, ocorreu marcante desenvolvimento na investigação sobre resistência à insulina induzida pela obesidade, especialmente em termos do mecanismo envolvido neste processo. Dentre esses, a inflamação subclínica ou crônica de baixo grau é o mais aceito atualmente. Este estado inflamatório é caracterizado por altos níveis circulantes de citocinas inflamatórias, incluindo TNF α e IL β , e aumentado infiltração de macrófagos em tecidos periféricos. No entanto, tem ocorrido grande interesse no papel que o estresse oxidativo desempenha na indução da resistência à insulina. Sob ativação, muitas células imunes geram radicais livres e, da mesma maneira, a síntese de espécies reativas de oxigênio promovem um status inflamatório. Estudos têm mostrado níveis elevados de espécies reativas e estresse oxidativo em indivíduos e animais obesos e/ou resistentes a insulina; isso parece estar associado a redução da função e da atividade e biogênese mitocondrial causada pelo aumento de lipídeos circulantes e maior deposição de gordura ectópica. Essa revisão discorre sobre o mecanismo fisiopatológico de como a inflamação subclínica induz resistência à insulina na obesidade. Ainda, descreve o papel que o estresse oxidativo desempenha neste processo, bem como a produção de radicais livres na obesidade.

Palavras-chave: obesidade, resistência à insulina, inflamação subclínica, estresse oxidativo

ABSTRACT

The global epidemic of obesity is a major public health problem. Excess adiposity is a major risk factor in the progress of various metabolic disorders including dyslipidemia, hypertension, type 2 diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. These pathological states are strongly associated with insulin resistance. On the basis of efforts over the last decades, there have been remarkable developments in the investigation of obesity-induced insulin resistance, especially in terms of the mechanisms involved in this process. Among these, low-grade chronic inflammation is the most accepted actually. This inflammation state is characterized by high circulating levels of inflammatory cytokines, including TNF α and IL β , and increased macrophage infiltration in peripheral tissues. However, there has been a profound interest in the role that oxidative stress plays to induce insulin resistance. Upon activation, many immune cells generate free radicals, and in the same way, the synthesis of reactive oxygen species promotes an inflammatory status. Studies have shown high levels of reactive species and oxidative stress in obese and / or insulin resistant people and animals; it appears to be associated with reduced function and mitochondrial activity and biogenesis caused by increased circulating lipids and increased deposition of ectopic fat. This review discourse on the pathophysiological mechanism of how the subclinical inflammation induce obesity-associated insulin resistance. Also discuss the role that oxidative stress plays to induce insulin resistance, as well as the relation of the free radicals and cytokines in the obesity.

Keywords: obesity, insulin resistance, subclinical inflammation, oxidative stress

Submetido: 06/02/2019
Aceito: 20/02/2019



INTRODUÇÃO

A obesidade atinge proporções epidêmicas em grande parte do mundo e é um dos principais problemas de saúde pública mundial. O aumento da gordura corporal é acompanhado de profundas alterações nas funções fisiológicas podendo levar a efeitos adversos a saúde, tais como diabetes mellitus do tipo 2, doenças cardiovasculares, dislipidemias, doença renal crônica, certos cânceres, entre outros problemas de saúde (TATEYA et al., 2013). Esses estados patológicos estão estritamente associados com o quadro de resistência à insulina e hiperinsulinemia. A resistência à insulina, descrita como o principal elo entre a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (DM2), é uma condição na qual os tecidos periféricos alvo, tais como o músculo esquelético, fígado e tecido adiposo, têm uma resposta subnormal aos níveis de insulina circulante, resultando em menor efeito fisiológico desse hormônio, destacando menor captação da glicose. Esforços científicos nas últimas décadas trouxeram grande avanço na compreensão dos mecanismos envolvidos na instalação da resistência insulínica associada a obesidade, especialmente a secreção e ação exacerbadas de mediadores inflamatórios (TATEYA et al., 2013).

A primeira evidência para o link fisiopatológico entre obesidade, inflamação e resistência à insulina foi demonstrado a mais de um século quando foi observado que a droga anti-inflamatória salicilato, o principal metabolito da aspirina, tinha benefícios sobre o controle da glicemia em pacientes diabéticos (WILLIAMSON, 1901). Isto foi revisto em 1993 quando Hotamisligil et al demonstraram que o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) é secretada em quantidade elevadas em tecido adiposo de roedores obesos e é um potente regulador negativo da sinalização da insulina (HOTAMISLIGIL et al., 1993). Dez anos mais tarde, dois grupos independentes demonstraram que a obesidade está associada com o acúmulo de macrófagos no tecido adiposo, e que estes são a principal fonte de mediadores inflamatórios (WEISBERG et al., 2003; XU et al., 2003). Durante a obesidade esta população de células imunes difere, não somente em número, mas também em fenótipo inflamatório e localização tecidual.

Conforme descrito acima, a inflamação subclínica é o mecanismo mais aceito para explicar a resistência insulínica associada a obesidade. No entanto, o estresse oxidativo tem emergido e ganhado força como indutor de resistência à insulina. Sob ativação, muitas células imunes geram radicais livres e, de maneira vice-versa, a síntese de espécies reativas de oxigênio promovem um status inflamatório. O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de ERO e capacidade do sistema de defesa. A relação entre obesidade e ERO tem sido estabelecido na literatura, com a presença de estresse oxidativo sistêmico e tecido específico e em tecidos como adiposo, músculo, e pâncreas de pacientes obesos (FURUKAWA et al. 2004). Foi demonstrado

que, longa exposição ao estresse oxidativo leva a danos oxidativos, que podem culminar em disfunção mitocondrial que ultimamente resulta em ciclo vicioso causando acúmulo de lipídeos e resistência à insulina (BOURNAT; BROWN, 2010). Estudos têm indicado níveis elevados de espécies reativas e estresse oxidativo em indivíduos e animais obesos e/ou resistentes a insulina, isso parece estar associado a redução da função e da atividade e biogênese mitocondrial causada pelo aumento de lipídeos circulantes e maior deposição de gordura ectópica (FURUKAWA et al., 2004; HOUSTIS et al., 2006; KIM et al., 2008; EGNATCHIK et al., 2014; LARK et al., 2015; DI MEO et al., 2017). Essa presente revisão discorre sobre o mecanismo fisiopatológico de como a inflamação subclínica induz resistência à insulina na obesidade. Ainda, descreve o papel que o estresse oxidativo desempenha neste processo, bem como a produção de radicais livres na obesidade.

REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

A base de dados utilizada para acesso aos artigos científicos originais, revisão bibliográfica ou sistemática foi o PUBMED. Não houve restrição de língua e/ou datas na pesquisa dos artigos publicados. As palavras-chaves usadas (em inglês) foram: obesity, insulin resistance, subclinical inflammation, oxidative stress. Uma tese de doutorado foi consultada (repositório Unesc).

Sinalização Molecular da Insulina

Para melhor entendimento da resistência à insulina é necessário compreender como ocorre a transdução do sinal insulínico. A insulina é um potente hormônio anabólico peptídico composto por duas cadeias de aminoácidos, ligadas pelo peptídeo C, produzida e secretada pelas células betas pancreáticas em resposta ao aumento da concentração de glicose e aminoácidos na corrente sanguínea. A insulina mantém os níveis de glicose no sangue normais, facilitando a sua captação pelas células, regula carboidratos, lipídeos e o metabolismo de proteínas, promove a divisão celular e o crescimento através de efeitos mitogênicos, entre outros (WILCOX, 2005).

As etapas que ocorrem após a ligação da insulina ao seu receptor de membrana são complexas e finamente reguladas. A insulina utiliza fosforilação e interações proteína/proteína como ferramentas fundamentais para transmitir seu sinal. A ação da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade quinase intrínseca, composta por duas subunidades alfa e duas subunidades beta ligadas através de ponte dissulfeto, denominado receptor de insulina (IR) (SALTIEL; KAHN, 2001). A ligação da insulina à subunidade alfa permite que a subunidade beta adquira atividade quinase, levando à alteração conformacional e à autofosforilação do receptor

nas subunidades beta em alguns resíduos de tirosina (1158, 1162, 1163), o que aumenta ainda mais sua atividade quinase (SALTIEL; KAHN, 2001). A ativação do IR resulta em fosforilação de moléculas *downstream* destacando os substratos do receptor da insulina (IRS) (SALTIEL; KAHN, 2001) (Figura 1). A fosforilação em tirosina das proteínas IRS cria sítios de reconhecimento para moléculas contendo domínios com homologia a Src2 (SH2) (HOTAMISLIGIL et al., 1996) (Figura 1). A fosforilação das proteínas IRSs cria sítios de ligação para outras proteínas como a fosfatidilinositol 3 quinase (PI3k), promovendo sua ativação. Esta proteína é um dímero composto de uma subunidade catalítica (p110) e uma subunidade regulatória (p85). A fosforilação dos sítios de tirosina das proteínas IRS liga-se ao domínio proteico com homologia Src 2 (SH2) da subunidade p85 da PI3k, estimulando, assim, o sítio catalítico (p110) (BACKER et al., 1992). Então, a enzima PI3k catalisa a fosforilação do fosfatidilinositol 3,4 difosfato (PIP2) em fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato (PIP3). O PIP3 regula a (proteína quinase dependente de 3-fosfoinositídeos) (PDK1) (Figura 1). A enzima PDK1 é uma proteína serina/treonina quinase que fosforila e

ativa outra serina/treonina quinase conhecida como Akt ou proteína quinase B (ALESSI; COHEN, 1998) (Figura 1). A Akt é parcialmente ativada por fosforilação de treonina 308 pela PDK1. A ativação completa requer fosforilação do resíduo serina 473, o qual pode ser catalisado por múltiplas proteínas, incluindo a PDK2 (CANTLEY, 2002). As proteínas Akt exerce efeitos fisiológicos finais da ação da insulina, destacando fosforilação do substrato da Akt de peso molecular 160 kDa (Akt Substrate - AS160). A proteína AS160 é uma proteína ativadora de GTPase (GAP). No estado basal encontra-se ligada as vesículas GLUT4 e se dissocia dessa após estímulo com insulina (LARANCE et al., 2005) (Figura 1). A dissociação da proteína AS160 das vesículas que contêm os transportadores GLUT4 permite a translocação e exocitose destas vesículas na membrana, aumento da expressão de GLUT4 e conseqüentemente, o aumento da captação de glicose.

A modificação na ativação de qualquer proteína envolvida na sinalização desse hormônio (como ação das moléculas serinas quinases do sinal intracelular das citocinas - debatido abaixo) pode resultar em resistência à insulina.

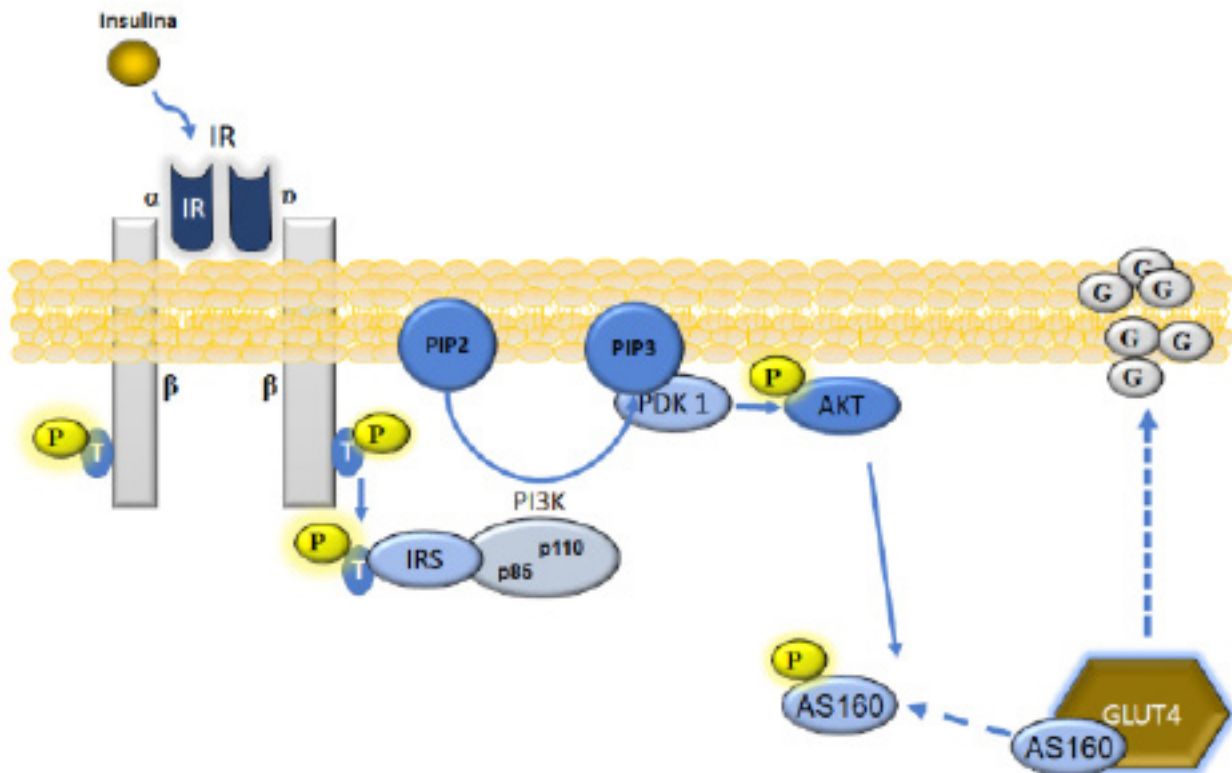


Figura 1: Via de sinalização da insulina e captação de glicose. A insulina, ao se ligar ao seu receptor de membrana (IR), promove a autofosforilação (P - fosfato) da subunidade beta (β) em tirosina (T). A seguir o IR fosforila seus substratos IRS, também em tirosina (PT - fosfotirosina). A fosforilação em tirosina do IRS cria sítios de ligação com a molécula PI3k. A PI3k catalisa a fosforilação do PIP2 em PIP3, atraindo para a membrana moléculas como a PDK1 e a Akt, que se ligam ao PIP3. A PDK1, mas não só, ativa a proteína serina/treonina quinase Akt. Na sequência a Akt fosforila a AS160 e assim inibi a associação dessa proteína com as vesículas contendo GLUT4. Então vesículas contendo GLUT4 ficam livres para a translocação e exocitose e conseqüentemente captação de glicose. Fonte: Adaptado de Pieri (2017).

Inflamação e Resistência à Insulina

Em nível subclínico, a expressão de proteínas inflamatórias interfere em pontos específicos da transdução de vias de sinalização da insulina. Esse hormônio é responsável pelo controle de inúmeras funções em todo o organismo, assim, a resistência à insulina é tida como passo inicial para a gênese de doenças metabólicas. Estudos têm apontado a conexão entre vias pró-inflamatórias e vias que regulam o metabolismo, especificamente, vias ativadas em resposta à insulina (PATEL et al., 2013). Em adição, a inflamação é uma característica comum que tem sido implicada na fisiopatologia de vários distúrbios associados à obesidade (BRESTOFF; ARTIS, 2015). Inúmeras citocinas secretadas pelo tecido adiposo em indivíduos obesos, tal como o TNF α , são capazes de modular a ação periférica da insulina (WENSVEEN et al., 2015). O TNF α inibe a sinalização do receptor de insulina impedindo a propagação do seu sinal (YAMASAKI et al., 2018), além de aumentar a lipólise nos adipócitos, com consequente liberação de ácidos graxos circulantes (NAKAMURA et al., 2014). Níveis elevados de ácidos graxos circulantes podem desencadear resistência à insulina em diversos tecidos, como fígado e músculo (ZHANG et al., 2011).

Outra bem conhecida citocina pró-inflamatória com níveis exacerbado em pessoas obesas é a interleucina-1 β . Estudos mostraram que o excesso de gordura corporal é um forte indutor de citocinas pró-inflamatórias (MANNING et al., 2008; CALDER et al., 2011; DROR et al., 2017). Collins et al. (2018) observaram significativa relação entre maior porcentagem de gordura corporal e aumento nos níveis séricos de IL-1 β em animais obesos induzidos por dieta rica em gorduras e açúcares. Recentemente, Dror et al. (2017) observaram que animais obesos induzidos por dieta rica em gordura expressaram maiores níveis de IL-1 β em macrófagos, o que contribui para a resistência à insulina e aumento do perfil inflamatório. Em contrapartida, estudos demonstraram que a redução de peso corporal e de gordura visceral, especificamente, podem aumentar os níveis de adipocinas anti-inflamatórias, como adiponectina e IL-10, e reduzir os níveis de adipocinas pró-inflamatórias, como TNF α e IL-1 β (ARSLAN et al., 2010; GAELIC et al., 2010; DROR et al., 2017).

Tem sido demonstrado como as citocinas pró-inflamatórias como TNF α e IL-1 β interferem com a sinalização intracelular da insulina, levando a instalação da resistência à insulina (HOTAMISLIGIL, 2006). Um dos principais substratos intermediários da via de sinalização do TNF é a serina quinase c-jun N-terminal quinase (JNK) (TUNCMAN et al., 2006). Uma vez ativada, a JNK tem a função primária de induzir a associação dos produtos dos genes de resposta imediata c-Jun e c-Fos, levando à formação do fator de transcrição

dimérico AP-1, que está implicada na regulação de diversos processos celulares, tais como, proliferação, diferenciação, crescimento e apoptose (VESELY et al., 2009). Entretanto, a atividade serina quinase da JNK pode agir sobre outros substratos, inclusive os substratos do receptor de insulina: substrato 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2) (HIROSUMI et al., 2002). Uma vez fosforilados em serina pela JNK, a possibilidade de serem fosforilados em tirosina pelo receptor de insulina fica comprometida, o que contribui para redução na transdução do sinal insulínico (figura 2).

Outra via pró-inflamatória que pode levar à fosforilação em serina de substratos do receptor de insulina é a via IKK/I κ B/NF κ B (SHOELSON et al., 2003). Esta via pode ser ativada pelo TNF α , mas também por outras citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β (DENG et al., 2000). Estudo demonstrou que a inibição da via IKK/ I κ B/NF κ B com uso do anti-inflamatório ácido acetil salicílico (AAS) reverte a resistência à insulina (YUAN et al., 2001) A ativação da quinase indutora do kappa B (IKK) promove a dissociação do complexo I κ B/NF κ B (quinase inibidora do fator kappa/fator nuclear kappa B), mas também pode induzir a fosforilação em serina dos IRSs o que compromete via de sinalização da insulina através desta cascata (figura 2). Um dos mecanismos pelos quais o TNF α induz a resistência à insulina é através da fosforilação em serina 307 do substrato do receptor de insulina (AGUIRE et al., 2000).

Um dos maiores fatores que contribuem para a prevalência da obesidade e aumento da inflamação, é a escolha da dieta, destacando-se aqueles induzidos por alguns ácidos graxos. Krishnan; Cooper, demonstraram em 2014 que o tipo de gordura da dieta pode influenciar, uma vez que manifestações mais pronunciadas de obesidade, inflamação e resistência à insulina são observadas quando a fonte de gordura contém quantidades substanciais de gordura saturada. Lancaster et al. (2018) demonstraram que o excesso do ácido graxo saturado palmitato leva ao aumento da fosforilação de JNK e da liberação de TNF α . O palmitato ativa moléculas da via inflamatória e o excesso de ácidos graxos saturados de cadeia longa, ativam, indiretamente, os receptores semelhantes ao Toll 4 (TLR4) (figura 2), os quais desempenham uma conexão importante entre o sistema imune inato e o sistema metabólico, regulando a inflamação induzida pela obesidade (LANCASTER et al., 2018). Além disso, tem sido relatado o papel inflamatório desempenhado pela microbiota intestinal, que, consequentemente, leva a inflamação sistêmica (SONNENBURG; BACKHED, 2016). Foi demonstrado que a obesidade e dietas ricas em gordura saturada alteram a composição da microbiota do intestino, aumentando a absorção intestinal de produtos microbianos derivados do intestino que levam a um aumento da concentração de lipopolissacarídeos (LPS) circulantes, um processo

denominado endotoxemia metabólica (SONNENBURG; BACKHED, 2016), entretanto, esse assunto não será aprofundado na presente revisão. Este processo, pode iniciar a inflamação do tecido adiposo e a ativação de macrófagos de maneira dependente da sinalização via TLR4 (CAESAR et al., 2015). Uma vez recrutados para

o tecido adiposo, os macrófagos, como resultado de uma reprogramação metabólica, tornam-se altamente sensíveis aos efeitos inflamatórios dos ácidos graxos saturados de cadeia longa, cujas concentrações estão elevadas no tecido adiposo obeso (LANCASTER et al., 2018).

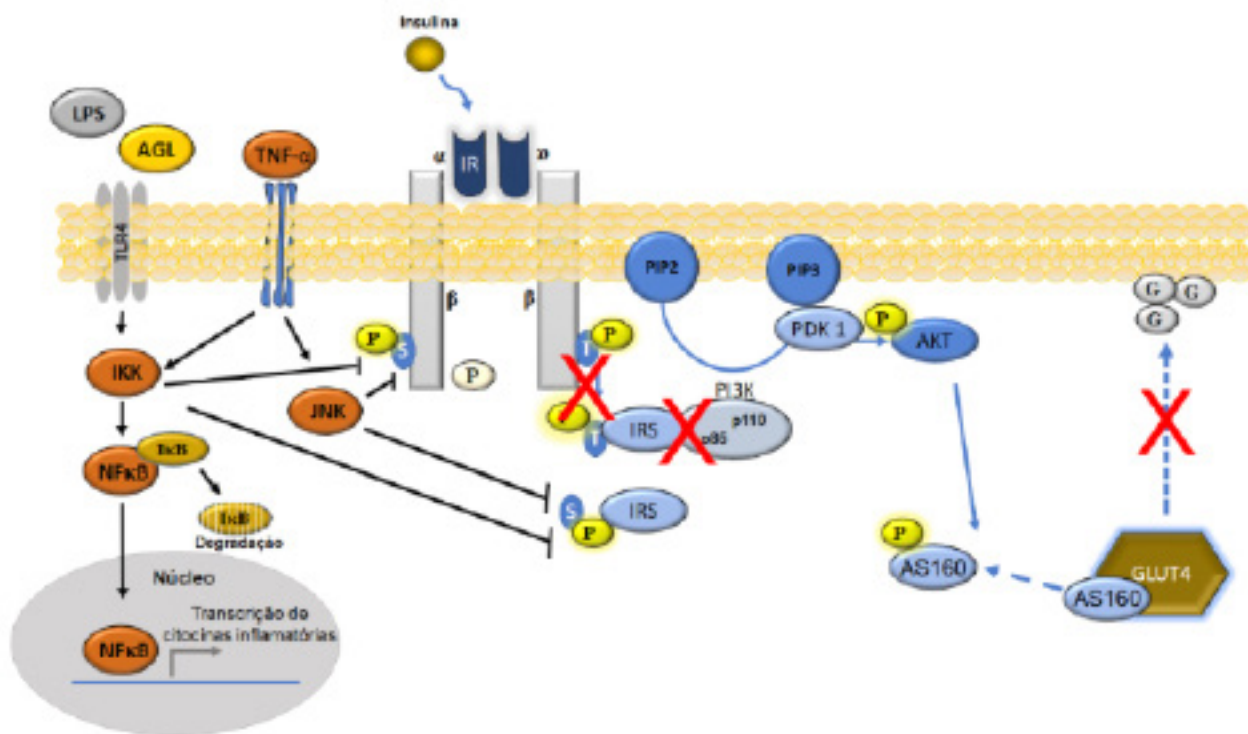


Figura 2: Possíveis mecanismos de resistência à insulina induzida por inflamação. Conforme descrito acima, o receptor da insulina e seus substratos devem ser fosforilados em tirosina (TP) para que a transdução do sinal insulínico progrida normalmente. No entanto caso essas moléculas sejam fosforiladas em serina (os - fosfoserina), ocorrerá redução da fosforilação em tirosina e, assim, compromete-se a transdução do sinal insulínico. Um dos principais inibidores da via da insulina é a JNK, uma proteína inflamatória que é ativada por TNF α . TNF α se liga ao receptor TNFR1 e além de ativar JNK, ativa outra proteína da via de sinalização intracelular inflamatória – IKK, uma serina quinase. Essas proteínas são também ativadas por lipopolissacarídeos (LPS) e ácidos graxos livres (AGL) via receptor TLR, destacando o TLR4. A função do IKK é fosforilar e conseqüentemente dissociar o NF κ B do I κ B, uma proteína com função de manter NF κ B ancorado no citosol. No entanto, o IKK pode fosforilar o receptor de insulina e seus substratos em serina levando a resistência a ação desse hormônio. Em tempo, o I κ B é ubiquitinado via proteossoma e NF κ B induz a transcrição de mais mediadores inflamatórios, que poderão atuar sinergisticamente na inibição da via de sinalização da insulina. Fonte: Adaptado de Pieri (2017).

Estresse oxidativo e resistência à insulina

Conforme descrito acima, evidências científicas relatam que o excesso de tecido adiposo é capaz de aumentar moléculas com ações inflamatórias (TNF, IKK, NFκB e JNK) que interferem na sinalização intracelular da insulina levando a instalação da resistência à insulina. Porém, considera-se improvável que a resistência à insulina seja explicada por uma única causa. Neste sentido, alguns trabalhos na literatura defendem que as espécies reativas de oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN) podem prejudicar a transdução do sinal da insulina (URAKAWA et al., 2003; FURUKAWA et al., 2004, HOUSTIS et al., 2006; MARSEGLIA et al., 2015; HURRLE; HSU, 2017). Estudos têm indicado níveis elevados de espécies reativas em indivíduos e animais obesos e/ou resistentes à insulina (URAKAWA et al., 2003; FURUKAWA et al., 2004; HOUSTIS et al., 2006). Dentre os mecanismos envolvidos, cabe destacar dois: aumentada oxidação mitocondrial de substratos como ácido graxos e glicose (fosforilação oxidativa mitocondrial) (SERRA, et al., 2013; DI MEO et al., 2017), e maior produção de ânion superóxido pelo sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH oxidase - NOX) (FURUKAWA et al. 2004; DI MATEO et al., 2017).

As espécies reativas são compostos químicos resultantes da ativação ou redução do oxigênio e/ou nitrogênio, ou ainda derivados dos produtos desta redução. As principais ERN são o óxido nítrico (NO) e o peróxinitrito (ONOO⁻). Já as principais ERO são os radicais livres, ânion superóxido (O₂^{•-}) e Hidroxila (HO^{•-}), e algumas espécies não-reativas como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) (BARREIROS; DAVID, 2006). A geração de ERO nem sempre é prejudicial ao organismo; pelo contrário, é necessária em vários processos biológicos como na sinalização e proliferação celular, contração muscular, sistema imune, e outros (MATSUO; KANAKO, 2001). Porém, quando os níveis de espécies reativas estão exacerbados em relação à capacidade de defesa antioxidante poderá ocorrer danos celulares significativos.

A mitocôndria é a principal fonte de ERO. Complexos I e III da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (CTE) são as principais fontes de ânions superóxido; estes são responsáveis entre 90 a 95% desta produção sob condições fisiológicas (KORSHUNOV et al., 1997). Em situações de elevada demanda de nutrientes, como em casos de dieta rica em carboidrato, gordura, ou elevado ofertado de ácido graxo, a mitocôndria tem mais substrato para síntese de ATP (figura 3). Níveis elevados de ácidos graxos promovem a geração de ânion superóxido na cadeia transportadora de elétrons (EGNATCHIK et al., 2014). Desse modo, a mitocôndria está hiperativa e produz mais o seu subproduto natural, ERO (HENRIKSEN et al., 2011) (figura 3). Contudo, as ERO podem ser geradas em outros eventos bioquímicos na célula, como por exemplo, o sistema NADPH oxidase (NOX). O sistema da NADPH oxidase é encontrado em diversas células de origem mesodermal. Tem como

substrato as coenzimas NADH (nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida) ou NADPH (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato). A via NADPH oxidase é o complexo enzimático ligado a membrana que transfere elétrons do NAD(P)H para o oxigênio e representa uma importante fonte de síntese de ERO em adipócitos (figura 3) (FROSSI et al., 2003). Os ânions superóxido produzidos são a seguir convertidos em peróxido de hidrogênio e, podem estimular expressão gênica da IL-6 (FROSSI et al., 2003). Utilizando a técnica de silenciar a NOX4, Han et al. mostraram que a produção de ERO estimulado por glicose e palmitato era inibida (HAN et al., 2012).

A produção de radicais livres pode ser estimulada pelo processo inflamatório, como de maneira vice-versa, a inflamação pode exacerbar a produção de radicais livres (a relação causa-efeito está por ser determinada). Espécies reativas estimulam diretamente NFκB e JNK (TSAI et al., 2012). Aumento da adiposidade está relacionado a maior síntese de citocinas pró-inflamatórias, a qual aumenta a geração de ERO e ERN por macrófagos e monócitos (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011); portanto, o aumento de infiltração tecidual de macrófagos e concentração de citocinas podem ser responsáveis pelo aumento de estresse oxidativo. Espécies reativas de oxigênio induzem a liberação de citocinas pró-inflamatórias e expressão de moléculas de adesão (molécula de adesão da célula vascular - VCAM-1) e fatores de crescimento semelhante a insulina e derivado de plaquetas (respectivamente, IGF-1 e PDGF) através de fatores de transcrição redox sensível, particularmente o NFκB (figura 3) (SHOELSON et al., 2007).

Outra razão para elevados níveis de estresse oxidativo em pacientes obesos é a depleção das fontes antioxidantes, incluindo SOD, GPx e catalase, vitamina A, E, C e beta caroteno (AMIRKHZI et al., 2007). Comparado a indivíduos com pesos normais, a atividade da SOD em obesos é significativamente menor (OZATA et al., 2002). No mais, tem sido demonstrado que suplementação antioxidante reduz o estresse oxidativo, o risco de complicações relacionadas a obesidade e a expressão de adipocinas (FURUKAWA et al., 2004). Ainda, acúmulo de substrato energético (gordura e glicose) no fígado, músculo e tecido adiposo associado a obesidade promove elevada oxidação peroximal e mitocondrial. Este estado leva a elevada síntese de radicais livres, estresse oxidativo, dano de DNA mitocondrial, depleção de ATP (DUVNJAK et al., 2007) e, finalmente, lipotoxicidade (TERESHIN, 2007; GOOSSENS, 2008). O dano celular levaria a alta produção de citocinas tais como TNFα e IL-1β, os quais geram posterior ERO tecidual e aumentam assim o peroxidação lipídica (KHAN et al., 2006), tornando-se um ciclo vicioso (figura 3).

Por fim, estudos têm demonstrado uma relação direta entre ERO e a sinalização da insulina. Archuleta e colaboradores (2009), mostraram que a exposição ao estresse oxidativo em músculo sóleo, causado por peróxido

de hidrogênio, causou redução na atividade de moléculas envolvidas na transdução do sinal da insulina, tais como: IRS-1 (59%), IRS-2 (33%) e redução na fosforilação da Akt (50%). Lee et al. demonstraram que a superexpressão da catalase reduziu o dano mitocondrial associado ao processo de envelhecimento impedindo o aumento de oxidantes e o surgimento de resistência à insulina (LEE et al., 2010). Em adição, nosso grupo tem buscado avaliar a participação das espécies reativas na resistência à insulina em gastrocnêmio de camundongos obesos utilizando

N-acetilcistina (NAC – precursora de glutatona). Após instalação de obesidade e resistência à insulina induzido por dieta hiperlipídica os camundongos foram tratados ou não com NAC. Observou-se que a obesidade e ou a dieta hiperlipídica induz elevado estresse oxidativo, ativação de moléculas inflamatórias e resistência à insulina no músculo esquelético de camundongos obesos. Por outro lado, NAC reduziu o estresse oxidativo, os níveis de moléculas inflamatórias e a resistência à ação da insulina (PIERI, 2017).

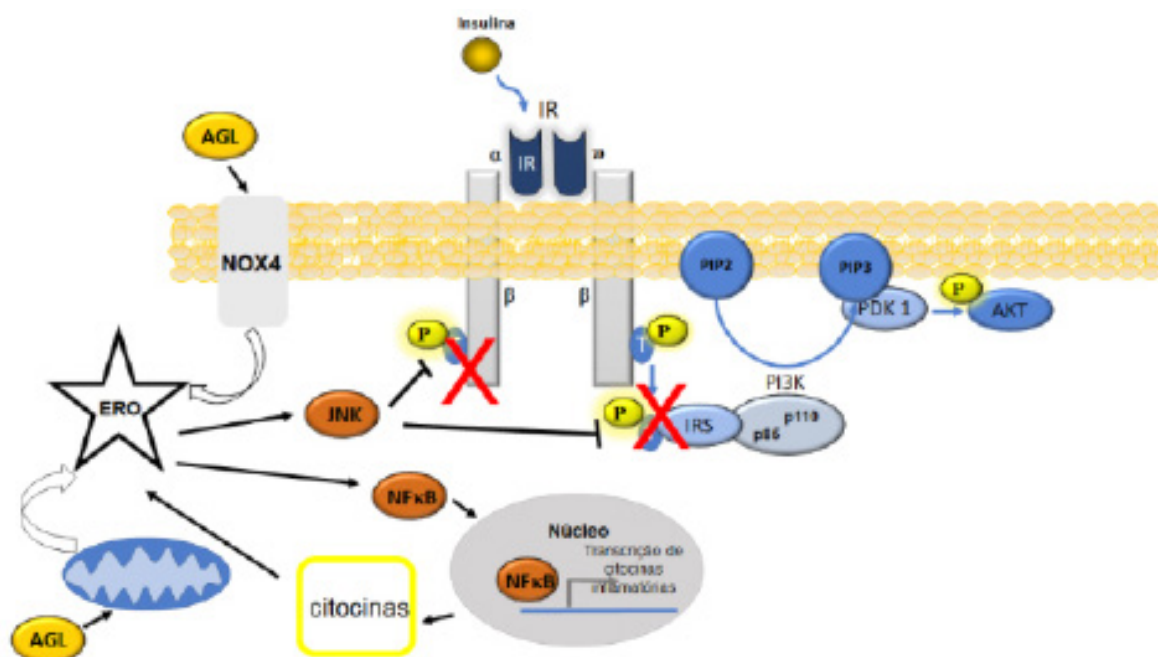


Figura 3: Inflamação, estresse oxidativo e resistência à insulina. Excesso de substrato (como ácido graxo) pode induzir hiperatividade mitocondrial aumentando seu subproduto, ERO. Similarmente, excesso de ácidos graxos pode elevar a atividade da NADPH oxidase (NOX), exacerbando a produção de ERO. Esse aumento de ERO induz atividade de JNK e aumenta translocação de NFκB para o núcleo. A serina quinase JNK fosforila o IR e IRS em serina, levando a resistência à insulina. Por outro lado, NFκB participa da transcrição gênica de várias citocinas, aumentando os níveis dessas moléculas. O processo inflamatório participa da produção de ERO, tornando-se um ciclo vicioso. Fonte: Adaptado de Hurrell e Hsu (2017).

CONCLUSÃO

O estresse oxidativo e a inflamação subclínica são problemas fundamentais em doenças metabólicas, como o DM2. Ambos problemas estão envolvidos na instalação da resistência à insulina. ERO causa resistência à insulina em tecidos periféricos diretamente e ou podem induzir a inflamação subclínica, que por sua vez leva a instalação da resistência à insulina. A resistência à insulina afeta vários pontos moleculares envolvidos na transdução do sinal insulínico, que prejudica vários efeitos fisiológicos da insulina, incluindo menor translocação do transportador GLUT4 para a membrana celular, menor captação de glicose e, conseqüentemente hiperglicemia. Por

outro lado, adipocinas são liberadas em adipócitos hipertrofiados e podem diretamente induzir resistência à insulina ou podem potencializar a produção de ERO e conseqüentemente piorar o quadro de resistência à insulina. O uso de substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias têm mostrados serem promissores em tratamentos para doenças metabólicas em estudos *in vivo* e *in vitro* e deveria ser considerado seja de maneira isolada ou associado aos fármacos tradicionais. Por fim, considerando-se não haver tempo suficiente para alterações no patrimônio genético da espécie humana em um curto intervalo de tempo, acredita-se que os fatores ambientais possam ter certo envolvimento na instalação da resistência à insulina. Assim, adoção de um estilo de vida saudável com ênfase em boas

práticas nutricionais é essencial, destacando ingestão de nutrientes com características antioxidante e anti-inflamatória, possibilitaria a prevenção ou o retardo na progressão da resistência à insulina.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, V. et al. The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). **The Journal Biological Chemical**, v. 275, n. 12, p. 9047-9054, mar. 2000.

ALESSI, D. R.; COHEN, P. Mechanism of activation and function of protein kinase B. **Current Opinion in Genetics & Development**, v. 8, n. 1, p. 55-62, feb. 1998.

AMIRKHIZI, F. et al. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidation and oxidative stress in women. **ARYA Atherosclerosis Journal**, v. 2, p. 189-192, aug. 2007.

ARSLAN, N.; ERDUR, B.; AYDIN, A. Hormones and cytokines in childhood obesity. **Indian Pediatrics**, v. 47, n. 10, p. 829-939, oct. 2010.

BACKER, J. M. et al. Phosphatidylinositol 3'-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. **The EMBO Journal**, v. 11, n. 9, p. 3469-3479, sep. 1992.

BARREIROS, A.; DAVID, J. M. Estresse Oxidativo: Relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Revista Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, may. 2006.

BOURNAT, J. C.; BROWN, C. W. Mitochondrial dysfunction in obesity. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 17, n. 5, p. 446-452, out. 2010.

BRESTOFF, J. R.; ARTIS, D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. **Cell**, v. 161, n. 1, p. 146-160, mar. 2015.

CAESAR, R. et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT Inflammation through TLR signaling. **Cell Metabolism**, v. 22, n. 4, p. 658-668, oct. 2015.

CALDER, P. C. N-3 fatty acids and cardiovascular disease: evidence explained and mechanisms explored. **Clinical Science (London)**, v. 107, n. 1, p. 1-11, jul. 2004.

CANTLEY, L. C. The phosphoinositide 3-kinase pathway. **Science**, v. 296, n. 5573, p. 1655-1657, may. 2002.

COLLINS, K. H. High-fat/high-sucrose diet-induced obesity results in joint-specific development of osteoarthritis-like degeneration in a rat model. **Bone & Joint Research**, v. 7, n. 4, p. 274-281, may. 2018

DENG, L. et al. Activation of the IkappaB kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin-conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain. **Cell**, v. 103, n. 2, p. 351-361, Out. 2000.

DI MEO, S.; IOSSA, S.; VENDITTI, P. Skeletal muscle insulin resistance: role of mitochondria and other ROS sources. **Journal of Endocrinology**, v. 233, n. 1, p. R15-R42, apr. 2017

DROR, E. et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. **Nature Immunology**, v. 18, n. 3, p. 283-292, mar. 2017

DUVNJAK, M. et al. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 13, n. 34, p. 4539-4550, sep. 2007

EGNATCHIK, R. A. et al. Palmitate-induced activation of mitochondrial metabolism promotes oxidative stress and apoptosis in H4IIEC3 rat hepatocytes. **Metabolism**, v. 63, n. 2, p. 283-95, feb. 2014

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117-3132, 2011

FROSSI, B. et al. Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by an APE/Ref-1-dependent pathway. **European Journal Immunology**, v. 33, n. 8, p. 2168-2177, aug. 2003

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752-1761, dec. 2004;

GAELIC, S.; OAKHILL, J. S.; STEINBERG, G. R. Adipose tissue as an endocrine organ. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 316, n. 2, p. 129-139, mar. 2010;

GOOSSENS, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. **Physiology & Behavior**, v. 94, n. 2, p. 206-218, may. 2008

HAN, C. Y. et al. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes. **The Journal Biological Chemistry**, v. 287, n. 13, p. 10379-10393, mar. 2012

HENRIKSEN, E.; DIAMOND-STANIC, M.; MARCHIONNE, E. Oxidative stress and the etiology of insulin resistance and type 2 diabetes. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 51, p. 993e9, sep. 2011.

HIROSUMI, J. et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. **Nature**, v. 420, n. 6913, p. 333-336, nov. 2002

HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S.; SPIEGELMAN, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science**, v. 259, n. 5091, p. 87-91, jan. 1993

- HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**. v. 444. n. 7121, p. 860-867, dec. 2006
- HOUSTIS, N. E.; ROSEN, E. D.; LANDER, E. S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. **Nature**. v. 440. n. 7086, p. 944-948, apr. 2006
- HURRLE, S.; HSU, W.H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. **Biomedical Journal**, v. 40, n. 5, p. 257-262, oct. 2017.
- KHAN, N.; NAZ, L.; YASMEEN, G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 1, p. 62-69, jan. 2006.
- KIM, J. A.; WEI, Y.; SOWERS, J. R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. **Circulation Research**, v. 102, n. 4, p. 401-414, feb. 2008.
- KORSHUNOV, S. S.; SKULACHEV, V. P.; STARKOV, A. A. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. **FEBS Letters**, v. 416, n. 1, p.15-18, oct. 1997
- KRISHNAN, S.; COOPER, J. A. Effect of dietary fatty acid composition on substrate utilization and body weight maintenance in humans. **European Journal Nutrition**, v. 53, n. 3, p. 691-710, apr. 2014.
- LANCASTER, G. I. et al. Evidence that TLR4 Is Not a Receptor for Saturated Fatty Acids but Mediates Lipid-Induced Inflammation by Reprogramming Macrophage Metabolism. **Cell Metabolism**, v. 27, n. 5, p. 1096-1110.e5, may. 2018.
- LARANCE, M. et al. Characterization of the role of the Rab GTPase-activating protein AS160 in insulin-regulated GLUT4 trafficking. **The Journal Biological Chemistry**, v. 280, n. 45, p. 37803-37813, nov. 2005.
- LARK, D. S. et al. Enhanced mitochondrial superoxide scavenging does not improve muscle insulin action in the high fat-fed mouse. **PLoS One**. v. 10, n. 5, p. e0126732, may. 2015
- LEE, H. Y. et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. **Cell Metabolism**, v. 12, n. 6, p. 668-674, dec. 2010
- MANNING, P. J. et al. Postprandial cytokine concentrations and meal composition in obese and lean women. **Obesity**, v. 16, n. 9, p. 2046-2052, sep. 2008
- MARSEGLIA, L. et al. Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 1, p. 378-400, dec. 2014
- MATSUO, M.; KANEKO, T. The chemistry of reactive oxygen species and related free radicals. In: Radák, Z. Free Radicals in Exercise and Aging Champaign. **Human Kinetics**. New Zealand: 33 F. 2001.
- NAKAMURA, K.; FUSTER, J. J.; WALSH, K. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. **Journal of Cardiology**, v. 63, n. 4, p. 250-259, apr. 2014
- OZATA, M. et al. Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. **Clinical Biochemistry**, v. 35, n. 8, p. 627-631, nov. 2002
- PATEL, P. S.; BURAS, E. D.; BALASUBRAMANYAM, A. The role of the immune system in obesity and insulin resistance. **Journal of Obesity**, v. 2013, n. 616193, p. 1-9, may. 2013
- PIERI, B. L. S. Participação das espécies reativas na resistência muscular à insulina em camundongos com obesidade induzida por dieta hiperlipídica. 57 f. Tese (programa de pós-graduação em ciências da saúde). Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2017
- SALTIEL, A.; KAHN, C. R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**. v. 414, n. 6865, p. 799-806, dec. 2001;
- SERRA, D. et al. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity. **Antioxidants & Redox Signal**. v. 19, n. 3, p. 269-284, jul. 2013
- SHOELSON, S. E.; LEE, J.; YUAN, M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, v. 27, n. 3, p. S49-52, dec. 2003
- SHOELSON, S. E.; HERRERO, L.; NAAZ, A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. **Gastroenterology**, v. 132, n. 6, p. 2169-2180, may. 2007.
- SONNENBURG, J. L.; BÄCKHED, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**. v. 535, n. 7610, p. 56-64, jul. 2016.
- ARCHULETA T. L. et al. Oxidant stress-induced loss of IRS-1 and IRS-2 proteins in rat skeletal muscle: Role of p38 MAPK. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 47, n. 10, p. 1486-1493, nov. 2009
- TATEYA, S.; KIM, F.; TAMORI, Y. Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. **Front Endocrinology**, v. 4, n. 93, p. 1-14, aug. 2003
- TERESHIN, E. V. A role of fatty acids in the development of oxidative stress in aging. A hypothesis. **Advances in Gerontology**, v. 20, n. 1, p. 59-65, feb. 2007
- TAI, K.H. et al. NADPH oxidase-derived superoxide anion-induced apoptosis is mediated via the JNK-dependent activation of NF-κB in cardiomyocytes exposed to high glucose. **Journal Cellular Physiology**, V. 227, n. 4, p. 1347-57, apr. 2012

TUNCMAN, G. et al. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 103, n. 28, p.10741-10746, jul. 2006.

URAKAWA, H. et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 10, p. 4673-4676, oct. 2003.

VESELY, P.W. et al. Translational regulation mechanisms of AP-1 proteins. **Mutation Research**, v. 682, n. 1, p. 7-12, jul. 2009

WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1796-1808, dec. 2003.

WENSVEEN, F. M. et al. Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. **Seminars in Immunology**, v. 27, n. 5, p. 322-333, sep. 2015.

WILCOX, G. Insulin and insulin resistance. **Clinical Biochemist Review**, v. 26, n. 2, p. 19-39, may. 2005.

WILLIAMSON, R. T. On the Treatment of Glycosuria and Diabetes Mellitus with Sodium Salicylate. **British Medical Journal**, v. 1, n. 2100, p. 760-762, mar. 1901.

XU, H. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 12, p. 1821-1830, dec. 2003.

YAMASAKI, M. et al. Vaccinium ashei leaves extract alleviates insulin resistance via AMPK independent pathway in C2C12 myotube model. **Biochemistry Biophysics Report**, v. 14, p. 182-187, may. 2018

YUAN, M. et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. **Science**. v. 293, n.5535, p. 1673-7, aug. 2001

ZHANG, X. et al. Selective inactivation of c-Jun NH2-Terminal kinase in adipose tissue protects against diet induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. **Diabetes**. v. 60, n. 2, p. 486-495, feb. 2011.