

Doenças Autoimunes Precoces Induzidas Pela Obesidade Infantil

ebook.ecog-obesity.eu/pt/biologia/doencas-autoimunes-precoces-induzidas-pela-obesidade-infantil



Donal O' Shea

Endocrinology & Diabetes Mellitus Department
St. Vincent's University Hospital

*Traduzido para Português no âmbito da iniciativa PerMondo (traduções gratuitas das páginas web e documentos para associações sem fins lucrativos). Projeto dirigido por Mondo Agit.
Tradutora: Melissa Guimaraes ; Revisora: Isabella Schiavon*

Introdução

A obesidade infantil está a aumentar a proporções colossais e trata-se de uma grande preocupação na saúde pública (1).

A obesidade está associada com a inflamação crónica e alteração nas respostas autoimunes. Esta doença crónica e estéril de baixo grau, ou inflamação “fria”, tem sido proposta para apoiar o desenvolvimento das comorbidades relacionadas com a obesidade, incluindo a resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares (2).

A obesidade está também associada com risco aumentado às doenças autoimunes (3) e ao cancro (4), embora a causa ainda não tenha sido completamente estabelecida. O desenvolvimento do sistema imunitário é um processo contínuo durante toda a infância com várias etapas de maturação necessárias para estabelecer respostas autoimunes apropriadas. Estudos para determinar o ambiente inflamatório e a função autoimune na obesidade infantil são fundamentais para determinar as ligações mecanicistas precoces e o desenvolvimento de complicações, de modo que permita a prevenção, deteção e intervenção o mais cedo possível. Uma revisão focada nas doenças autoimunes e investigação relacionada com a obesidade infantil será descrita neste capítulo.

As comorbidades na obesidade infantil mediadas pela inflamação e desregulação autoimune.

Existem múltiplas comorbidades associadas com a obesidade infantil. O aumento da incidência de condições metabólicas, autoimunes e inflamatórias na obesidade juvenil indica o quão cedo podem ocorrer os efeitos adversos na regulação autoimune.

As condições metabólicas como a resistência à insulina (IR) e Diabetes Mellitus Tipo 2 estão a aumentar gradualmente na obesidade infantil (5), com síndrome metabólica a ocorrer em até 50% das crianças obesas nos Estados Unidos da América. Macrófagos têm sido propostos como a principal população autoimune no desenvolvimento da RI. Macrófagos de tecido adiposo (ATM) mudam para um estado pró-inflamatório (M1) na obesidade e subsequentemente secretam o excesso de citocinas pró-inflamatórias que perpetuam o hiperinsulinismo (7). O risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 1 autoimune é aumentado em crianças que têm obesidade ou um maior índice de massa corporal (8), embora o mecanismo subjacente ainda não seja completamente compreendido.

A doença hepática gordurosa não alcoólica em crianças está a tornar-se cada vez mais prevalente como resultado da epidemia da obesidade. Há estudos da prevalência desta doença (NAFLD) em 50% a 70% das crianças com obesidade (9). A sua apresentação poderá variar nas crianças em semelhança com os adultos, de doença hepática a esteato-hepatite, com o risco de desenvolver fibrose e complicações (10). A super expressão das citocinas pro-inflamatórias e a ativação das células autoimunes inatas são as reações centrais no desenvolvimento da NAFLD. Linfócitos NKT ativos e células de Kupffer (macrófagos específicos do fígado) infiltram-se no tecido hepático (11, 12) e resultam no aumento da secreção dos níveis das citocinas pro-inflamatórias tal como TNF-a e Interferão-gama (13). Estas descobertas também foram descritas num grupo de crianças onde a NAFLD estava fortemente correlacionada com a infiltração das células T no tecido hepático (14).

A asma é uma das condições crónicas mais conhecidas na infância. Crianças com obesidade têm mais probabilidades de desenvolverem asma e obterem formas mais graves da mesma, necessitando de uma maior utilização dos serviços de saúde (15). A obesidade relacionada com a asma aparece como sendo uma entidade diferente da asma comum (16). A asma clássica infantil é atópica na natureza e está

relacionada com o fenótipo TH2, com a secreção de citocinas IL-4 e IL-13, e à acessão de respostas a eosinofilia e IgE (16). A obesidade infantil associada com a asma é caracterizada pela polarização de células Th1, um mecanismo pro-inflamatório predominante que pode causar respostas autoimunes (17). Na obesidade relacionada com a asma, parece haver uma escassez de inflamação local nas vias aéreas. Em vez disso, o processo patológico é mediado por meio de uma inflamação sistêmica (18). Estudos com murédeos demonstram que parte da relação imunológica entre a obesidade e a asma poderá estar relacionada com uma ativação de inflamação ou a produção de citocinas IL-17 de células inatas e autoimunes do pulmão (19). Pesquisas até a data apontam para a asma relacionada com a obesidade como sendo parte da inflamação sistêmica e da desregulação autoimune que caracterizam o estado de obesidade.

A obesidade é um estado imunossupressor. Existe um aumento de evidência em como a obesidade pode prejudicar as respostas autoimunes a vacinas, como respostas reduzidas à vacina de Hepatite B, como reportado em adultos obesos (20, 21) e vacinas do Tétano como descrito em crianças obesas (22). Durante a Pandemia de Gripe A (H1N1) em 2009, tornou-se aparente como a obesidade era um fator de risco na mortalidade e morbidade da gripe (23). Células dendríticas e células T CD8+ têm mostrado respostas excelentes em relação à gripe na obesidade. A vacinação contra a gripe em crianças e adultos obesos demonstram uma resposta equívoca de anticorpos quando comparado com os seus homólogos não obesos (25), mas após 12 meses, esta resposta diminuiu significativamente em indivíduos obesos (26). Em todo o mundo, calendários de vacinação para crianças têm sido uma das ferramentas mais poderosas na erradicação da mortalidade e morbidade de doenças transmissíveis. A obesidade em crianças poderá se tornar uma ameaça significativa no efeito protetor da vacinação futura.

Esclerose múltipla é uma desordem autoimune mediada e desmielinizante do sistema nervoso central e é a causa mais comum de deficiência neurológica não traumática em jovens adultos e adultos de meia-idade (27). Estudos relatam o relacionamento da obesidade infantil com o risco elevado de desenvolver esclerose múltipla (28-31). Esclerose múltipla, previamente relatada como rara em crianças, está a tornar-se reconhecida cada vez mais nas sociedades de pediatria (32), com um risco particularmente alto em raparigas adolescentes com obesidade. Um mecanismo proposto para o aumento da prevalência desta desordem desabilitante na obesidade é o estado de inflamatório crónico associado e a propensão para a polarização de células Th1 e o desenvolvimento de células CD4+ auto-reativas (29).

A obesidade é agora reconhecida como um fator de risco significativo no desenvolvimento de malignidades (4). Vinte por cento dos casos de cancro em adultos são atribuídos à obesidade (4). Em populações de adultos obesos, um aumento de incidentes com diferentes tipos de cancro são descritos como incluindo cancro de mama após a menopausa, cancro de esófago, cancro do pâncreas, cancro de ovário, carcinoma de células renais, cancro do endométrio e cancros hematopoiéticos como a leucemia e linfoma (33). Em geral, as crianças não têm uma grande incidência para o cancro, mas existem evidências em como a obesidade na infância aumenta o risco futuro de obter cancro. Nas crianças com obesidade, há provas de piores resultados de sobrevivência a cancros hematológicos como a Leucemia Linfoblástica Aguda e a Leucemia Mielogênica Aguda (34-36). Na infância e na adolescência, um corpo mais largo está associado a um risco maior de obter Linfoma não Hodgkin numa etapa mais tardia da vida (37). Investigações ainda estão no caminho para tentar determinar o mecanismo exato pelo qual a obesidade aumenta o risco de cancro. Estudos na infância são particularmente importantes pois podem elucidar a conexão com o mecanismo à prior do surgimento de outras comorbidades.

Inflamação na obesidade infantil

A inflamação é processo fisiológico fundamental pelo qual o tecido corporal responde à irritação, infeção e outros ferimentos. Esta poderá ser inflamação aguda, tal como um trauma ou lesão localizada, ou inflamação crónica, tal como ocorre na obesidade ou em doenças autoimunes. Em 1993, Hotamsigil e os

seus colegas foram os primeiros a descobrir a relação entre a expressão do tecido adiposo de TNF α e a resistência à insulina ao experimentar num modelo muríneo (38). Desde então, vários estudos relacionados com a obesidade em adultos reafirmaram que alterações inflamatórias crônicas ocorrem na obesidade e que a sobre-expressão destes mediadores pro-inflamatórios desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de comorbidades metabólicas (2-39). Macrófagos de tecido adiposo desempenham um papel distinto na resistência à insulina induzida na obesidade e são os maiores contribuintes para a inflamação do tecido adiposo. Em indivíduos saudáveis, os macrófagos tem um fenótipo M2 regulador, produzindo citocinas anti-inflamatórias incluindo a citocina reguladora arquetípica - IL-10. Na obesidade, existe maior infiltração de macrófagos no tecido adiposo e as células são polarizadas para o fenótipo inflamatório M1, produzindo citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-1 β (7). A maioria da caracterização do ambiente inflamatório na obesidade tem sido realizado em adultos; discutiremos estudos realizados em grupos de crianças.

A primeira descrição de obesidade relacionada com inflamação em crianças foi realizada por Cook et al em 2000. Eles estudaram um total de 699 crianças com idades entre os 10 e os 11 anos e reportaram que os níveis de Proteína C reativa (CRP) estavam 270% mais altos nas primeiras 50 crianças do índice ponderal comparado com as cinquenta em último (40). Estes achados foram replicados em 3512 crianças com idades entre os 8 e os 16 na pesquisa NHANES III, que reportou que o excesso de peso em rapazes e raparigas têm 3.74 e 3.17 vezes mais chance de ter níveis de CRP mais elevados em comparação com os seus homólogos de peso normal (41). Vários estudos confirmam que níveis elevados de CRP estão presentes em grupos de crianças com obesidade (42-44), mesmo em crianças com 3 anos de idade (45). Esta associação ocorre em diversos grupos étnicos, embora crianças obesas não-caucasianas tenham uma propensão para níveis mais elevados de CRP nomeadamente grupos Sudeste Asiáticos, Hispano-Americanos e Canadianos nativos. Vários estudos prospetivos em adultos mostraram que CRP pode ser preditiva de futuras doenças cardiovasculares, independentemente da obesidade e por essa razão, CRP tem sido proposta como um útil marcador para o diagnóstico precoce da síndrome metabólica e risco cardiovascular na obesidade em crianças (46).

O tecido adiposo humano manifesta citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 e TNF- α , potencialmente induzindo inflamações sistêmicas de baixo grau em indivíduos com excesso de gordura corporal (2). Estudos que examinaram a produção de IL-6 em pessoas obesas comparado com pessoas não obesa, descrevem vários resultados. Estudos de Utsal et al (44) e Nagel et al (47) descrevem níveis elevados de IL-6 em grupos obesos, enquanto que outros estudos não reportam qualquer diferença (48, 49). Em semelhança, estudos publicados descrevem diversos tipos de expressão de TNF- α em grupos de crianças com obesidade (41, 50). Existem relatos de que outros novos mediadores inflamatórios circulantes são elevados nas crianças obesas. Estes incluem proteínas quimiotáticas, chemerin para além de IL-18, EGF e TNF-R2 (51, 52). A IL-1 é uma citocina libertada a partir de macrófagos em resposta à ativação de grandes e complexas multiproteínas denominadas “inflamassomas”. A IL-1 desempenha um papel chave na toxicidade das células pancreáticas, na progressão da inflamação e indução da resistência à insulina, e por esse motivo, é considerada altamente patogénica nas doenças relacionadas com a obesidade (18). O antagonismo de IL-1 β está atualmente a ser alvo de uma possível estratégia terapêutica para diabetes mellitus tipo 2 (19). Elevados níveis de IL-1 β tanto em soro (44) quanto em pós estimulação de células mononucleares de sangue periférico (50) têm sido descritos em crianças com obesidade. A deteção destas citocinas pró-inflamatórias em crianças obesas são relativas a provável trajetória futura de um aumento de risco cardiovascular e o aparecimento de doenças autoimunes nestas crianças.

Proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP1) é uma chave quimioquina na regulação da migração e infiltração de macrófagos e monócitos (53). A sua interação com as células monocíticas contribui para o estado pro-inflamatório associado com a obesidade. Elevados níveis de MCP1 são descritos em grupos de crianças com obesidade (51, 54). Quando os macrófagos se tornam pro-inflamatórios e há uma clivagem de recetores de haptoglobinas-hemoglobinas, CD163 torna-se regular e é mensurável como solúvel

CD163 (sCD163). SCD163 é associado fortemente à resistência à insulina e em estudos com grandes grupos de adultos mostra que está associada a um risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (55). Temos reportado níveis elevados de CD163 em grupos de crianças obesas, refletindo um aumento de ativação de macrófagos com polarização rumo a um fenótipo pro-inflamatório (50). A elevação destes marcadores demonstram que uma inclinação pro-inflamatória de células autoimunes primárias já ocorre precocemente na obesidade e este, por sua vez, contribui para o ambiente pró-inflamatório que subjaz comorbidades relacionadas com a obesidade.

A adiponectina é um dos sensibilizadores de insulina, adipocina anti-aterogênica com propriedades anti-inflamatórias. Os níveis são diminuídos em crianças obesas tão jovens como 6 anos de idade (43). A puberdade tem um efeito significativo sobre os níveis de adiponectina, com níveis diminuídos com a maturação sexual e níveis mais elevados em raparigas do que em rapazes. Um estudo por Mangge et al encontra uma forte correlação entre o aumento da espessura íntima e diminuição dos níveis de adiponectina em crianças com obesidade quando comparadas com crianças mais magras (56), esclarecendo a importância de mediadores inflamatórios no desenvolvimento de fatores de risco cardiovascular.

Alteração de células autoimunes em obesidade infantil

Os monócitos são uma população de células autoimunes, inatas e vitais, que podem ser categorizadas em subconjuntos com base na sua expressão de CD14 como marcador de ativação (57). O aumento de concentração de monócitos e a presença de estado ativado são ambos associados com hiperglicemia e aterosclerose em adultos obesos (58). Estudos em crianças com obesidade demonstram um aumento de concentração de monócitos CD14⁺⁺ (54) e uma ativação de fenótipo dos monócitos subconjuntos CD14⁺⁺ (51). Os monócitos clássicos desempenham um papel proeminente nas doenças relacionadas com a obesidade devido à sua expressão de receptores MCP-1 e CCR2. A expressão deste receptor leva ao seu recrutamento no tecido adiposo e tecido vascular por MCP-1. No tecido adiposo, os monócitos diferenciam-se ainda mais em macrófagos que produzem inflamação (59). Isto contribui para inflamação sistemática e progressão de doenças relacionadas com a obesidade.

Linfócitos NKT invariáveis (iNKT) são um raro subconjunto de células T inatas que fazem conexão entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa e podem atuar como um elo de ligação entre o sistema imunológico e o sistema metabólico (60). Estudos em murídeos e humanos adultos demonstram que linfócitos iNKT são altamente enriquecidos no tecido adiposo mas quando esse tecido expande na obesidade, os linfócitos iNKT tornam-se escassos (61). Estudos recentes realizados num modelo murídeo demonstraram que ratos com falta de linfócitos iNKT tem um aumento de peso, resistência à insulina e polarização de macrófagos M1 numa dieta alta em gordura. Uma transferência adotiva de linfócitos iNKT levou à diminuição de gordura corporal e da sensibilidade à insulina juntamente com uma diminuição na frequência de macrófagos M1 (60, 62). Quantificamos as frequências dos linfócitos iNKT em crianças obesas comparativamente a crianças não obesas e os níveis demonstrados nas primeiras eram significativamente reduzidos. Demonstramos uma relação inversa entre o aumento da polarização de macrófagos M1, ao usar um marcador substituto, sCD163 e a diminuição da frequência de linfócitos NKT em crianças com obesidade (50). Isto fornece mais evidências de que a desregulação autoimune que contribui para o distúrbio metabólico já está em progresso na infância.

Trabalho de investigação ainda está em andamento para tentar determinar o mecanismo exato pelo qual a obesidade aumenta o risco de cancro. Células circulantes do sistema inato e adaptativo desempenham um papel crítico na vigilância de tumores. As células citotóxicas CD8⁺ T são consideradas as células efetoras mais fortes do sistema imunológico adaptativo e desempenham um papel integral através da produção de citocinas, transativação e síndrome da lise tumoral (63, 64). As células Natural Killer (NK) são efetoras

inatas que podem induzir a morte das células tumorais, exercendo a sua potente capacidade citotóxica sem imunização posterior (63, 65). Células CD8+ T reduzidas e populações de células NK têm sido previamente encontradas em adultos com obesidade (66, 67). Um estudo prospetivo demonstrou uma relação entre a citotoxicidade natural de células mononucleares de sangue periférico e risco de cancro, mostrando que aqueles com menor atividade citotóxica têm o maior risco de obtenção de cancro (68). Mecanismos anti-tumor chave ainda não foram totalmente elucidados na obesidade infantil, mas dado que existem alterações significantes nas células imunológicas nesta fase precoce, é necessária mais investigação.

Existe um número limitado de dados histológicos da infiltração celular do tecido adiposo em crianças com obesidade devido à dificuldade na obtenção de amostras de tecido. Um estudo efetuado por Sbarbati et al ao examinar casos adiposos em 19 crianças com obesidade relatam evidências de lesões elementares (69). Estas lesões são micro granulomatosas em natureza, consistentes em macrófagos e, em menor medida, linfócitos e granulócitos. Estas lesões são provavelmente um resultado da fragilidade do adipócito, com degeneração do mesmo, levando ao recrutamento de macrófagos e fibrose. Este estudo fornece introspeção em que as alterações inflamatórias que caracterizam as doenças relacionadas com a obesidade são precipitadas com a infiltração do tecido adiposo numa fase precoce da obesidade.

Conclusão

A infância é um tempo essencial para o desenvolvimento do sistema imunológico. A obesidade na infância é, hoje em dia, um problema signficante na saúde pública. A partir de uma perspetiva clínica, temos visto um surto de doenças que são autoimunes na sua origem, incluindo asma, diabetes mellitus e esclerose múltipla. Estudos que examinaram o perfil imunológico em crianças com obesidade, embora em número limitado, demonstram uma significativa desregulação imunológica numa fase precoce à obesidade.

Referências

1. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197-209.
2. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7.
3. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun Rev*. 2014.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-38.
5. Writing Group for the SfdiYSG, Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB, Jr., Imperatore G, Johansen JM, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007;297(24):2716-24.
6. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2362-74.
7. Dalmas E, Clement K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends Immunol*. 2011;32(7):307-14.
8. Verbeeten KC, Elks CE, Daneman D, Ong KK. Association between childhood obesity and subsequent Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2011;28(1):10-8.
9. Dunn W, Schwimmer JB. The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10(1):67-72.
10. Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, Schwimmer JB, Kleiner D, Molleston J, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1961-71 e2.
11. Stienstra R, Saudale F, Duval C, Keshtkar S, Groener JE, van Rooijen N, et al. Kupffer cells promote hepatic steatosis via interleukin-1beta-dependent suppression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity. *Hepatology*. 2010;51(2):511-22.
12. Alisi A, Panera N, Nobili V. The link between hepatosteatosis and cells of the immune system. *Hepatology*. 2010;51(4):1472;3.
13. Valenti L, Fraconzani AL, Fargion S. The immunopathogenesis of alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis: two triggers for one disease? *Sem Immunopathol*. 2009;31(3):359-69.
14. De Vito R, Alisi A, Masotti A, Ceccarelli S, Panera N, Citti A, et al. Markers of activated inflammatory cells correlate with severity of liver damage in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2012;30(1):49-56.
15. Black MH, Zhou H, Takayanagi M, Jacobsen SJ, Koebnick C. Increased asthma risk and asthma-related health care complications associated with childhood obesity. *Am J Epidemiol*. 2013;178(7):1120-8.
16. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2010;7(5):325-35.
17. Rastogi D, Canfield SM, Andrade A, Isasi CR, Hall CB, Rubinstein A, et al. Obesity-associated asthma in children: a distinct entity. *Chest*. 2012;141(4):895-905.
18. Santamaria F, Montella S, De Stefano S, Sperli F, Barbarano F, Spadaro R, et al. Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):965-7.
19. Kim HY, Lee HJ, Chang YJ, Pichavant M, Shore SA, Fitzgerald KA, et al. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat Med*. 2014;20(1):54-61.
20. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw J, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA*. 1985;254(22):3187-9.
21. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Bradshaw SE, Lemon SM. Impaired immunogenicity of hepatitis B vaccine in obese persons. *N Engl J Med*. 1986;314(21):1393.
22. Eliakim A, Schwindt C, Zaldivar F, Casali P, Cooper DM. Reduced tetanus antibody titers in overweight children. *Autoimmunity*. 2006;39(2):137-41.

23. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, Vugia DJ, Harriman K, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):301-12.
24. Karlsson EA, Sheridan PA, Beck MA. Diet-induced obesity impairs the T cell memory response to influenza virus infection. *J Immunol*. 2010;184(6):3127-33.
25. Sheridan PA, Paich HA, Handy J, Karlsson EA, Hudgens MG, Sammon AB, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes*. 2012;36(8):1072-7.
26. Callahan ST, Wolff M, Hill HR, Edwards KM, on behalf of the NV, Treatment Evaluation Unit Pandemic H1N1VSG. Impact of Body Mass Index on Immunogenicity of Pandemic H1N1 Vaccine in Children and Adults. *J Infect Dis*. 2014.
27. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1994;44(1):28-33.
28. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009;73(19):1543-50.
29. Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler*. 2012;18(9):1334-6.
30. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2013;80(6):548-52.
31. Hedstrom AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014;82(10):865-72.
32. Langer-Gould A, Zhang JL, Chung J, Yeung Y, Waubant E, Yao J. Incidence of acquired CNS demyelinating syndromes in a multiethnic cohort of children. *Neurology*. 2011;77(12):1143-8.
33. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
34. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2063-9.
35. Gelelete CB, Pereira SH, Azevedo AM, Thiago LS, Mundim M, Land MG, et al. Overweight as a prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *Obesity*. 2011;19(9):1908-11.
36. Ehsanipour EA, Sheng X, Behan JW, Wang X, Butturini A, Avramis VI, et al. Adipocytes cause leukemia cell resistance to L-asparaginase via release of glutamine. *Canc Res*. 2013;73(10):29983006.
37. Bertrand KA, Giovannucci E, Zhang SM, Laden F, Rosner B, Birmann BM. A prospective analysis of body size during childhood, adolescence, and adulthood and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Canc Prev Res*. 2013;6(8):864-73.
38. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259(5091):87-91.
39. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
40. Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, et al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2000;149(1):139-50.
41. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics*. 2001;107(1):E13.
42. Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM. C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem*. 2003;49(8):1353-7.
43. Valle M, Martos R, Gascon F, Canete R, Zafra MA, Morales R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes Metab*. 2005;31(1):55-62.

44. Utsal L, Tillmann V, Zilmer M, Maestu J, Purge P, Jurimae J, et al. Elevated serum IL-6, IL-8, MCP-1, CRP, and IFN-gamma levels in 10- to 11-year-old boys with increased BMI. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(1):31-9.
45. Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. *Pediatrics*. 2010;125(4):e801-9.
46. Soriano-Guillen L, Hernandez-Garcia B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(1):R1-4.
47. Nagel G, Rapp K, Wabitsch M, Buchele G, Kroke A, Zollner I, et al. Prevalence and cluster of cardiometabolic biomarkers in overweight and obese schoolchildren: results from a large survey in southwest Germany. *Clin Chem*. 2008;54(2):317-25.
48. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porratikul S, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diab Care*. 2008;31(3):576-82.
49. Maffei C, Silvagni D, Bonadonna R, Grezzani A, Banzato C, Tato L. Fat cell size, insulin sensitivity, and inflammation in obese children. *J Pediatr*. 2007;151(6):647-52.
50. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, et al. The impact of childhood obesity on inflammation, innate immune cell frequency, and metabolic microRNA expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E474-8.
51. Schipper HS, Nuboer R, Prop S, van den Ham HJ, de Boer FK, Kesmir C, et al. Systemic inflammation in childhood obesity: circulating inflammatory mediators and activated CD14⁺⁺ monocytes. *Diabetologia*. 2012;55(10):2800-10.
52. Landgraf K, Friebe D, Ullrich T, Kratzsch J, Dittrich K, Herberth G, et al. Chemerin as a mediator between obesity and vascular inflammation in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E55664.
53. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313-26.
54. Breslin WL, Johnston CA, Strohacker K, Carpenter KC, Davidson TR, Moreno JP, et al. Obese Mexican American children have elevated MCP-1, TNF-alpha, monocyte concentration, and dyslipidemia. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1180-6.
55. Parkner T, Sorensen LP, Nielsen AR, Fischer CP, Bibby BM, Nielsen S, et al. Soluble CD163: a biomarker linking macrophages and insulin resistance. *Diabetologia*. 2012;55(6):1856-62.
56. Mangge H, Schauenstein K, Stroedter L, Griesl A, Maerz W, Borkenstein M. Low grade inflammation in juvenile obesity and type 1 diabetes associated with early signs of atherosclerosis. *Exp Clin Endocrinol Diab*. 2004;112(7):378-82.
57. Zawada AM, Rogacev KS, Rotter B, Winter P, Marell RR, Fliser D, et al. SuperSAGE evidence for CD14⁺⁺CD16⁺ monocytes as a third monocyte subset. *Blood*. 2011;118(12):e50-61.
58. Poitou C, Dalmas E, Renovato M, Benhamo V, Hajduch F, Abdennour M, et al. CD14^{dim}CD16⁺ and CD14⁺CD16⁺ monocytes in obesity and during weight loss: relationships with fat mass and subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(10):2322-30.
59. Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1494-505.
60. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Toxavidis V, et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity*. 2012;37(3):574-87.
61. Lynch L, O'Shea D, Winter DC, Geoghegan J, Doherty DG, O'Farrelly C. Invariant NKT cells and CD1d(+) cells amass in human omentum and are depleted in patients with cancer and obesity. *Eur J Immunol*. 2009;39(7):1893-901.

62. Schipper HS, Rakhshandehroo M, van de Graaf SF, Venken K, Koppen A, Stienstra R, et al. Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3343-54.
63. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007;117(5):1137-46.
64. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Ann Rev Immunol*. 2011;29:235-71.
65. Sun JC, Lanier LL. NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8(+) T cells. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(10):645-57.
66. O'Rourke RW, Kay T, Scholz MH, Diggs B, Jobe BA, Lewinsohn DM, et al. Alterations in T-cell subset frequency in peripheral blood in obesity. *Obes Surg*. 2005;15(10):1463-8.
67. Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity*. 2009;17(3):601-5.
68. Imai K, Matsuyama S, Miyake S, Suga K, Nakachi K. Natural cytotoxic activity of peripheral-blood lymphocytes and cancer incidence: an 11-year follow-up study of a general population. *Lancet*. 2000;356(9244):1795-9.
69. Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, Benati D, Galie M, Camoglio FS, et al. Obesity and inflammation: evidence for an elementary lesion. *Pediatrics*. 2006;117(1):220-3.

~ Acerca dos Autores ~

Donal O'Shea



Prof. Donal O'Shea, *MB, Bch, BAO, MD, FRCPI, FRCP (UK)*
Endocrinology & Diabetes Mellitus Department
St. Vincent's University Hospital
Elm Park
Dublin 4

Perfil de Carreira (Educação e Emprego)

Qualificações

1989 *MB BCh BAO University College Dublin*

1996 *MD, Imperial College School of Science, Medicine and Technology, London*

Detalhes de Empregos Actuais

Consultant Physician and Endocrinologist, St Vincent's University Hospital and St Columcille's Hospital Dublin.

Associate Professor of Medicine, University College Dublin.

Head of the Obesity Research Group, Education and Research Centre, St Vincent's University Hospital, Dublin

Distinções

1987. *Auditor University College Dublin Medical Society.*

1988. *University College Dublin Medical Society President's Prize*

1989. *UCD and Mater Hospital Leonard Prize in Medicine*

1993. *Wellcome Trust Research Training Fellowship*

1996. *Patrick M Meenan UCDMGA Inaugural Research Medal*

1998. *Norman Plummer Prize for Postgraduate Clinical Research*

1999. *Imperial College School of Medicine Undergraduate Teacher of the Year*

2006. *Irish Endocrine Society O'Donovan Medal for group's research activity*

2003-2008 & 2010 *UCD Premier Award for Undergraduate Teaching Excellence*

Financiamento de Revisão pelos Pares

- Cinco *Newman Scholarships Awards* de cientistas pós-doutorados através das Fundações *UCD*, 4 fundados por *Sanofi-Aventis: Obesity, immune dysfunction and chronic inflammation*. 2006-2008 (Dr. Lydia Lynch), 2008-2010 (Dr. Andrew Hogan), 2011-2013 (Dr. Conor Woods), 2013-2015 (Dr. Laura Tobin). Uma bolsa escolar foi fundada por *Ipsen*; 2011-2013 (Dr. Gaoatswe). Valor de 95.000€ cada.

- *Diabetes Federation of Ireland Health Research Board Project Grant* 2006–2008. Tamanho do adipócito e diabetes tipo 2 na obesidade; um estudo de pacientes submetidos a uma cirurgia bariátrica. Valor de 181,000€.

- *Health Research Board Clinic Research Training Fellowship* 2007–2009. Obesidade metabolicamente saudável e inflamação no tecido adiposo. Aplicante Dr. Jean O'Connell. Valor de 183.000€.

- *Irish Heart Foundation Project Grant*, 2009-2011. Fumar e o desenvolvimento de diabetes. Valor de 234.756€

- Uso pediátrico SpR financiado por 2 anos para completar o MD no projecto financiado pela CRC. Valor de 120.000€

Investigação e Tutoria

Até agora, na minha carreira de investigação clínica tenho estabelecido um registo de publicação consistente nos domínios da obesidade e diabetes, com mais de 75 publicações até à data. Mais recentemente, o meu grupo de pesquisa tem publicado artigos sobre os efeitos imunológicos de que estas condições retratam.

Tenho até agora supervisionado 4 clínicos (Dr. Khatib, Dr. Abusnana, Dr. Cawood e Dr. O'Connell) na conclusão dos seus doutoramentos e 1 na conclusão do seu mestrado (Dr. Bashir). Tenho 4 clínicos registados para um doutoramento (Dr. Woods, Dr. Ahern, Dr. Gaoawste e Dra. Carolan) e 2 para um mestrado (Dr. Kattak e Dr. Armin). Dra. Erin Carolan e o seu sucessor Dr. Meenal Mavinkurve, comprometeram-se na investigação de projetos da obesidade pediátrica em colaboração com Dr. Declan Cody de *Our Lady's Children's Hospital*. Com o Dr. Brian Kirby, tenho co-supervisionado um dermatologista (Dra. Anne Marie Tobin) no seu doutorado e com o Prof. Walter Mc Nicholas, tenho co-supervisionado o Dr. Brian Kent no seu doutorado. Ambos estiveram presentes e apresentaram os seus planos de avaliação/experiências na nossa reunião semanal. Tenho supervisionado duas dietistas na nossa unidade na conclusão do seu mestrado (Alison Quinn e Lorraine Cooney). Estou particularmente satisfeito pelo facto de outra das nossas dietistas, Cathy Breen, tirou algum tempo para tirar o seu doutorado. Ela completou a transferência do seu doutorado e está agora no ano final dos seus estudos, tendo 3 publicações baseadas no projeto do seu doutorado. Presentemente, tenho 3 cientistas pós-doutorados (Dr. Andrew Hogan, Dra. Michelle Corrigan e Dra. Laura Tobin). Os meus alunos atuais estão em vias da conclusão de um doutorado bem sucedido, com excelentes oportunidades para publicações.

Publicações

1. Ahern T, Khattak A, O'Malley E, Dunlevy C, Kilbane M, Woods C, McKenna MJ, O'Shea D. Association Between Vitamin D Status and Physical Function in the Severely Obese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Apr 15;jc 20141704. PMID: 24735426.
2. Breen C, Ryan M, McNulty B, Gibney MJ, Canavan R, O'Shea D. High saturated-fat and low-fibre intake: a comparative analysis of nutrient intake in individuals with and without type 2 diabetes. *Nutr Diabetes*. 2014 Feb 3;4:e104. doi: 10.1038/nutd.2014.2. PMID: 24492470 [PubMed] Related citations
3. Carolan E, Hogan AE, Corrigan M, Gaotswe G, O'Connell J, Foley N, O'Neill LA, Cody D, O'Shea D. The impact of childhood obesity on inflammation, innate immune cell frequency and metabolic microRNA expression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan 1;jc20133529. [Epub ahead of print] PMID: 24423308 [PubMed - as supplied by publisher]
4. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, Corrigan MA, Woods C, O'Connell J, O'Shea D. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2013 Dec 21. [Epub ahead of print] PMID: 24362727 [PubMed - as supplied by publisher]
5. Breen C, Ryan M, Gibney MJ, Corrigan M, O'Shea D. Glycemic, insulinemic, and appetite responses of patients with type 2 diabetes to commonly consumed breads. *Diabetes Educ*. 2013 MayJun;39(3):376-86. Doi: 10.1177/0145721713479675. Epub 2013 Mar 12.
6. O'Shea D, Corrigan M, Dunne MR, Jackson R, Woods C, Gaoatswe G, Moynagh ON, O'Connell J, Hogan AE. Changes in Human dendritic cell number and function in severe obesity may contribute to increased susceptibility to viral infection. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Feb 26;doi:1038/ijo. PMID 23439322.
7. Farah N, Hogan AE, O'Connor N, Kennelly MM, O'Shea D, Turner MJ. Correlation between maternal inflammatory markers and fetomaternal adiposity. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):96-9. Doi: 10.1016/j.cyt.2012.05.024. Epub 2012 Jun 20.

8. Lynch L, Nowak M, Varghese B, Clark J, Hogan AE, Toxavidis V, Balk SP, O'Shea D, O'Farrelly C, Exely MA. Adipose tissue invariant iNKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity*. 2012 Sept 21;37(3):547-87. PMID 22981538.
9. Macanane O, O'Shea D, Warmington SA, Green S, Egaña M. Gymnasium-based unsupervised exercise maintains benefits in oxygen uptake kinetics obtained following supervised training in type 2 diabetes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012 Aug;37(4):599-609. Epub 2012 May 7.
10. O'Connor E, Kiely C, O'Shea D, Green S, Egaña M. Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012 Jul 1;303(1):R70-6. Epub 2012 Apr 25.
11. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, O'Shea D. Glucagon-like-peptide 1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jun 13 [Epub ahead of print]
12. Sahebally SM, Burke JP, O'Shea D, Geoghegan J. The effect of gastric band slippage on patient body mass index and quality of life. *Obes Surg*. 2012 May;22(5):773-6.
13. Hogan AE, Corrigan MA, O'Reilly V, Gaoatswe G, O'Connell J, Doherty DG, Lynch L, O'Shea D. Cigarette smoke alters the invariant natural killer T cell function and may inhibit anti-tumor responses. *Clin Immunol*. 2011 Sep;140(3):229-35. Epub 2011 Feb 2.
14. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, O'Reilly V, Lynch L, Doherty DG, Moynagh PN, Kirby B, O'Connell J, O'Shea D. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2745-54. Epub 2011 Jul 9.
15. Sahebally SM, Burke JP, O'Shea D, Geoghegan J. The Effect of Gastric Band Slippage on Patient Body Mass Index and Quality of Life. *Obes Surg*. 2011 Oct 20. [Epub ahead of print] PMID: 22012490.
16. Mac Ananey O, Malone J, Warmington S, O'Shea D, Green S, Egaña M. Cardiac output is not related to the slowed O₂ uptake kinetics in type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2011 Jun;43(6):935-42.
17. O'Connell J, Lynch L, Hogan A, Cawood TJ, O'Shea D. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):E680-4. Epub 2011 Jan 20.
18. Brogan A, Hevey D, O'Callaghan G, Yoder R, O'Shea D. Impaired decision making among morbidly obese adults. *J Psychosom Res*. 2011 Feb;70(2):189-96. Epub 2010 Nov 19.
19. Abbasakoor NO, Healy ML, O'Shea D, Maguire D, Muldoon C, Sheahan K, O'Toole D. Metastatic insulinoma in a patient with type 2 diabetes mellitus: case report and review of the literature. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:124078. Epub 2011 Feb 10.
20. MacAnaney O, Reilly H, O'Shea D, Egaña M, Green S. Effect of type 2 diabetes on the dynamic response characteristics of leg vascular conductance during exercise. *Diab Vasc Dis Res*. 2011 Jan;8(1):12-21.
21. Judge EP, Phelan D, O'Shea D. Beyond statin therapy: a review of the management of residual risk in diabetes mellitus. *J R Soc Med*. 2010 Sep;103(9):357-62.
22. Cawood TJ, Bashir M, Brady J, Murray B, Murray PT, O'Shea D. Urinary collagen IV and pGST: potential biomarkers for detecting localized kidney injury in diabetes—a pilot study. *Am J Nephrol*. 2010;32(3):219-25. Epub 2010 Jul 20.
23. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, Kirby B. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1386-94. Epub 2010 May 15.
24. O'Connell J, Kieran P, Gorman K, Ahern T, Cawood TJ, O'Shea D. BMI \geq 50 kg/m² is associated with a younger age of onset of overweight and a high prevalence of adverse metabolic profiles. *Public Health Nutr*. 2010 Jul;13(7):1090-8. Epub 2010 Jan 26.
25. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, Thomsen AB, Søndergaard RE, Davies M. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial; 1860LIRA-DPP-4 Study Group. *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1447-56.

~ Como usar este artigo ~

O uso, partilha e reprodução deste conteúdo é livre através da citação deste artigo no seguinte format:

O'Shea D. (2015). Doenças Autoimunes Precoces Induzidas Pela Obesidade Infantil. Em M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Retirado de ebook.ecog-obesity.eu

Verifique que dá o crédito apropriado ao usar este conteúdo. Por favor visite ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/ para mais informação.

Palavra Final

Obrigado por ler este artigo.

Se considerou este artigo relevante, por favor partilhe-o com alguém que tenha interesse.

Também visite ebook.ecog-obesity.eu para ler e descarregar mais artigos relacionados com a obesidade infantil.