

Estudo liga resistência à insulina no fígado à inflamação do hipotálamo

Publicada na *Diabetes*, descoberta abre frente de estudo para o tratamento do diabetes

EDIMILSON MONTALTI
Especial para o JU

Diabéticos que monitoram rotineiramente a glicemia têm, às vezes, ao acordar, uma surpresa: o elevado nível de açúcar no sangue. Este é um dos principais problemas enfrentados por endocrinologistas para controlar a glicemia de jejum em pacientes com diabetes. Um dos órgãos que fazem este controle é o fígado.

Pesquisa realizada no Laboratório de Sinalização Celular (LabsinCEL) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Unicamp pela nutricionista Marciane Milanski demonstrou, pela primeira vez na literatura médica, a ligação entre a inflamação do hipotálamo e a resistência à insulina no fígado.

O estudo foi realizado durante dois anos em ratos obesos. Além desta descoberta, Marciane também identificou a via neural por onde ocorre a ligação entre o sistema nervoso central e o fígado.

Os resultados do trabalho ganharam matéria especial e editorial da revista norte-americana *Diabetes*, uma das mais respeitadas publicações na área de endocrinologia do mundo. Segundo o professor Lício Velloso, orientador da pesquisa, a descoberta abre uma nova frente de estudo visando o tratamento do diabetes.

“O diabético passa um período de jejum dormindo e, ainda assim, ele acordar com a glicose alta. Décadas atrás, descobriram que o fígado produz glicose e o paciente com diabetes tem defeito nessa produção. Porém, detalhes a respeito deste processo ainda não são completamente esclarecidos”, disse Velloso.

A pesquisa “A inibição da inflamação hipotalâmica reverte a resistência à insulina no fígado induzida por dieta” publicada na revista *Diabetes* é a continuação da tese de doutorado de Marciane.

A nutricionista e professora da Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA) da Unicamp do campus de Limeira mostrou que uma dieta rica em gordura saturada – presente na manteiga e nas carnes bovina e suína, por exemplo – leva a uma inflamação do hipotálamo.

O hipotálamo é um órgão localizado na base do cérebro. Ele controla a homeostase corporal, isto é, o ajuste do organismo às variações externas. O hipotálamo controla a temperatura, o balanço de água no corpo, a fome e o gasto energético corporal, entre outras funções. Ele também faz a integração entre os sistemas nervoso e endócrino, atuando na ativação de diversas glândulas produtoras de hormônios.

“Fomos identificar quais eram os mecanismos por meio dos quais as gorduras saturadas levavam à inflamação hipotalâmica. Existe uma relação muito íntima entre via inflamatória e vias metabólicas, que controlam a ingestão alimentar e gasto de energia. Distúrbios nessas vias metabólicas levam ao aumento ou diminuição de peso”, explica Marciane.

A pesquisadora focou seu estudo no Toll Like Receptor 4 (TLR4) e no Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF α). O TLR4 é um receptor do sistema imune inato que protege o corpo de infecções ao provocar uma inflamação que sinaliza à célula sobre uma bactéria invasora a ser combatida. O TNF α é uma citocina (proteína) presente em inflamações sistêmicas. Ele pode ser produzido, por exemplo, após a ativação do TLR4.

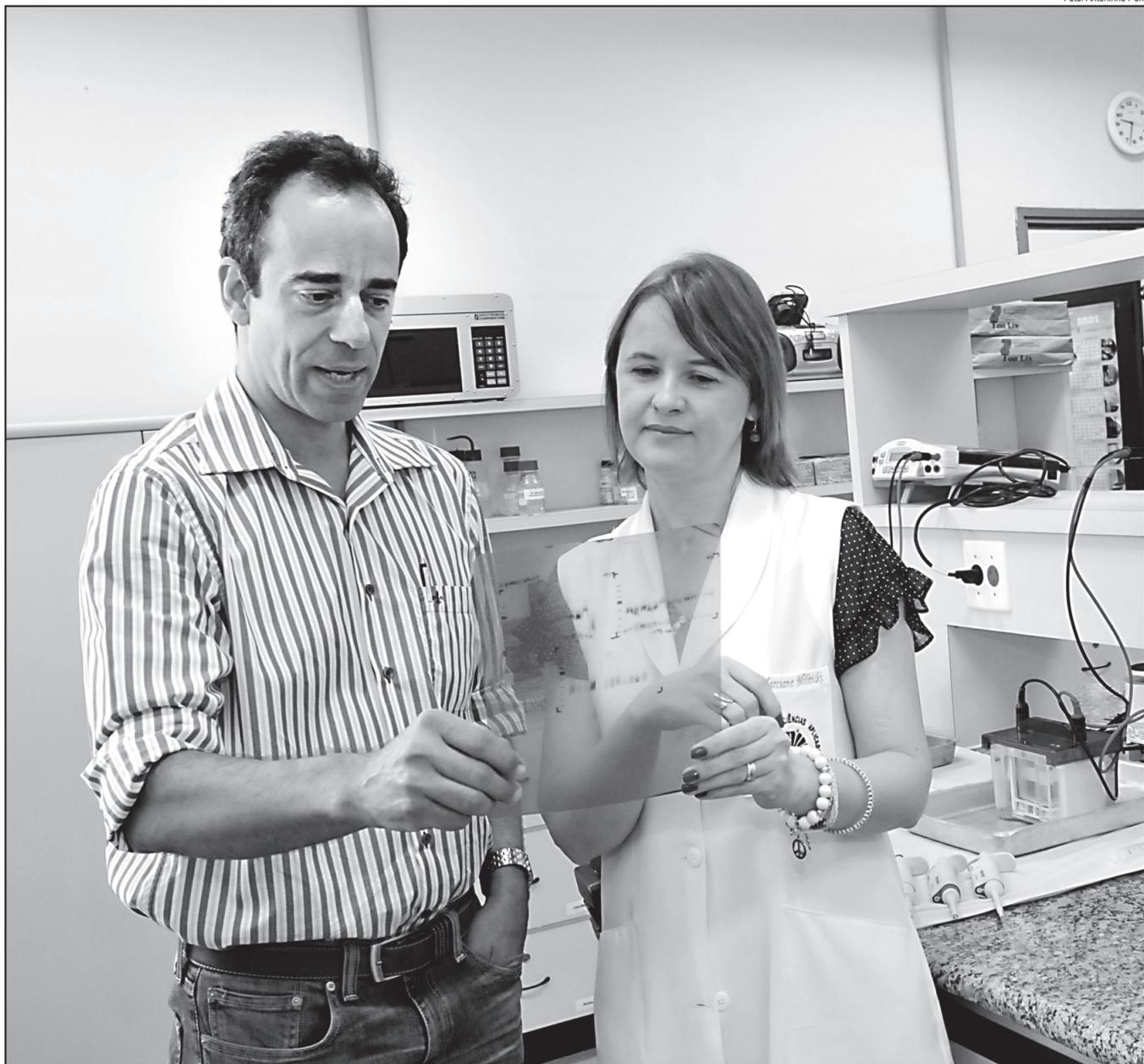


Foto: Antoninho Perri

Entretanto, a gordura saturada também ativa o TLR4. A ativação do TLR4 induz ao estresse retículo endoplasmático, uma organela importante na célula que participa da síntese de proteínas e gorduras. O estresse do retículo endoplasmático leva ao aumento de citocinas e inflamação no hipotálamo.

“A inflamação hipotalâmica prejudica a sinalização da leptina e da insulina – hormônios que participam do controle da ingestão alimentar e do gasto energético – no hipotálamo. Isto leva a um desequilíbrio dos mecanismos que regulam o bom funcionamento do organismo”, diz Marciane.

Fígado e nervo vago

A leptina é um hormônio produzido, principalmente, pelo tecido adiposo. Na obesidade, os níveis de leptina estão aumentados. A insulina é o hormônio responsável pela redução da taxa de glicose no sangue ou glicemia.

O fígado é o que regula a quantidade de glicose produzida no jejum. Pacientes com esteatose hepática, popularmente conhecida como gordura no fígado, possuem resistência à insulina. O mesmo defeito é encontrado no fígado do diabético: o órgão faz um controle inadequado da produção de glicose e acumula gordura.

A gordura presente no alimento “engana” o organismo e ativa o receptor TLR4. Ao ser ativado, ele produz a citocina pró-inflamatória TNF α , um sensor celular que leva à inflamação do hipotálamo. Por causa da inflamação, há uma interrupção na sinalização de leptina e insulina no sistema nervoso central.

A inflamação hipotalâmica, que leva à obesidade, conforme descrito anteriormente por Marciane, também vai fazer com que a função da insulina seja prejudicada no fígado. Consequentemente, há um prejuízo no controle da produção hepática de glicose.

Inicialmente, para testar a hipótese de

que a inibição da inflamação hipotalâmica melhoraria o controle glicêmico corporal, animais experimentais foram submetidos a uma cirurgia para implantação de um catéter no hipotálamo. Por meio deste cateter, os animais receberam inibidores de vias inflamatórias, anti-TLR4 e anti-TNF α .

Os resultados mostraram que a inibição hipotalâmica dessas vias foi capaz de melhorar o controle glicêmico dos animais, o que foi demonstrado no trabalho por várias metodologias, entre elas o teste de tolerância à glicose.

“A melhora do controle glicêmico foi resultante da maior capacidade da insulina em inibir a produção hepática de glicose, como demonstrado em experimentos de sinalização hepática de insulina e quantificação de enzimas que aumentam a produção de glicose no fígado”, explica Marciane.

Para provar efeito do hipotálamo na melhora da sinalização hepática à insulina e, consequentemente, do controle glicêmico, os animais foram submetidos à vagotomia, denervação hepática do nervo vago que faz a comunicação entre o cérebro e outros órgãos.

O sistema nervoso central manda informações para diversos órgãos do corpo, inclusive ao fígado, por meio do nervo vago. Este nervo é regulado por canais de potássio dependente de adenosina trifosfato (ATP), que é a moeda de troca de energia da célula. Com a vagotomia, a pesquisadora comprovou que houve a perda de todos os efeitos metabólicos benéficos da inibição da inflamação hipotalâmica.

“Com isso, concluímos que a inflamação hipotalâmica em roedores obesos leva à ruptura do eixo cérebro-fígado responsável por controlar o equilíbrio da glicose corporal. Inibindo a passagem de sinalização de inflamação no hipotálamo pelo nervo vago, o fígado volta a controlar adequadamente a produção de glicose e a insulina passa a agir com mais facilidade no órgão. Portanto, o eixo neural

cérebro-fígado é importante para restaurar a sensibilidade hepática à insulina” disse a pesquisadora do LabsinCEL.

A descoberta coloca o eixo cérebro-fígado no controle do equilíbrio glicêmico. O hipotálamo passa a ser o ator principal desse mecanismo. O professor e também pesquisador Lício Velloso é otimista quanto à descoberta.

“O mecanismo descrito por essa pesquisa mostra que o controle da glicose alta no jejum é feito, pelo menos em parte, pelo hipotálamo. Isto reforça nossa suspeita de que o desenvolvimento de drogas com ação no sistema nervoso central deve ser interessante para o tratamento do diabetes”, comentou Velloso.

A pesquisa teve o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp). O Laboratório de Sinalização Celular (LabsinCEL) pertence ao Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) de Obesidade e Diabetes. Desde 2003, investiga mecanismos moleculares de ação e interação entre hormônios e citocinas. É composto por estudantes e pesquisadores de diversos níveis – iniciação científica, mestrado, doutorado, e pós-doutorado. Suas pesquisas se inserem nas linhas de estudos de obesidade e diabetes, com destaque nos mecanismos de sinalização celular da insulina, citocinas, nutrientes e ação no hipotálamo.

Publicação

Artigo: A inibição da inflamação hipotalâmica reverte a resistência à insulina no fígado induzida por dieta
Revista: *Diabetes*, edição n° 61 de junho de 2012
Acesso ao artigo: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/61/6/1455.abstract>
Autora: Marciane Milanski
Orientador: Lício Augusto Velloso
Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp)
Unidade: Faculdade de Ciências Médicas (FCM)

Os professores Lício Velloso, orientador, e Marciane Milanski, autora da pesquisa: eixo cérebro-fígado no controle do equilíbrio glicêmico