

Obesidade: uma doença inflamatória

Obesity: an inflammatory disease

Lúcia Dantas Leite¹, Érika Dantas De Medeiros Rocha², José Brandão-Neto³

RESUMO

Introdução: A inflamação do tecido adiposo na obesidade tem dado um novo enfoque a essa enfermidade epidêmica e parece estar relacionada à patogênese de suas co-morbidades.

Objetivo: Discorrer sobre a obesidade e conduzir o leitor a novas percepções sobre seu caráter inflamatório.

Materiais e Métodos: A revisão sistemática foi baseada na coleta de artigos completos de revisão em humanos, publicados em inglês, contidos no PubMed, nos últimos 5 anos, com as palavras-chave "obesity", "adipokines" e "inflammation".

Resultados: A compilação dos 180 artigos encontrados fortalece a proposição da obesidade enquanto doença inflamatória, provada pelo aumento de adipocinas pro-inflamatórias no tecido adiposo de obesos, como o TNF- α , IL-6, PCR, MCP-1, leptina e resistina. A literatura científica também é convincente quanto a associação da inflamação com o surgimento ou agravamento das co-morbidades da obesidade, em especial diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares.

Conclusões: Apesar dos avanços, muitos mecanismos envolvidos na inflamação do tecido adiposo e seus efeitos ainda precisam ser esclarecidos. Dessa forma, pesquisas nesse campo devem ser incentivadas para melhor embasamento das medidas de promoção à saúde, prevenção e tratamento da obesidade e suas co-morbidades.

Palavras-chave: tecido adiposo; adipocinas; inflamação.

ABSTRACT

Introduction: Inflammation of adipose tissue in obesity has taken a new approach to this epidemic disease and seems to be related to the pathogenesis of their co-morbidities.

Objective: To discuss about obesity and to show new insights of its inflammatory character.

Materials and Methods: A systematic review was based on the collection of full text review articles in humans, published in English, contained in PubMed, in the last five years, with the keywords "obesity", "adipokines" and "inflammation".

Results: A compilation of 180 articles were found and strengthens the proposition of obesity as an inflammatory disease, proven by increased pro-inflammatory adipokines in adipose tissue of human obese, like TNF- α , IL-6, CRP, MCP-1, leptin and resistin. The scientific literature is also convincing regarding the association of inflammation with the appearance or worsening of obesity comorbidities, especially type 2 diabetes and cardiovascular diseases.

Conclusions: Despite the advances, many mechanisms involved in adipose tissue inflammation and its effects need to be clarified. Thus, research in this field should be encouraged for better grounding of the measures of health promotion, prevention and treatment of obesity and its comorbidities.

Keywords: adipose tissue; adipokines; inflammation.

¹Nutricionista. Doutora em Ciências da Saúde. Professora Adjunta do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

²Nutricionista. Mestre em Ciências da Saúde (UFRN). Doutoranda pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (UFRN).

³Médico. Doutor em Clínica Médica pela Universidade de São Paulo (USP/Ribeirão Preto) e Pós-doutor (Johns Hopkins University - USA e Beltsville Human Nutrition Research Center - USDA - USA). Professor Titular do Departamento de Clínica Médica (UFRN).

INTRODUÇÃO

A obesidade, considerada em séculos passados como símbolo de fartura, saúde e beleza, é atualmente considerada uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal decorrente da hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos¹.

A prevalência e a incidência da obesidade são crescentes. As últimas projeções da Organização Mundial de Saúde, feitas para 2005, indicam prevalência de sobrepeso em aproximadamente 1,6 bilhões de adultos e de obesidade em pelo menos 400 milhões. Calcula-se que em 2015, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos terão sobrepeso e 700 milhões serão obesos².

Estima-se que nos Estados Unidos a prevalência de obesidade seja de 32,2% em homens adultos e 35,5% em mulheres adultas, percentuais esses que se elevam para 72,3% e 64,1%, respectivamente, quando se trata de sobrepeso e obesidade³.

No Brasil, segundo inquérito nacional de 1997, a obesidade está presente em 12,4% das mulheres e 7,0% dos homens. Quando se inclui também os casos de sobrepeso estes valores elevam-se para 39,0% das mulheres e 38,5% dos homens¹. Dados mais recentes da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003 (POF)⁴, mostram que o excesso de peso (sobrepeso e obesidade) afeta cerca de 40% da população adulta no Brasil. Em se tratando apenas de obesidade, esses percentuais passam para 8,9% dos homens adultos e 13,1% das mulheres adultas.

A obesidade, considerada uma epidemia mundial^{5,6}, é também um problema de saúde pública no Brasil e acarreta custos significativos a esse setor. No Brasil, cerca de 1,5 bilhões de Reais por ano são gastos no tratamento da obesidade, abrangendo internações hospitalares, consultas médicas e medicamentos. Desse valor, 600 milhões são provenientes do governo via Sistema Único de Saúde, representando 12% do orçamento gasto com todas as outras doenças⁷.

Inúmeros fatores estão envolvidos na etiologia da obesidade, porém todos eles convergem para o único ponto: o desequilíbrio energético positivo. As calorias ingeridas diariamente ultrapassam aquelas gastas,

sendo o excesso armazenado continuamente no tecido adiposo. No entanto, esse balanço energético sofre influência de fatores ambientais, comportamentais, psicológicos, fisiológicos e genéticos⁸.

Embora causas monogênicas da obesidade possam ocorrer, como, por exemplo, uma mutação no gene ou receptor da leptina, evidencia-se hoje que a obesidade é uma doença poligênica. Mais de 250 genes, marcadores e regiões cromossômicas estão associados à obesidade⁹. Em adição, inúmeros fatores ambientais, como alimentação, atividade física, estresse, tabagismo e alcoolismo, são capazes de ativar ou silenciar genes envolvidos no processo de patogênese da obesidade. Esses fatores ambientais que interagem com o genoma são chamados de fatores epigenéticos e ocupam importante papel na prevenção e no tratamento das doenças crônicas, uma vez que modulam a expressão de vários genes associados à obesidade^{10,11}.

Um claro exemplo da atuação dos fatores epigenéticos é o aumento da incidência de obesidade e diabetes (de 8% para 50%) nos índios Pima que saíram do Norte do México e foram habitar no Arizona, Estados Unidos da América. Modificações na alimentação (dieta hiperlipídica, atingindo 50% do valor calórico total) e no estilo de vida (sedentarismo) contribuíram para tal efeito¹².

De forma preocupante, a obesidade está associada ao surgimento de inúmeras co-morbidades que prejudicam a qualidade de vida e agravam o prognóstico dos pacientes. Dentre elas, destacam-se diabetes tipo 2, câncer e doenças cardiovasculares¹³. Nos últimos anos, o entendimento da patogênese dessas co-morbidades, em pacientes obesos, tem perpassado pela resposta inflamatória do tecido adiposo branco, considerado hoje um importante órgão endócrino metabolicamente ativo¹⁴⁻¹⁷.

Diante da relevância do tema e dos fatos expostos, esse artigo de revisão objetiva fornecer uma melhor compreensão do enfoque inflamatório na obesidade, enfocando a ação das adipocinas e os efeitos dos marcadores inflamatórios sobre as principais co-morbidades da obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática do tema proposto foi elaborada a partir dos artigos completos de revisão relacionado a humanos, publicados em inglês, contidos no PubMed, nos últimos 5 anos, com as palavras-chave “*obesity*”, “*adipokines*” e “*inflammation*”. As informações importantes foram compiladas da literatura científica para elaboração dessa revisão explanatória. No entanto, algumas referências mais antigas ou publicadas em português, que foram necessárias ao enfoque proposto nesse artigo, também foram citadas.

Obedecendo à metodologia proposta, foram encontrados 180 artigos que serviram para o embasamento teórico e explanatório da presente revisão a seguir. No entanto, foram selecionados para citação os estudos com melhor metodologia e didática e publicados em revistas com maior fator de impacto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tecido adiposo e suas adipocinas

O tecido adiposo humano é subdividido em tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM). O TAB, localizado periféricamente nas regiões subcutânea e visceral, armazena energia na forma de triglicerídios e participa da regulação do balanço energético mediante processos de lipogênese e lipólise. Histologicamente, ele é composto por adipócitos, células do sistema imune, tecido conjuntivo, nervoso e vascular. O TAM, localizado no sistema nervoso central, apresenta função termogênica, é mais vascularizado, possui maior número de mitocôndrias e diminui com a idade¹⁸.

O TAB, antes reconhecido como órgão passivo de energia, é considerado atualmente um importante órgão endócrino metabolicamente ativo. Ele expressa e/ou secreta, exclusivamente ou não, várias substâncias bioativas com ação local ou sistêmica. Essas substâncias são chamadas adipocinas e estão envolvidas em processos metabólicos, imunes e neuroendócrinos^{19,20}.

Na literatura encontramos o termo “adipocitocinas” e “adipocinas”. O primeiro termo infere que as proteínas secretadas pelo adipócito são citocinas, ou atuam como tais, como é o caso do TNF- α e da IL-6. Todavia, nem

todas têm essa propriedade. Por conseguinte, o termo “adipocinas” é mais recomendado, pois engloba todas as proteínas ou peptídios secretadas pelos adipócitos, considerando seus distintos grupos funcionais¹⁴.

A primeira adipocina documentada, na década de 80, foi a lipoproteína lipase (LLP) responsável pela hidrólise de triglicerídios circulantes. Posteriormente, foram descobertas a adiposina e algumas proteínas do sistema complemento. Todavia, o marco do TAB, como órgão endócrino, aconteceu em 1994 com a descoberta da leptina¹⁴. Até hoje mais de 50 adipocinas já foram identificadas, algumas delas são agrupadas em categorias funcionais distintas^{14,18,20-23} (Figura 1).

A visfatina, a apelina, a vaspina e a omentina são adipocinas recentemente identificadas que também estão relacionadas à obesidade e às suas comorbidades. Todavia, merecem ser exploradas em maior quantidade de estudos para conclusões mais precisas e esclarecedoras.

A visfatina, originalmente descoberta como um fator de estimulação de colônias de células pré- β (PBEF), foi recentemente identificada como uma adipocina secretada pelo compartimento visceral do TAB, sendo expressa preferencialmente pelos macrófagos nesse tecido¹⁷. A visfatina tem ação insulino-mimética e com capacidade de minimizar a resistência insulínica. É importante ressaltar que a visfatina não compete com a insulina, pois ambas ligam-se aos receptores de insulina em sítios diferentes. Os níveis plasmáticos de visfatina são proporcionais à quantidade de TAB visceral, estimado por tomografia computadorizada²⁴. Entretanto, diferentemente da insulina, esses níveis não se alteram significativamente em períodos de jejum ou pós-prandiais, e mantém-se sempre em níveis inferiores aos da insulina plasmática. Isso faz com que a influência da visfatina sobre a glicemia seja menor que a da insulina¹⁷.

A apelina é uma adipocina expressa e secretada pelos adipócitos de humanos e ratos. Sua expressão está aumentada durante a diferenciação dos adipócitos e a insulina exerce um controle direto sobre a expressão desta adipocina. Estudos experimentais demonstram aumento da expressão e dos níveis plasmáticos de apelina na obesidade associada à hiperinsulinemia.

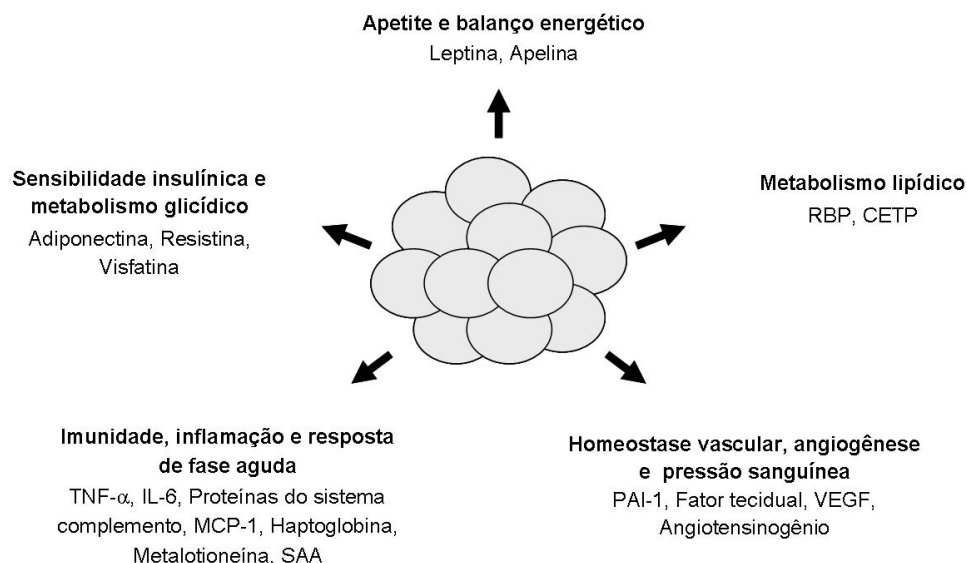


FIGURA 1 - Principais adipocinas e suas categorias funcionais. Embora as adipocinas estejam agrupadas didaticamente em categorias distintas, suas ações ocorrem de forma integrada, ocasionando a participação do TAB na homeostase energética, na imunidade, na resposta inflamatória, na sensibilidade insulínica, na angiogênese e na pressão sanguínea. TNF- α : Fator de Necrose tumoral alfa; IL-6: Interleucina-6; MCP-1: Proteína quimioatrativa de monócitos e macrófagos; SAA: Proteína amilóide A sérica; RBP: Proteína ligadora de retinol; CETP: Proteína de transferência de colesterol éster; PAI-1: Inibidor da ativação de plasminogênio; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular.

Em pacientes obesos, observam-se níveis plasmáticos elevados de apelina e de insulina²⁵. A literatura demonstra que a apelina é um potente fator angiogênico. Apesar do tecido adiposo não ser maligno, ele é altamente vascularizado e tem um grande potencial para crescimento rápido. Isso explica, em parte, a ocorrência dos níveis elevados de apelina na obesidade. Dessa forma, se a regulação da angiogênese no tecido adiposo pode contribuir para alterações na adiposidade, existe a hipótese de que inibidores da angiogênese podem ter aplicações importantes no tratamento da obesidade²⁶.

A vaspina é uma recém descoberta adipocina, amplamente expressa no tecido adiposo visceral de ratos e humanos. Tanto a insulina como as drogas que melhoram sua sensibilidade promovem redução da expressão e dos níveis plasmáticos de vaspina¹⁷. Por conseguinte, em indivíduos diabéticos ou com resistência insulínica os níveis plasmáticos de vaspina estão aumentados, enquanto que, em indivíduos magros ou submetidos a programa de atividade física os níveis plasmáticos dessa adipocina estão reduzidos²⁷.

A omentina é uma nova adipocina expressa

preferencialmente no tecido adiposo visceral que está negativamente associada com a resistência insulínica e a obesidade, além de variáveis como IMC, leptina, circunferência abdominal, índice HOMA. Em contrapartida, a omentina se correlaciona positivamente com a adiponectina e HDL^{28,29}. Semelhantemente à adiponectina, a perda de peso induzida aumenta os níveis circulantes de omentina e melhora a sensibilidade insulínica²⁹.

Além das adipocinas, o TAB expressa numerosos receptores responsivos a sinais aferentes do sistema nervoso central e dos sistemas hormonais. Dentre esses vários receptores, evidenciam-se os de insulina, glucagon, peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), leptina, IL-6 e TNF- α ¹⁹.

Diante das diversas substâncias expressas e secretadas pelo TAB, verifica-se a participação desse tecido na homeostase energética, na imunidade, na resposta inflamatória, na sensibilidade insulínica, na angiogênese e na pressão sanguínea. Embora a multiplicidade de funções do TAB seja algo complexo, sabe-se que essas ocorrem de forma integralizada aos demais sistemas orgânicos.

Inflamação do tecido adiposo na obesidade

Atualmente, a obesidade é uma enfermidade caracterizada por um baixo grau de inflamação crônica no TAB¹⁴, detectada por duas evidências científicas: a) elevação de marcadores e citocinas inflamatórias nesses indivíduos e b) presença de macrófagos infiltrados no TAB de indivíduos obesos³⁰⁻³² (Figura 2).

Apesar de nem todos os mecanismos estarem esclarecidos, há evidências que esse estado inflamatório (local ou sistêmico) esteja relacionado (seja causa ou consequência) a desordens como resistência insulínica, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão arterial, aterogênese e, conseqüentemente, a síndrome metabólica^{14,33}.

Os pré-adipócitos derivam-se de células-tronco embrionárias multipotentes e possuem intensa capacidade fagocítica. Além disso, podem se transformar em células semelhantes a macrófagos mediante estímulo específico³⁴. Adicionalmente, 40% da população celular do TAB são macrófagos. Estes são importantes secretores de fatores pró-inflamatórios e desempenham papel chave na inflamação crônica existente na obesidade^{35,36}. Além disso, o TAB contém inúmeros genes inflamatórios, bastante transcritos em obesos. Avaliando a expressão de genes inflamatórios em ratos com obesidade induzida pela dieta, Xu et al.³⁷ demonstraram que esses genes são regulados pelo TAB, havendo correlação positiva entre sua expressão e o grau de obesidade.

Geralmente, assume-se que a inflamação é um estado conseqüente à obesidade. Entretanto, alguns autores sugerem que a obesidade é o resultado de uma doença inflamatória. Na verdade, a obesidade e a inflamação estão associadas e apresentam contribuição cíclica no agravamento de ambas.

A literatura sugere explicações sobre a origem da inflamação na obesidade. Acredita-se que com o ganho de peso e hipertrofia dos adipócitos haja compressão dos vasos sanguíneos no TAB, impedindo um suprimento adequado de oxigênio. Ocorreria, então, hipóxia local e morte de alguns adipócitos. Esse quadro desencadearia a cascata da resposta inflamatória e também o processo de angiogênese, para formação de novos vasos. Portanto, a condição de hipóxia *per sí* já

seria suficiente para estimular a quimiotaxia de macrófagos e induzir a expressão de genes pró-inflamatórios^{36,38,39}.

A elevação dos marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6, PCR, MCP-1), observados na obesidade, seria proveniente da produção destes pelos próprios adipócitos e pelos macrófagos infiltrados em resposta à hipóxia. De igual modo, há também liberação de marcadores inflamatórios em outros órgãos, muitas vezes com produção estimulada por fatores secretados no TAB. Como exemplo, a IL-6, liberada no TAB, estimula a produção da proteína C reativa (PCR) no fígado^{14,19}.

Entretanto, a inflamação tecidual aparece como resposta não só a hipóxia, mas também ao estresse oxidativo e ao estresse do retículo endoplasmático⁴⁰. Esse fato é comprovado com o recente estudo de Vendrell et al.⁴⁰, o qual demonstra que uma nova citocina multifuncional e pro-inflamatória denominada TWEAK (*TNF-like weak induce of apoptosis*) é super expressa em indivíduos diabéticos com obesidade grave, mas não tem a hipóxia como fator contributivo dessa regulação.

Marcadores inflamatórios na obesidade e seus efeitos

O TNF- α é uma citocina pro-inflamatória responsável inicialmente por necrose de tumores e indução de caquexia. Atualmente se sabe que o TNF- α está associado às condições de obesidade e resistência insulínica⁴¹. Apesar do TNF- α ser pouco expresso no TAB, sua expressão está modificada no TAB de obesos¹⁷. Nesse tecido o TNF- α é expresso por adipócitos e células do estroma vascular, incluindo os macrófagos⁴¹. Alguns estudos demonstram que seus níveis plasmáticos possuem correlação positiva com a obesidade e a resistência insulínica⁴². A neutralização de receptores de TNF- α ou deleção gênica deles parece melhorar a sensibilidade à insulina⁴³. Além de prejudicar a sinalização insulínica mediante ativação de serina quinases, o TNF- α influencia a expressão gênica. No TAB, ele reprime a expressão de genes envolvidos na captação e armazenamento de ácidos graxos livres e glicose; suprime genes de fatores de transcrição envolvidos na lipogênese; diminui a expressão da

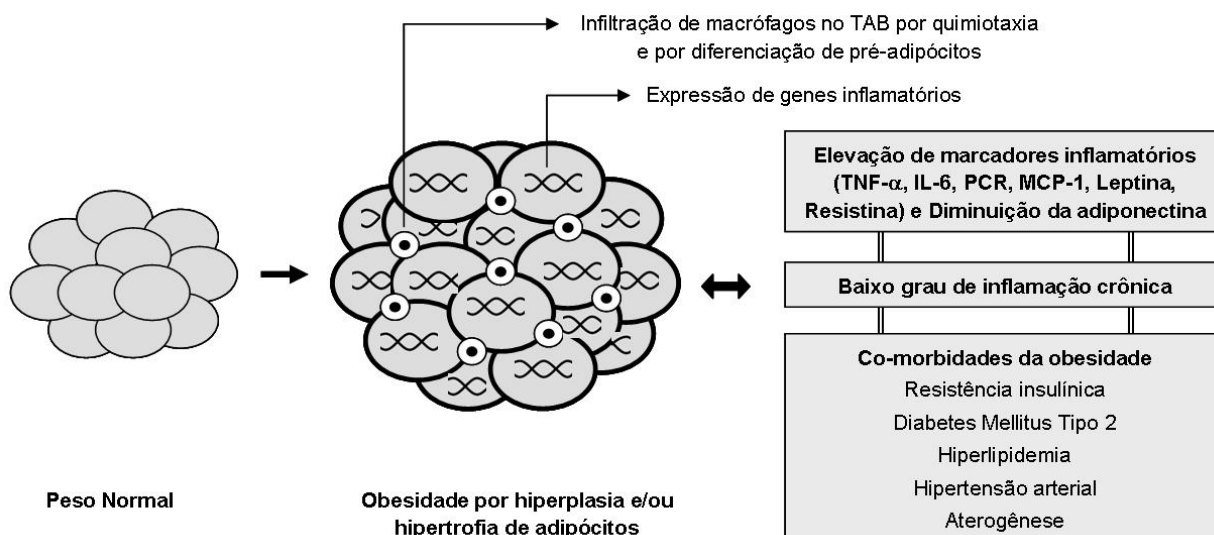


FIGURA 2 - Esquema simplificado da inflamação do TAB na obesidade e seus efeitos.

adiponectina e aumenta a da IL-6. No fígado, o TNF- α suprime a expressão de genes envolvidos na captação de glicose e no metabolismo e oxidação de ácidos graxos⁴⁴. Ademais, ele estimula a produção de outras citocinas, como IL-6, e proteínas de fase aguda associadas ao processo inflamatório¹⁴. Além disso, em estudos experimentais, o TNF- α pode acelerar o processo de aterosclerose por induzir as moléculas de adesão nas células do endotélio¹⁷.

A IL-6 é outra citocina pro-inflamatória. Ela e seu receptor são produzidos no TAB, principalmente o visceral, além de serem produzidos em outros órgãos, como o fígado. Semelhantemente ao TNF- α , a IL-6 está correlacionada à obesidade e à resistência insulínica. A IL-6 suprime a expressão de adiponectina e receptores e sinalizadores de insulina. A administração periférica de IL-6 em ratos induz hiperlipidemia, hiperglicemia e resistência insulínica. A IL-6 está elevada em obesos e a perda de peso promove diminuição dos seus níveis plasmáticos⁴². Conforme Juge-Aubry et al.⁴⁵, a IL-6 parece ter também propriedades antiinflamatórias desde que haja diminuição do TNF- α e do Interferon γ (IFN- γ)⁴⁵. Guimarães et al.²³ sugerem que a IL-6 pode agir de formas distintas, dependendo da sua concentração orgânica, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central, influenciando o peso corporal, a homeostase energética e a sensibilidade insulínica.

A PCR é uma proteína hepática de fase aguda que tem sua produção estimulada pela IL-6 expressa no TAB. A quantidade de PCR circulante é proporcional ao Índice de Massa Corporal (IMC) e inversamente proporcional à adiponectina. Níveis elevados deste marcador inflamatório têm sido associado à obesidade e ao diabetes mellitus, decaindo com a perda de peso^{14,30}. Recentemente, Memoli et al.⁴⁶, demonstraram um elevado nível de expressão de PCR e IL-6 em amostras de tecido adiposo subcutâneo de pacientes inflamados, com maior abundância de RNAm desses genes no tecido adiposo visceral comparado ao subcutâneo.

A MCP-1 é expressa e secretada no TAB, e está aumentada na obesidade. Ela atua na quimiotaxia de monócitos e macrófagos para os sítios de inflamação, favorecendo a infiltração de macrófagos no tecido adiposo do obeso. Uma vez ativados, os macrófagos secretam fatores inflamatórios como TNF- α e IL-6, exacerbando a resposta inflamatória e a resistência insulínica. Dessa forma, a MCP-1 contribui para resistência insulínica e diminuição da captação de glicose. Outro ponto importante é que o aumento da MCP-1 promove o acúmulo de monócitos nas artérias colaterais implicando na aterogênese^{47,48}. Em adição, a MCP-1 estimula a secreção de leptina por mecanismos pós-transcricionais⁴⁹.

A leptina é um hormônio produzido principalmente no

TAB¹⁷ que informa ao cérebro sobre os estoques de energia²¹. Assim, sua produção e concentração sérica são proporcionais à massa de tecido adiposo^{17,50}. Na fisiologia normal, o excesso de tecido adiposo é informado ao cérebro mediante níveis elevados de leptina. Esta, por sua vez, promove saciedade, redução da ingestão alimentar e aumento do gasto energético⁵¹. Alguns tipos de obesidade são causados pela deficiência ou mutação no gene da leptina. No entanto, é comum a hiperleptinemia em obesos. Nesses casos ocorre resistência à ação desse hormônio ocasionando hiperfagia, redução do gasto energético e aumento de peso⁵².

A leptina possui estrutura e receptores semelhantes às citocinas, em especial a IL-2. Existem receptores de leptina no sistema nervoso central (SNC) e nas células do sistema imune. No entanto, sugere-se que a resistência à leptina ocorra principalmente no SNC e não periféricamente, como nas células imunológicas. Isso resulta numa ativação crônica do sistema imunológico (resposta inata), favorecendo a predominância de células T pró-inflamatórias⁵³. O efeito direto da leptina sobre as células T mostra uma resposta adaptativa desse hormônio ao aumento da competência imune do organismo contra a imunossupressão associada à falta de energia. Ainda no sistema imune, a leptina favorece a produção de citocinas pelos macrófagos, aumenta a adesão e atividade fagocitária¹⁸.

Além disso, a expressão da leptina é aumentada em resposta à hipóxia⁵⁴, favorecendo as propriedades de quimiotaxia dos macrófagos no TAB³². Acredita-se, então, que a leptina, dentre outros papéis desempenhados no organismo (reprodução, angiogênese, osteogênese, controle da pressão sanguínea), contribua para o quadro de inflamação crônica associado à obesidade e à síndrome metabólica^{17,21}.

A resistina é uma proteína pró-inflamatória produzida por adipócitos e monócitos. Seus níveis elevados em obesos contribuem para a resistência insulínica mediante prejuízo na sinalização da insulina e captação de glicose⁵⁵. Citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α aumentam a expressão de resistina, enquanto o IFN- γ e a leptina parecem não exercer influência. Por

outro lado, a produção de resistina é atenuada pelos agonistas dos PPARs. Tal fato é verificado pela diminuição dos níveis séricos de resistina em pacientes tratados com pioglitazonas e rosiglitazonas^{20,45}. Todavia, os efeitos pró-inflamatórios da resistina, em humanos, são baseados em um pequeno número de estudos, carecendo de maiores informações.

A adiponectina é uma proteína exclusivamente transcrita no TAB, sendo o seu gene o mais transcrito desse tecido. Dentre suas funções, ela reduz a expressão de TNF- α ; diminui a quimiotaxia de macrófagos; inibe a adesão de monócitos; inibe a transformação de macrófagos em células espumosas; aumenta a produção de óxido nítrico; estimula a angiogênese; e suprime a atividade da resistina. De acordo com sua multiplicidade de funções benéficas, a adiponectina é a única adipocina com efeitos antiinflamatório, antidiabético e antiaterogênico¹⁹. Embora a omentina esteja correlacionada positivamente com a adiponectina^{28,29}.

Níveis séricos de adiponectina estão marcadamente reduzidos em indivíduos obesos¹⁹, com obesidade visceral e em estados de resistência insulínica, como doença hepática não-alcóolica, aterosclerose e diabetes tipo 2. Verifica-se também que os níveis de adiponectina são inversamente proporcionais à resistência insulínica²⁰. Spranger et al.⁵⁶ demonstraram que os níveis plasmáticos de adiponectina foram significativamente menores em indivíduos que posteriormente desenvolveram diabetes tipo 2, comparados aos controles. Segundo esses autores, a redução da adiponectina é um fator de risco independente para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 em indivíduos aparentemente saudáveis.

Em síntese, a Tabela 1 expõe as principais adipocinas envolvidas no processo inflamatório, como estão seus níveis na obesidade e seus respectivos efeitos.

Alternativas minimizantes da inflamação no tratamento da obesidade

A obesidade, como doença poligênica e multifatorial, não possui tratamento único. Dieta, atividade física, tratamento medicamentoso, cirúrgico e psicológico compõem, dentre outros, os procedimentos requeridos para redução do peso.

TABELA 1 - Principais adipocinas envolvidas no processo inflamatório do TAB.

Adipocinas	Comportamento na obesidade	Efeitos
TNF- α	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Produção de citocinas ↑ Lipólise (↓LPL, ↓lipogênese) ↓ Captação de glicose (↓ GLUT-4) Resistência insulínica Propriedades aterogênicas
IL-6	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> Obesidade ↑ Lipólise ↑ Resistência insulínica Proteínas hepáticas de fase aguda (PCR)
PCR	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> Diretamente proporcional ao IMC Obesidade e risco de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares Inversamente proporcional a adiponectina
MCP-1	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> Proteína quimioatrativa de monócitos e macrófagos Papel na infiltração de macrófagos ↓ Captação de glicose Resistência insulínica Propriedades aterogênicas
Leptina	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> Níveis proporcionais à adiposidade ↑ Produção de citocinas ↑ Adesão e fagocitose de macrófagos Efeito regulador sobre a pressão sangüínea
Resistina	Aumentado	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Resistência insulínica
Adiponectina	Diminuído	<ul style="list-style-type: none"> Ação antiinflamatória ↑ Sensibilidade à insulina Favorece a oxidação dos AG Atenua a progressão de aterosclerose

Todavia, a visão da obesidade como doença inflamatória tem despertado interesse para manipulação farmacológica e genética da inflamação, abrindo portas para inovação terapêutica. Torna-se necessário prevenir ou controlar a inflamação crônica comum na obesidade visceral, reduzindo, assim, os efeitos da elevação das adipocinas inflamatórias.

Certamente alguns indivíduos possuem predisposição genética para inflamação e resistência insulínica, características comuns na obesidade visceral. Polimorfismos nos genes TNF- α , IL-6 ou PPAR γ , bem como alterações genéticas em qualquer fator de transcrição de algum gene com atividade antiinflamatória, aumentam a suscetibilidade da inflamação na obesidade⁵⁷.

Em estudos experimentais, a redução de mediadores inflamatórios controla a inflamação e previne a resistência insulínica. Os salicilatos promovem sinalização insulínica e melhora do metabolismo glicídico mediante inibição das quinases inflamatórias dentro dos adipócitos^{58,59}. As tiazolidinedionas, como ligantes de alta afinidade do PPAR γ , melhora a ação insulínica por meio de múltiplos mecanismos, dentre eles a ativação do metabolismo lipídico e a redução da produção de mediadores inflamatórios, como o TNF- α ⁶⁰.

A dieta hipocalórica associada a exercícios pode melhorar a sensibilidade insulínica e a redução de marcadores inflamatórios no tecido adiposo de pacientes obesos, conforme demonstrado por Bruun et al.⁶¹. No entanto, o papel da alimentação no tratamento

da obesidade transcende a redução de calorias, aumento de fibras e adequada distribuição entre os macronutrientes.

Ferreira et al.⁶² demonstraram que a natureza dos nutrientes numa dieta influencia diferentemente a produção de citocinas pro-inflamatórias em órgãos alvo e pode contribuir para as co-morbididades da obesidade. Nesse estudo, uma dieta rica em carboidrato, mas não a rica em lipídios aumentou a concentração de TNF- α no fígado de ratos. Enquanto classe especial de lipídios, os ácidos graxos ômega-3, especialmente EPA e DHA apresentam ação antiinflamatória, desempenhando papel importante no tratamento dietoterápico da obesidade⁶³⁻⁶⁵.

Em adição, interações entre polimorfismos genéticos e a ação de compostos bioativos presentes nos alimentos modulam mediadores pro e/ou antiinflamatórios. Há evidências científicas de que os compostos biologicamente ativos, presentes em alimentos, como butirato, cúrcuma, resveratrol, luteína, quercetina e oleuropeína, interferiram na resposta inflamatória, modulando esse processo. A dieta indicada para obesidade, síndrome metabólica e seu quadro inflamatório associado é aquela rica em cereais integrais, frutas, vegetais, peixe, azeite de oliva e nozes; moderada em vinho; e pobre em carne, em alimentos processados e em alimentos ricos em ácidos graxos trans^{66,67}.

Diante do exposto, conclui-se que, com grande número de artigos publicados em inglês, a literatura científica hoje nos fornece uma melhor compreensão do processo inflamatório na obesidade, no entanto, muitos mecanismos envolvidos ainda precisam ser esclarecidos. Dessa forma, pesquisas nesse campo devem ser incentivadas para melhor embasamento das medidas de promoção à saúde, prevenção e tratamento da obesidade e suas co-morbididades.

REFERENCIAS

1. Repetto G, Rizzolli J, Bonatto C. Prevalência, Riscos e Soluções na Obesidade e Sobrepeso: Here, There, and Everywhere. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2003;47(6):633-5.
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. What are overweight and obesity? [Acesso em 8 mai. 2010] Disponível em

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>.

3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303(3):235-41.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de orçamento familiar (POF), 2002/2003. [Acesso em 08 mai. 2010]. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>>.
5. Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: an overview. *Epidemiol Rev*. 2007;29:1-5.
6. James WPT. WHO recognition of the global obesity epidemic. *International Journal of Obesity* 2008; 32:S120-S126.
7. Anjos LA. Obesidade e Saúde Pública. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2006.
8. Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*. 2001; 104:531-43.
9. Pérusse L, Chagnon YC, Weisnagel J, Rankinen T, Snyder E, Sands J, et al. The human obesity gene map: the 2000 update. *Obes Res*. 2001;9:135-69.
10. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition*. 2004;20:26-31.
11. Kaput J, Ordovas JM, Ferguson L, van Ommen B, Rodriguez RL, Allen L, et al. The case for strategic international alliances to harness nutritional genomics for public and personal health. *Br J Nutr*. 2005;94:623-32.
12. Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz LO. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care*. 1994;17:1067-74.
13. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9(88):1-20.
14. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92(3):347-55.
15. Bouloumié A, Curat CA, Sengenès C, Lomède K, Miranville A, Busse R. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(4):347-54.
16. Ritchie SA, Connell JM. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(4):319-26.
17. Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab*. 2008;34(1):2-11.
18. Fonseca-Alanis MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq. Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(2):216-29.
19. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2548-56.
20. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and Immunity. *Nature Publishing Group*. 2006;6:772-83.
21. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2792-800.
22. Trayhurn P. Adipose Tissue in Obesity - An Inflammatory Issue. *Endocrinology*. 2005;146(3):1003-5.
23. Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, Tavares do Carmo MG. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr*. 2007; 20(5):549-59.
24. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005;307:426-30.

25. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinology*. 2005;146:1764-71.
26. Rayalam S, Della-Fera MA, Krieg PA, Cox CM, Robins A, Baile CA. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008;368(3):815-9.
27. Li Q, Chen R, Moriya J, Yamakawa J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res*. 2008;36(4):625-9.
28. Yang RZ, Lee MJ, Hu H, Pray J, Wu HB, Hansen BC, Shuldiner AR, Fried SK, McLenithan JC, Gong DW. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290:1253-61.
29. Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, Gómez-Ambrosi J, Ricart W, Frühbeck G, Fernández-Real JM. Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutrition & Metabolism*. 2010;7(27):1-6.
30. Bulló M, García-Lorda P, Megias I, Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor and leptin expression. *Obes Res*. 2003;11(4):525-31.
31. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*. 2005;115:1111-9.
32. Cancellato R, Clément K. Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113:1141-1147.
33. Yudikin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:S25-S28.
34. Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, et al. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem*. 2003;278:9850-55.
35. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Anthony W., et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-1808.
36. Neels JG, Olefsky JM. Inflamed fat: what starts the fire? *J Clin Invest*. 2006;116(1):33-5.
37. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest*. 2003;112(12):1821-30.
38. Lolmède K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumié A. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:1187-1195.
39. Wood IS, de Heredia FP, Wang B, Trayhurn P. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):370-7.
40. Vendrell J, Maymó-Masip E, Tinahones F, García-España A, Megia A, Caubet E, García-Fuentes E, Chacón MR. Tumor Necrosis-Like Weak Inducer of Apoptosis as a Proinflammatory Cytokine in Human Adipocyte Cells: Up-Regulation in Severe Obesity Is Mediated by Inflammation But Not Hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:0000-0000. doi:10.1210/jc.2009-2481.
41. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004;145:2273-82.
42. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003;24:278-301.
43. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α . *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14:447-455.
44. Ruan H, Miles PDG, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, et al. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51:3176-88.
45. Juge-Aubry CE, Elvire Henrichot E, Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;19(4):547-66.
46. Memoli B, Procino A, Calabrò P, Esposito P, Grandaliano G, Pertosa G, Prete MD, Andreucci M, Lillo SD, Ferulano G, Cillo C, Savastano S, Colao A, Guida B. Inflammation may modulate IL-6 and C-reactive protein gene expression in the adipose tissue: the role of IL-6 cell membrane receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(4):1030-5.
47. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:7265-70.
48. Gustafson B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(4):332-41.
49. Gerhardt CC, Romero IA, Cancellato R, Camoin L, Strosberg AD. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;175:81-92.
50. Friedmann JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. 1998;395(22):763-70.
51. Kim S, Moustaid-Moussa N. Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of adipocyte. *Journal of Nutrition*. 2000;130:3110S-5S.
52. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2):240-5.
53. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, et al. Role of Leptin in the Activation of Immune Cells. *Mediators of Inflammation*. 2010; Article ID 568343, 8 pages. doi:10.1155/2010/568343.
54. Grosfeld A, Andre J, Hauguel-De Mouzon S, Berra E, Pouyssegur J, Guerre-Millo M. Hypoxia-inducible factor 1 transactivates the human leptin gene promoter. *J Biol Chem*. 2002;277:42953-7.
55. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307-12.
56. Spranger J, Kroke A, Mhlig M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226-8.
57. Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2003;4:257-91.
58. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li ZW, Karin M, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of I κ B β . *Science*. 2001;293(5535):1673-7.
59. Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420:333-6.

60. Wellen KE, Uysal KT, Wiesbrock S, Yang Q, Chen H, and Hotamisligil GS. Interaction of tumor necrosis factor- α and thiazolidinedione-regulated pathways in obesity. *Endocrinology*. 2004;145:2214-20.
61. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(5):961-7.
62. Ferreira AV, Mario EG, Porto LC, Andrade SP, Botion LM. High-Carbohydrate Diet Selectively Induces Tumor Necrosis Factor- α Production in Mice Liver. *Inflammation*. 2010 May 6. [Epub ahead of print]
63. Todoric J, Löffler M, Huber J, Bilban M, Reimers M, Kadl A, Zeyda M, Waldhäusl W, Stulnig TM. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia*. 2006;49(9):2109-19.
64. Kopecky J, Rossmeisl M, Flachs P, Kuda O, Brauner P, Jilkova Z, Stankova B, Tvrzicka E, Bryhn M. n-3 PUFA: bioavailability and modulation of adipose tissue function. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):361-9.
65. Flachs P, Rossmeisl M, Bryhn M, Kopecky J. Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism. *Clin Sci*. 2009;116(1):1-16.
66. Bulló M, Casas-Agustench P, Amigó-Correig P, Aranceta J, Salas-Salvadó J. Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. *Public Health Nutr*. 2007;10(10A):1164-72.
67. Babio N, Bulló M, Salas-Salvadó J. Mediterranean diet and metabolic syndrome: the evidence. *Public Health Nutr*. 2009;12(9A):1607-17.

Endereço para correspondência:

Lúcia Dantas Leite
Departamento de Nutrição – CCS - UFRN
Rua Gustavo Cordeiro de Farias s/n. Bairro Petrópolis
Natal/RN - CEP 59012-570
Telefone: +55 84 3342-9737
E-mail: ludl10@hotmail.com