

Obesidade, inflamação e complicações metabólicas

Obesity, inflammation and metabolic complications

ABSTRACT

The prevalence of obesity has increased in the past two decades. This growth has been attributed to changes in dietary habits, especially increased consumption of fats and sugars. It is clear that obesity is a risk factor for cardiovascular disease and insulin resistance, and the inflammatory process favors this context. **Aim:** To address the inflammatory aspects of obesity and associated metabolic complications. **Data Sources:** Original data from articles found through search of scientific databases. **Summary of findings:** Micro hypoxia, reticulum stress, and activation of toll-like receptor 4 are responsible for triggering inflammation in adipose tissue, which is the place where the process begins. Thus, there is an increased production of various adipokines, such as IL-6 and TNF- α , which impair insulin signaling pathway, leading to resistance to hormone, one of the first complications of obesity. From this, with the intensity of stimulation, the condition may worsen triggering type 2 diabetes and other comorbidities. **Conclusion:** Thus, the elucidation of the roles and mechanisms of the main adipokines lead to a better understanding of the pathogenesis of obesity-related disorders.

Keywords: Obesity. Inflammation. Insulin resistance.

RESUMO

A prevalência da obesidade tem aumentado durante as duas últimas décadas. Esse crescimento tem sido atribuído a mudanças no hábito dietético, principalmente maior consumo de gorduras e açúcares. É evidente que a obesidade é um fator de risco para doenças cardiovasculares e resistência insulínica, e o processo inflamatório favorece esse contexto. **Objetivo:** Abordar os aspectos inflamatórios da obesidade e as complicações metabólicas associadas. **Fonte de dados:** Artigos levantados por meio de pesquisa em base de dados. **Síntese dos dados:** A microhipóxia, o estresse do retículo e a ativação dos receptores toll-like 4 são responsáveis por desencadear a inflamação no tecido adiposo, sendo esse o local onde se inicia o processo. Dessa forma, há um aumento na produção de diversas adipocinas, como IL-6 e TNF- α , as quais prejudicam a via de sinalização da insulina, levando à resistência a esse hormônio, uma das primeiras complicações da obesidade. A partir disso, com a intensidade desse estímulo, o quadro pode agravar-se, desencadeando diabetes melito tipo 2 e outras comorbidades. **Conclusão:** Assim, a elucidação das funções e mecanismos de ação das principais adipocinas levará a um melhor entendimento da patogênese de desordens ligadas à obesidade.

Palavras-chave: Obesidade. Inflamação. Resistência à insulina.

Fabiane Valentini Francisqueti^{1*},
André Ferreira do Nascimento²,
Camila Renata Corrêa¹

¹Departamento de Patologia,
Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual
Paulista – UNESP, Botucatu-SP,
Brasil

²Instituto de Ciências da Saúde –
Sinop, Universidade Federal do
Mato Grosso – UFMT, Cuiabá-MT,
Brasil

***Dados para correspondência:**

Fabiane Valentini Francisqueti
Departamento de Patologia,
Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual
Paulista – UNESP - Distrito de
Rubião Jr, CEP 18618-000,
Botucatu-SP, Brasil

E-mail: fabiane_vf@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

A obesidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, que pode prejudicar a saúde. Dados da própria OMS apontam que o número de pessoas obesas praticamente dobrou no mundo desde 1980, sendo que 1,4 bilhão de pessoas estavam acima do peso em 2008.¹ No Brasil, dados do Ministério da Saúde mostram que a proporção de pessoas com excesso de peso no país avançou de 42,7%, em 2006, para 48,5%, em 2011; no mesmo período, o percentual de obesos subiu de 11,4% para 15,8%.²

O problema do excesso de peso não atinge somente os adultos. Segundo a OMS, em 2011, mais de 40 milhões de crianças menores de 5 anos estavam acima do peso. É importante destacar que 30 milhões dessas crianças vivem em ambientes urbanos de países de baixa e média renda, mostrando que o problema não é restrito a países desenvolvidos. Essa situação também é vista no Brasil, no qual, em 2009, uma em cada três crianças estava acima do peso, com destaque para a região Sudeste, com 40,3% dos meninos e 38% das meninas com sobrepeso, mostrando que o problema está começando cada vez mais cedo.²

A causa fundamental da obesidade é o desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas. No mundo todo observa-se uma redução da prática de atividade física e um aumento no consumo de alimentos de alta densidade energética, ricos em açúcar e gordura.³ Nos Estados Unidos, por exemplo, estima-se que nos últimos 100 anos o consumo de gordura e açúcar cresceu 67% e 64%, respectivamente; em contraste, o consumo de verduras e legumes diminuiu 26% e o de fibras, 18%.⁴ No Brasil também se observa uma transição nutricional, na qual dados da Pesquisa do Orçamento Familiar (POF) de 2008-09 mostram que, em relação aos resultados referentes à POF de 2002-03, o grupo de alimentos preparados e misturas industriais teve um aumento anual domiciliar per capita de (37%), passando de 2,56kg para 3,51kg.²

Atualmente, a obesidade adquiriu as características de uma pandemia e é considerada um problema de saúde pública por estar associada a um aumento no risco de doenças cardiovasculares⁵, diabete melito tipo 2 (DM2)⁶, hipertensão arterial, dislipidemia,

doença hepática e alguns tipos de cânceres.⁷ Por essa associação, a crescente incidência de obesidade torna-se uma relevante preocupação mundial, uma vez que pode comprometer os setores de serviço e previdência, além de efeitos adversos sobre a qualidade de vida das pessoas.

OBJETIVO

Sendo assim, o objetivo dessa revisão é abordar os aspectos inflamatórios, as adipocinas e os principais mecanismos envolvidos no desenvolvimento das complicações metabólicas associadas à obesidade.

REVISÃO

O TECIDO ADIPOSE

Durante muito tempo acreditou-se que o tecido adiposo era apenas o principal local de armazenamento para o excesso calórico consumido. Ao longo das últimas décadas, dados experimentais têm ressaltado sobre a biologia e bioquímica do tecido adiposo. Esse tecido não é mais considerado um tecido inerte que apenas armazena gordura.⁸ O tecido adiposo é um órgão dinâmico metabolicamente, que além de ser o principal local de armazenamento para o excesso de energia, tem função endócrina, sendo capaz de sintetizar uma série de compostos biologicamente ativos que regulam a homeostase metabólica. Esse tecido dinâmico é constituído não apenas por adipócitos, mas também de outros tipos de células chamadas fração de estroma vascular, compreendendo as células sanguíneas, células endoteliais, pericitos, células precursoras adiposas, células do sistema imunológico, entre outras.⁹ Vários estudos têm demonstrado que o tecido adiposo produz uma série de substâncias, as quais são denominadas adipocinas, dentre as quais leptina, adiponectina, resistina e algumas citocinas, como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e a proteína quimioatraente de monócito (MCP-1), dentre outras.¹⁰ Por isso tem sido reconhecido como um órgão importante de uma complexa rede que participa da regulação de uma variedade de funções biológicas¹¹ como, por exemplo, regular o apetite, o gasto energético, a sensibilidade periférica à insulina, a capacidade oxidativa, a absorção de lipídeos em tecidos não adiposos, como coração, fígado, células beta pancreáticas e músculo-esquelético.¹²

Em situações de balanço energético positivo, o excesso de energia é armazenado no tecido adiposo sob a forma de triacilglicerol (TG).¹³ Os adipócitos maduros presentes no tecido expandem em resposta ao aumento dos lipídios da circulação. Além disso, com a necessidade de maior armazenamento, pré-adipócitos presentes no tecido podem se diferenciar em adipócitos maduros, capazes de armazenar gordura.¹² Assim, as células adiposas têm, particularmente, uma grande capacidade de sintetizar e armazenar TG durante os períodos de oferta de alimentação, bem como de hidrolisar e liberar os TG como ácidos graxos livres e glicerol em situações de jejum.¹⁴ Spalding et al.¹⁵ observaram que o número de adipócitos, tanto para indivíduos magros quanto para obesos, é definido durante a infância e adolescência e está sujeito a pequena variação durante a vida adulta, o que sugere que a hipertrofia dos adipócitos é o principal mecanismo para a expansão do tecido adiposo durante o desenvolvimento da obesidade.

No entanto, quando a capacidade de estoque é ultrapassada, ocorre uma alteração na secreção dessas adipocinas.¹² A hipersecreção de adipocinas potencialmente prejudiciais, tais como plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), TNF- α ou visfatina, e a hiposecreção de adipocinas potencialmente benéficas, tais como a adiponectina, podem estar entre os principais mecanismos envolvidos nas doenças relacionadas com estilo de vida, incluindo diabetes melito tipo 2, hiperlipidemia e hipertensão, que são componentes da síndrome metabólica (SM).¹⁶ A redução da gordura visceral, portanto, pode ser uma medida preventiva essencial para a SM e sua consequência, a doença cardiovascular. A regulação de adipocinas-chave, como a adiponectina, pode ser considerada como um procedimento terapêutico eficiente.¹⁷ A obesidade então é vista como um estado de baixo grau de inflamação crônica sistêmica.¹⁸ Foi reconhecido por estudos recentes que a obesidade (circunferência da cintura) tem um forte impacto na secreção de adipocinas e resistência à insulina.¹⁹ Mais recentemente, tem sido reconhecido que os macrófagos são uma parte importante da função secretora do tecido adiposo e a fonte principal de citocinas inflamatórias, tais como TNF- α e IL-6. Como um órgão secretório, o tecido adiposo apresenta diversas particularidades e

a sua atividade secretória é regulada por mecanismos humorais e hormonais.¹¹

TECIDO ADIPOSEO E INFLAMAÇÃO

Investigadores têm percebido já há algum tempo que o estado inflamatório induzido pelo estresse metabólico é diferente do paradigma da inflamação clássica definida pelos sinais cardinais de vermelhidão, inchaço, calor e dor.²⁰ Além disso, essa resposta clássica está uniformemente associada à resposta do sistema imunológico a um local de ferimento ou infecção. Normalmente, tal insulto é removido ou neutralizado e a inflamação desaparece. Em caso de obesidade, a resposta inflamatória encontrada é de natureza diferente.²⁰ Nesse caso, o fator desencadeante é o excesso de nutrientes²¹ o qual se manifesta com aumento do tamanho do adipócito (hipertrofia) e também do seu número (hiperplasia).²² Essa adipogênese implica na diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, os quais secretam adipocinas²³, que juntamente podem ter efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos.²⁴ Sendo assim, o estado inflamatório que acomete indivíduos obesos é denominado inflamação metabólica ou metainflamação.²⁵ Todo esse processo altera o funcionamento do tecido adiposo e de diversos de seus mecanismos, caracterizando, então, um tecido disfuncional. Dentre as características dessa disfunção, a massa adiposa vai apresentar mudanças na sua composição celular como, por exemplo, aumento na quantidade de células inflamatórias. O recrutamento dessas células ocorre por atividade das citocinas quimiotáticas, como MCP-1 e IL-8, que é liberado pelos adipócitos. Uma vez infiltrados no tecido adiposo, nos estágios avançados da obesidade, macrófagos participam do evento inflamatório por produzirem mais citocinas.²⁶

Diversos fatores podem desencadear a resposta inflamatória no tecido adiposo em condições de sobrecarga nutricional, dentre eles a microhipóxia²⁷, estresse do retículo endoplasmático²⁸ e, mais recentemente descrito, ácidos graxos saturados, um mecanismo dependente da ativação de receptor toll-like 4 (TLR4).²⁹

Com a hipertrofia dos adipócitos, o tecido adiposo torna-se hipoperfundido, o que cria áreas de microhipóxia, ativando as vias do fator de transcrição nuclear NF κ B, aumentando a expressão de genes envolvidos na inflamação com

maior liberação de citocinas e recrutamento de macrófagos para o tecido.³⁰

A sobrecarga de carboidratos e lipídios que ocorre na obesidade acarreta um aumento do metabolismo celular. Um aumento de um desses substratos leva a um aumento na cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria, gerando uma hipóxia relativa devido à maior necessidade de oxidação de nutrientes, gerando uma quantidade acima do normal de espécies reativas de oxigênio, levando a um estado de estresse oxidativo e aumentando a produção de citocinas.²⁸

O TLR4 é membro de uma família de receptores presentes em diferentes células e tecidos e envolvidos na resposta imune inata.³¹ Esses receptores, ao reconhecerem uma endotoxina bacteriana composta de oligossacarídeos e ácidos graxos – o lipopolissacarídeo (LPS) –, ativam quinases e fatores transcricionais intracelulares responsáveis pela resposta imune inata.³² Evidências demonstram que os ácidos graxos saturados também podem ativar TLR4. Esse mecanismo de ativação tem sido considerado um importante fator de ligação entre inflamação e resistência à insulina em condições de obesidade e sobrecarga nutricional.

Assim, o excesso de nutrientes e a obesidade estão relacionados com o estímulo dessas vias principais, levando à produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias.³³ Essas citocinas, principalmente as quimiocinas, atraem monócitos da circulação, que ao se infiltrarem no tecido adiposo transformam-se em macrófagos, aumentando a produção de citocinas como TNF- α e IL-6, um fator importante para o desenvolvimento de resistência tecidual à insulina.³⁴

DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSE E CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS: O PAPEL DAS ADIPOCINAS

Em circunstâncias normais, a insulina estimula a absorção da glicose pelo músculo esquelético, inibe a gliconeogênese e a produção hepática de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), além de diminuir a lipólise no tecido adiposo.³⁵

No músculo esquelético e no tecido adiposo, a sinalização intracelular da insulina começa com sua ligação a um receptor específico de membrana, uma proteína heterotetramérica com atividade tirosina quinase intrínseca, composta

por duas subunidades alfa e duas subunidades beta, denominada receptor de insulina (IR).³⁶ A ativação do IR resulta em fosforilação em tirosina de diversos substratos, incluindo substratos do receptor de insulina 1 e 2 (IRS-1 e IRS-2).^{35,37} A fosforilação das proteínas IRS cria sítios de ligação para outra proteína citosólica, denominada fosfatidilinositol 3-quinase (PI3k), promovendo sua ativação. A PI3k é importante na regulação da mitogênese, na diferenciação celular e no transporte de glicose estimulada pela insulina. A ativação da PI3k aumenta a fosforilação em serina da proteína quinase B (Akt) e isso permite o transporte de glicose através da translocação da proteína GLUT-4 para a membrana celular, permitindo a entrada da glicose por difusão facilitada. Os GLUT-4 são os principais responsáveis pela captação da glicose circulante nos humanos.³⁵

Outro mecanismo envolvido com a homeostase energética é a ativação da AMPK (proteína quinase ativada por AMP). AMPK é ativada pela fosforilação do resíduo de treonina 172, localizado no sítio de ativação do domínio catalítico da subunidade α , em condições em que a demanda de energia celular está aumentada ou quando a disponibilidade de combustível é menor, devido à redução do ATP intracelular e/ou aumento dos níveis de AMP, como isquemia, privação de glicose, choque térmico, hipóxia, estresse oxidativo.³⁸ Uma vez ativada, AMPK exerce efeitos sobre o metabolismo da glicose e lipídios, atuando em diversos órgãos. No fígado, diminui a síntese de lipídios e estimula a queima de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose.³⁹ Na musculatura esquelética, estimula principalmente a captação de mais de 70% da glicose plasmática, por meio de dois mecanismos: aumentando a translocação do GLUT-4 e a sensibilidade à insulina.⁴⁰ Ainda atua na regulação da síntese de insulina e sua secreção pelas células beta pancreáticas, melhora também a sensibilidade à insulina nos tecidos hepáticos e musculares.³⁸ Também atua em nível hipotalâmico, modulando a fome e a saciedade.⁴¹

No entanto, resultados demonstram que a ativação crônica na produção de citocinas pró-inflamatórias no interior das células que sofrem a ação da insulina pode levar à deterioração da resposta do tecido ao hormônio.⁴² Corroborando essa ideia, trabalhos evidenciam elevados níveis de

citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, no tecido adiposo e soro de indivíduos e animais obesos com resistência insulínica. Em contraste, a neutralização dessas citocinas melhora esse quadro metabólico. Investigadores verificaram que esse fato ocorre porque essas citocinas pró-inflamatórias, principalmente o TNF- α , age na fosforilação de alguns resíduos de serina no substrato do receptor de insulina IRS-1, impedindo assim a continuidade da cascata que tem por último estágio expressar o GLUT 4.³⁰ Assim, a ativação da resposta inflamatória por uma sobrecarga nutricional pode torna-se um fator promotor para o desenvolvimento da resistência à insulina e, conseqüentemente, disfunção do tecido adiposo.⁴³ Por outro lado, a ativação da AMPK parece suprimir a resposta inflamatória no tecido adiposo de indivíduos obesos por meio da inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-8.⁴⁴ AMPK regula também os níveis de leptina e adiponectina.⁴⁵

Outras adipocinas como a leptina, adiponectina e resistina também participam do processo inflamatório e da resistência à insulina em condições de obesidade.⁴⁶ A leptina foi o primeiro hormônio a ser caracterizado como uma adipocina pelo fato de ser produzido principalmente pelo tecido adiposo.⁴⁷ Tem como função regular o nível de energia, consumo de alimento e mediadores inflamatórios. Ela proporciona a ligação funcional entre o sistema imunitário e a homeostase energética.⁴⁸ Estudos mostram que ratos que possuem deficiência nos receptores de leptina sofrem atrofia do timo e são imunodeficientes.⁴⁹ Isso pode explicar porque o sistema imunitário dos murinos é pressionado por redução da ingestão de alimentos e da fome aguda, ambos os quais resultam em baixos níveis de leptina, e porque essa depressão é revertida pela administração exógena de leptina.⁵⁰ Esse hormônio age centralmente no hipotálamo para reduzir a ingestão de alimentos e aumentar a utilização de energia e os seus níveis correlacionam-se diretamente com a massa adiposa.⁵¹ Os indivíduos obesos apresentam altas concentrações de leptina e isso está ligado ao aumento de tecido adiposo. Quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores os níveis circulantes desse hormônio, um paradoxo, visto que elevados níveis de leptina deveriam diminuir o apetite e aumentar o gasto energético.

No entanto, de forma similar ao que ocorre com indivíduos com diabetes melito, nos quais os níveis de insulina estão aumentados, é provável que ocorra um aumento da resistência periférica à leptina em indivíduos obesos. Esse paradoxo pode ser explicado por diversos mecanismos celulares. Um deles envolve um possível defeito no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica. Uma menor expressão dos receptores da leptina nos obesos, associada à ingestão de dietas ricas em gorduras, também pode ser uma explicação.²⁵ Dessa forma, podemos notar que mesmo em níveis elevados na obesidade, a leptina perde sua capacidade benéfica, pois não consegue atuar de maneira adequada nos sítios de ligação, passando então a comprometer a saúde do indivíduo.

Estudos clínicos têm demonstrado uma correlação positiva entre leptina e PAI-1, fator de von Willebrand, ativador do plasminogênio tecidual (tPA) e os níveis de fibrinogênio no plasma. Esses resultados demonstram claramente uma forte ligação da atividade das plaquetas circulantes com o aumento dos níveis plasmáticos de leptina observado na síndrome metabólica. Com relação a doenças cardiovasculares, a leptina também parece ter uma variedade de funções pró-aterogênicas. Estimula a produção de citocinas pró-proliferativas e aumenta a agregação das plaquetas⁵¹, causando disfunção endotelial e induzindo o estresse oxidativo.⁵² Outra ação pró-aterogênica da leptina é sua capacidade de induzir a expressão da proteína C reativa (PCR) em artéria coronária.⁵³ Portanto, a leptina fornece uma ligação funcional entre obesidade e doenças cardiovasculares e seus níveis aumentam exponencialmente com a gordura corporal.

A resistina é outra adipocina que foi identificada em 2001 como uma proteína especificamente secretada pelo adipócito.²⁸ Em humanos é também expressa em monócitos e macrófagos. Induz a expressão de moléculas de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), além de citocinas como TNF- α e IL-6. Somado a isso, estudos mostram que elevados níveis de resistina estão associados com a presença e severidade da doença arterial coronariana.⁵⁴ É considerada um marcador inflamatório em humanos, com grande potencial pró-inflamatório, além de estar associada a resistência a insulina e síndrome metabólica.⁵⁵

A adiponectina é uma outra adipocina sintetizada não só pelos adipócitos mas também pelo músculo esquelético, células endoteliais e cardiomiócitos.⁵⁶ Ao contrário de todas as outras adipocinas citadas, a adiponectina possui atividade anti-inflamatória e antiaterogênica, age como protetor cardiovascular e melhora a sensibilidade à insulina. A propriedade anti-inflamatória ocorre através da supressão do fator nuclear kappa B (NFkB) em macrófagos e monócitos. Do mesmo modo, a supressão do NFkB em células endoteliais retarda o desenvolvimento da aterosclerose. Além disso, a adiponectina inibe a conversão dos macrófagos para as células de espumosas e reduz a oxidação da LDL. Em ambos os casos, a supressão do NFkB suspende processos induzidos pelo TNF- α (inflamação/adesão de monócitos).⁵⁶ No entanto, níveis reduzidos são encontrados na maioria dos estados de obesidade e resistência à insulina.⁵⁷ Estudos apontam que TNF- α e IL-6 são potentes inibidores da expressão e secreção de adiponectina em tecido adiposo humano e cultura de células.²⁵

A visfatina é outra adipocina encontrada predominantemente no tecido adiposo visceral, produzida pelos adipócitos e pelos macrófagos. A expressão de mRNA da visfatina aumenta significativamente durante a diferenciação dos pré-adipócitos para adipócitos.⁵⁸ Foi demonstrado que sua função principal está relacionada como metabolismo energético e imunidade inata e é agora considerada como uma adipocinapró-inflamatória. É capaz de induzir a ativação de leucócitos e de

estimular a produção de TNF- α e IL-6.⁵⁹ Estudos recentes demonstraram que visfatina exerceu efeitos miméticos da insulina em adipócitos miócitos e hepatócitos em cultura e diminuiu os níveis de glicose no plasma em ratos por ligação e ativação do receptor da insulina.⁴⁸

Diante desses relatos podemos observar que a metainflamação está diretamente envolvida no desenvolvimento da resistência à insulina, enfermidade que acomete a maioria dos obesos. Embora muitos progressos tenham sido feitos nessa área, futuros estudos são necessários para amenizar essa inflamação de uma maneira precoce, para que se possa retardar ou impedir o surgimento de comorbidades que conseqüentemente podem desencadear doenças cardiovasculares e outras complicações metabólicas.

COMENTÁRIOS

Essa revisão nos mostra que a inflamação decorrente da obesidade pode ser desencadeada por diferentes mecanismos moleculares, sendo esses uma ferramenta importante no entendimento de como são desencadeadas as complicações que ocorrem na obesidade, chegando até a um quadro de síndrome metabólica, que compromete o sistema cardiovascular. Assim, a elucidação desses mecanismos levará a uma melhor compreensão da patogênese de desordens ligadas à obesidade, abrindo caminhos para uma possível intervenção útil para a prevenção e/ou tratamento das desordens metabólicas associadas à obesidade.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization - WHO. Obesity and overweight [Internet]. Geneva; 2011 [cited 2013 Apr 9]. Available from: <http://www.who.int//mediacentre/factsheets/fs311/en>.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008- 2009 [Internet]. Brasília; 2009 [cited 2013 Apr 9]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoadevida/pof/2008_2009/.
- Coutinho W. Etiologia da obesidade: revisão. São Paulo: ABESO; 2011 [cited 2013 Apr 2]. Available from: <http://www.abeso.org.br/pdf/Etiologia%20e%20Fisiopatologia%20-%20Walmir%20Coutinho.pdf>.
- Young LR, Nestle M. The contribution of expanding portion sizes to the US obesity epidemic. *Am J Public Health.* 2002;92(2):246-9. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.92.2.246>. PMID:11818300
- Huxley R, Mendis S, Zheleznyakov E, Reddy S, Chan J. Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk—a review of the literature. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(1):16-22. <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2009.68>. PMID:19654593
- Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA, et al, and the Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(7):382-93. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0843>. PMID:18493227

7. Farhat T, Iannotti RJ, Simons-Morton BG. Overweight, obesity, youth, and health-risk behaviors. *Am J Prev Med.* 2010;38(3):258-67. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2009.10.038>. PMID:20171527
8. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. The evolution of the adipose tissue: a neglected enigma. *Gen Comp Endocrinol.* 2011;174(1):1-4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygcn.2011.06.018>. PMID:21781968
9. Saely C, Geiger K, Drexel H. Browns versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontol.* 2012;58(1):15-23. <http://dx.doi.org/10.1159/000321319>.
10. Trzeciak-Rydzek A, Tokarz-Deptuła B, Niedźwiedzka-Rydzewicz P, Deptuła W. Adipose tissue – component of the immune system. *Centr Eur J Immunol.* 2011;36:95-9.
11. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;9(2):191-200. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2013.33181>. PMID:23671428
12. Gray SL, Vidal-Puig AJ. Adipose tissue expandability in the maintenance of metabolic homeostasis. *Nutr Rev.* 2007;65(6 Pt 2):S7-12. <http://dx.doi.org/10.1301/nr.2007.jun.S7-S12>. PMID:17605308
13. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):129-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2009.08.018>. PMID:19723556
14. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature.* 2006;444(7121):847-53. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05483>. PMID:17167472
15. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06902>. PMID:18454136
16. Pausova Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(2):173-8. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mnh.0000214775.42103.a5>. PMID:16481885
17. Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett.* 2006;580(12):2917-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.028>. PMID:16674947
18. Itoh M, Suganami T, Hachiya R, Ogawa Y. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. *Int J Inflam.* 2011;2011:720926.
19. Stepień M, Rosniak-Bak K, Paradowski M, Misztal M, Kujawski K, Banach M, et al. Waist circumference, ghrelin and selected adipose tissue-derived adipokines as predictors of insulin resistance in obese patients: preliminary results. *Med Sci Monit.* 2011;17(11):PR13-8. <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.882030>. PMID:22037753
20. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-7. <http://dx.doi.org/10.1038/nature05485>. PMID:17167474
21. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29(1):415-45. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>. PMID:21219177
22. Codoñer-Franch P, Valls-Bellés V, Arilla-Codoñer A, Alonso-Iglesias E. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. *Transl Res.* 2011;158(6):369-84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2011.08.004>. PMID:22061044
23. Schäffler A, Schölmerich J, Salzberger B. Adipose tissue as an immunological organ: Toll-like receptors, C1q/TNFs and CTRPs. *Trends Immunol.* 2007;28(9):393-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2007.07.003>. PMID:17681884
24. Avram MM, Avram AS, James WD. Subcutaneous fat in normal and diseased states 3. Adipogenesis: from stem cell to fat cell. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(3):472-92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.06.022>. PMID:17317490
25. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. <http://dx.doi.org/10.1038/nri2921>. PMID:21252989
26. Suganami T, Ogawa Y. Adipose tissue macrophages: their role in adipose tissue remodeling. *J Leukoc Biol.* 2010;88(1):33-9. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.0210072>. PMID:20360405
27. Schuster DP. Obesity and the development of type 2 diabetes: the effects of fatty tissue inflammation. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:253-62.
28. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev.* 2007;21(12):1443-55. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.1550907>. PMID:17575046
29. Poulain-Godefroy O, Le Bacquer O, Plancq P, Lecoeur C, Pattou F, Frühbeck G, et al. Inflammatory role of Toll-like receptors in human and murine adipose tissue. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:823486.
30. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest.*

- 2008;118(9):2992-3002. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI34260>. PMID:18769626
31. Erridge C, Samani NJ. Saturated fatty acids do not directly stimulate Toll-like receptor signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(11):1944-9. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.194050>. PMID:19661481
 32. Hwang D. Modulation of the expression of cyclooxygenase-2 by fatty acids mediated through toll-like receptor 4-derived signaling pathways. *FASEB J.* 2001;15(14):2556-64.
 33. Cai D, Yuan M, Frantz DF, Melendez PA, Hansen L, Lee J, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med.* 2005;11(2):183-90. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1166>. PMID:15685173
 34. Kim JJ, Sears DD. TLR4 and insulin resistance. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010.
 35. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):165-9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI10582>. PMID:10903329
 36. Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor—a critical link in glucose homeostasis and insulin action. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1998;9(2-4):89-109. <http://dx.doi.org/10.1515/JBCPP.1998.9.2-4.89>. PMID:10212828
 37. White MF. The IRS-signalling system: a network of docking proteins that mediate insulin action. *Mol Cell Biochem.* 1998;182(1-2):3-11. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1006806722619>. PMID:9609109
 38. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology.* 2003;144(12):5179-83. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-0982>. PMID:12960015
 39. Zang M, Zuccollo A, Hou X, Nagata D, Walsh K, Herscovitz H, et al. AMP-activated protein kinase is required for the lipid-lowering effect of metformin in insulin-resistant human HepG2 cells. *J Biol Chem.* 2004;279(46):47898-905. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M408149200>. PMID:15371448
 40. Schimack G, Defronzo RA, Musi N. AMP-activated protein kinase: Role in metabolism and therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(6):591-602. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00561.x>. PMID:17026483
 41. Ruderman NB, Saha AK, Kraegen EW. Minireview: malonyl CoA, AMP-activated protein kinase, and adiposity. *Endocrinology.* 2003;144(12):5166-71. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-0849>. PMID:14500570
 42. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3015-25. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI28898>. PMID:17053832
 43. Ashida H, Yamashita Y. Department of Applied Chemistry in Bioscience Biochemistry Frontiers. Kobe: Kobe University. Available from: <http://www.ans.kobe-u.ac.jp/english/gakka/seibutsu/seibutu1.html>.
 44. Lihn AS, Pedersen SB, Lund S, Richelsen B. The anti-diabetic AMPK activator AICAR reduces IL-6 and IL-8 in human adipose tissue and skeletal muscle cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;292(1-2):36-41. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2008.06.004>. PMID:18606210
 45. Bijland S, Mancini SJ, Salt IP. Role of AMP-activated protein kinase in adipose tissue metabolism and inflammation. *Clin Sci (Lond).* 2013;124(8):491-507. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20120536>. PMID:23298225
 46. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* 2013;33(1):2-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.008>. PMID:23374889
 47. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994;372(6505):425-32. <http://dx.doi.org/10.1038/372425a0>. PMID:7984236
 48. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007;18(3-4):313-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.04.007>. PMID:17507280
 49. Kimura M, Tanaka S, Isoda F, Sekigawa K, Yamakawa T, Sekihara H. T lymphopenia in obese diabetic (db/db) mice is non-selective and thymus independent. *Life Sci.* 1998;62(14):1243-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205\(98\)00054-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00054-X). PMID:9570339
 50. Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghatei MA, Ritter MA, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest.* 1999;104(8):1051-9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI6762>. PMID:10525043
 51. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;189(1):47-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003>. PMID:16580676

52. Beltowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(5):789-801. <http://dx.doi.org/10.1097/01.hjh.0000222743.06584.66>. PMID:16612235
53. Singh P, Hoffmann M, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Leptin induces C-reactive protein expression in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(9):e302-7. <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.148353>. PMID:17615382
54. Qi Q, Wang J, Li H, Yu Z, Ye X, Hu FB, et al. Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(5):585-93. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0427>. PMID:18753313
55. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005;111(7):932-9. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43>. PMID:15710760
56. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26(3):439-51. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2005-0005>. PMID:15897298
57. Lorenzo M, Fernández-Veledo S, Vila-Bedmar R, García-Guerra L, De Alvaro C, Nieto-Vazquez I. Insulin resistance induced by tumor necrosis factor-alpha in myocytes and brown adipocytes. *J Anim Sci*. 2008;86(14 Suppl):E94-104. <http://dx.doi.org/10.2527/jas.2007-0462>. PMID:17940160
58. Olszanecka-Glinianowicz M, Kocelak P, Nylec M, Chudek J, Zahorska-Markiewicz B. Circulating visfatin level and visfatin/insulin ratio in obese women with metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2012;8(2):214-8. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2012.28547>. PMID:22661992
59. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*. 2007;178(3):1748-58. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.178.3.1748>. PMID:17237424

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Francisqueti FV: Mestranda do Programa de Pós-graduação em Patologia, UNESP.

Nascimento AF: Docente-Pesquisador, UFMT.

Corrêa CR: Professora do curso de Pós-graduação em Patologia, UNESP

Local de realização: Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Fonte de financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) Processo: 2011/14132-0.

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido: Nov. 08, 2013

Aprovado: Jun. 07, 2014