

# INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA: O PAPEL DA ESTIMULAÇÃO COLINÉRGICA

## INFLAMMATION AND METABOLIC SYNDROME: THE ROLE OF CHOLINERGIC STIMULATION

Fernanda Marciano Consolim Consolim<sup>1,2</sup> , Rogério Castellan<sup>1</sup> , Carine Sangaleti<sup>1,3</sup> 

### RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) é um distúrbio complexo caracterizado por obesidade abdominal, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, aumentando o risco de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 e mortalidade. A SM está associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e outros marcadores inflamatórios. O tecido adiposo, especialmente a gordura visceral, desempenha um papel crucial, secretando adipocinas e citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1) e reduzindo a produção de adipocinas anti-inflamatórias (adiponectina). A resistência à insulina está intrinsecamente ligada a este estado inflamatório, com a infiltração de macrófagos no tecido adiposo contribuindo para a produção de citocinas inflamatórias e interferindo na sinalização da insulina. O aumento da atividade do sistema nervoso simpático e o estresse oxidativo também desempenham papéis cruciais na fisiopatologia da SM. O sistema nervoso autônomo, através do reflexo inflamatório e da via anti-inflamatória colinérgica, modula as respostas imunes e a inflamação. Estudos pré-clínicos demonstraram que a estimulação do nervo vago e a modulação colinérgica melhoram os parâmetros metabólicos e reduzem a inflamação em modelos animais de SM. Estudos clínicos recentes mostraram a eficácia de intervenções colinérgicas, como a administração de galantamina, na redução de marcadores inflamatórios e melhora da sensibilidade à insulina em pacientes com SM. Abordagens não farmacológicas, como a estimulação não invasiva do nervo vago, também mostram potencial terapêutico. Em síntese, a inflamação desempenha um papel central na SM, e a estimulação colinérgica, através de sua capacidade de modular a inflamação, emerge como uma estratégia terapêutica promissora.

**Descritores:** Inflamação; Síndrome Metabólica; Doenças Cardiovasculares.

### ABSTRACT

*Metabolic Syndrome (MetS) is a complex disorder characterized by abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia, thereby increasing the risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus, and overall mortality. MetS is associated with a state of chronic low-grade inflammation, evidenced by elevated levels of pro-inflammatory cytokines and other inflammatory markers. Adipose tissue, particularly visceral fat, plays a critical role, secreting pro-inflammatory adipokines and cytokines (TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1) and reducing the production of anti-inflammatory adipokines (adiponectin). Insulin resistance is intrinsically linked to this inflammatory state, with macrophage infiltration into adipose tissue contributing to the production of inflammatory cytokines and interfering with insulin signaling. Increased sympathetic nervous system activity and oxidative stress also play crucial roles in the pathophysiology of MetS. The autonomic nervous system, through the inflammatory reflex and the Cholinergic Anti-Inflammatory Reflex, modulates immune responses and inflammation. Preclinical studies have demonstrated that vagus nerve stimulation and cholinergic modulation improve metabolic parameters and reduce inflammation in animal models of MetS. Recent clinical studies have shown the efficacy of cholinergic interventions, such as galantamine administration, in reducing inflammatory markers and improving insulin sensitivity in patients with MetS. Non-pharmacological approaches, such as non-invasive vagus nerve stimulation, also show therapeutic potential. In summary, inflammation plays a central role in MetS, and cholinergic stimulation, through its capacity to modulate inflammation, emerges as a promising therapeutic strategy.*

**Keywords:** Inflammation; Metabolic Syndrome; Cardiovascular Diseases.

1. Unidade de Hipertensão do InCor – FMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

2. UNINOVE. Programa de Pós-Graduação. São Paulo, SP, Brasil.

3. Universidade Estadual do Centro Oeste – UNICENTRO. Guarapuava, PR, Brasil.

Correspondência: Fernanda Marciano Consolim Colombo. Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 - Cerqueira César, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05403-900. fernanda.consolim@incor.usp.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2025320110-13>

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um distúrbio complexo caracterizado por um conjunto de fatores interconectados que aumentam o risco de doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 e mortalidade por todas as causas.<sup>1</sup> A síndrome é definida pela presença de obesidade abdominal, resistência à insulina, níveis elevados da pressão arterial e dislipidemia. A inflamação crônica de baixo grau emergiu como um elemento-chave na patogênese e progressão da SM, conectando seus vários componentes.<sup>2</sup>

Pesquisadores têm explorado novas abordagens terapêuticas visando as vias inflamatórias, com a modulação da via anti-inflamatória colinérgica mostrando-se promissora.<sup>3</sup> Esta revisão fornece uma breve visão da relação entre inflamação e SM, focando no potencial da estimulação colinérgica como estratégia terapêutica.

Estudos clínicos recentes demonstraram a eficácia de intervenções colinérgicas na SM. Consolim-Colombo et al. mostraram que a galantamina, um fármaco colinérgico, pode aliviar o estresse oxidativo enquanto exerce efeitos anti-inflamatórios e cardio-metabólicos em indivíduos com SM.<sup>4</sup>

## INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por um estado de inflamação crônica de baixo grau, evidenciado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e outros marcadores inflamatórios.<sup>5</sup> O tecido adiposo, especialmente a gordura visceral, desempenha um papel crucial neste processo, atuando como um órgão endócrino ativo.<sup>2,6</sup>

Na SM, ocorre uma disfunção do tecido adiposo, resultando em um desequilíbrio na produção de mediadores inflamatórios. Há um aumento na secreção de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-6 e MCP-1, enquanto a produção de adipocinas anti-inflamatórias, como a adiponectina, é reduzida.<sup>7</sup> Este desbalanço cria um ambiente inflamatório que afeta múltiplos sistemas orgânicos.<sup>2</sup>

A resistência à insulina, uma característica marcante da SM, está intrinsecamente ligada a este estado inflamatório.<sup>8</sup> A infiltração de macrófagos no tecido adiposo de indivíduos obesos contribui significativamente para a produção de citocinas inflamatórias, e por meio da ativação das vias de sinalização JNK e IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B, interferem diretamente na sinalização da insulina, promovendo resistência à mesma. Isso resulta em hiperinsulinemia compensatória, exacerbando ainda mais o estado inflamatório.<sup>8</sup> Esta interação entre inflamação e resistência à insulina cria um ciclo vicioso que perpetua e agrava os componentes da SM.

O aumento da atividade do sistema nervoso simpático desempenha um papel crucial no desenvolvimento da síndrome metabólica e resistência à insulina.<sup>9</sup> A hiperatividade simpática promove a lipólise no tecido adiposo, aumentando a liberação de ácidos graxos livres na circulação, e além disso, estimula a gliconeogênese hepática e inibe a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas, exacerbando a hiperglicemia. Os níveis elevados de ácidos graxos livres também ativam vias inflamatórias e contribuem para a resistência à insulina no fígado e músculo esquelético. Além disso, a vasoconstrição induzida pelo simpático reduz o fluxo sanguíneo para

o músculo esquelético, diminuindo a captação de glicose mediada pela insulina. Cronicamente, essa cascata de eventos leva à disfunção metabólica generalizada, característica da SM, incluindo hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina.<sup>10</sup>

O estresse oxidativo é outro fator crítico na fisiopatologia da SM, estreitamente entrelaçado com a inflamação. A produção excessiva de espécies reativas de oxigênio leva a danos oxidativos e ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias.<sup>11</sup> Este eixo estresse oxidativo-inflamação contribui para a disfunção endotelial, um fator-chave no desenvolvimento de hipertensão e complicações cardiovasculares na SM.<sup>12</sup> O estado inflamatório na SM também afeta o metabolismo lipídico, promovendo dislipidemia. A inflamação altera a função da lipoproteína lipase, levando ao aumento dos triglicerídeos e diminuição dos níveis de colesterol HDL, enquanto modifica as partículas de LDL tornando-as mais aterogênicas.<sup>13</sup>

A compreensão destes mecanismos moleculares e celulares que conectam inflamação, obesidade e resistência à insulina é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para a SM e suas complicações associadas.

Evidências clínicas substanciais têm estabelecido uma forte ligação entre inflamação, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares.<sup>14</sup> Múltiplos estudos demonstraram que pacientes com SM apresentam níveis elevados de marcadores inflamatórios, como proteína C-reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que estão diretamente associados ao aumento do risco cardiovascular.<sup>14</sup> Uma metanálise recente confirmou que a presença de SM está relacionada a um aumento significativo no risco de eventos cardiovasculares e mortalidade, com a inflamação desempenhando um papel crucial nessa associação.<sup>15</sup> Além disso, estudos longitudinais revelaram que a persistência de um estado inflamatório crônico em indivíduos com SM acelera a progressão da aterosclerose e aumenta a incidência de complicações cardiovasculares.<sup>16</sup> Essas evidências ressaltam a importância de considerar a inflamação como um alvo terapêutico fundamental no manejo da SM e na prevenção de doenças cardiovasculares.

## ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO E INFLAMAÇÃO NA SÍNDROME METABÓLICA

Nas últimas décadas, evidenciou-se que há um controle reflexo mediado pelo sistema nervoso autônomo sobre as respostas inflamatórias, o denominado reflexo inflamatório. Este circuito neural, pioneiramente descrito por Kevin J. Tracey et al., explica como o nervo vago modula as respostas imunes inatas e a inflamação diminuindo a resposta inflamatória em inúmeros modelos animais e também em diferentes estudos clínicos, sendo cunhado o termo “Via anti-inflamatória colinérgica.”<sup>3,17</sup> A via reflexa eferente envolve a liberação de acetilcolina, que interage com receptores nicotínicos de acetilcolina  $\alpha 7$  ( $\alpha 7$ nAChR) em células imunes, suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias.<sup>18</sup> Estudos pré-clínicos investigaram os efeitos da estimulação do nervo vago (ENV) e modulação colinérgica em modelos animais de SM.<sup>19</sup> De forma significativa, os estudos demonstraram que a estimulação elétrica do nervo vago em ratos com obesidade induzida por dieta melhorou os parâmetros metabólicos e reduziu a

inflamação.<sup>20</sup> Resultados semelhantes foram observados em estudo que bloqueou TNF com pentoxifilina em modelo de hepatite não alcoólica.<sup>21</sup>

Pavlov et al. demonstraram que o tratamento com galantamina, um fármaco anticolinesterásico, reduziu o peso corporal, melhorou a sensibilidade à insulina, diminuiu a inflamação e atenuou a esteatose hepática em modelos murinos de obesidade e SM.<sup>22</sup> Os anticolinesterásicos são uma classe de fármacos que inibem a enzima acetilcolinesterase, responsável pela degradação da acetilcolina, aumentando assim a disponibilidade deste neurotransmissor no sistema nervoso.<sup>23</sup> Tradicionalmente, esses medicamentos são utilizados no tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, e em distúrbios neuromusculares, como a miastenia gravis.<sup>23</sup> Recentemente, estudos pré-clínicos têm explorado o potencial terapêutico dos anticolinesterásicos na redução de mediadores inflamatórios, em diferentes cenários, incluindo em disfunções metabólicas. Em modelos animais de esteatose hepática, a galantamina demonstrou reduzir a acumulação de gordura no fígado e melhorar a sensibilidade à insulina.<sup>24</sup> Em modelos de diabetes, o fármaco mostrou-se eficaz na redução da glicemia e na proteção das células  $\beta$  pancreáticas.<sup>25</sup> Ademais, em modelos de síndrome metabólica, a galantamina exibiu efeitos benéficos na redução da inflamação sistêmica, melhora do perfil lipídico e diminuição da resistência à insulina.<sup>26</sup>

Estes achados pré-clínicos sugerem um potencial terapêutico promissor para a estimulação do nervo vago ou o uso de anticolinesterásicos, particularmente a galantamina, no manejo de distúrbios metabólicos, abrindo caminho para investigações clínicas mais aprofundadas.<sup>27,28</sup>

As evidências emergentes sobre a estimulação colinérgica na SM têm implicações clínicas significativas.

Intervenções farmacológicas, como inibidores da acetilcolinesterase como a galantamina, têm mostrado promessa no tratamento da inflamação e na melhoria dos parâmetros metabólicos.<sup>4</sup> Nosso grupo contribuiu de forma significativa nessa perspectiva. Estudo publicado recentemente demonstrou que a administração de galantamina por 12 semanas, para pacientes com SM, se associou a redução de marcadores inflamatórios séricos e melhorou a sensibilidade a insulina, independente da redução de peso pelos pacientes.<sup>4</sup>

Numa segunda análise, demonstramos que o uso da galantamina melhorou o perfil de biomarcadores do estresse oxidativo desses pacientes.

Abordagens não farmacológicas, particularmente a estimulação não invasiva do nervo vago, representam uma fronteira empolgante no manejo da SM. Um estudo piloto de Moraes et al. sobre a estimulação trans auricular do nervo vago foi capaz de mobilizar células imunes com perfil anti-inflamatório e reduzir discretamente a pressão arterial de pacientes com SM.<sup>30</sup>

## CONCLUSÃO E DIREÇÕES FUTURAS

A relação intrincada entre inflamação e SM fornece uma justificativa convincente para visar as vias inflamatórias no manejo deste distúrbio complexo. A estimulação colinérgica, através de sua capacidade de modular a inflamação e influenciar múltiplos componentes da SM, emerge como uma estratégia terapêutica promissora.

Estudos pré-clínicos trazem dados convincentes de que a modulação da sinalização colinérgica representa uma abordagem inovadora para o manejo da SM. Ao abordar a inflamação subjacente e influenciar múltiplos parâmetros metabólicos simultaneamente, as intervenções colinérgicas têm o potencial de transformar o panorama de tratamento da SM, abrindo caminho para terapias mais eficazes e personalizadas.

No entanto, desafios permanecem na tradução desses achados para a prática clínica, incluindo a determinação de parâmetros ótimos de estimulação e a identificação de subgrupos de pacientes com maior probabilidade de se beneficiar das terapias colinérgicas.

As pesquisas futuras devem se concentrar em: elucidar os mecanismos precisos da estimulação colinérgica na SM; desenvolver abordagens mais direcionadas para estimular a via anti-inflamatória colinérgica; conduzir ensaios clínicos de larga escala e longo prazo; e explorar terapias combinadas com tratamentos tradicionais para SM.

Em conclusão, a modulação da sinalização colinérgica representa uma abordagem inovadora para o manejo da SM. Ao abordar a inflamação subjacente e influenciar múltiplos parâmetros metabólicos simultaneamente, as intervenções colinérgicas têm o potencial de transformar o panorama de tratamento da SM, abrindo caminho para terapias mais eficazes e personalizadas.

## REFERÊNCIAS

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009;120(16):1640-45.
- Lopes HF, Corrêa-Giannella ML, Consolim-Colombo FM, Egan BM. Visceral adiposity syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:40.
- Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):743-54.
- Sangalati CT, Katayana KY, De Angelis K, Moraes TL, Araújo AA, Lopes HF, et al. The Cholinergic Drug Galantamine Alleviates Oxidative Stress Alongside Anti-inflammatory and Cardio-Metabolic Effects in Subjects With the Metabolic Syndrome in a Randomized Trial. *Front Immunol*. 2021;12:613979.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97.
- Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2011;121(6):2111-7.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995;95(5):2409-15.
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-801.
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation*. 2002;106(20):2533-6.
- Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N. Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med*. 2008;10(3):169-178. doi:10.1007/s12017-008-8022-5
- Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, de Bittencourt PJ Jr, Newsholme P. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:181643. doi:10.1155/2015/181643
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57(2):132-40.

13. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004;114(12):1752-61.
14. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE, et al. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature*. 2006;444(7121):875-880.
15. Wu KH, Tseng WC, Wang YH, et al. Association of metabolic syndrome with cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(7):e0271962.
16. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;183:57-70.
17. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
18. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 2003;421(6921):384-8.
19. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication. *Immunity*. 2017;46(6):927-42.
20. de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, van Westerloo DJ, Bennink RJ, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol*. 2005;6(8):844-51.
21. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(10):1946-52.
22. Satapathy SK, Ochani M, Dancho M, Hudson LK, Rosas-Ballina M, Valdes-Ferrer SI, et al. Galantamine alleviates inflammation and other obesity-associated complications in high-fat diet-fed mice. *Mol Med*. 2011;17(7-8):599-606.
23. Čolović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuropharmacol*. 2013;11(3):315-35.
24. Chowdhury S, Ghosh S, Das AK, Sil PC. Galantamine hydrobromide reduces cytokine storm and oxidative stress in metabolic disorder and liver dysfunction via NF $\kappa$ B/Nrf-2/AMPK signaling: Revisiting an old drug for a new use. *Food Chem Toxicol*. 2021;152:112212.
25. Ali MA, El-Abhar HS, Kamel MA, Attia AS. Antidiabetic Effect of Galantamine: Novel Effect for a Known Centrally Acting Drug. *PLoS One*. 2015;10(8):e0134648.
26. Satapathy SK, Ochani M, Dancho M, Hudson LK, Rosas-Ballina M, Valdes-Ferrer SI, et al. Galantamine alleviates inflammation and other obesity-associated complications in high-fat diet-fed mice. *Mol Med*. 2011;17(7-8):599-606. doi:10.2119/molmed.2011.00083
27. Bonaz B, Picq C, Sinniger V, Mayol JF, Clarençon D, et al. Vagus nerve stimulation: from epilepsy to the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25(3):208-221.
28. Pavlov VA, Tracey KJ. Bioelectronic medicine: updates, challenges and paths forward. *Bioelectron Med*. 2019;5:1.
29. Sangaleti CT, Katayama KY, De Angelis K, Lemos de Moraes T, Araújo AA, Lopes HF, et al. The Cholinergic Drug Galantamine Alleviates Oxidative Stress Alongside Anti-inflammatory and Cardio-Metabolic Effects in Subjects With the Metabolic Syndrome in a Randomized Trial. *Front Immunol*. 2021;12:613979.
30. de Moraes TL, Costa FO, Cabral DG, Fernandes DM, Sangaleti CT, Dalboni MA, et al. Brief periods of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improve autonomic balance and alter circulating monocytes and endothelial cells in patients with metabolic syndrome: a pilot study. *Bioelectron Med*. 2023;9(1):7