



ConScientiae Saúde

ISSN: 1677-1028

conscientiaesaude@uninove.br

Universidade Nove de Julho

Brasil

Borges Moraes, Maicom; Simões Franco, Ozeia; de Oliveira Teixeira, André; Cardoso Pereira, Ana Paula; Mendes Cruz, Jeferson; Ito Mazza, Sheynara Emi; da Silva Paulitsch, Felipe; Signori, Luís
Ulisses

Respostas metabólicas e inflamatórias após infusão de insulina para a avaliação endotelial venosa

ConScientiae Saúde, vol. 12, núm. 4, diciembre, 2013, pp. 497-504

Universidade Nove de Julho

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=92929899002>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Respostas metabólicas e inflamatórias após infusão de insulina para a avaliação endotelial venosa

Metabolic and inflammatory response after insulin infusion for venous endothelial evaluation

Maicom Borges Moraes¹; Ozeia Simões Franco²; André de Oliveira Teixeira²; Ana Paula Cardoso Pereira³; Jeferson Mendes Cruz³; Sheynara Emi Ito Mazza⁴; Felipe da Silva Paulitsch⁵; Luís Ulisses Signori⁶

¹Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Animal Comparada – Universidade Federal do Rio Grande – FURG. Rio Grande, RS – Brasil.

²Mestres pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Universidade Federal do Rio Grande – FURG. Rio Grande, RS – Brasil.

³Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Universidade Federal do Rio Grande – FURG. Rio Grande, RS – Brasil.

⁴Graduanda do curso de Educação Física – Universidade Federal do Rio Grande – FURG. Rio Grande, RS – Brasil.

⁵Doutor em Cardiologia – Universidade São Paulo – USP. São Paulo, SP – Brasil.

⁶Doutor em Ciências da Saúde – Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul – IC/FUC. Porto Alegre, RS – Brasil.

Endereço para correspondência

Luís Ulisses Signori
Av. Itália km 8, Campus Carreiros
96.201-900 – Rio Grande – RS [Brasil]
l.signori@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar as alterações no perfil lipídico, na glicose, na insulina e nos marcadores inflamatórios após infusão endovenosa de doses de insulina usadas para a avaliação da função endotelial. **Método:** A amostra foi composta por 13 voluntários saudáveis, com idade de 25 ($\pm 4,7$) anos e índice de massa corporal de 24,8 ($\pm 2,1$) kg/m². As coletas de dados foram realizadas em jejum de 12 horas (basal) e após o término da infusão do hormônio. A insulina regular (Insunorm R) foi infundida a uma taxa de 0,3 mL/min, em sete doses crescentes (entre 2,5 a 100 μ U/mL, por seis minutos cada) perfazendo um total de 705 μ U. **Resultados:** O colesterol total, triglicerídeos, HDLc, LDLc, glicose, insulina, proteína C ultrasensível e o fibrinogênio não se modificaram ($p > 0,05$) após a infusão endovenosa do hormônio. **Conclusão:** Estas doses de insulina podem ser empregadas na avaliação da vasodilatação dependente do endotélio em adultos saudáveis.

Descritores: Endotélio; Glicose; Insulina; Lipídios.

Abstract

Objective: To evaluate changes in lipid profile, glucose, insulin and inflammatory markers after intravenous infusion of insulin doses used for the assessment of endothelial function. **Methods:** The sample included 13 healthy volunteers, aged 25 (± 4.7) years and body mass index of 24.8 (± 2.1) kg/m². The data collections were performed in 12-hour fasting (basal) and after the infusion of the hormone. Regular insulin (Insunorm R) was infused at a rate of 0.3 mL/min in seven increasing doses (between 2.5 to 100 μ U/mL, for six minutes each) totaling 705 μ U. **Results:** The total cholesterol, triglycerides, HDLc, LDLc, glucose, insulin, protein C ultrasensitive and fibrinogen were not modified ($p > 0.05$) after intravenous infusion of the hormone. **Conclusion:** These insulin doses may be employed for assessing endothelium-dependent vasodilation in healthy adults.

Key words: Endothelium; Glucose; Insulin; Lipids.

Introdução

O endotélio é a camada celular que reveste todo o sistema cardiovascular incluindo coração, artérias, capilares e veias¹. Estas células interpõem-se entre o sangue e a camada muscular e são responsáveis pela homeostase vascular¹. A disfunção endotelial caracteriza-se pela diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), o que altera a regulação do tônus vascular, favorecendo a inflamação, a agregação plaquetária, a infiltração dos leucócitos, a rigidez arterial e a diminuição do fluxo sanguíneo². A disfunção endotelial é preditora de eventos cardiovasculares e nas fases iniciais da doença aterosclerótica, precede as alterações morfológicas dos vasos³.

A função das células endoteliais foi descoberta por Furchgott e Zawadzki⁴ em resposta a acetilcolina. Pesquisadores brasileiros, por meio da técnica Dorsal Hand Vein⁵, que permite a infusão endovenosa de substâncias vasoativas em seres humanos, vêm utilizando acetilcolina como agonista da vasodilatação dependente do endotélio em diferentes condições fisiológicas e clínicas, tais como em voluntários saudáveis após sobrecarga lipídica^{6,7}, em pacientes com doença renal crônica terminal⁸, com diabetes *mellitus* tipo 2⁹ e com fluxo coronariano lento¹⁰. Entretanto, existem diversas substâncias vasoativas (fenilefrina, adrenalina, acetilcolina, serotonina, bradicinina, nitroprussiato de sódio) que são amplamente estudadas¹ e, dentre estas, também a insulina¹¹.

A insulina é produzida pelas células β do pâncreas, tem sua produção potencializada durante o período pós-prandial^{6,7,11,12} e exerce efeitos sobre a regulação da homeostase dos lipídios, dos aminoácidos, da glicose, do próprio hormônio e dos marcadores inflamatórios, alterando as concentrações plasmáticas de cada uma destas substâncias^{11,12}. No endotélio vascular, a insulina ativa seus receptores presentes nas cavéolas da membrana celular, estimulando a proteína G e a fosfolipase C (PLC), produzindo o trifosfato de inositol (IP₃). O resultado destas reações

é a liberação do cálcio (Ca²⁺) do retículo endoplasmático e a sua ligação com a calmodulina, o que leva ao desacoplamento da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) transformando o aminoácido L-argenina em L-citrulina, tendo como substrato o NO. Este vasodilatador atua na musculatura lisa vascular ativando a enzima guanilil ciclase, que aumenta a disponibilidade da guanosina monofosfato cíclico (GMPc), ocasionando a redução das concentrações de Ca²⁺, induzindo o relaxamento vascular dependente do endotélio^{12,13}.

O uso da insulina como agonista da vasodilatação endotelial em humanos é de grande importância para estudos fisiopatológicos e farmacológicos na aterosclerose, na dislipidemia, na hipertensão e, em especial, nos pacientes com resistência à insulina. Além disso, esse hormônio apresenta vantagens quanto ao custo, manipulação e acesso, em comparação a outras substâncias (acetilcolina, serotonina e bradicinina) vasodilatadoras dependentes do endotélio. Entretanto, a insulina endovenosa reduz as concentrações plasmáticas dos macronutrientes^{11,12}, possivelmente aumenta a concentração de marcadores inflamatórios e em grandes concentrações pode provocar a hipoglicemia¹². Os estudos prévios^{14,15} que utilizaram a insulina como vasodilatador não descreveram as alterações metabólicas e inflamatórias após o protocolo experimental, e essas informações são imprescindíveis para a segurança dos pacientes e a validação dos resultados de protocolos de pesquisa. O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos da infusão endovenosa de doses de insulina utilizadas para avaliação da função endotelial venosa, sobre as concentrações plasmáticas da glicose, da insulina, do índice de resistência à insulina (HOMA-IR), do perfil lipídico e de marcadores inflamatórios em voluntários adultos normoglicêmicos.

Materiais e métodos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Área da Saúde da

Universidade Federal do Rio Grande (CEPAS-FURG), parecer nº 78/2011. Os voluntários foram selecionados por médico assistente. As avaliações foram realizadas no Hospital Universitário de Rio Grande, com acompanhamento médico. Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde.

Critérios de elegibilidade

Foram incluídos homens, com idade entre 19 e 34 anos, índice de massa corporal (IMC) menor que 30 kg/m², que não fizessem uso de medicação, fumo ou álcool (+ de um drinque por semana), não apresentassem sintomas de distúrbios musculoesqueléticos, não tivessem diagnóstico de qualquer doença ou distúrbios cognitivos. Os voluntários tiveram os exercícios físicos suspensos três dias antes do exame, e o consumo de bebidas contendo cafeína ou álcool, 12 horas antes. No dia do exame, os indivíduos que apresentassem resposta inflamatória (PCR ultrasensível >3 mg/L), leucocitose (>11000 x 10³/mm³), dislipidemia, anemia, alterações no equilíbrio eletrolítico, doença hepática ativa ou hiper-reatividade pressórica (pressão arterial sistólica: >130 e pressão arterial diastólica: >90 mmHg) seriam excluídos. Cinco sujeitos deixaram de participar do estudo (dois hipertensos e três que não responderam a fenilefrina), ficando a amostra com 13 indivíduos. O fluxograma da alocação dos voluntários encontra-se na Figura 1.

Procedimentos

No dia do exame, os voluntários apresentaram-se em jejum de 12 horas e realizaram avaliações clínica, física e antropométrica, após deitaram em uma maca, em posição supina e confortável. Foi realizada uma coleta sanguínea basal e aplicação do protocolo de avaliação da função endotelial venosa^{6,9} pela técnica Dorsal Hand Vein⁵ (dados não apresentados), a qual consiste na colocação de uma cânula de *butterfly*

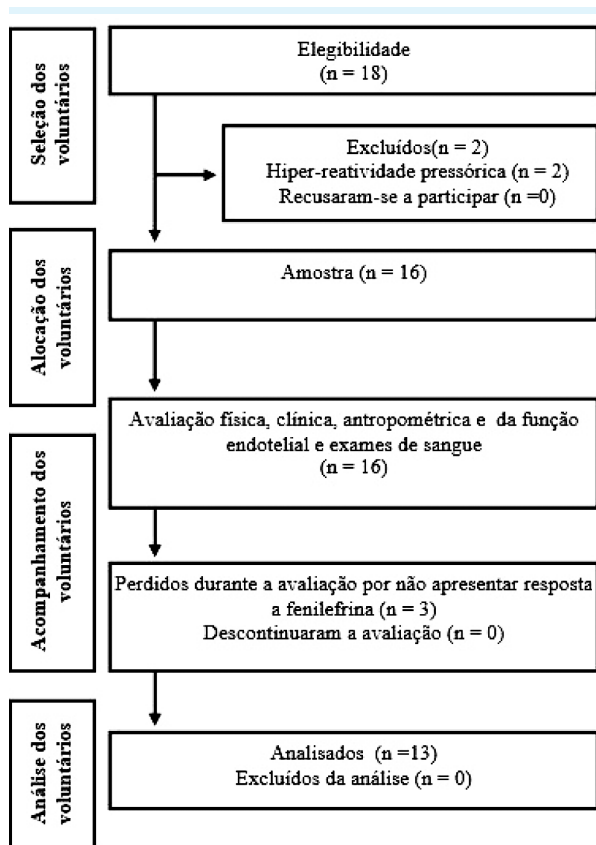


Figure 1: Fluxograma da alocação dos voluntários que participaram do estudo

(nº 23) em uma veia antecubital da mão. Após é fixado um transdutor de sinal sobre o dorso da mão, neste há um pino metálico que é colocado em posição vertical, sobre a veia a ser avaliada, a aproximadamente 1 cm da ponta da agulha. O deslocamento vertical do pino, pela dilatação ou constrição da veia, gera o sinal que é amplificado e registrado em impressora. As medidas são feitas após insuflação de um manguito de esfigmomanômetro a 40 mmHg, no mesmo braço, o que provoca uma congestão venosa. Variações no calibre da veia são calculadas pela diferença da posição do pino antes e após a insuflação. As infusões ocorreram em volume constante de 0,3 mL/min. Inicialmente, é infundido soro fisiológico (0,9% NaCl), por 30 min e, após, é medida a vasodilatação basal (100%). Para o estudo da função dependente do endotélio, é infundido o cloridrato de fenilefrina diluído em soro fisiológico em concentrações progressivas (37-5000 ng/min, 7 min cada dose), sendo medida a resposta

a cada dose, até atingir a constrição de 70% da medida basal. Essa concentração de fenilefrina (70%) é diluída em soro fisiológico e adicionada a concentrações progressivas de insulina (2,5; 18; 32; 50; 67; 82,5 e 100 $\mu\text{U/mL}$ ou 0,8; 6; 11; 16,5; 22; 27 e 33 $\mu\text{U/min}$)^{14,15}, 6 min cada dose, sendo medida a dilatação a cada dose. Após, é avaliada a dilatação independente do endotélio, sendo diluída no soro fisiológico a fenilefrina (70%), e o nitroprussiato de sódio em concentrações progressivas (49-1981 ng/min, 5 min cada dose). A fenilefrina e o nitroprussiato de sódio têm sido utilizados em estudos anteriores e são considerados seguros^{6,9}.

A insulina infundida foi do tipo regular (Insunorm R, Biocon Limited, Bangalore, Índia), totalizando de 705 μU , em aproximadamente 45 minutos. A glicose foi medida por fita (Accu-Check Advantage®-Roche Diagnostics) antes, durante e após o protocolo, para o controle das alterações metabólicas no procedimento. Após o término da infusão da insulina foi realizada nova coleta sanguínea para exames laboratoriais.

Para análise da glicose, ureia, creatinina, transaminase glutâmica oxalacética (TGO), transaminase glutâmica pirúvica (TGP), bilirrubinas, fosfatase alcalina e lipoproteína de alta densidade (HDLc) foram utilizados *kits* comerciais (Merck Diagnostics Ltda, Índia). A lipoproteína de baixa densidade (LDLc) foi estimada pela fórmula de Friedwald. A insulínia foi medida por enzima imunoensaio em micropartícula. O índice de resistência à insulina (HOMA-IR) foi verificado pela fórmula [HOMA-IR = (Insulina de Jejum \times Glicose de Jejum) / 22,5]. O magnésio e o cálcio foram avaliados por *kits* comerciais (Lab Max 240®). Sódio e potássio séricos foram dosados pelo método do eletrodo seletivo automatizado (Roche 9180 Eletrolite Analyzer). O fibrinogênio foi avaliado por Fibrintimer II (Dade Behring, Newark, DE) e processado por autoanalisador (CA-540; Sysmex, Roche, Mannheim, Germany). A proteína C reativa (PCR) ultrasensível foi avaliada por nefelometria (Nephelometer BN100; Behring Diagnostics, Alemanha). Os testes de

eritograma e leucograma foram processados automaticamente (*kits* ABX, Horiba Diagnóstica, Curitiba, Brasil) e por microscopia. Para quantificação das variáveis hematológicas, as amostras tiveram dupla contagem, e os valores expressos pela média das medidas. Para diferenças maiores que 10%, os procedimentos foram repetidos.

Análise estatística

Os dados estão apresentados em média e desvio-padrão (DP). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição dos dados. Para a comparação das variáveis de distribuição simétrica, foi utilizado o teste "t" pareado de Student e para as variáveis assimétricas foi aplicado o teste de Wilcoxon (Signed-Rank Test), quando adequados. O nível de significância considerado foi o de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Os 13 voluntários eram normotensos (pressão arterial sistólica: $119,8 \pm 6,1$ mmHg; pressão arterial diastólica: $79,3 \pm 3,3$ mmHg), com idade de $25,7 (\pm 4,7)$ anos, índice de massa corporal ($24,8 \pm 2,1$ kg/m²), circunferência da cintura $83,3 (\pm 6,1)$ centímetros e índice cintura/quadril ($0,84 \pm 0,06$). Os valores para estas variáveis apresentavam baixo risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A Tabela 1 apresenta as características bioquímicas dos voluntários. O hemograma (hematócrito, eritrócitos, hemoglobina e plaquetas) e o leucograma (leucócitos totais e frações) estão dentro da normalidade. A ureia, a creatinina, as transaminases (TGO e TGP), a fosfatase alcalina, a hemoglobina glicosilada (HbA1c) e os eletrólitos (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}) apresentam-se dentro do esperado para o grupo estudado.

A Tabela 2 mostra as alterações nas variáveis metabólicas e os marcadores inflamatórios antes e após a infusão de insulina. As variáveis metabólicas, inflamatórias e hemodinâmicas encontravam-se dentro dos parâmetros de nor-

Tabela 1: Características bioquímicas dos voluntários

Variáveis	Média ± DP
Hematócrito (mL/%)	44,4 ± 3,2
Eritrócitos (x10 ⁵ /mm ³)	4,8 ± 0,5
Hemoglobina (g/dL)	14,3 ± 1,1
Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	302 ± 73
Leucócitos totais (x10 ³ /mm ³)	6246 ± 1343
Segmentados (x10 ³ /mm ³)	3851 ± 885
Bastonetes (x10 ³ /mm ³)	80 ± 35
Monócitos (x10 ³ /mm ³)	329 ± 107
Eosinófilos (x10 ³ /mm ³)	60 ± 36
Linfócitos (x10 ³ /mm ³)	1924 ± 415
Ureia (mg/dL)	26,9 ± 7,6
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,1
Transaminase glutâmica oxalacética (U/L)	30,5 ± 10,8
Transaminase glutâmica pirúvica (U/L)	43,2 ± 24,7
Fosfatase alcalina (U/L)	64,9 ± 33,4
Hemoglobina glicosilada (%)	5,0 ± 0,7
Sódio (mEq/L)	136,2 ± 2,9
Potássio (mEq/L)	4,6 ± 0,4
Magnésio (mEq/L)	2,3 ± 0,5
Cálcio (mEq/L)	8,8 ± 0,6

Dados apresentados em forma de média e desvio-padrão (±DP)

malidade, antes e após o experimento. As concentrações plasmáticas da glicose ($p = 0,660$), da insulina ($p = 0,535$) e do HOMA-IR ($p = 0,932$) não se modificaram com a infusão endovenosa de 705 μ U de insulina regular em 45 minutos. O perfil lipídico avaliado pelo colesterol total ($p = 0,435$), pela lipoproteína de baixa densidade (LDLc: $p = 0,412$), pela lipoproteína de alta densidade (HDLc: $p = 0,324$) e pelos triglicerídeos ($p = 0,266$) plasmáticos também não se alteraram após a infusão do hormônio. A PCR ultrasensível ($p = 0,174$) e o fibrinogênio ($p = 0,152$) também não sofreram alterações. A pressão arterial sistólica ($p = 0,506$), pressão arterial diastólica ($p = 0,219$) e a frequência cardíaca ($p = 0,382$) permaneceram inalteradas ao longo do experimento. Os voluntários não relataram desconforto ou dor durante e após o protocolo.

Tabela 2: Variáveis metabólicas, inflamatórias e hemodinâmicas antes e após a infusão endovenosa de insulina

Variáveis	Antes	Após	Valor de p
Glicose (mg/dL)	75,4 ± 6,8	76,3 ± 9,2	0,660
Insulina (μ UI/mL)	5,4 ± 4,9	4,4 ± 2,2	0,535
HOMA-IR	1,1 ± 0,8	1,1 ± 1,0	0,932
Colesterol total (mg/dL)	150 ± 33,2	144,8 ± 32,7	0,435
LDLc (mg/dL)	102,4 ± 25,8	94,4 ± 28,4	0,412
HDLc (mg/dL)	32,2 ± 7,2	35,7 ± 13,1	0,324
Triglicerídeos (mg/dL)	60,1 ± 29,4	55,8 ± 42,3	0,091
PCR ultrasensível (mg/L)	1,5 ± 1,4	1,7 ± 1,6	0,174
Fibrinogênio (mg/dL)	194,1 ± 40,5	204,3 ± 39,4	0,152
Pressão arterial sistólica (mmHg)	119,8 ± 6,1	118,7 ± 5,9	0,506
Pressão arterial diastólica (mmHg)	79,3 ± 3,3	77,7 ± 3,5	0,219
Frequência cardíaca (bpm)	65,6 ± 5,4	64,8 ± 4,7	0,382

Dados expressos em forma de média e desvio-padrão (±DP). LDLc: Lipoproteína de Baixa Densidade; HDLc: Lipoproteína de Alta Densidade; HOMA-IR: Índice de Resistência à Insulina; PCR: Proteína C Reativa. Teste "t" pareado de Student.

Discussão

Neste estudo, demonstrou-se que a infusão endovenosa de insulina, nas doses utilizadas não provoca alterações metabólicas e inflamatórias. Grower et al.¹⁴ e Sung et al.¹⁵ publicaram pesquisas com doses de insulina diluídas em soro fisiológico semelhantes ao trabalho aqui mostrado (8, 16, 24 e 32 μ U/min, taxa de infusão 0,5 mL/min, 5 min cada dose, medidas por ultrassonografia), mas não descreveram os resultados metabólicos e/ou inflamatórios após o experimento^{14,15}. Mitchell et al.¹⁶ utilizaram soro glicosado (dextrose 5%) para a diluição do hormônio (50-250

$\mu\text{U}/\text{min}$, infusão 0,1 mL/min, 5 min cada dose, medidas por *linear variable differential transformer* – LVDL) e também não relataram alterações metabólicas e inflamatórias posteriores. Feldman et al.¹⁷ utilizaram insulina (1 a 300 $\mu\text{U}/\text{min}$, infusão 0,1 mL/min, 5 min cada dose, medidas por LVDL) em pacientes normotensos (antes: $4,7 \pm 0,1$ vs após: $4,4 \pm 0,3$ mmol/L) e hipertensos ($5,4 \pm 0,7$ vs $5,3 \pm 0,7$ mmol/L), a qual não modificou as concentrações plasmáticas da glicose. Entretanto, a insulina foi diluída em soro glicosado (dextrose 5%), e os pacientes não se encontravam em jejum¹⁵. Essas medidas são normalmente adotadas para diminuir o risco da hipoglicemia. Porém, a utilização de soro glicosado e o período pós-prandial interferem nas condições metabólicas e na responsividade endotelial^{6,7}.

As doses utilizadas neste estudo não apresentaram risco de hipoglicemia para os voluntários. A infusão venosa de insulina é utilizada no manejo da hiperglicemia em pacientes críticos, reduzindo a mortalidade e as complicações por distúrbios hiperglicêmicos¹⁸. Apesar disso, a hipoglicemia é considerada uma das principais complicações decorrentes da insulino-terapia venosa¹⁹, verificada em trabalhos que utilizaram 50 UI de Actrapid HM (Novo Nordisk) em 50 mL de soro fisiológico, os quais foram interrompidos pelas altas taxas de mortalidade por hipoglicemia²⁰.

Neste trabalho, não se apresentaram aumentos nos níveis plasmáticos de insulina após o protocolo. Porém, a infusão endovenosa de doses crescentes desse hormônio pode revelar um estado de resistência insulínica, disfunção caracterizada por falhas na sinalização das células-alvo que resulta no aumento da insulina circulante²¹. A resistência à insulina induz à disfunção endotelial e ao desenvolvimento da aterosclerose, fatores relacionados na etiologia das doenças cardiovasculares²².

Na aplicação do protocolo, os valores plasmáticos da glicose e da insulina não se modificaram, mantendo o índice HOMA-IR semelhante aos valores basais. As doses de insulina utilizadas neste estudo são sensivelmente inferiores às usadas em insulino-terapia¹⁹. Esse hormônio fica

biodisponível para as células endoteliais que o degradam^{12,13}, não repercutindo nas concentrações plasmáticas da glicose.

O perfil lipídico tem suas concentrações alteradas em períodos de longo jejum, com o glucagon e a adrenalina estimulando a liberação e a translocação dos ácidos graxos e dos triglicerídeos na circulação para serem utilizados como substrato energético nos sítios de consumo²³. Entretanto, durante o período pós-prandial, o pâncreas é estimulado a produzir insulina, o que promove a autorregulação dos hormônios circulantes, com destaque para o aumento da noradrenalina e diminuição da adrenalina²⁴, tendo como resultado o depósito dos triglicerídeos nos tecidos²³. Nesse processo, que requer insulina, os ácidos graxos livres que não foram captados pelas células musculares para gerar energia durante o jejum, no período pós-prandial, tendem a ser armazenados novamente nas células adiposas²³. A utilização da insulina endovenosa em jejum favorece a redução dos níveis plasmáticos dos lipídios, pois impede a liberação dos ácidos graxos livres pelo tecido adiposo e favorece o armazenamento dos lipídios circulantes. Contudo, as doses de insulina utilizadas neste estudo não modificaram as variáveis estudadas do perfil lipídico.

A PCR é um marcador inflamatório sistêmico de fase aguda, produzida pelos hepatócitos em resposta a Interleucina 6 (IL-6) e encontra-se aumentada em pacientes com doenças cardiovasculares²⁵. O aumento do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o da IL1 $\kappa\beta$ estimulam a produção da IL-6 no tecido adiposo e nas células sanguíneas mononucleares²⁶. Nakajima et al.²⁷ demonstraram que a ativação (oxidação e degradação) dos neutrófilos circulantes é responsável pelo aumento da IL-6 e, consequentemente, da PCR, logo após um estímulo inflamatório, e isso ocorre de modo independente da estimulação do TNF- α . Salienta-se que a PCR não é produzida apenas pelos hepatócitos, mas também pelos rins e pela parede vascular²⁸. Porém, não foram observadas alterações em suas concentrações plasmáticas neste trabalho, sugerindo que

esses mecanismos não sejam ativados pela infusão endovenosa da insulina.

O fibrinogênio é produzido pelos hepatócitos e a expressão dos seus genes aumenta com a resposta inflamatória²⁹. Níveis elevados desse apresentam forte relação com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares por seus efeitos vasoconstritores³⁰. Na ocorrência de lesão vascular, essa glicoproteína é clivada pela trombina para formar a fibrina, que é o componente mais abundante na coagulação sanguínea. Entretanto, não foram observadas alterações nas concentrações plasmáticas desse marcador inflamatório.

Limitações do estudo

Salienta-se a não utilização de soro glicosado (dextrose 5%), o que permitiria a infusão de doses maiores de insulina e coletas sanguíneas adicionais após o término do experimento.

Conclusão

As doses de insulina diluídas em soro fisiológico empregadas neste estudo (2,5; 18; 32; 50; 67; 82,5 e 100 µU/mL, taxa de infusão 0,3 mL/min, 6 min por dose, total de 705 µU, em 45 min) não alteraram o perfil lipídico, as concentrações plasmáticas de glicose e de insulina e nem os marcadores inflamatórios, podendo, assim, ser empregadas para a avaliação da vasodilatação dependente do endotélio em adultos saudáveis.

Referências

- Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(1):61-74.
- Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11(1):61-74.
- Vita JA, Keaney JF. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation.* 2002;6(6):640-2.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 299:373-6.
- Aellig WH. A new technique for recording compliance of human hand veins. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;11(3):237-43.
- Signori LU, Silva AMV, Plentz RDM, Geloneze B, Moreno Jr H, Belló-Klein A, et al. Reduced venous endothelial responsiveness after oral lipid overload in healthy volunteers. *Metabolism.* 2008;57(1):103-9.
- Signori LU, da Silva AM, Plentz RD, Moreno H Jr, Irigoyen MC, Schaan BD. Reversal of postprandial endothelial dysfunction by cyclooxygenase inhibition in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2009;54(1):90-3.
- Silva AMV, Signori LU, Plentz RDM, Moreno Jr H, Barros E, Belló-Klein A, et al. Hemodialysis improves endothelial venous function in end-stage renal disease. *Braz J Med Biol Res.* 2008;41(6):482-8.
- Silva AMV, Schaan BD, Signori LU, Plentz RDM, Moreno Jr H, Bertoluci MC, et al. Microalbuminuria is associated with impaired arterial and venous endothelium dependent vasodilation in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(10):696-700.
- Signori LU, Quadros AS, Sbruzzi G, Dipp T, Lopes RD, Schaan BD. Endothelial function in patients with slow coronary flow and normal coronary angiography. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(6):677-80.
- Diener JRC, Prazeres CEE, Rosa CM, Alberton UC, Ramos CCS. Avaliação da efetividade e segurança do protocolo de infusão de insulina de Yale para o controle glicêmico intensivo. *Rev Bras Ter Int.* 2006;18(3):268-75.
- Potenza MA, Addabbo F, Montagnani M. Vascular actions of insulin with implications for endothelial dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297(3):E568-77.
- Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorius E. Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors. *Medicina (Kaunas).* 2003;39(4):333-41.
- Grower A, Padginton C, Wilson MF, Sung BH, Izzo JL, Dandona P. Insulin attenuates norepinephrine-induced venoconstriction. An ultrasonographic study. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 2):779-84.
- Sung BH, Ching M, Izzo JL, Dandona P, Wilson MF. Insulin-mediated venodilation is impaired in patients with high cholesterol. *Hypertension.* 1998;31(6):1266-71.

16. Mitchell A, Pacem M, Nuremberger J, Wenzel RR, Siffert W, Philipp T, et al. Insulin-mediated venodilation is impaired in Young, healthy carriers of the 825T allele of the G-protein beta3 subunit gene (GNB3). *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(6):495-502.
17. Feldman RD, Bierbrier GS. Insulin-mediated vasodilation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet.* 1993;342(8873):707-9.
18. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology task force on inpatient diabetes and metabolic control – position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract.* 2004;10(1):77-82.
19. Vriesendorp TM, van Santen S, DeVries JH. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006;34(1):96-101.
20. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
21. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. *Clin Chim Acta.* 2007;375(1-2):20-35.
22. Bigazzi R, Bianchi S. Insulin resistance, metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *J Nephrol.* 2007;20(1):10-4.
23. Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Review. *Diabetologia.* 2000;43(5):533-49.
24. Penev P, Spiegel K, Marcinkowski T, Van Cauter E. Impact of Carbohydrate-Rich Meals on Plasma Epinephrine Levels: Dysregulation with Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6198-206.
25. Johnson TV, Master VA, Michigan A. Review of the relationship between C-reactive protein and exercise. *Mol Diagn Ther.* 2011;15(5):265-75.
26. Kolkhof P, Geerts A, Schäfer S, Torzewski J. Cardiac glycosides potentially inhibit C-reactive protein synthesis in human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;394(1):233-9.
27. Nakajima T, Kurano M, Hasegawa T, Takano H, Iida H, Yasuda T, et al. Pentraxin3 and high-sensitive C-reactive protein are independent inflammatory markers released during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2010;110(5):905-13.
28. Sun H, Koike T, Ichikawa T, Hatakeyama K, Shiomi M, Zhang B. C-reactive protein in atherosclerotic lesions: its origin and pathophysiological significance. *Am J Pathol.* 2005;167(4):1139-48.
29. Fuller GM, Zhang Z. Transcriptional control mechanism of fibrinogen gene expression. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;936:469-79.
30. Barazzoni R, Kiwanuka E, Zanetti M, Cristini M, Vettore C, Tessari P. Insulin acutely increases fibrinogen production in individuals with type 2 diabetes but not in individuals without diabetes. *Diabetes.* 2003;52(7):1851-6.