

INFLAMAÇÃO COMO PROCESSO PATOGENÉTICO COMUM EM DIABETES MELITO TIPO 2 E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Bruce B. Duncan, Maria Inês Schmidt

Diabetes melito tipo 2 e doença cardiovascular apresentam um “solo comum” de causalidade composto de fatores de risco comuns com frequência coexistindo no mesmo indivíduo, a chamada síndrome plurimetabólica. Apresentamos evidências epidemiológicas do estudo “Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC), mostrando que, da mesma forma que o observado na última década para a doença cardiovascular, marcadores de inflamação e disfunção endotelial também predizem o desenvolvimento de diabetes em adultos. Apresentamos uma descrição do sistema imune inato e a proposição de que a hiperativação crônica desse sistema poderia representar uma razão para a coincidência de fatores de risco (síndrome plurimetabólica), causando tanto a doença cardiovascular como o diabetes melito tipo 2. É dada ênfase ao tecido adiposo como agente central nesse processo patogênico.

Palavras-chave: síndrome plurimetabólica, doença arterial coronária, obesidade, sistema imune.

Rev Bras Hipertens 1999;3:244-54

Departamento de Medicina Social — Faculdade de Medicina — UFRGS

Endereço para correspondência:

PPG Epidemiologia — Faculdade de Medicina — UFRGS

Rua Ramiro Barcelos, 2600/414 — CEP 90035-003 — Porto Alegre — RS

Recebido para aprovação: 23/7/99. Aceito para publicação: 12/9/99.

INTRODUÇÃO

A doença cardiovascular representa a maior carga de morbidade e de mortalidade nos indivíduos com diabetes melito tipo 2⁽¹⁾. Ela é mais comum e mais grave nesses indivíduos do que naqueles não-diabéticos. Além disso, a proteção da mulher contra doença cardiovascular fica perdida na presença de diabetes tipo 2⁽²⁾. Tanto o diabetes tipo 2 como a doença cardiovascular começam a incidir na meia-idade, e o perfil de fatores de risco cardiovascular do estado pré-diabético mostra que “o relógio das doenças cardiovasculares” começa seu tique-taque antes do estado diabético clássico⁽³⁾.

ANTECEDENTES COMUNS: O “SOLO COMUM” DE CAUSALIDADE

Embora reconhecendo que o controle glicêmico poderia ter um papel causal nessas doenças, Jarrett e Shipley,⁽⁴⁾ já na década de 80, observaram que as taxas de doenças cardiovasculares não estavam relacionadas à duração do diabetes e que indivíduos com tolerância diminuída à glicose tinham taxas de doen-

ça cardiovascular semelhantes às de indivíduos com diabetes. Em decorrência disso, propuseram que a associação de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 ocorre via antecedentes comuns.⁽⁴⁾ Esse argumento foi desenvolvido posteriormente por Stern,⁽⁵⁾ o qual, em 1995, apontou que a aterosclerose precede o estado de diabetes tipo 2 e cunhou o termo “solo comum” para caracterizar a coexistência de fatores de risco.⁽⁵⁾

Uma lista atualizada de fatores comuns é apresentada na Tabela I. A coexistência de muitos desses fatores de risco em um mesmo indivíduo foi caracterizada como “síndrome X”, “síndrome da resistência à insulina”, “síndrome metabólica”, “síndrome plurimetabólica”, entre outras denominações^(6,7). A síndrome plurimetabólica ocorre em populações de vários grupos étnicos⁽⁸⁻¹⁰⁾. No estudo ARIC, demonstramos, em homens e mulheres norte-americanos de 45 a 64 anos de idade, que níveis alterados de triglicerídios, HDL-colesterol e ácido úrico, bem como diabetes e hipertensão, raramente ocorriam de forma isolada. Considerando esses cinco fatores de risco, 34% da população do ARIC tiveram hipertensão, mas somente 18,3% em forma isolada dos outros quatro fatores; 8,3% tiveram diabetes, mas somente

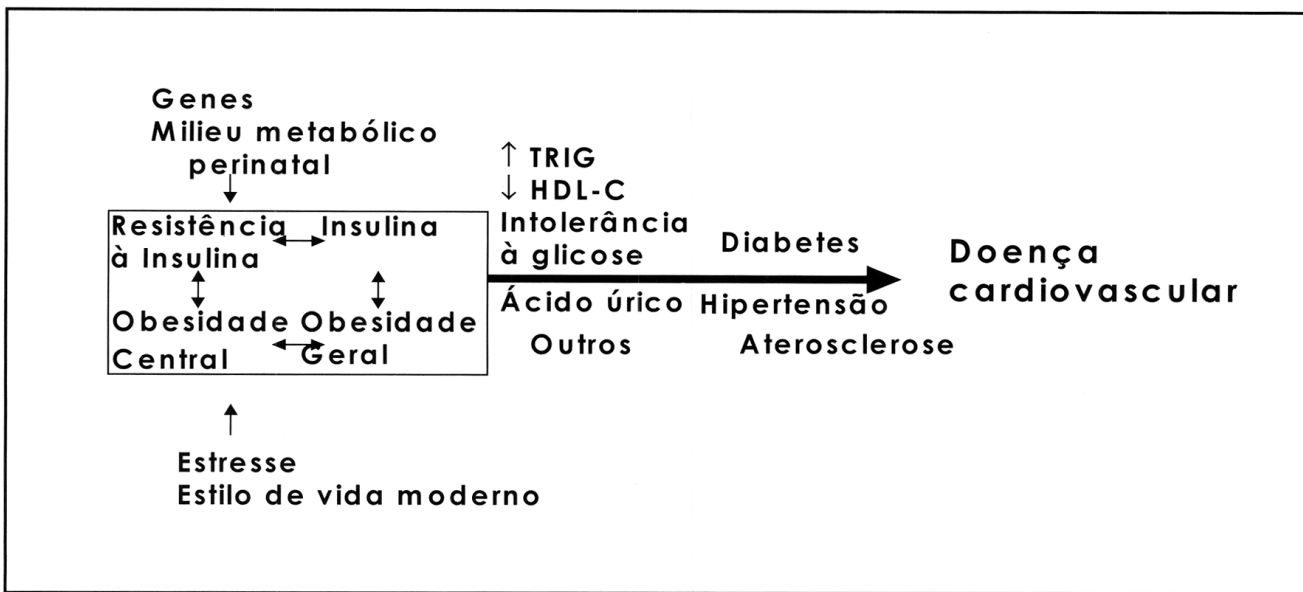


Figura 1. Quadro conceitual clássico da síndrome metabólica.

1,8% em forma isolada; 15,1% apresentaram nível baixo de HDL-colesterol, mas somente 4,9% em forma isolada; 13,3%, hipertrigliceridemia, mas somente 2,8% em forma isolada; e 11,2%, nível alto de ácido úrico, mas somente 2,3% em forma isolada. O percentual de agregação observado para essas anormalidades era sempre maior que o esperado tão somente pelo acaso. Por exemplo, 80% mais indivíduos apresentavam a combinação de diabetes e hipertensão que o esperado tão somente pelo acaso. Isso sugere que fatores comuns na causalidade dessas anormalidades poderiam explicar, ao menos em parte, a agregação metabólica. Três fatores de risco comuns ao diabetes e às doenças cardiovasculares — resistência à insulina, obesidade e obesidade central — têm sido apontados como determinantes da síndrome. De fato, analisados simultaneamente no estudo ARIC, os três fatores estavam associados ao risco de apresentar agregados de anormalidades, especialmente a insulínia de jejum, um indicador de resistência à insulina em não-diabéticos (Tabela II)⁽⁹⁾.

Até bem recentemente, o quadro teórico em voga para a síndrome plurimetabólica baseava-se nesses conceitos, cujas inter-relações são ilustradas na Figura 1. Nesse quadro, a resistência à insulina, a obesidade e a obesidade central são os elementos centrais da síndrome, supostamente determinados por fatores genéticos e ambientais, entre esses últimos incluindo-se fatores intra-uterinos e neonatais. Dependendo da combinação desses fatores, ao longo da vida po-

deriam ser desenvolvidas anormalidades metabólicas e hemodinâmicas, sucedidas por aterosclerose e/ou tolerância diminuída à glicose. De novo, dependendo da combinação de determinantes biológicos, desenvolve-se o diabetes e/ou a doença cardiovascular.

NOVOS PROCESSOS DA CAUSAÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES NA SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES TIPO 2: DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E INFLAMAÇÃO

Durante a década de 90, desenvolveu-se um novo paradigma para as doenças cardiovasculares em que a inflamação e a disfunção endotelial passaram a exercer papéis preponderantes^(11, 12). Mais recentemente, esses processos começam a ser descritos também em relação à síndrome metabólica. Yudkin e colaboradores,⁽¹³⁾ por exemplo, demonstraram forte associação entre marcadores de inflamação (citocinas e elementos da reação de fase aguda) com elementos da síndrome⁽¹³⁾. Pickup e colaboradores⁽¹⁴⁾ demonstraram que indivíduos com diabetes portadores da síndrome apresentavam níveis mais elevados de marcadores de inflamação que indivíduos com diabetes sem a síndrome⁽¹⁴⁾.

Mais recentemente, demonstramos que alguns marcadores de inflamação e disfunção endotelial são também fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes em adultos^(15, 16). Como observado na Figura 2, acompanhamos cerca de 13.000 indivíduos do estudo ARIC durante 7 anos,

Tabela I. Lista de fatores de risco comuns ao diabetes e à doença cardiovascular.

Diabetes tipo 2	Doença cardiovascular
Idade avançada	Idade avançada
Fumo	Fumo
Vida sedentária	Vida sedentária
Hipertensão	Hipertensão
HDL-colesterol baixo	HDL-colesterol baixo
Hipertrigliceridemia	Hipertrigliceridemia
Diabetes gestacional e tolerância diminuída à glicose	Diabetes e tolerância diminuída à glicose
Obesidade	Obesidade
Obesidade central	Obesidade central
Hiperinsulinemia/resistência à insulina	Hiperinsulinemia/resistência à insulina
Baixa estatura	Baixa estatura
Baixo peso ao nascer	Baixo peso ao nascer
Inflamação/infecção	Inflamação/infecção
Leucócitos, fibrinogênio, ácido siálico	Leucócitos, fibrinogênio, proteína C reativa, ácido siálico
Disfunção endotelial	Disfunção endotelial
Fator VIII, fator de von Willebrand	ICAM, trombomodulina, fator de von Willebrand

em média, e detectamos aproximadamente 1.300 casos novos de diabetes melito. No início da observação, a presença de níveis mais altos de leucócitos (quartil superior x quartil inferior) associou-se a risco 50% maior (razão de chances, 1,5; intervalo de confiança de 95%, 1,3-1,8) de de-

envolvimento de diabetes, mesmo após ajuste para obesidade, obesidade central e diversos outros fatores de risco. Como ilustrado na Figura 3, níveis elevados de fator VIII e fator de von Willebrand estavam associados ao desenvolvimento de diabetes em mulheres. Após o controle para

Tabela II. Razões de chances para apresentar duas ou mais anormalidades metabólicas (contra ≤ 1 anormalidade) naqueles com valores de insulina, razão cintura-quadril e índice de massa corporal acima do percentil 50, conforme grupos étnicos e de gênero específicos*. Homens e mulheres de idade 45-64. Linha de base do Estudo ARIC, 1987-1989.

Número de anormalidades	Insulina				Razão cintura quadril				Índice de massa corporal			
	HB	MB	HP	MP	HB	MB	HP	MP	HB	MB	HP	MP
Duas	3,0 ^a	4,3 ^a	2,3 ^a	3,0 ^a	1,7 ^a	2,4 ^a	2,3 ^a	2,1 ^a	1,5 ^a	1,8 ^a	1,3	1,5 ^b
Três	5,9 ^a	8,0 ^a	3,4 ^a	5,1 ^a	1,7 ^a	1,9 ^c	2,5 ^a	2,8 ^c	2,2 ^a	3,2 ^a	1,9 ^b	1,2
Quatro ou mais	8,0 ^a	14,3 ^a	13,2 ^a	8,7 ^b	2,5 ^a	3,9 ^c	2,5 ^b	1,9	2,4 ^a	4,0 ^a	2,5	1,4

^a P < 0.001; ^b P < 0.05; ^c P < 0.01.

* Razões de chances obtidas de modelos de regressão logística com controle para idade. Os indivíduos com valores abaixo do percentil 50 para cada fator são sempre a categoria de referência para exposição; os indivíduos que apresentam no máximo uma anormalidade são sempre a categoria de referência para o desfecho. Usuários de insulina são excluídos. HB = homens brancos; MB = mulheres brancas; HP = homens pretos; MP = mulheres pretas.

diversos fatores de risco, como obesidade, obesidade central e idade, mulheres com níveis mais altos (quartil superior x quartil inferior) de fator VIII tiveram risco 60% maior (razão de chances, 1,6; intervalo de confiança de 95%, 1,2-2,1) de desenvolver diabetes. Em estudo de subamostra, com cerca de 600 indivíduos com medidas de proteínas de fase aguda, o risco de desenvolver diabetes associado a níveis de certos marcadores da reação de fase aguda foi bem maior, como pode ser visto na Tabela III. Por exemplo, o risco de desenvolver diabetes em indivíduos com níveis acima da mediana de ácido siálico, um carboidrato presente na molécula de várias proteínas de fase aguda, e uma medida integrada dessas proteínas era cerca de três vezes maior que em indivíduos com valores abaixo da mediana. A magnitude das associações era bem mais alta quando apenas casos diagnosticados nos três anos após a medida do marcador de inflamação eram incluídos nas análises.

O SISTEMA IMUNE INATO

É importante notar que os elementos de processos inflamatórios e de disfunção endotelial descritos em relação à doença cardiovascular, à síndrome metabólica e ao diabetes relacionam-se, de uma forma ou de outra, ao sistema imune inato. Alguns desses elementos indicam a presença de ativadores do sistema imune (infecções, como clamídia e citomegalovírus, e fumo); outros, são agentes da resposta do sistema imune inato (proteína C-reativa, amilóide A sérico, ácido siálico); e outros ainda são decorrentes dessa resposta (moléculas de adesão, como ICAM, metaloproteinases de matriz, anormalidades vasomotoras e vasoconstrição). A interpretação das

inter-relações descritas à luz do sistema imune inato permite formular novos quadros teóricos para o solo comum de causalidade entre diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares, passando pela síndrome metabólica. Antes de propor esse novo quadro, apresentamos um sumário sobre o sistema imune inato, no que diz respeito a suas possíveis inter-relações com o metabolismo e/ou com alterações do metabolismo.

O sistema imune abrange dois grandes braços, o sistema inato (inespecífico) e o sistema adquirido ou adaptativo (específico). Os mecanismos de defesa do sistema imune inato, ao contrário daqueles do sistema imune adquirido, não são antígeno-específicos, isto é, não requerem o reconhecimento de antígenos específicos pelas células T e B, especializadas no reconhecimento de antígenos. O sistema inato é acionado pelo hospedeiro logo após o insulto. Compreende barreiras físicas, fatores solúveis, como as proteínas da cascata do complemento, quimocinas e citocinas, além de leucócitos, como monócitos, macrófagos e neutrófilos, cuja ação bactericida é distinta daquela de células T e B do sistema imune adquirido. O sistema adaptativo tem sido mais estudado pela sua especificidade, efetividade na eliminação da infecção e presença exclusiva em organismos multicelulares avançados^(17, 18).

O sistema inato é mais primitivo e, embora fundamental na sobrevivência, tem sido considerado não-inteligente e obsoleto para as espécies mais evoluídas. Esses conceitos vêm sendo revistos, e o sistema imune inato passa a ser visto como algo mais do que apenas um simples vestígio não-funcional da evolução⁽¹⁹⁾, com papel fundamental na função e na sobrevivência do ser humano. Seus mecanismos de defesa iniciam

Tabela III. Associação* de marcadores da reação de fase aguda com o desenvolvimento de diabetes melito em adultos. Estudo ARIC.

Marcador	Todos os casos		Primeiros três anos	
	RC	IC 95%	RC	IC 95%
Ácido siálico	2,8	1,0-8,1	4,4	1,1-16,8
Orosomucóide	7,1	2,1-23,7	7,9	1,9-32,3
α ₁ -antitripsina	1,1	0,4-2,8	1,8	0,6-4,9
Haptoglobina	1,6	0,6-4,1	2,1	0,7-6,0

* Ajustada para idade, sexo, raça, glicemia basal, índice de massa corporal e razão cintura-quadril.
 RC = razão de chances, IC = intervalo de confiança.

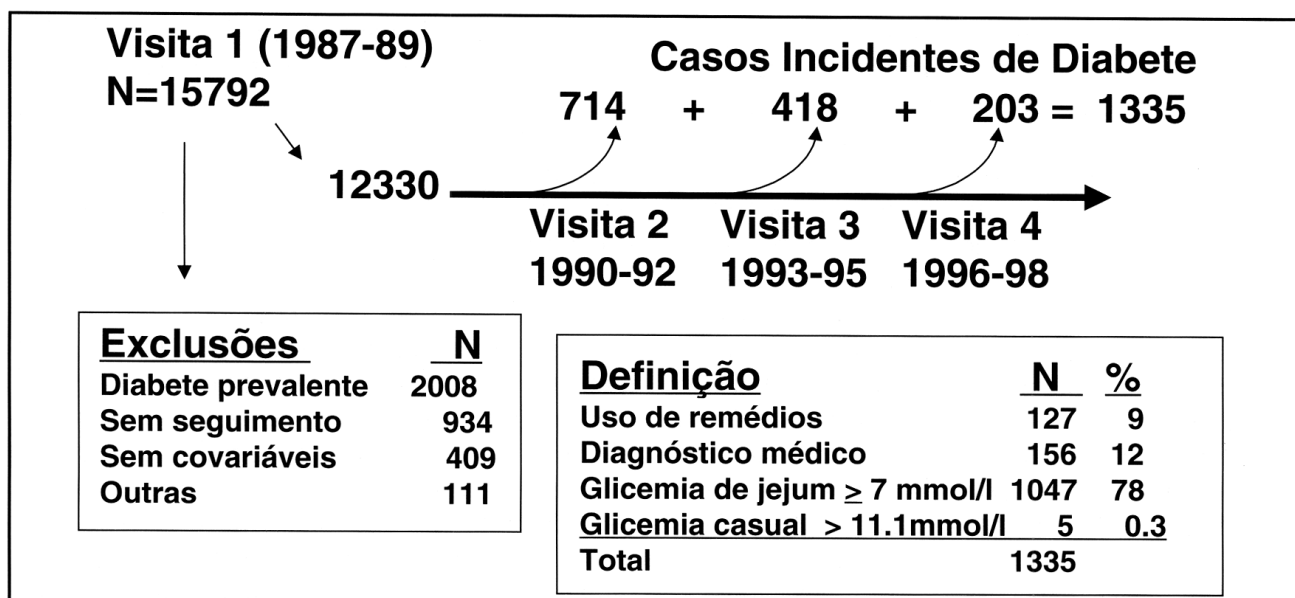


Figura 2. Delineamento da coorte e seus casos incidentes de diabetes 1 (Estudo ARIC).

prontamente após o insulto e são exercidos basicamente por ações antimicrobianas e hemostáticas. Essas ações são orquestradas, em grande parte, por citocinas, que são polipeptídios de sinalização intercelular produzidos por células ativadas como monócitos e macrófagos. A maior parte das citocinas origina-se de sítios múltiplos e apresenta múltiplos alvos e funções, com ações autócrinas, parácrinas ou endócrinas. Entre elas, citam-se o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a leptina.

Perante um estressor agudo, o sistema inato responde de imediato com a assim chamada “re-

ação de fase aguda”, modulada por citocinas e caracterizada por alterações amplas de funções comportamentais (sonolência), fisiológicas (estimulação do eixo pituitário-adrenal, aumento na secreção de catecolaminas, leucocitose), bioquímicas (aumento da lipogênese hepática e da lipólise no tecido adiposo) e nutricionais (anorexia)⁽²⁰⁾. Esse novo estado homeostático poderá ser transitório, se o estímulo precipitante for autolimitado ou for tratado com sucesso. Ao contrário, se houver persistência do insulto, poderá manter-se um estado crônico, semanticamente paradoxal, a “reação de fase aguda crônica”.

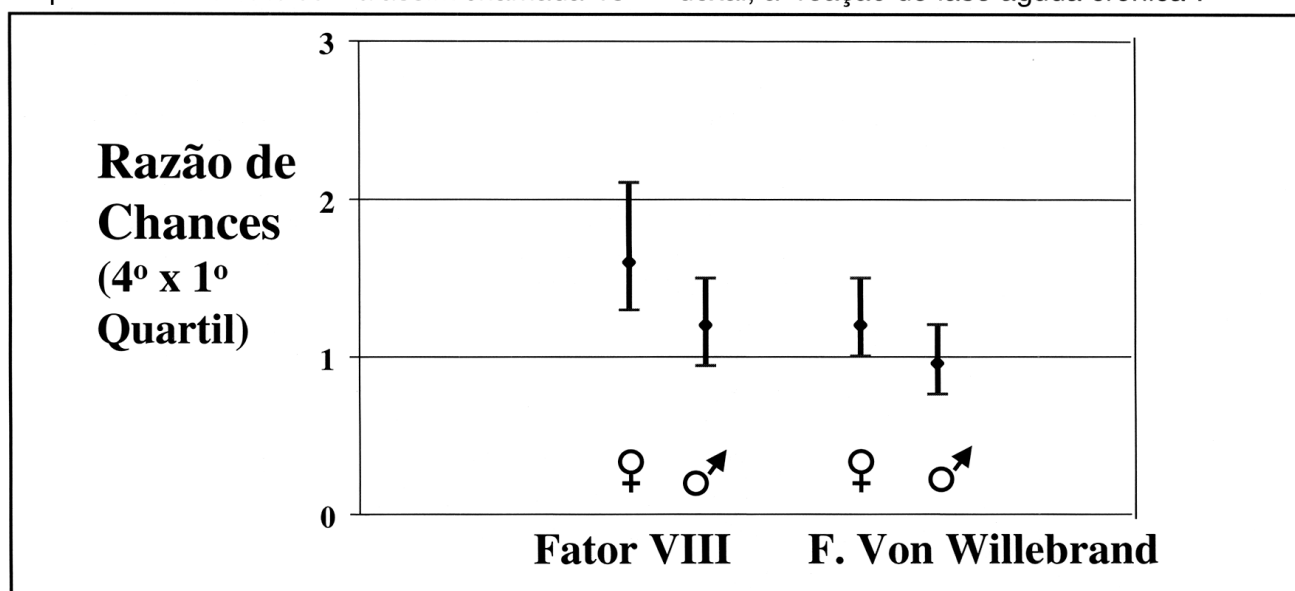


Figura 3. Associação entre possíveis marcadores de ativação endotelial e diabetes, conforme o sexo, e ajustada para etnicidade, idade, glicemia basal, atividade física, fumo, história familiar, índice de massa corporal e razão cintura-quadril (Estudo ARIC).

Alguns elementos e ações básicos do sistema imune inato relevantes na patogenia da síndrome metabólica e suas implicações para diabetes e doenças cardiovasculares são apresentados de forma simplificada na Figura 4, e descritos sumariamente a seguir.

Uma alteração fundamental dessa reação é a que ocorre no metabolismo protéico hepático. Por um lado, aumenta a taxa de síntese de muitas proteínas, as assim chamadas proteínas de fase aguda, como proteína C reativa, amilóide A, orosomucóide (também conhecido por glicoproteína α 1 ácida), fibrinogênio e tantas outras; por outro lado, diminui a taxa de síntese de algumas proteínas, as assim chamadas proteínas de fase aguda negativas, como a albumina e a apolipoproteína A. As proteínas de fase aguda apresentam ações pró- ou antiinflamatórias. Por exemplo, a proteína C-reativa liga-se à fosfocolina, assim reconhecendo patógenos estranhos e constituintes fosfolipídicos de células danificadas. Pode ativar o complemento e ligar-se a células fagocitóticas. Apesar dessas ações aparentemente pró-inflamatórias, a proteína C reativa, no balanço geral, pode ser vista como antiinflamatória. Também reduz a expressão na superfície celular da L-selectina, inibe a geração de superóxidos por neutrófilos, e estimula a produção de antagonistas do receptor de interleucina-1 pelos monócitos.⁽²¹⁾

Dada a importância dos mecanismos de sobrevivência, não é de toda surpresa que o sistema imune inato desencadeie também uma série de alterações significativas no metabolismo dos lipídios e glicídios⁽²²⁾. Entre elas, ocorre diminuição da sensibilidade à insulina no músculo e no tecido adiposo, provavelmente pelo bloqueio pelo TNF- α na sinalização da insulina em seu receptor e na proteína IRS-1^(23,24). A utilização de substratos pelo músculo e adipócito é desviada dos carboidratos para as gorduras, e o metabolismo das gorduras fica mais proeminente. É favorecida a lipólise e as concentrações de ácidos graxos não-esterificados aumentam. O fígado produz e secreta mais triglicerídios. A produção de apolipoproteína A reduz-se e o metabolismo do HDL altera-se, com conseqüente redução de níveis circulantes de HDL-colesterol.

A leptina, expressa e secretada pelo adipócito, com ações fundamentais no crescimento, metabolismo e desenvolvimento, também aumenta em situações de infecção e estresse agudos^(25, 26).

No cérebro, o sistema inato estimula a produção de hormônio liberador de corticotropina, com ativação do eixo pituitário-adrenal e secreção de glicocorticóides. Os glicocorticóides, embora apresentando ações antiinflamatórias clássicas, facilitam a expressão de algumas proteínas de fase aguda. Nas adrenais, as citocinas estimulam a produção de catecolaminas.

As citocinas também ativam o endotélio⁽²⁷⁾ e a ativação crônica tende a favorecer a coagulação e a vasoconstrição, um estado homeostático que auxilia a combater a invasão microbiana⁽²⁸⁾. Foi demonstrado experimentalmente que o TNF- α e a IL-6 têm ações que favorecem a vasoconstrição. Além disso, estudos "in vivo" demonstram que os níveis dessas citocinas estão associados a concentrações de marcadores de ativação endotelial.

A reação de fase aguda apresenta dois tipos de ações — pró-inflamatórias e antiinflamatórias. A expressão de TNF- α é um dos passos iniciais na ativação do sistema inato, sucedida pela expressão orquestrada de outras citocinas, inicialmente com ações pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e a leptina, e após, antiinflamatórias, como a IL-4.

Como a insulina é um dos grandes sinalizadores do anabolismo, seria de se esperar funções antagônicas entre ela e as citocinas pró-inflamatórias, que apresentam em geral ações catabólicas. Por exemplo, como já mencionado acima, o TNF- α interfere diretamente na sinalização da insulina no tecido muscular e adiposo. A interleucina-6, o estimulador principal da maior parte das proteínas de fase aguda, é antagonizada pela insulina na síntese de algumas proteínas de fase aguda⁽²⁹⁾. As ações contrastantes da insulina e dos atores principais do sistema imune inato permitem especular que a resistência à insulina poderia ser um estado hiper-reativo de elementos da reação de fase aguda, e que a insulina, em relação ao sistema imune inato, poderia ter ações antiinflamatórias.

O TECIDO ADIPOSO COMO FONTE DE CITOCINAS E OUTROS AGENTES INFLAMATÓRIOS

Observações recentes apontam papel fundamental para o tecido adiposo na geração de citocinas e permite especular mecanismos novos para a relação entre obesidade e desenvolvimen-

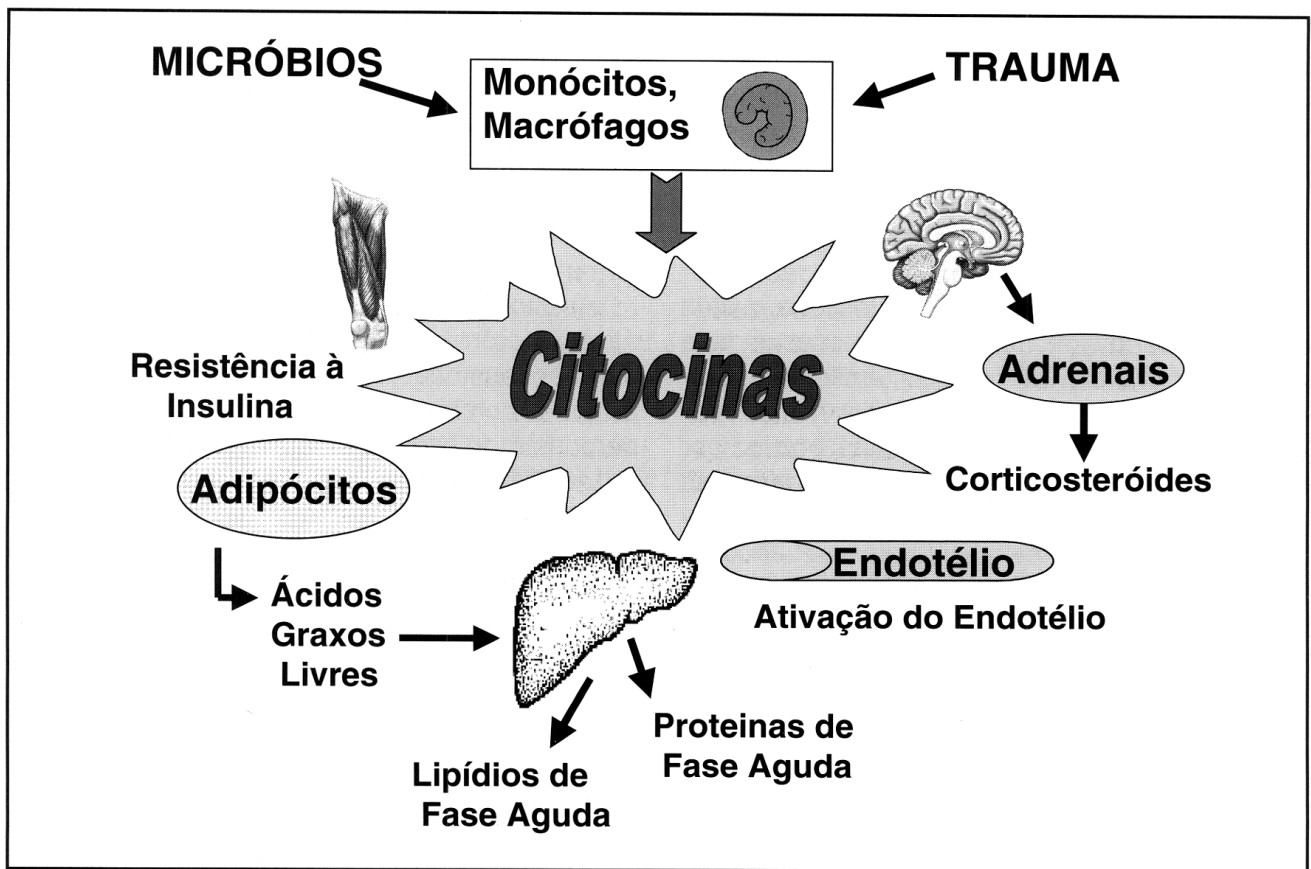


Figura 4. Agentes e ações do sistema imune inato.

to de doenças crônicas, especialmente diabetes e doenças cardiovasculares. O tecido adiposo, especialmente em obesos, expressa citocinas como $TNF-\alpha$ ⁽³⁰⁾, $IL-6$ ⁽³¹⁾, leptina e também outros elementos do processo inflamatório/hemostático, como PAI-1^(32, 33). Levando-se em conta as ações metabólica, hemodinâmica e hemostática dessas adipocitocinas e de outros agentes inflamatórios, é possível propor que a obesidade, talvez mais propriamente referida como “obesite”, seria na realidade um processo tumoral e inflamatório, com repercussões profundas na causação de várias doenças crônicas.

O SISTEMA IMUNE INATO E AS DOENÇAS METABÓLICAS E CARDIOVASCULARES: HIPÓTESES E QUADROS TEÓRICOS

À luz do exposto, é possível propor que a base da causalidade comum entre o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares seja formada, em parte, por um estado de hiperatividade do sistema imune inato, como ilustrado na Figura 5. Dependendo da combinação de fatores genéticos, intra-uterinos, ambientais precoces ou da vida

adulta, o indivíduo desenvolveria apenas doença cardiovascular ou então diabetes mais doença cardiovascular. Muitos dos caminhos nesses processos passam por um estado de estimulação do sistema imune inato, especialmente aqueles ligados à síndrome metabólica.

A HIPERATIVIDADE DO SISTEMA IMUNE INATO E A SÍNDROME METABÓLICA

Diversos elementos da síndrome metabólica podem ser vistos como conseqüências diretas da ativação do sistema imune inato. Assim, estados inflamatórios crônicos, como a periodontite e mesmo a obesidade, representariam uma ativação crônica do sistema imune inato com hiperexpressão de citocinas, podendo levar a alterações metabólicas distintas.

Uma alteração lipídica básica da reação de fase aguda, como a da síndrome plurimetabólica, é o aumento dos triglicerídios e a diminuição do HDL-colesterol. Níveis elevados de triglicerídios podem ser explicados em parte pelas alterações do metabolismo lipídico típicas da reação da fase aguda. A diminuição do HDL-colesterol

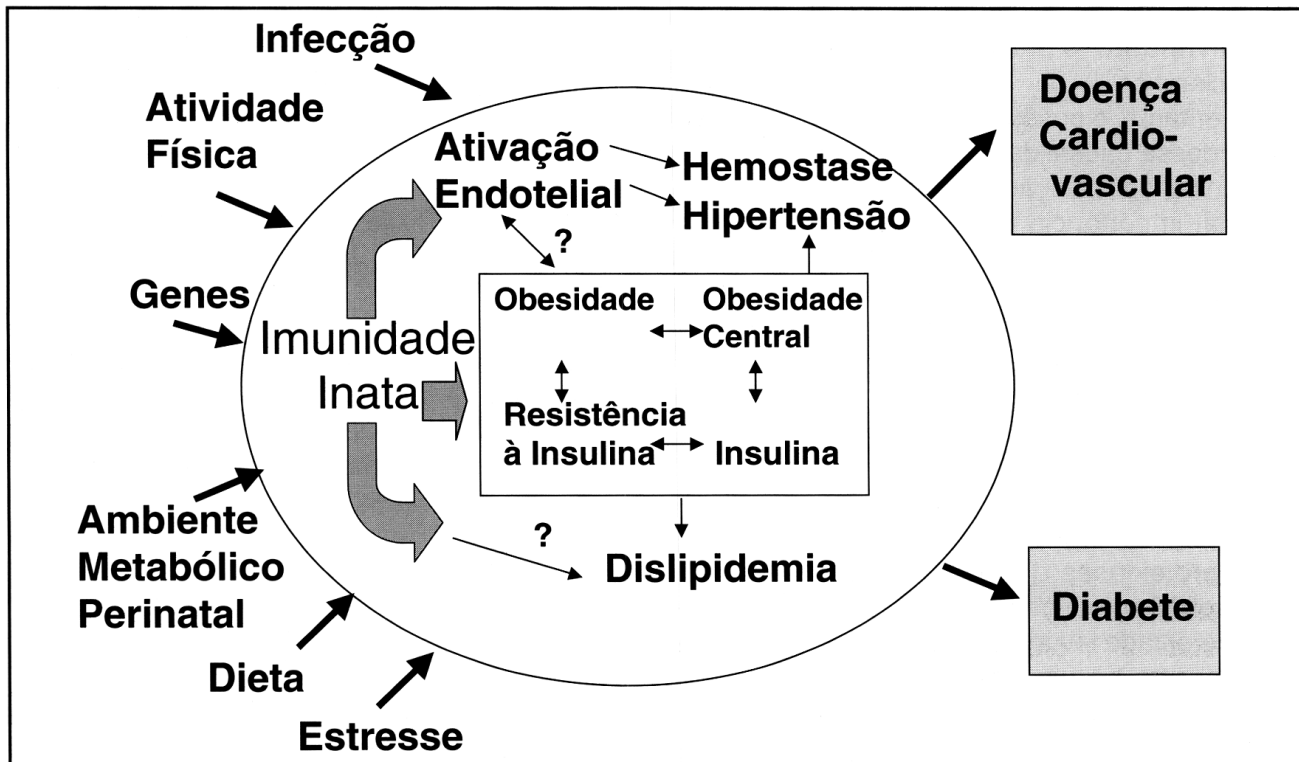


Figura 5. Quadro conceitual do papel do sistema imune inato no desenvolvimento da síndrome metabólica e na causação do diabetes melito e das doenças cardiovasculares.

plasmático pode ser explicada em parte porque uma apolipoproteína de fase aguda, a amiloide sérica A, substitui a apolipoproteína A durante a reação de fase aguda, com conseqüente diminuição do nível plasmático do HDL-colesterol⁽²²⁾.

A diminuição na sensibilidade à insulina também é um elemento comum à síndrome metabólica e à inflamação. Na reação da fase aguda, o TNF- α apresenta mecanismos moleculares diretos de inibição da sinalização intracelular da insulina e indiretos, por exemplo, a partir da estimulação da adrenal para secreção de glicocorticóides e catecolaminas. Seria de se esperar que, em um momento de insulto e estresse, o organismo substituiria mecanismos anabólicos de crescimento e desenvolvimento do corpo, orquestrados em grande parte pela insulina, por outros mais urgentes no processo de sobrevivência, orquestrados pelas citocinas.

O fato de a reação de fase aguda levar a um estado de caquexia em suas formas agudas e graves poderia limitar especulações sobre o papel do sistema inato imune no desenvolvimento da obesidade. No entanto, é importante notar o papel do tecido adiposo como gerador de agentes pró-inflamatórios, como mencionado anteriormente. Além disso, vários modelos de obesi-

dade em roedores estão associados a suscetibilidade a infecções e deficiência de ação de leptina. Isso levou Loffreda e colaboradores⁽³⁴⁾ a especular que essa deficiência de leptina, além de causar obesidade, poderia levar à expressão ectópica de TNF- α , o que desencadearia uma ativação crônica do sistema imune inato, que poderia favorecer o desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares⁽³⁴⁾.

A hiperativação crônica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com conseqüente secreção de glicocorticóides, poderia em parte explicar a obesidade central associada à síndrome metabólica e a reação de fase aguda crônica. A ativação endotelial pelas citocinas favorece a vasoconstrição e a coagulação, podendo levar à hipertensão e à trombose.

A HIPERATIVIDADE DO SISTEMA IMUNE INATO COMO CAUSA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Embora a associação entre inflamação e infecção tenha sido extensamente discutida na literatura em relação à patogenia das doenças cardiovasculares, os mecanismos propostos têm sido fundamentalmente ligados às ações diretas

de micróbios e de agentes inflamatórios no desenvolvimento e na estabilidade da placa aterosclerótica⁽¹¹⁾.

No entanto, é possível propor uma teoria mais ampla dessa causalidade, centrada em um estado crônico de ativação do sistema imune inato. Especial importância teria esse estado quando associado à obesidade global e central, em que adipocitocinas promoveriam o desenvolvimento e a instabilidade da placa aterosclerótica, bem como a disfunção endotelial.

Parte do processo patológico dessa inflamação crônica seria direta, levando à manutenção, por ação de citocinas no endotélio, de um estado de ativação endotelial leve, mas crônico. Isso resultaria na ativação de moléculas de adesão e metaloproteinases de matriz, fundamentais no desenvolvimento e na ruptura da placa. Além disso, esse estado levaria ao aumento de fatores de coagulação e à diminuição de fatores anti-hemostáticos, como trombomodulina. Finalmente, a inflamação crônica poderia manter níveis relativamente baixos de moléculas vasodilatadoras (como ácido nítrico e prostaciclina) em contraposição às moléculas vasoconstritoras (como endotelina e tromboxane), o que favoreceria a vasoconstrição e o espasmo.

Além disso, parte da causalidade das doenças cardiovasculares via sistema imune inato po-

deria ser mediada pelos fatores de risco tradicionais — hipertensão, HDL-colesterol baixo e diabetes. Isso porque cada um desses fatores de risco apresenta seus próprios mecanismos de desencadeamento de doença cardiovascular.

A HIPERATIVIDADE DO SISTEMA IMUNE INATO COMO CAUSA DE DIABETES MELITO TIPO 2

A compreensão da patogenia do diabetes tipo 2 associado à obesidade avançou consideravelmente nos últimos anos. Além das ações do TNF- α discutidas anteriormente, o papel dos ácidos graxos não-esterificados nos mecanismos de resistência à insulina e disfunção da célula beta tem sido descrito em vários modelos experimentais⁽³⁵⁾. Paralelamente a isso, cresce a visão do tecido adiposo como órgão gerador de adipocitocinas pró-inflamatórias⁽³³⁾ com efeitos na secreção e na ação de insulina, discutidos anteriormente. Como essas citocinas também levam ao aumento do metabolismo lipídico, com aumento de ácidos graxos não-esterificados, a ativação do sistema imune inato poderia predispor ao desenvolvimento do diabetes tipo 2 também indiretamente. Além disso, a disfunção endotelial associada à ativação do sistema imune inato poderia levar à diminuição da sensibilidade à insulina^(36,37) e, talvez, da secreção da insulina⁽³⁸⁾.

INFLAMMATION IN THE COMMON PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CARDIOVASCULAR DISEASES

Bruce B. Duncan, Maria Inês Schmidt

Type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease present a “common soil” of causality composed of common risk factors. These risk factors frequently coexist in the same individual, giving rise to the so-called plurimetabolic syndrome. Markers of inflammation and endothelial dysfunction have now been amply demonstrated to predict atherosclerotic cardiovascular disease. We present epidemiologic evidence from the Atherosclerosis Risk in Communities Study showing that markers of inflammation and endothelial dysfunction also predict the development of diabetes mellitus in adults. We describe the innate immune system as a base for this communality of risk factors (and the plurimetabolic syndrome) and offer an explanation of how the chronic hyperactivation of this system could cause not only cardiovascular disease, but also type 2 diabetes. Special emphasis is given to adipose tissue as a central agent in this pathogenetic process.

Key words: plurimetabolic syndrome, coronary artery disease, obesity, immune system.

Rev Bras Hipertens 1999;3:244-54

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
2. Wingard DL, Barrett-Conner EJ. Heart disease and diabetes. In: National Diabetes Data Group, ed. *Diabetes in America*. 2ed. Bethesda: National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health; 1996. p.429-48.
3. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990;263:2893-8.
4. Jarrett RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease: putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988;31:737-40.
5. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995;44:369-74.
6. Reaven GM. Banting Lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
7. DeFronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and other atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
8. Zimmet PZ, Collins VR, Dowse GK, Alberti KG, Tuomilehto J, Knight LT, et al. Is hyperinsulinaemia a central characteristic of a chronic cardiovascular risk factor clustering syndrome? Mixed findings in Asian Indian, Creole and Chinese Mauritians. Mauritius Noncommunicable Disease Study Group. *Diabet Med* 1994;11:388-96.
9. Schmidt MI, Watson RL, Duncan BB, Metcalf P, Brancati FL, Sharrett AR, et al. Clustering of dyslipidemia, hyperuricemia, diabetes, and hypertension and its association with fasting insulin and central and overall obesity in a general population. *Metabolism* 1996;45:699-706.
10. Schmidt MI, Duncan BB, Watson RL, Sharrett AR, Brancati FL, et al. A metabolic syndrome in whites and African-Americans. The Atherosclerosis Risk in Communities baseline study. *Diabetes Care* 1996;19:414-8.
11. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
12. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
13. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8.
14. 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.
15. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, Lindberg G, Savage PJ, Offenbacher S, 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.
16. Duncan BB, Schmidt MI, Offenbacher S, Wu KK, Savage PJ, Heiss G. Factor VIII and other hemostasis variables are related to incident diabetes in adults — the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1999;22:767-72.
17. Sacks G, Sargent I, Redman C. An innate view of human pregnancy. *Immunology Today* 1999;20:112-7.
18. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996;272:50-3.
19. Fearon DT. Seeking wisdom in innate immunity. *Nature* 1997;388:323-4.
20. Kushner I, Mackiewicz A. The acute phase response: an overview. In: Mackiewicz A, Kushner I, Baumann H, eds. *Acute Phase Proteins: Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Applications*. Boca Raton: CRC Press; 1993. p.4-19.
21. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
22. Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Cytokines and intermediary metabolism. In: Remick DG, Friedland JS, eds. *Cytokines in Health and Disease*. 2ed. New York: Marcel Dekker; 1997.

- p.381-99.
23. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature* 1997;389:610-4.
 24. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray DL, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes: central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest* 1994;94:1543-9.
 25. Stratton RJ, Dewit O, Crowe E, Jennings G, Villar RN, Elia M. Plasma leptin, energy intake and hunger following total hip replacement surgery. *Clin Sci (Colch)* 1997;93:113-7.
 26. Carlson GL, Saeed M, Little RA, Irving MH. Serum leptin concentrations and their relation to metabolic abnormalities in human sepsis. *Am J Physiol* 1999;276:E658-E662.
 27. Mantovani A, Dejana E, Introna M, Bussolino F. Cytokines and endothelial cells. In: Remick DG, Friedland JS, eds. *Cytokines in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker; 1997. p.323-37.
 28. Dosquet C, Weill D, Wautier J-L. Cytokines and thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;25(suppl 2):S13-S19.
 29. Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Molec Cell Biol* 1992;12:1789-992.
 30. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
 31. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196-200.
 32. Morange PE, Alessi MC, Verdier M, Casanova D, Magalon G, Juhan-Vague I. PAI-1 produced ex vivo by human adipose tissue is relevant to PAI-1 blood level. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1361-5.
 33. Funahashi T, Nakamura T, Shimomura K, Maeda K, Kuriyama H, Takahashi M, et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999;38:202-6.
 34. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates pro-inflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12:57-65.
 35. Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-70.
 36. Baron AD, Clark MG. Role of blood flow in the regulation of muscle glucose uptake. *Ann Rev Nutr* 1997;17:487-99.
 37. Rattigan S, Clark MG, Barrett EJ. Hemodynamic actions of insulin in rat skeletal muscle: evidence for capillary recruitment. *Diabetes* 1997;46:1388.
 38. Tahmasebi M, Puddefoot JR, Inwang ER, Vinson GP. The tissue renin-angiotensin system in human pancreas. *J Endocrinol* 1999;161:317-22.