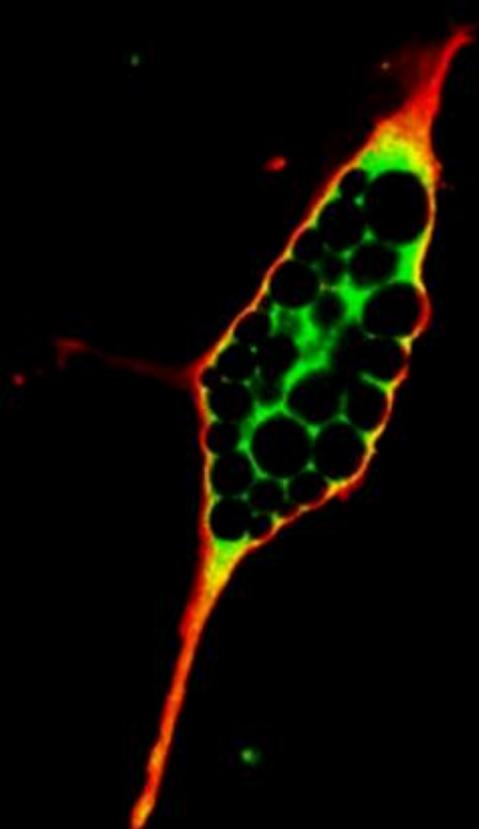


Universidade Atlântica
Escola Superior de Saúde Atlântica
Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública

Obesidade & Inflamação

Artigo de Revisão de Literatura



Maria João Graça

Nuno Nobre

Yolanda Marques

Barcarena, Julho de 2010

Universidade Atlântica
Escola Superior de Saúde Atlântica
Licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública

Obesidade & Inflamação

Obesity & Inflammation

Maria João Graça - 200791744

Nuno Nobre - 200791730

Yolanda Marques – 200791747

Artigo de Revisão da Literatura realizado no
Curso de Licenciatura em Análises Clínicas
e Saúde Pública na Universidade Atlântica,
sob orientação do Dr. Luís Rodrigues e Dr.^a
Ana Mercês

Barcarena, Julho de 2010

DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS

Este artigo de revisão da literatura é dedicado a todos aqueles que nos suportaram nas longas horas mal dormidas, nas horas onde uma irritação sobrenatural nos ocupou o ser, naquelas horas em que simplesmente “*o final do trabalho não chegava*” e onde a nossa frustração era mal-direccionada para elas. Dedicamos este trabalho final de curso a todas aquelas pessoas únicas e especiais, das quais tivemos que dizer durante estes últimos três anos “*hoje não dá para nos vermos/jantar fora/sair [...] tenho que estudar*” (sic.), e das muitas que suspiraram e nos deixaram “dentro” dos livros. Dedicamos esta revisão à nossa família, e sobretudo aos nossos filhos, por os termos olvidado numa altura pouco natural para termos ingressado no ensino superior, e que mesmo assim nos suportaram e apoiaram insaciavelmente durante este tempo. Aos nossos colegas pelo companheirismo e constante desafio à melhoria. Aos nossos professores, que nos encaminharam e tornaram, não só neste trabalho mas como toda a licenciatura, o nosso caminho tanto mais fácil como mais exigente.

O que nas seguintes páginas apresentamos é resultado da vossa presença nas nossas vidas, e sem ela a nossa dedicação a este trabalho não existiria. Por esse motivo, deixamos aqui o nosso maior apreço, pela disponibilidade, presença e disposição de cada um de vós, que nos estimulou e encorajou a dar o nosso melhor, e que contribuiu para um enriquecimento tanto pessoal como profissional, dando-nos força para continuar.

Para todos, o nosso sincero Obrigado.

RESUMO

A obesidade é considerada uma doença epidémica do século XXI que acarreta inúmeros riscos para a população, traduzindo-se numa diminuição da qualidade e esperança média de vida. Vários estudos efectuados relacionaram a obesidade à segregação de mediadores inflamatórios, provocando estes uma inflamação crónica de baixa intensidade. Característica presente nas doenças das quais a obesidade é um factor de risco. Este artigo tem por objectivo rever os conhecimentos actuais relativamente à relação entre a obesidade e o estado inflamatório. Para tal, foi desenvolvida uma revisão de literatura de 3 livros e 74 artigos obtidos através das seguintes bases de dados: Scielo, PubMed, PubMedCentral e B-ON.

Palavras-chave: Obesidade, Tecido Adiposo, Inflamação, Citocinas.

ABSTRACT

Obesity is an epidemic disease of the XXI century, that carries many risks for the population, which causes a reduction in the life's quality and its expectancy. Several studies shows the link between obesity and the segregation of inflammatory mediators. This causes a chronic inflammation of low intensity, characteristic present in diseases in which obesity is a risk factor. This paper aims to review current knowledge regarding the relationship between obesity and the inflammatory state. To this end, we developed a literature review of 3 books and 74 articles obtained through the following databases: SciELO, PubMed, PubMedCentral and B-ON.

Key-Words: Obesity, Adipose Tissue, Inflammation, Cytokines.

INTRODUÇÃO

A obesidade é o resultado entre a desarmonia entre a energia que o corpo obtêm da alimentação e o gasto calórico, nomeadamente o suprimento de energia em relação ao seu consumo^{[1][2]}. Esta é já considerada a epidemia da nossa actualidade, provocando grandes alterações no quotidiano dos indivíduos obesos^[3], como se pode concluir pela percentagem relativa ao excesso de peso/obesidade em Portugal, em 1997/98: 11,4% dos indivíduos entre os 18-24 anos apresentavam IMC entre 27-29,9 e 5,4% IMC superior a 30; Dos 35-44 anos de idade 38,9% tinham IMC entre 27-29,9 e 23,6% superior a 30; Dos 55-64 anos de idade 48,2% fruía de um IMC entre 27-29,9 e 36,5% superior a 30; Dos 65-74 anos de idade 48% continham IMC entre 27-29,9 e 34,2% IMC superior a 30^[4].

O aumento da obesidade esta relacionado com a diminuição da esperança de vida em 8 anos e com o aumento de inúmeras doenças, entre as quais: Diabetes Mellitus tipo II (DMII), Doenças cardiovasculares (DCV), Síndrome Metabólico (SM) e alguns cancros^{[3][5][6]}. Tanto a obesidade como as suas co-morbilidades tem em comum um estado inflamatório de baixa intensidade, desenvolvido por uma produção/secreção anormal de citocinas e vias de sinalização inflamatórias. É esta relação, entre a obesidade e inflamação, que a presente revisão de literatura se propõem analisar, de forma sucinta, os conhecimentos actuais relativos à relação entre a obesidade e inflamação.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, realizada no período de Maio a Julho de 2010, na qual foram consultados livros relativos à área da saúde, e realizada uma pesquisa bibliográfica em quatro bases de dados: Scielo, PubMed, PubMedCentral e B-ON. Sendo que foram utilizadas as seguintes palavras-chave em três diferentes idiomas (Português, Inglês e Espanhol): Obesidade, Adipócitos, Tecido Adiposo, Inflamação, Citocinas, Adipocinas, Diabetes Mellitus, Aterosclerose e Doenças Cardiovasculares.

Foi eliminada a literatura que não estabelecia uma relação com o tema, ou seja, não dizia respeito a relação ente a obesidade e a inflamação, e a que não apresentava um

resumo claro e pormenorizado. Foram seleccionados 2 livros científicos, 1 livro informativo da direcção geral de saúde, 21 artigos de revisão da literatura e 53 artigos originais para análise de conteúdo, sendo que 87% desta literatura datava a última década e 45% foi realizada nos últimos 3 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tecido adiposo como órgão secretor

O tecido adiposo é um órgão secretor de vários factores endócrinos, parácrinos e autócrinos^{[6][7][8][9]}. Este encontra-se dividido em dois citotipos: o tecido adiposo castanho (TAC), que contém maioritariamente adipócitos castanhos e que é extremamente vascularizado, e o tecido adiposo branco (TAB), que contém adipócitos brancos e que é fraco na sua vascularização^{[8][10]}. O TAB é responsável pela acumulação de triglicéridos e pela secreção de ácidos gordos (durante o período de balanço energético negativo), adipocinas e outras proteínas inflamatórias (entre outras funções), e pode ser dividido em tecido adiposo visceral e tecido adiposo subcutâneo^{[3][5][8][10]}. O tecido adiposo visceral proporciona o desenvolvimento de DCV e do processo inflamatório, visto exercer um maior efeito no metabolismo hepático estimulando a libertação de proteínas, como a Proteína C-reativa (PCR), enquanto o tecido subcutâneo exerce um papel protector ao segregar a leptina e adiponectina^[11], marcador inflamatório e citocina que serão abordadas a *posteriori*. A composição celular do tecido adiposo pode variar consoante o local anatómico e o peso corporal do indivíduo, sendo que, na obesidade o adipócito é habitualmente caracterizado como com hipertrofia, hiperplasia, com infiltração de macrófagos, activação de células endoteliais e fibrose^{[6][12]}. De acordo com Rocha et al (2008) o TAB em animais obesos contém um maior número de macrófagos e linfócitos T que em animais sem excesso de peso^[13], sendo que Xu et al (2003)^[14] e Weisber et al (2003)^[15] acrescentam que a grande maioria dos genes na obesidade constam em macrófagos e genes inflamatórios presentes no TAB, não estando este tecido envolvido na biologia dos adipócitos^{[14][16]}. Devido a estas características, pode-se pensar que o tecido adiposo é uma fonte de factores inflamatórios na obesidade^[5]. Estes factores serão abordados nos próximos parágrafos.

Obesidade e citocinas

As citocinas são proteínas solúveis que regulam o crescimento e activação das células imunes, e que medeiam as respostas inflamatórias bem como imunológicas normais e patológicas^[17]. Os adipócitos, células do tecido adiposo, vão produzir e/ou segregar estas proteínas, sendo que os seus níveis séricos podem sofrer um aumento perante a obesidade e uma redução coincidente com o emagrecimento^{[5][18][19][20][21]}. É importante ter em conta que apesar dos adipócitos poderem produzir a maioria das citocinas, os pré-adipócitos, macrófagos e células endoteliais do tecido adiposo podem igualmente contribuir para a produção destas^{[3][22]}. Desta forma distingue-se as citocinas produzidas no tecido adiposo como adipocinas, sendo que os seus níveis séricos nos humanos reflectem-se no seu nível de adiposidade^[3]. Existem várias citocinas relacionadas com a obesidade, sendo que posteriormente se abordará com maior descrição: o Factor de Necrose Tumoral- α (TNF α), a Interleucina-6 (IL-6), a Leptina, a Interleucina-8 (IL-8), a Interleucina-18 (IL-18), a Proteína Quimiotaxica de Monócitos-1 (MCP-1), a Adiponectina e a Interleucina-10 (IL-10).

A primeira citocina identificada, e aquela que permitiu estabelecer uma relação entre a obesidade e a inflamação, foi a citocina pro-inflamatória TNF α ^{[5][23]}. Esta é sintetizada e expressa no tecido adiposo tanto de animais como de humanos obesos^{[23][24][25][26]} bem como por macrófagos infiltrados^{[14][15][26]}. A relação entre a quantidade do TNF α e a obesidade apresentada encontra-se discrepante entre os autores: Borges et al (2007)^[27] e Dandona et al (1998)^[9] revelam que existe uma diminuição dos níveis da citocina após o tratamento de redução de peso; sendo que Lamier et al (2002)^[28] e Bastard et al (2000)^[29] concluíram que a perda de peso não se demonstrou eficaz na diminuição dos níveis de TNF α .

O TNF α promove a resistência a insulina em humanos obesos através da inibição da fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1)^{[24][30]}, sendo que num estudo realizado em ratos a sua neutralização promove um aumento da absorção periférica de glucose em resposta à insulina^[23], apesar de em humanos esses resultados ainda não se verificarem^[3]. Outras funções desta citocina verificam-se no aumento da secreção de adipocinas pro-inflamatórias^{[14][26]}, na diminuição das citocinas anti-inflamatórias como

a adiponectina^[31], ao nível da proliferação de células tumorais^[32] e na promoção da apoptose celular^{[33][34]}. Prins et al (1997)^[34] referem que a produção excessiva de TNF α poderá ser uma tentativa de controlar a adiposidade através da apoptose adipocitária, agravando no entanto a inflamação e resistência à insulina existente.

O IL-6 é uma citocina produzida no tecido adiposo, fibroblastos, monócitos e células endoteliais^[35]. À semelhança do TNF- α , a relação entre os níveis de IL-6 e a obesidade encontra-se discordante entre os autores, sendo que alguns defendem que há uma redução de IL-6 após a perda de peso^[29], outros que a perda de peso não se demonstra eficaz na diminuição dos níveis de IL-6^[28], e ainda que a perda de peso não exerceu nenhum efeito nos níveis de IL-6^[27].

Existe uma correlação entre os níveis séricos de IL-6 nos humanos e a sua resistência à insulina^{[29][36]}, sendo que o aumento da produção de IL-6 induz uma resistência hepática à insulina^[36], e a sua neutralização um aumento da sensibilidade^[38].

A leptina foi a citocina que permitiu que o tecido adiposo fosse considerado um órgão endócrino, visto que esta actua como uma hormona no controlo do balanço energético^{[39][40]}. Os níveis de leptina encontram-se elevados em utentes obesos^{[29][40]}, e em especial naqueles com resistência à insulina^[41], sendo que a sua concentração diminui com a perda de peso^[29]. De notar que a concentração de leptina encontra-se positivamente associada com a PCR e IL-6^[42].

A IL-6, o TNF α e a leptina promovem o aumento de marcadores inflamatórios segregados pelos hepatócitos, nomeadamente a PCR uma proteína de fase aguda produzida no fígado, adipócitos e tecido arterial^{[29][43][44][45][46][47]}. De notar que o factor que mais estimula a síntese e secreção da PCR pelos hepatócitos é a IL-6^{[28][29]}, sendo que segundo Bastard et al (2000)^[29] e Esposito et al (2003)^[48] a redução destes factores é coincidente com a perda de peso estabelecendo uma possível relação. No entanto existe igualmente estudos onde existe diminuição dos níveis da PCR e não do IL-6^[28]. Pode-se concluir que com o aumento da adiposidade, ocorre uma elevação dos níveis de citocinas e logicamente o aumento da PCR^[49]. Lieb et al (2009)^[50] ao verificarem que os filhos não-obesos de pais com obesidade apresentavam níveis de PCR alterados,

revelaram que o estado pro-inflamatório da obesidade não é só consequência como poderá igualmente ser um precursor desta.

A IL-8 é uma citocina pro-inflamatória, correlacionada positivamente com a obesidade^[51], que promove a adesão dos monócitos ao endotélio vascular^[52], sendo por esse motivo um factor de desenvolvimento de DCV.

IL-18 é a uma citocina pro-inflamatória com acção pleitrópica, que apresenta uma correlação com desenvolvimento de DMII, DCV e síndrome ^[53]. A semelhança de outras citocinas pro-inflamatórias existe uma diminuição dos níveis de IL-18 coincidente com a redução de peso^[48].

O MCP-1 é uma quimiocina expressa no tecido adiposo, após este ser estimulado pelo TNF α ^[14], que promove a infiltração e acumulação de macrófagos^{[54][15]}, e consequentemente o processo inflamatório na obesidade. A infiltração de macrófagos será abordada em parágrafos seguintes. O MCP-1 exerce um efeito na aterosclerose e na resistência à insulina^{[54][55]}, sendo que os níveis circundantes de MCP-1 podem ser úteis para predizer o risco do desenvolvimento destas doenças.

A adiponectina é uma proteína com propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogénicas^[24] que se encontra em baixos níveis plasmáticos nos indivíduos obesos^[56]. As propriedades da adiponectina são dependentes do seu peso molecular, sendo que um alto peso molecular promoverá um efeito pro-inflamatório por fomentar a síntese de IL-6 e um baixo peso impulsionalará uma acção anti-inflamatória visto que reduz a síntese dessa citocina bem como potencializará a produção de IL-1RA, proteína com actividade moduladora de resposta imunes e inflamatórias^[57]. Desta forma e tendo em conta a sua acção anti-inflamatória, a adiponectina promove a diminuição da adesão molecular, da adesão dos monócitos às células endoteliais e da formação de macrófagos activos^[24]. Desta forma a hipoadiponectinemia proporciona um maior risco de disfunção endotelial e de desenvolver diabetes e suas complicações^{[58][59][60][61]}. Ao contrário das citocinas anteriormente mencionadas, os níveis de adiponectina aumentam com a redução significativa de peso ^{[48][49]}, o que exacerba a relação entre a obesidade e o processo inflamatório.

A Il-10 é uma citocina anti-inflamatória, produzida por células inflamatórias e adipócitos, que se encontra elevada em indivíduos obesos, e diminuída em indivíduos obesos e não-obesos que apresentem síndrome metabólico^{[62][63]}. Pensa-se que a presença desta citocina na obesidade tem como função limitar o estado inflamatório causado pela adiposidade, visto regular a produção de citocinas pro-inflamatórias por parte dos macrófagos e linfócitos^[62].

A secreção e respectiva regulação das citocinas, anteriormente descritas, no tecido adiposo colaboram a hipótese de um baixo grau de inflamação crónica durante a obesidade.

Mecanismos que ligam a obesidade a inflamação

A hipóxia ao nível dos adipócitos é causa pela hipoperfusão secundária ao aumento da massa gorda^{[7][64]}. Esta desregulará a produção de adipocinas nos adipócitos, provocando uma diminuição de adiponectina e aumento de citocinas pro-inflamatórias^[64] e concludentemente uma infiltração e acumulação de macrófagos^[7]. A hipóxia provoca um desequilíbrio de espécies reactivas de oxigénio que causa um stress oxidativo e conseqüentemente a activação de Jun N-terminal quinase (JNK)^[65], provocando o desenvolvimento de resistência à insulina^[66]. Pasarica et al (2009)^[7] ressalva no entanto que é possível que a inflamação seja antecedente da hipoxia, e não um precedente.

Relativamente à infiltração e acumulação de macrófagos, é importante referir que esta ocorrerá com a infiltração de monócitos causada pela segregação do MCP-1. Estes monócitos serão posteriormente diferenciados em macrófagos pelo CSF-1, um regulador da diferenciação e sobrevivência dos macrófagos^{[15][22]}. Estes vão então segregar várias citocinas pro-inflamatórias provocando um estado crónico de inflamação de baixa intensidade^[22]. Em suma, um aumento da adiposidade leva a um estado de hipoxia, que levará a um produção excessiva de citocinas pro-inflamatórias, entre elas a MCP-1 que promoverá a infiltração de monócitos e, com o auxílio do CSF-1, diferenciação para macrófagos, desenvolvendo o processo inflamatório. De acordo com Weisberg et al (2006)^[67], a infiltração dos macrófagos provocará um aumento da

resistência à insulina e desenvolvimento de ateromatose, apesar do seu mecanismo ainda não se encontrar devidamente clarificado.

Quanto a actividade do JNK, esta encontra-se elevada na presença de obesidade, em especial o subtipo JNK-1, sendo que esta é activada por citocinas pro-inflamatórias como o TNF α e IL-6^{[36][68][69]}. Com o aumento da adiposidade, a libertação de citocinas inflamatórias é maior, e conseqüentemente a actividade do JNK é igualmente elevada, impedindo que haja uma fosforilação do IRS-1 e conseqüente desenvolvimento de resistência à insulina^{[36][68][69][70]}. De notar que a ausência do subtipo JNK1 resulta numa perda de adiposidade e melhoria da sensibilidade da insulina^{[68][71]}, podendo ser considerado um mediador essencial da obesidade e resistência à insulina e um possível alvo terapêutico^[68].

As vias de sinalização inflamatórias podem também ser estimuladas pelos lípidos, nomeadamente pelos ácidos gordos livres (AGL). Em casos de obesidade, os AGL ao ligarem-se a receptores como o receptor Toll-like 4 (TLR4), induzem a activação do IKK β /NF κ B e conseqüente expressão de citocinas inflamatórias nos macrófagos, adipócitos e fígado^{[73][74]}, provocando todas as alterações anteriormente referidas. De notar que o IKK β é outro factor que relaciona a obesidade com a inflamação. Este actua localmente a nível do fígado, e sistemicamente a nível das células mielóides, activando através da fosforilação o factor nuclear kappa-B (NF κ B) que exerce um papel regulador dos mediadores inflamatórios causadores^[74]. Quanto maior a adiposidade maiores são os níveis de NF κ B, e conseqüentemente um aumento de citocinas inflamatórias^[75]. Desta forma, a inibição de IKK β nas células mielóides, poderá ser um alvo terapêutico para o tratamento da resistência à insulina^{[38][74]}.

A obesidade, a Diabetes Mellitus e as Doenças Cardiovasculares

Como tem sido descrito ao longo do texto, o estado de inflamação crónica causado pela produção desregulada de citocinas, nomeadamente pelas citocinas pro-inflamatórias, aparenta estar associado à resistência da insulina e complicações cardiovasculares, ou seja relacionado com as co-morbilidades da obesidade^{[3][5][10][16][22][45]}.

Vários autores apoiam esta informação, ao referir que a obesidade aumenta o risco de desenvolver DMII^{[3][5][22]}, bem como num estudo realizado por BRASIL et al (2007) onde se destaca que as crianças com excesso de peso apresentavam hipertensão arterial, aumento dos níveis de triglicéridos, redução dos níveis da lipoproteína de alta densidade e hiperinsulinemia^[45]. Ainda não se encontra definido se a resistência à insulina precede ou antecede o processo inflamatório^[3]

A obesidade, e conseqüente aumento dos níveis de citocinas pro-inflamatórias, encontra-se relacionada com um estado de hipercoagulação, causado pela inibição da fibrinólise e activação plaquetária, e pela agressão provocada na parede vascular pela inflamação^{[76][77]}. Estes acontecimentos vão favorecer a formação de placas de ateroma e respectivo desenvolvimento de Aterosclerose.

CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença que diminui significativamente a qualidade e esperança média de vida da população, que promove o desenvolvimento de doenças debilitantes como a DMII e as DCV entre outras. Vários autores suportam que o desenvolvimento destas doenças tem como ponto de partida um processo inflamatório crónico de baixa intensidade, causado pela produção/secreção anormal de citocinas inflamatórias e por vias de sinalização inflamatórias. As citocinas abordadas foram: o TNF α , a IL-6, a Leptina, a IL-8, a IL-18, a MCP-1, a Adiponectina e a IL-10.

Os níveis de citocinas inflamatórias encontram-se em níveis mais elevados em presença de uma maior adiposidade, sendo que os níveis de citocinas anti-inflamatórias são inversamente proporcionais a esta, apesar de nem todas as investigações terem apresentado resultados tão lineares. De notar que o processo inflamatório causado pelo aumento das citocinas pro-inflamatórias, pode ser evidenciado analiticamente através do aumento da PCR.

Vários estudos consultados revelaram alguns mecanismos que relacionam a obesidade à inflamação como: a hipóxia, infiltração e acumulação de macrófagos, a activação do JNK e do IKK β /NF κ B. O excesso de adiposidade vai causar uma hipóxia a nível dos

adipócitos, estimulando o aumento do número de citocinas inflamatórias, que por sua vez estimula a infiltração e acumulação de macrófagos, promovendo um estado de inflamação. As citocinas inflamatórias irão activar o JNK que provocará uma resistência à insulina. O excesso de lípidos também poderá ter um papel significativo nas vias de sinalização da inflamação, visto que os ácidos gordos livres vão induzir a activação do IKK β /NF κ B, provocando uma maior produção/segregação de citocinas pro-inflamatórias e consequente desenvolvimento de um estado de inflamação crónico de baixa intensidade. O conhecimento destas vias de sinalização inflamatórias é importante para um possível tratamento, visto cada uma ter um potencial de alvo terapêutico.

Em suma, conclui-se que a obesidade provoca um estado inflamatório crónico de baixa intensidade propenso ao desenvolvimento de várias doenças debilitantes, aumentando a morbilidade e mortalidade. A menos que haja uma mudança drástica no quotidiano de cada pessoa obesa, a população sofrerá uma diminuição da esperança de vida e o sistema nacional de saúde um aumento exponencial da despesa pública, sendo importante desta forma não só o tratamento da obesidade mas principalmente a sua prevenção.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Stienstra R, Duval C, Muller M, Kersten S. PPARs, Obesity and Inflammation. *PPAR Research*. 2007;2007:10
- [2] Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiologia Médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, S.A.; 2002.
- [3] Karalis K, Giannogonas P, Kodela E, Koutmani Y, Zoumakis M, Teli T. Mechanisms of obesity and related pathology: linkin immune responses to metabolic stress. *FEBS Journal*. 2009;276(20):5747-54
- [4] Ministério da Saúde Direcção-Geral da Saúde. *Plano Nacional de Saúde 2004-2010*. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2004.

- [5] Trayhurn P, Wood IS. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society*. 2005;33(5):1078-81.
- [6] Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;314:1-16.
- [7] Pasarica M, Sereda O, Redman L, Albarado D, Hymel D, Roan L, et al. Reduced Adipose Tissue Oxygenation in Human Obesity: Evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without and angiogenic response. *Diabetes*. 2009;58:718-25.
- [8] Prado W, Lofrano M, Oyama L, Dâmaso A. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2009;15(5):378-83
- [9] Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor Necrosis Factor- α in Sera of Obese Patients: Fall with Weight Loss. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83:2908-10.
- [10] Ikeoka D, Mader J, Pieber T. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2010;56(1):116-21.
- [11] Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocrine Reviews*. 2000;21:697-738.
- [12] Todoric J, Loffler M, Huber J, Bilban M, Reimers M, Kadl A, et al. Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia*. 2006;49:2109-19. ORIGINAL
- [13] Rocha V, Folco E, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon A, et al. Interferon-gamma, a Th1 cytokine, Regulates Fat Inflammation: A role for adaptive immunity in obesity. *Circulation Research*. 2008:467-76.

- [14] Xu H, Barnes G, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou C, et al. Chronic Inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1821-30.
- [15] Weisberg S, McCann S, Desai M, Rosenbaum M, Leibel R, Ferrante A. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1976-808.
- [16] Wellen K, Hotamisligil G. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1785-8.
- [17] Haynes B, Fauci A. Introdução ao sistema imune. In: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E, Hauser S, Jameson J, editors. *Harrison Medicina Interna*. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2006. p. 2001-25.
- [18] Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(46):45777-84.
- [19] Sartipy P, Loskutoff D. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;100(12):7265-70.
- [20] Fried S, Bunkin D, Greenberg A. Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83:847-50.
- [21] Shimomura I, Funahashi T, Takahashi M, Maeda K, Kotani K, Nakamura T, et al. Enhanced expression of PAI-1 in visceral fat: Possible contributor to vascular disease in obesity. *Nature Medicine*. 1996;2:800-3.

- [22] Wajchenberg B, Nery M, Cunha M, Silva Md. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*. 2009;53(2):145-50.
- [23] Hotamisligil G, Arner P, Caro J, Atkinson R, Spiegelman B. Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor- α in Human Obesity and Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;95:2409-15.
- [24] Scherer P. Adipose Tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006;55:1537-45.
- [25] Kern P, Saghizadeh M, Ong J, Bosch R, Deem R, Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue: regulation by obesity, weight loss and relationship to lipoprotein lipase. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;95:2111-9.
- [26] Maury E, Noel L, Detry R, Brichard S. In Vitro Hyperresponsiveness to Tumor Necrosis Factor- α Contributes to Adipokine Dysregulation in Omental Adipocytes of Obese Subjects. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94:1393-400.
- [27] Borges R, Ribeiro-Filho F, Carvalho K, Zanella M. Impacto da perda de peso nas adipocitocinas, na proteína C-reativa e na sensibilidade à insulina em mulheres hipertensas com obesidade. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 2007;89(6):409-14.
- [28] Laimer M, Ebenbichler C, Kaser S, Weiss H, Nehoda H, Aigner F, et al. Markers of chronic inflammation and obesity: a prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *International Journal of Obesity*. 2002;26:659-62.
- [29] Bastard J, Jardel C, Bruckert E, Brondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated Levels of Interleukin 6 Are Reduced in Serum and Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Women after Weight Loss. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85:3338-42.

- [30] Hotamisgil G. Inflammatory pathways and insulin action. *International journal of obesity and related metabolic disorders* 2003;S53-5
- [31] Bruun J, Lihn A, Verdich C, Pedersen S, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;385:E527–E33
- [32] Rozen F, Zhang J, Pollk M. Antiproliferative action of tumor necrosis factor-alpha on MCF-7 breastcancer cells is associated with increased insulin-like growth factor binding protein-3 accumulation. *International Journal of Oncology.* 1998;13(4):865-9.
- [33] Lee E, Zhan P, Schallhom R, Packman K, Tenniswood M. Antiandrogen-induced cell death in LNCaP human prostate cancer cells. *Cell Death and Differentiation.* 2003;10:761-71.
- [34] Prins J, Niesler C, Winterford C, Bright N, Siddle K, O'Rahilly S, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes.* 1997;46(2):1939-44.
- [35] Bastard J, Lagathu C, Caron M, Capeau J. Point-counterpoint: interleukin-6 does/does not have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *Journal of Applied Physiology.* 2007;102:821-2.
- [36] Bastard J, Maachi M, Nhieu J, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose Tissue IL-6 Content Correlates with Resistance to Insulin Activation of Glucose Uptake both in Vivo and in Vitro. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002;87:2084-9.
- [37] Sabio G, Das M, Mora A, Zhang Z, Jun J, Ko H, et al. A Stress Signaling Pathway in Adipose Tissue Regulates Hepatic Insulin Resistance. *Science.* 2008;322(5907):1539-43.

- [38] Cai D, Yuan M, Frantz D, Melendez P, Lee J, Shoelson S. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature Medicine*. 2005;11(2):183-90.
- [39] Zhang Y, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432
- [40] Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez J, Gutierrez C, et al. Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin, and Proinflammatory Cytokines: Relationships in Obesity. *Obesity Research*. 2004;12(6):962-71.
- [41] Santos L, Cintra I, Fisberg M, Martini L. Body trunk fat and insulin resistance in post-pubertal obese adolescents. *São Paulo Medical Journal*. 2008;126(2):82-6
- [42] Meyers J, Liu A, Mctiernan A, Wener M, Wood B, Weigle D, et al. Serum leptin concentrations and markers of immune function in overweight or obese postmenopausal women. *Journal of Endocrinology*. 2008;199:51-60.
- [43] Maachi M, Piéroni L, Bruckert E, Jardel C, Fellahi S, Hainque B, et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNFa, leptin and IL-6 levels in obese women. *International Journal of Obesity*. 2004;28:993-7.
- [44] Wu J, Wu L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clinica Chimia Acta*. 2006;366(1-2):74-80.
- [45] Brasil A, Norton R, Rossetii M, Leão E, Mendes R. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *Jornal de Pediatria*. 2007;83(5):477-80.
- [46] Francisco G, Hernández C, Simó R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clinica Chimia Acta*. 2006;396:1-16.

- [47] Rexrode K, Pradhan A, Mansos J, Buring J, Ridker P. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Annals of Epidemiology*. 2003;13:1-9.
- [48] Esposito K, Pontillo A, Palo CD, Giugliano G, Masella M, Giugliano D. Effect of Weight Loss and Lifestyle Changes on Vascular Inflammatory Markers in Obese Women: A Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(14):1799-804.
- [49] Bachceci M, Gokalp D, Tuzcu A, Atmaca S, Arikan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *Journal of Endocrinology Investigation*. 2007;30(3):210-4.
- [50] Lieb W, Pencina M, Lanier K, Tofler G, Levy D, Fox C, et al. Association of Parental Obesity with concentrations of select systemic biomarkers in nonobese offspring. *Diabetes*. 2009;58:134-7.
- [51] Straczkowski M, Dzienis-Straczkowski S, Stepień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma Interleukin-8 Concentrations Are Increased in Obese Subjects and Related to Fat Mass and Tumor Necrosis Factor- α System. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87:4602-6.
- [52] Gerszten R, Garcia-Zepeda E, Lim Y, Yoshida M, Ding H, Gimbrone M, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions. *Nature*. 1999;398(6729):718-23.
- [53] Hung J, Mcquillan B, Chapman C, Thompson P, Beilby J. Elevated Interleukin-18 Levels Are Associated With the Metabolic Syndrome Independent of Obesity and Insulin Resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005;25:1268-73.
- [54] Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, et al. Overexpression of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Adipose Tissues Causes

Macrophage Recruitment and Insulin Resistance. *The journal of biological chemistry*. 2006;281(36):26602-14.

[55] Tateya S, Tamori Y, Kawaguchi T, Kanda H, Kasuga M. An Increase in the Circulating Concentration of Monocyte Chemoattractant Protein-1 Elicits Systemic Insulin Resistance Irrespective of Adipose Tissue Inflammation in Mice. *Endocrinology*. 2010;151(3):971-9.

[56] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J-i, et al. Paradoxical Decrease of an Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Obesity *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1999;257(1):79-83.

[57] Neumeier M, Weigert J, Schaffler A, Wehrwein G, Iler-Ladner UM, Imerich JrS, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *Journal of Leukocyte Biology*. 2006;79(803-808).

[58] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, et al. Association of Hypoadiponectinemia With Coronary Artery Disease in Men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2003;23:85-59.

[59] Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Matsuzawa Y, et al. Association of Hypoadiponectinemia With Impaired Vasoreactivity. *Hypertension*. 2003;42:231-4.

[60] Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Bang H, Couper D, Ballantyne CM, et al. Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2004;53:2473-8.

[61] Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni A, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *The Lancet*. 2002;360(9326):57-8.

- [62] Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G, et al. Association of Low Interleukin-10 Levels with the Metabolic Syndrome in Obese Women. *the Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:1055-8.
- [63] Juge-Aubrya CE, Somma E, Pernina A, Alizadehb N, Giustic V, Dayerd J-M, et al. Adipose tissue is a regulated source of interleukin-10 Cytokine. 2004;29(6):270-4.
- [64] Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, Miyata Y, Tanaka S, Segawa K, et al. Adipose Tissue Hypoxia in Obesity and Its Impact on Adipocytokine Dysregulation. *Diabetes*. 2007;56:901-11.
- [65] Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*. 2006;440:944-8.
- [66] Regazzetti C, Peraldi P, Grémeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes*. 2008:21.
- [67] Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(1):115-24.
- [68] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420:333-6.
- [69] Fowler A, Silva Nd, Burman C, Harte A, McTernan P, Kumar S. Increased C-jun N terminal kinase (JNK) activity may link insulin resistance and inflammation in human central obesity. *Endocrine Abstracts*. 2004;7:49.
- [70] Vallerie SN, Furuhashi M, Fucho R, Hotamisligil GS. A Predominant Role for Parenchymal c-Jun Amino Terminal Kinase (JNK) in the Regulation of Systemic Insulin Sensitivity. *Plos One*. 2008;3(9):1-11.
- [71] Ijaz A, Tejada T, Catanuto P, Xia X, Elliot S, Lenz O, et al. Inhibition of C-jun N-terminal kinase improves insulin sensitivity but worsens albuminuria in experimental diabetes. *Kidney International*. 2009;75(4):381-8.

- [72] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(11):3015-25.
- [73] Song MJ, Kim KH, Yoon JM, Kim JB. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes *Biochemical and Biophysical Research*. 2006;346(3):739-45.
- [74] Arkan M, Hevener A, Greten F, Maeda S, Li Z, Long J, et al. IKK-beta links inflammation to obesity-induced insulin resistance. *Nature Medicine*. 2005;11(2):191-8.
- [75] Carlsen H, Haugen F, Zadelaar S, Kleemann R, Kooistra T, Drevon CA, et al. Diet-induced obesity increases NF- κ B signaling in reporter mice. *Genes & Nutrition*. 2009;4:215-22.
- [76] Davì G, Guagnano MT, Ciabattoni G. Platelet Activation in Obese Women: Role of Inflammation and Oxidant Stress. *JAMA*. 2002;288(16):2008-14.
- [77] Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation. *Clinical Science*. 2005;108:205-13