

No passado, ser atrativo e respeitado era ter o corpo revestido de uma generosa capa de gordura. Hoje é mais apreciado o corpo com um mínimo de gordura, status glamourizado pela moda e arte, e também pela medicina porque a obesidade está ligada ao aumento de risco de doença cardíaca coronariana, diabetes melito tipo 2 (DM2) e hipertensão. Por outro lado, não deve ser esquecido que o extremo oposto da obesidade, a lipodistrofia é tão nociva quanto o excesso de gordura. Ainda não há tratamento efetivo e seguro para ajudar todos os indivíduos a lidar com as conseqüências de viver em uma sociedade hipercalórica em que as calorias são baratas, acessíveis e às vezes também palatáveis.^{1,2}

A obesidade é um distúrbio epidêmico e suas bases fisiopatológicas interessam a todas as especialidades. No presente artigo será abordado o excesso de gordura responsável pela diminuição da sensibilidade à insulina e um estado inflamatório crônico de baixo grau, sem detalhar as propriedades das citocinas produzidas pelo tecido adiposo em geral e adipócitos em particular.

ADIPOGÊNESE, ANGIOGÊNESE E NEUROGÊNESE

O tecido adiposo é distribuído em depósitos de tamanho variável; derivado do mesoderma, consiste de células e uma matriz extracelular. Entre as primeiras contam-se os adipócitos, contendo elevado teor de lipídeos, e as células estromovasculares: pré-adipócitos, fibroblastos, mastócitos, células endoteliais, perícitos, macrófagos, células reticulares e células-tronco. Estas últimas estão presentes no tecido adiposo obtido por lipoaspiração.³⁻⁶

Cada adipócito é rodeado de um ou mais capilares. Quando há hipertrofia dos adipócitos preexistentes ou hiperplasia a partir de células precursoras (adipogênese), é necessária a remodelação dos capilares preexistentes na hipertrofia e neovascularização na hiperplasia.^{5,7}

A adipogênese inicia-se pela organização de agrupamentos de células adipogênicas, angiogênicas e células

estromais com fenótipo próprio de linhagens de monócitos/macrófagos (células CD34+ CD68+), estas últimas possivelmente recrutadas pela proteína quimioatrativa de monócitos 1 (*monocyte chemotactic protein 1*, MCP-1), produzida nos adipócitos. Os três tipos celulares estão envolvidos no processo, todos produzindo o fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), responsável pelo aumento da circulação local. A administração de inibidor do VEGF bloqueia a angiogênese, a adipogênese e o acúmulo de macrófagos. Os macrófagos contribuem para a adipogênese com a produção de citocinas adicionais como, por exemplo, os fatores de necrose tumoral (*tumor necrosis factor-alpha*, TNF α , aliás TNF) e insulinóide de crescimento 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1).^{7,8}

No embrião, a angiogênese precede a adipogênese, havendo evidências de que a primeira é ativa na vizinhança de grupos de adipócitos em diferenciação e macrófagos. Durante o desenvolvimento pós-natal, a expressão do VEGF no tecido adiposo está positivamente correlacionada com o seu tamanho. Assim, o VEGF favorece as interações iniciais entre células endoteliais, macrófagos e precursores de adipócitos (*Figura 1*).^{7,9}

Em implantes, a neovascularização é observada já a partir do quinto dia depois do início do processo, ao passo que a neurogênese predominantemente simpática somente se evidencia a partir da sexta semana. Portanto, o desenvolvimento do tecido adiposo parece depender da inervação.^{10,11}

FISIOLOGIA DO ÓRGÃO ADIPOSE

Apesar de sua ubiqüidade, o conjunto de depósitos adiposos é uma unidade funcional, o órgão adiposo. De acordo com as características e a localização dos adipócitos, é possível distinguir pelo menos três tipos principais de tecidos adiposos: branco (*white adipose tissue*, WAT), marrom (*brown adipose tissue*, BAT) e da medula óssea (*bone marrow*

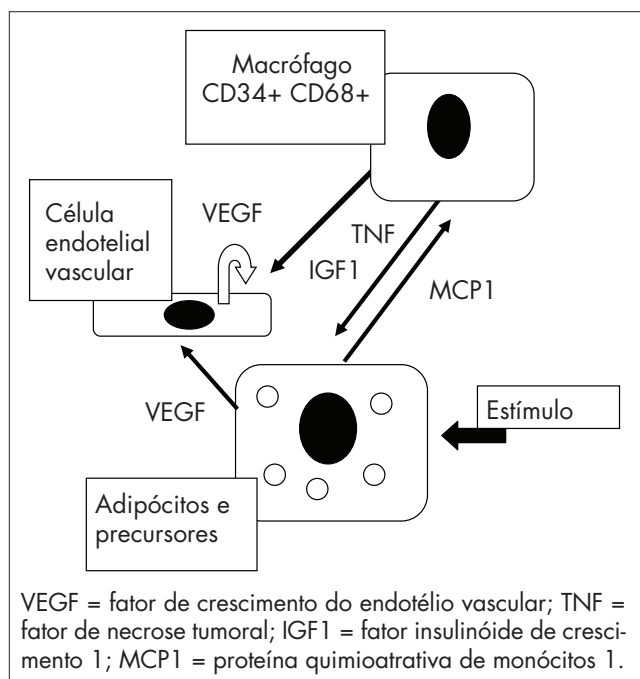


Figura 1. As células e algumas adipocinas envolvidas na angiogênese e adipogênese do tecido adiposo.⁷

adipose tissue, BMAT). Durante a infância do ser humano, os adipócitos BAT estão concentrados em zonas topográficas distintas. Na vida adulta, estas zonas praticamente desaparecem e os adipócitos BAT em minoria evidente estão misturados com os adipócitos WAT.^{4,5,12,13}

Quando o organismo absorve mais energia do que pode utilizar de imediato, a energia em excesso é processada e armazenada no órgão adiposo para ser utilizada quando a necessidade energética ultrapassar o suprimento disponível de nutrientes. A energia é armazenada sob a forma de triacilglicerídeos [aliás, triglicerídeos (TAGs)] e liberada como ácidos graxos livres (*free fatty acids*, FFAs) e glicerol. Esta função possibilita ao organismo compartilhar a energia contida nos alimentos entre a produção de calor para manter o status homeotérmico, no caso dos animais homeotérmicos, e de adenosina-trifosfato (ATP) para abastecer a atividade celular. O calor e o ATP são as duas principais moedas correntes da economia energética.^{14,15}

O iniciador primário da mobilização de lipídeos no tecido adiposo é o sistema nervoso simpático através da noradrenalina. Além da inervação efetora, também há uma inervação sensitiva cuja tarefa é informar o cérebro do grau de obesidade. Em relação à inervação parassimpática, as evidências são controversas. A noradrenalina estimula tanto a lipólise como a termogênese, atuando em receptores transmembranares beta-adrenérgicos que regulam sistemas de mensageiros secundários que executam as etapas intermediárias. Todos os adipócitos expressam o receptor adrenérgico beta 3.^{2,11}

Além do compartilhamento energético, o órgão adiposo tem quatro funções adicionais:

1. Sustentação mecânica;
2. Modelagem corporal;
3. Isolante térmico, mecânico e elétrico;
4. Secreção de um conjunto de citocinas conhecidas como adipocinas (ADPCs).^{12,16}

A produção de citocinas não é exclusiva dos adipócitos, mas caracteriza a sua participação na regulação do metabolismo energético em geral. A regulação é feita através de efeitos autócrinos (na própria célula de origem), parácrinos (em células vizinhas) e endócrinos (sistêmicos). O pleiotropismo das ADPCs pode determinar efeitos nem sempre relacionados ao metabolismo energético dependendo do sistema considerado.⁶

Como já mencionado, o tecido adiposo é formado pelos adipócitos e pelas células estromovasculares. Por isso, a produção de ADPCs pelo tecido adiposo supera a produção dos adipócitos porque representa a somatória das secreções de citocinas pelos adipócitos (secretoma dos adipócitos ou adipocinoma) e do secretoma das células estromovasculares. As interações das células estromovasculares entre si e com adipócitos são necessárias para as funções fisiológicas do órgão adiposo porque a desregulação da comunicação intercelular é um dos mecanismos que determinam a resistência à insulina (RI) e DM2. Várias ADPCs são comuns aos diferentes tipos celulares do tecido adiposo, portanto, na prática, o secretoma tissular tem significado maior que o adipocinoma.^{4,17,18}

A separação física dos adipócitos e células estromovasculares possibilita o estudo dos respectivos secretomas. Um estudo revela que a produção de adiponectina e leptina deve-se principalmente aos adipócitos e por isso representa uma característica dessas células. Porém, ao redor de 90% da produção das outras ADPCs se origina das células estromovasculares, ficando os adipócitos com cerca de 10% desta produção.¹⁹ Os ácidos graxos e prostaglandinas produzidos pelos adipócitos não integram o adipocinoma, mas o metaboloma dessas células (conjunto de metabólitos de baixo peso molecular sintetizado por um sistema biológico em determinado estado fisiológico).²⁰

O WAT armazena TAGs e libera FFAs e glicerol. O BAT gera calor. O BMAT tem a sua atividade metabólica relacionada a hematopoiese e osteoblastogênese. No exercício dessas funções, produzem as ADPCs, que também servem para integrá-las às demais funções orgânicas.^{3,13}

Os adipócitos maduros constituem cerca de 50% da população celular do tecido adiposo de qualquer tipo e os restantes 50% são constituídos das células estromovasculares. As células-tronco estão envolvidas principalmente na adipogênese.^{13,16}

Os adipócitos do WAT apresentam um adipossomo, que abrange mais de 95% do corpo celular, rodeado por uma estreita faixa periférica de citoplasma contendo o núcleo achatado. O adipossomo é estruturalmente similar às lipoproteínas circulantes, que apresentam um núcleo de lipídeos esterificados (TAGs, ésteres de colesterol e retinol), envolvido por uma camada interna de fosfolipídeos e uma camada externa por proteínas específicas, principalmente as perilipinas. A capacidade de depósito do adipócito pode ser avaliada pelo seu diâmetro que oscila de 25-200 micra.²¹

Quase todas as células de eucariontes, mesmo os procariontes, têm a capacidade de armazenar quantidades limitadas de lipídeos em estruturas comumente designadas como gotículas de gordura ou corpos lipídicos (CLs). Os CLs têm a mesma estrutura dos adipossomos e constituem organelas dinâmicas que aumentam, se unem entre si e se movimentam através do citosol, graças ao citoesqueleto. As funções dos CLs são: 1) depósito de energia que pode ser acessada de acordo com a necessidade; 2) depósito de substrato para a síntese de outras moléculas como, por exemplo, fosfolipídeos da membrana e eicosanóides; 3) depósito de algumas proteínas quando em excesso dentro da célula (proteínas refugiadas). A concentração excessiva de acilgliceróis e FFAs pode influenciar a sinalização celular e a expressão genética, e comprometer a integridade da membrana celular induzindo a apoptose. No DM2 coexistente com o excesso de lipídeos intracelulares que não no órgão adiposo parece haver disfunção das células beta do pâncreas e das células responsivas à insulina (miócitos, cardiomiócitos e hepatócitos). Atletas normoinsulinêmicos têm maior capacidade de oxidar os FFAs e limitar o acúmulo de seus metabólitos. Uma das funções da leptina parece ser prevenir o excesso ectópico de lipídeos, promovendo a utilização dos FFAs e bloqueando a lipogênese nos miócitos e hepatócitos. A seqüestração de TAGs nos CLs pode representar uma proteção contra a lipotoxicidade. A coordenação do metabolismo dos CLs parece ser exercida pelas perilipinas.²¹

Os efeitos metabólicos do tecido adiposo visceral (VAT) diferem do tecido adiposo subcutâneo (SAT), sendo o primeiro mais sensível a estímulos lipolíticos e menos sensível a estímulos antilipolíticos em comparação com o SAT; além disto, libera maior teor de FFAs, podendo causar o aumento excessivo de seus níveis circulantes. Este aumento parece ser prejudicial porque induz à formação de depósitos de tecidos adiposos viscerais e ao acúmulo ectópico de TAGs na musculatura esquelética, coração, fígado e pâncreas. Por outro lado, os agrupamentos de tecido adiposo na proximidade de órgãos vitais poderiam exercer a dupla função de sustentação mecânica e fonte de energia local. Embora o SAT seja em geral maior que o

VAT, a liberação de FFAs diretamente na veia porta pode causar alterações metabólicas hepáticas como, por exemplo, menor depuração de insulina, aumento da gliconeogênese e agravamento a dislipidemia. Em ratos, a remoção do VAT diminui a RI hepática enquanto que a remoção de idêntico volume de SAT não tem o mesmo efeito. Da mesma forma, a omentectomia que equivale à remoção parcial do VAT melhora o perfil metabólico.^{12,17}

A atividade funcional do WAT tem variações regionais como a produção de ADPCs do VAT sobrepuja aquela do SAT; os seus depósitos nas coxas e mamas respondem mais aos hormônios sexuais, ao passo que os depósitos na nuca e porção superior do dorso são mais responsivos aos glicocorticóides.^{12,22}

Durante a vida, a vascularização e inervação do WAT sofrem variações importantes. A diminuição de receptores adrenérgicos beta-3 diminui a plasticidade celular, propriedade que pode ser reativada com medicamentos. A distribuição da gordura se altera com a idade. Mesmo em indivíduos magros com peso corporal estável, o WAT diminui principalmente na região retro-orbital e no SAT, e aumenta no VAT.²²

No indivíduo magro, cerca de 20% do peso corporal são constituídos pelo WAT, ao passo que no indivíduo obeso esta percentagem pode aumentar para mais de 50%.¹²

Os adipócitos BAT apresentam: 1) vários adipossomos de pequeno porte; 2) número elevado de mitocôndrias; 3) proteínas de desacoplamento (UCPs), principalmente a UCP1 também conhecida como termogenina e indispensável para a produção de calor, além das necessidades basais. A termogenicidade das outras UCPs (UCP2 e UCP3) é menor, possivelmente em virtude da baixa expressão tissular. As UCPs estão localizadas na membrana interna das mitocôndrias. O ácido ribonucleico mensageiro (*messenger ribonucleic acid*, mRNA) da UCP2 é encontrado em vários órgãos, inclusive no BAT, mas ainda não está esclarecido quando se dá a transcrição em proteína UCP2. O mRNA e a proteína da UCP3 são encontrados no músculo esquelético, coração e BAT.¹⁴

Os lipídeos que o BAT armazena servem primariamente à termogênese. Este tecido é conhecido como gordura de bebê porque desaparece progressivamente no adulto, sendo um dos determinantes do sucesso evolutivo dos mamíferos, porque aumenta as chances de sobrevivência neonatal e permite a atividade vital mesmo em ambiente frio. Uma das razões pela sua rarefação nos adultos é o desenvolvimento de estratégias para conservar o calor corporal. O número de adipócitos BAT dispersos no WAT varia com a idade e as condições ambientais. Em animais que hibernam, o BAT constitui a glândula de hibernação cuja função é reaquecer os animais. O seu grau de vascularização

rização e inervação é maior que no WAT. A vascularização aumentada e o grande número de mitocôndrias são a razão de sua coloração marrom.^{3,6,11,22}

Nos seres humanos, o número e tamanho dos adipócitos medulares BMAT aumentam com a idade e a hematopoiese diminui à medida que a medula óssea vermelha é transformada em medula óssea amarela. Esta situação se inverte quando a hematopoiese é estimulada, observando-se a diminuição do número de adipócitos medulares. Portanto, existe uma relação inversa entre o desenvolvimento de adipócitos medulares e a função hematopoiética da medula óssea. Esta correlação negativa somente ocorre quando a cavidade medular é superpopulada por adipócitos, porque grupos esparsos existem normalmente na medula óssea com hematopoiese ativa. Os adipócitos medulares não participam do metabolismo energético do organismo, apenas contribuem para a hematopoiese e osteoblastogênese como fontes de energia, ADPCs ou células-tronco. Existem semelhanças na expressão gênica, produção de ADPCs e enzimas do metabolismo lipídico entre adipócitos medulares e do SAT, mas não há expressão da UCP1.^{13,23} Em condições experimentais limitadas de jejum, apesar das necessidades energéticas, os adipócitos medulares não diminuem de número nem perdem a sua carga de lipídeos, continuando a realizar as suas funções.²⁴

LIPOGÊNESE E LIPÓLISE

São dois processos que se complementam para continuamente regular a movimentação de energia no órgão adiposo, e adequá-la às necessidades orgânicas. Várias enzimas são ativadas e desativadas para garantir a resposta oportuna aos estímulos fisiológicos.

A entrada de gorduras no adipócito inicia-se pela degradação dos TAGs componentes da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e dos quilomícrons em FFAs e glicerol nos capilares do órgão adiposo pela lipase lipoprotéica (LPL) e adiponutrina, ambas sob controle da insulina. A LPL é sintetizada nos adipócitos e ativada pelo contato com os quilomícrons e VLDL. Os FFAs adentram os adipócitos através de uma proteína transportadora transmembranar. Para serem armazenados, os FFAs ligam-se à coenzima A e são reesterificados para TAGs. A insulina desempenha um papel predominante na lipogênese, estimulando o armazenamento, bloqueando a mobilização e beta-oxidação dos FFAs, aumentando a produção de LPL e a entrada de glicose para o adipócito necessária para a reesterificação, favorecida pela proteína estimuladora da acilação (ASP) de modo independente da insulina. Após a síntese, os TAGs são transferidos para o adipossomo.^{21,25}

Por outro lado, em condições basais, a lipólise dos TAGs armazenados no adipossomo é realizada pela lipase

adipocitária de TAGs (ATGL), que se encontra ativada pelo coativador CGI-58 (identificador genético comparativo 58), gerando diacilglicerol (DAG) e FFAs. Estes FFAs podem ser reesterificados, beta-oxidados ou liberados na circulação como substrato da musculatura esquelética ou cardíaca e fígado. A beta-oxidação começa com a ligação com a coenzima A, que facilita as etapas necessárias à formação de ATP. A insulina diminui a mobilização de FFAs no órgão adiposo inibindo a ATGL e a lipase hormônio-sensível (HSL), que degrada os DAGs produzidos, convertendo-os em monoacil-glicerol lipase (MAG) e FFA. Finalmente, a monoacil-lipase (MGL) converte os MAGs em FFA e glicerol. O glicerol decorrente da lipólise é transportado pela aquaporina transmembranar para a circulação capilar.^{2,6,12,17}

Quando aumentam as necessidades energéticas, são ativadas a HSL e as perilipinas, possibilitando o contato direto da HSL com os TAGs do adipossomo, fato que acelera o processo. Os FFAs liberados pelos adipócitos ligam-se à albumina e são transportados para os tecidos onde sofrem a beta-oxidação para a obtenção de energia. O glicerol é utilizado na gliconeogênese ou participa da glicólise (*Figura 2*).^{14,26,27}

PRODUÇÃO DE ATP E TERMOGÊNESE

A temperatura central do corpo é uma constante vital nas espécies de sangue quente e depende de mecanismos termogênicos sempre ativados e regulados por via neuroendócrina. A intensidade do processo varia de acordo com a temperatura ambiental e a condutância térmica do corpo. A produção de calor para a sustentação das funções vitais e da temperatura central denomina-se termogênese obrigatória. Zona térmica neutra é o intervalo das temperaturas do ambiente no qual a termogênese obrigatória é suficiente para manter o equilíbrio térmico entre o corpo e o ambiente, sem necessidade de acionar mecanismos termogênicos adicionais. Quando a temperatura cai abaixo do limite inferior da zona térmica neutra (23 °C no ser humano), é acionado o conjunto de mecanismos de poupança de calor, como vasoconstrição e postura encolhida. Como a efetividade destes mecanismos é limitada, logo a seguir entra em ação a tiritação, responsável pela termogênese adaptativa que não é eficaz no frio intenso ou exposições prolongadas ao frio. O derradeiro mecanismo a ser acionado é a termogênese metabólica, controlada pelo hipotálamo e efetivada pela noradrenalina liberada nos terminais simpáticos. A termogênese metabólica fornece o calor necessário para lidar, por exemplo, com o frio ambiental e os estados febris.¹⁵

A termogênese metabólica, da mesma forma que a produção de ATP, resulta da respiração celular processada pela cadeia respiratória alojada na membrana mitocondrial

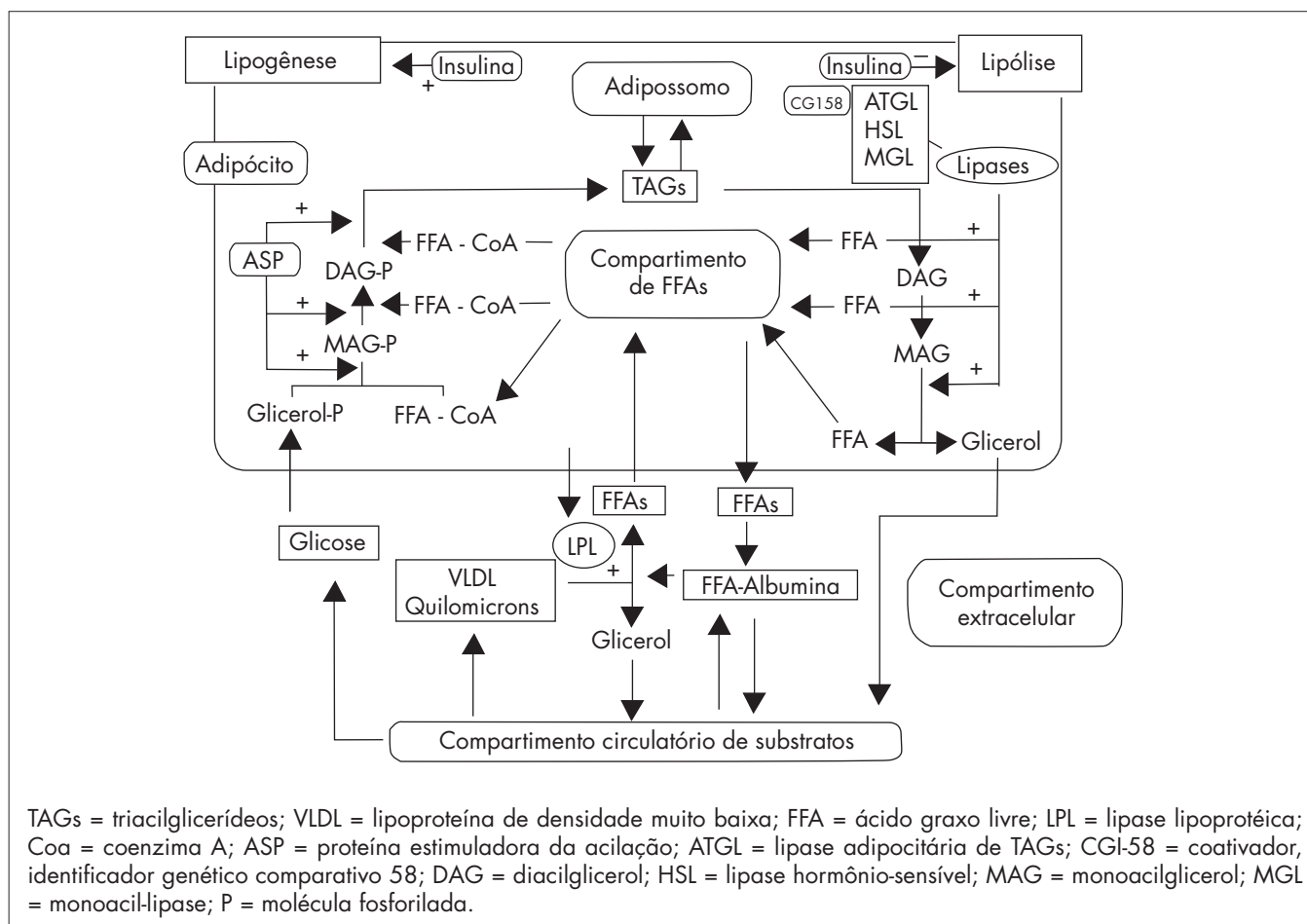


Figura 2. Lipogênese (à esquerda) e lipólise (à direita) no adipócito.^{14,26,27}

interna. Os prótons resultantes são conduzidos ao espaço mitocondrial intermembranar, formando a chamada força motiva protônica. Os prótons somente saem do espaço intermembranar para a matriz mitocondrial, quando são processados pela ATP sintase para produzir ATP pela fosforilação do difosfato de adenosina (ADP), ou vazam através da membrana interna para produzir calor.¹⁵

O vazamento de prótons em condições de normotermia é facilitado pelo retardo existente entre a produção de prótons pela cadeia respiratória e a sua utilização pela ATP sintase. Este retardo possibilita o vazamento de prótons favorecido pelo translocador de adenosina-nucleotídeo (ANT) para a matriz mitocondrial, onde são convertidos em calor e, assim, contribuem para a termogênese obrigatória. Quando a UCP1 é ativada pela noradrenalina, ocorre o desacoplamento entre a oxidação do substrato e a fosforilação do ADP para ATP, cujo resultado é o acúmulo de prótons no espaço intermembranar. Graças à formação de um canal protônico pela UCP1, os prótons são conduzidos à matriz mitocondrial agora em maior quantidade, permitindo aumentar a produção de calor que se caracteriza pela elevação do consumo de oxigênio (Figura 3).^{3,15}

O índice de condutividade protônica da UCP2 ou UCP3 é muito menor do que a UCP1. As UCP2 e UCP3 somente aumentam a condutividade protônica através da membrana interna quando ativadas direta ou indiretamente por superóxido ou outras espécies reativas de oxigênio (ROS), parecendo ter uma função antioxidante importante. Ambas parecem ser termogênicas em alguns tecidos, proteger outros contra as espécies reativas de oxigênio, mediar a secreção de insulina pelas células beta-pancreáticas, realizar a neuroproteção e ativar a exportação de ácidos graxos.¹⁴

A transformação em calor tem o inconveniente de diminuir a eficiência metabólica do alimento, o que não acontece quando a energia acumulada como gordura é utilizada para a formação de ATP. Por este motivo, a desativação da UCP1 determina a perda de um mecanismo importante de dissipação energética que evita o aumento do órgão adiposo.²²

Graças à UCP1 há aquecimento corporal com maior efetividade e menor custo energético que a tiritação. Um fato importante é que o acionamento das UCPs regula o gasto protônico e controla a sua participação na termogê-

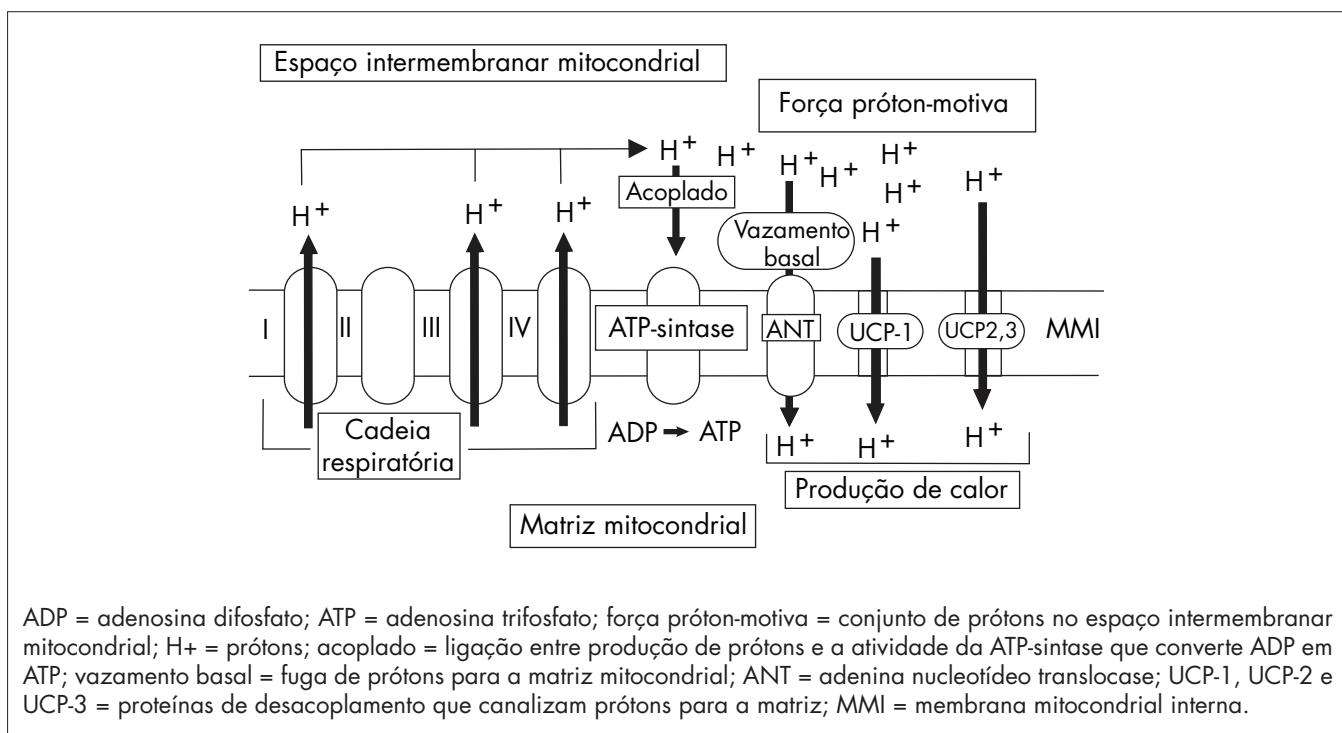


Figura 3. Mecanismos de desacoplamento mitocondrial.^{3,14,15,28}

nese metabólica. No rato, esta atividade constitui 20-30% do metabolismo basal e consome até 50% do consumo de oxigênio em repouso. Durante a produção efetiva de calor, o grau de intensidade da oxidação lipídica é elevado e demanda uma grande quantidade de oxigênio. A produção de calor no BAT no frio é responsável por aproximadamente 50% da energia total gasta por um animal aclimatado ao frio, apesar de constituir apenas 1-2% do peso total do corpo. Além de estimular a termogênese, a noradrenalina também aumenta a expressão da UCP1 e medeia a angiogênese no BAT durante a exposição ao frio através da produção de VEGF.^{15,28}

OBESIDADE E ADIPOSIDADE

São termos sinônimos e representam o excesso de tecido adiposo. A obesidade é o excesso da massa gordurosa em relação à magra resultante da ingestão crônica de calorias excedentes em relação à necessidade.^{18,29} Definida em função do peso e da altura, a obesidade é precedida do sobrepeso, sendo ambos os termos usados para pesos maiores do que geralmente se considera saudável para uma altura definida. Os limites de sobrepeso e obesidade são determinados aplicando-se a fórmula peso/altura². Obtém-se um número denominado índice de massa corporal (*body mass index*, BMI). Quando o BMI está entre 25 kg/m² e 29,9 kg/m², há sobrepeso; e quando é igual a 30 kg/m² ou mais, há obesidade. Na maioria dos adultos, mas não em fisiculturistas, o BMI está correlacionado com a quantidade de gordura. Indivíduos saudáveis podem apresentar

aumento da massa adiposa, porém, erroneamente, esse aumento somente é valorizado quando surgem as doenças associadas, como DM2. A possibilidade desses eventos é significativamente maior quando o excesso está localizado no VAT.^{4,6,30}

O BMI isolado não prediz de modo suficientemente confiável os eventos adversos da obesidade. O perímetro da cintura e o BMI estão inter-relacionados, mas a obesidade localizada no VAT, caracterizada pelo perímetro da cintura igual ou acima de 102 cm nos homens e de 88 cm nas mulheres, traduz melhor o risco de complicações metabólicas responsáveis pelo excesso de doença cardiovascular de origem metabólica.³¹ Quando o BMI alcança 35 kg/m², o perímetro da cintura praticamente não aumenta o poder preditivo de risco sendo, portanto, inútil medi-lo.³¹ O aumento do perímetro da cintura também pode estar associado com o risco aumentado de doença cardiovascular em indivíduos de peso normal.³¹ Quando o indivíduo mede menos de 1,52 m, os limites do perímetro da cintura podem não ser aplicáveis.³¹

DETERMINANTES DA OBESIDADE

O sobrepeso e a obesidade somente se desenvolvem quando o aporte calórico excede o gasto. A simplicidade desta equação aporte > gasto determina frequentemente duas abordagens inadequadas: 1) a obesidade é um problema de controle da ingestão de alimentos e 2) a obesidade é um problema de gasto calórico. Para a abordagem holística da situação do obeso, é indispensável o conhecimento das

duas leis da obesidade: 1) o desenvolvimento da obesidade depende do excesso de aporte em relação ao gasto; 2) os obesos em condições estáveis de peso necessitam de aporte energético maior que os indivíduos magros porque existe o custo energético adicional para manter o excesso de massa corporal.¹⁷

O ganho de peso pode ter um fundo genético e ser favorecido pelo ambiente, mas o comportamento do indivíduo em relação à dieta e atividade física é o principal responsável pelo excesso de peso. Exceto em caso de retenção hídrica, o ganho de peso é o resultado do consumo de calorias extras, diminuição do gasto de calorias (sedentarismo) ou ambos. Um exemplo do efeito comportamental é observado em indivíduos com sobrepeso e obesidade que, mesmo sofrendo um evento cardíaco, não corrigem seu estilo de vida, agravando o risco de novos eventos.³⁰

LIPOTOXICIDADE E ESTADO INFLAMATÓRIO CRÔNICO

A obesidade envolve dois eventos adversos: lipotoxicidade e estado inflamatório crônico de baixo grau. A lipotoxicidade seria devida à interferência que os FFAs e TAGs, em concentrações citosólicas excessivas, podem ter nas ações periféricas da insulina e na função das células beta do pâncreas e das células responsivas à insulina (miócitos, cardiomiócitos e hepatócitos). Apesar desta possibilidade, a presença de concentrações fisiológicas de lipídeos no citosol parece necessária para a função daquelas células.^{21,32}

O conceito de estado inflamatório crônico de baixo grau deve-se ao aumento dos níveis circulantes de ADPCs, que é diretamente proporcional ao grau de obesidade. Este fato levou à formulação da hipótese de que na obesidade ocorre a desregulação pró-inflamatória das ADPCs e constitui a ligação patogênica entre obesidade, DM2 e doenças cardiovasculares.¹⁷

O aumento de ADPCs parece estar relacionado à maior concentração de macrófagos atribuída à produção local de MCP-1 e MIF diretamente proporcional ao BMI e tamanho dos adipócitos. Como a expansão do tecido adiposo é alcançada através da hipertrofia ou hiperplasia adipocitária, o aumento desproporcional das dimensões celulares alonga a distância a ser percorrida pelo oxigênio difundido e constitui um ambiente hipóxico para os grandes adipócitos que estimula a produção de VEGF via fator hipóxia-induzido (HIF). A leptina, produzida pelos adipócitos, é uma citocina que promove uma resposta imune pró-inflamatória. A sua expressão e a liberação são proporcionais ao tamanho dos adipócitos, o que deve agravar o panorama inflamatório local.^{7,9,17,33}

A OBESIDADE COMO EPIDEMIA

Pesquisa realizada no Brasil em 2002-2003 chega à conclusão de que, considerando um universo de 95,5 milhões

de indivíduos acima de 19 anos de idade, há 38,8 milhões (40,6%) com excesso de peso, dos quais 10,5 milhões são considerados obesos.³⁴ O excesso de peso afeta 41,1% dos homens e 40% das mulheres, sendo que a obesidade afeta 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres. A maior taxa de obesos é encontrada em mulheres de áreas urbanas e rurais da região Sul, com 18,6%. A menor taxa de obesidade é encontrada nos homens do Nordeste rural, com 3,6%. Nas classes de rendimentos superiores a cinco salários mínimos, 56,2% dos homens têm excesso de peso. Nas mulheres que vivem em famílias de classe com rendimento de um ou dois salários mínimos por pessoa, o excesso de peso e a obesidade são encontrados em 42% e 14%, respectivamente.³⁴

Entre outros países, no Reino Unido o panorama da obesidade também é crítico: um em cinco adultos é obeso e tem diminuição da expectativa de vida pelo aumento da incidência de doenças, sobretudo DM2, doença cardíaca coronariana e câncer.³⁵ Para a solução da epidemia de obesidade é preciso abordar o tema de forma multidisciplinar abrangendo aspectos biológicos, sanitários, sociais, culturais, comportamentais e políticos. Um relatório apresentado na Câmara dos Lordes em Londres (17/10/2007) com a finalidade de estabelecer uma resposta sanitária sustentável à obesidade nos próximos 40 anos enfatiza que, em 2050, mantida a tendência atual no Reino Unido, 60% dos homens, 50% das mulheres e 26% das crianças e jovens serão obesos. A incidência da DM2 elevar-se-á em 70%; os acidentes vasculares cerebrais em 30%, e os casos de doença cardíaca coronariana em 20%. As doenças associadas à obesidade custarão à nação 45,5 bilhões de libras a mais por ano.³⁵

A maior preocupação dos profissionais de saúde em relação às intervenções a serem tomadas é o risco de o problema da obesidade ser combatido pela ação governamental primariamente com base em medicamentos, minimizando o papel e a responsabilidade individual em termos de atividade física e dieta.¹⁷

Hans Wolfgang Halbe. Livre-docente em Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Honoris Causa, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo, autarquia da Secretaria de Ensino Superior do Estado de São Paulo.

Donald Cerci da Cunha. Chefe de Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo, autarquia da Secretaria de Ensino Superior do Estado de São Paulo.

INFORMAÇÕES

Local onde foi produzido o manuscrito: Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina de Marília, São Paulo.

Endereço para correspondência: (Para contato sobre o manuscrito e publicação na revista)

Hans Wolfgang Halbe
Rua Bento de Andrade, 146
São Paulo (SP) — CEP 04503-000
Tel. (11) 3885-8394
E-mail: hwhalbe@ajato.com.br

Fontes de fomento: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

REFERÊNCIAS

1. Spiegelman BM, Enerbäck S. "The adipocyte: a multifunctional cell". *Cell Metab.* 2006;4(6):425-7.
2. Collins S, Cao W, Daniel KW, et al. Adrenoceptors, uncoupling proteins, and energy expenditure. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001;226(11):982-90.
3. Hansen JB, Kristiansen K. Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation. *Biochem J.* 2006;398(2):153-68.
4. Alvarez-Llamas G, Szalowska E, de Vries MP, et al. Characterization of the human visceral adipose tissue secretoma. *Mol Cell Proteomics.* 2007;6(4):589-600.
5. Lijnen HR. Angiogenesis and obesity. *Cardiovasc Res.* 2008;78(2):286-93.
6. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res.* 2007;48(6):1253-62.
7. Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, et al. Adipogenesis in obesity requires close interplay between differentiating adipocytes, stromal cells, and blood vessels. *Diabetes.* 2007;56(6):1517-26.
8. Kras KM, Hausman DB, Martin RJ. Tumor necrosis factor-alpha stimulates cell proliferation in adipose tissue-derived stromal-vascular cell culture: promotion of adipose tissue expansion by paracrine growth factors. *Obes Res.* 2000;8(2):186-93.
9. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3):1023-33.
10. Neels JG, Thines T, Loskutoff DJ. Angiogenesis in an in vivo model of adipose tissue development. *FASEB J.* 2004;18(9):983-5.
11. Bartness TJ, Song CK. Thematic review series: adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *J Lipid Res.* 2007;48(8):1655-72.
12. Cinti S. The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proc Nutr Soc.* 2001;60(3):319-28.
13. Casteilla L, Dani C. Adipose tissue-derived cells: from physiology to regenerative medicine. *Diabetes Metab.* 2006;32(5 Pt 1):393-401.
14. Fisler JS, Warden CH. Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:38.
15. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2006;86(2):435-64.
16. Astori G, Vignati F, Bardelli S, et al. "In vitro" and multicolor phenotypic characterization of cell subpopulations identified in fresh human adipose tissue stromal vascular fraction and in the derived mesenchymal stem cells. *J Transl Med.* 2007;5:55.
17. Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev.* 2007;8(Suppl 1):41-4.
18. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell.* 2007;131(2):242-56.
19. 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(5):2273-82.
20. Soria AC. Metabólica y cromatografía. Disponível em: http://www.secyta.org/interior/descargas/Articulos_boletin/2006/27_1/27-11.pdf. Acessado em 2008 [23 jun].
21. Ducharme NA, Bickel PE. Lipid droplets in lipogenesis and lipolysis. *Endocrinology.* 2008;149(3):942-9.
22. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004;84(1):277-359.
23. Mackay DL, Tesar PJ, Liang LN, Haynesworth SE. Characterizing medullary and human mesenchymal stem cell-derived adipocytes. *J Cell Physiol.* 2006;207(3):722-8.
24. Bathija A, Davis S, Trubowitz S. Bone marrow adipose tissue: response to acute starvation. *Am J Hematol.* 1979;6(3):191-8.
25. Maslowska M, Legakis H, Assadi F, Cianflone K. Targeting the signaling pathway of acylation stimulating protein. *J Lipid Res.* 2006;47(3):643-52.
26. Brasaemle DL. Thematic review series: adipocyte biology. The perilipin family of structural lipid droplet proteins: stabilization of lipid droplets and control of lipolysis. *J Lipid Res.* 2007;48(12):2547-59.
27. Lake AC, Sun Y, Li JL, et al. Expression, regulation, and triglyceride hydrolase activity of Adiponutrin family members. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2477-87.
28. Fredriksson JM, Lindquist JM, Bronnikov GE, Nedergaard J. Norepinephrine induces vascular endothelial growth factor gene expression in brown adipocytes through a beta-adrenoreceptor/cAMP/protein kinase A pathway involving Src but independently of Erk1/2. *J Biol Chem.* 2000;275(18):13802-11.
29. Online Medical Dictionary. Disponível em: <http://cancerweb.ncl.ac.uk/omd/>. Acessado em 2008 [23 jun].
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Department of Health and Human Services. Overweight and obesity. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/index.htm>. Acessado em 2008 [23 jun].
31. National Heart Lung and Blood Institute. Guidelines on overweight and obesity: electronic textbook. Disponível em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/e_txtbk/txgd/4142.htm. Acessado em 2008 [23 jun].
32. Fex M, Lucas S, Winzell MS, Ahrén B, Holm C, Mulder H. β -cell lipases and insulin secretion. *Diabetes.* 2006;55(Suppl 2):S24-S31.
33. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K, et al. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes.* 2007;56(4):901-11.
34. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. IBGE divulga pesquisa sobre obesidade no Brasil. Disponível em: http://www.endocrino.org.br/noticia_g_exibe.php?id=25. Acessado em 2008 [23 jun].
35. Butland B, Jebb S, Kopelman P, et al. Foresight. Tackling obesity: future choices — Project report. Disponível em: http://www.foresight.gov.uk/Obesity/Obesity_final/17.pdf. Acessado em 2008 [23 jun].

Data de entrada: 25/4/2008

Data da última modificação: 6/10/2008

Data de aceitação: 20/10/2008

RESUMO DIDÁTICO

- A obesidade é um distúrbio epidêmico e suas bases fisiopatológicas interessam a todas as especialidades.
- O conjunto de depósitos adiposos é uma unidade funcional, o órgão adiposo; de acordo com as características e a localização dos adipócitos, há três tipos principais de tecidos adiposos: branco, marrom e da medula óssea.
- A energia em excesso é processada e armazenada no adipossomo sob a forma de triacilglicerídeos e liberada como ácidos graxos livres e glicerol.
- O calor e o adenosina-trifosfato são as duas principais moedas correntes da economia energética.
- O órgão adiposo tem cinco funções: armazenamento de energia, sustentação mecânica, modelagem corporal, isolante térmico, mecânico e elétrico, e secreção de citocinas conhecidas como adipocinas.
- Considerando um universo de 95,5 milhões de indivíduos acima de 19 anos de idade, no Brasil há 38,8 milhões (40,6%) com excesso de peso, dos quais 10,5 milhões são obesos.