



## 6º Congresso de Pesquisa

### **CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL METABÓLICO, HORMONAL E IMUNOLÓGICO DE PACIENTES OBESOS**

#### **Autor(es)**

---

CLAUDIA REGINA CAVAGLIERI

#### **Co-Autor(es)**

---

ADRIANNE CHRISTINE PALANCH  
MARCELO DE CASTRO CÉSAR  
MARIA RITA MARQUES DE OLIVEIRA  
ROZANGELA VERLENGIA  
ANELENA BUENO FROLLINI  
MARCOS REGINI DA SILVEIRA  
GABRIEL TOREZAN  
RODRIGO DIAS  
CAROLINA LEANDRO DE SOUZA

#### **Apoio Financeiro**

---

FAP/UNIMEP

#### **1. Introdução**

---

A incidência da obesidade vem se tornando cada vez mais expressiva em todas as partes do mundo. Dados da Organização Panamericana de Saúde, apontam que o problema atinge indistintamente as mais variadas faixas etárias, de ambos os sexos, sendo que no Brasil, os índices de obesidade não divergem do quadro mundial (WHO - OMS, 1997). O número e a gravidade das complicações associadas à doença progredem linearmente com o aumento do índice de massa corporal ( $IMC = \text{peso}/\text{altura}^2$ ) e altos valores de circunferência da cintura, comprometendo a qualidade e a expectativa de vida do indivíduo (BOUCHARD, 2003).

As comorbidades da obesidade são graves tanto em relação aos fatores fisiológicos como psico-sociais. Elas incluem anormalidades endócrino-metabólicas (diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensão arterial, câncer e outros), problemas mecânicos (osteoartrite, insuficiência respiratória, apnéia do sono, entre outros),

e manifestações psicológicas (depressão e baixa auto-estima), além do considerável risco relacionado a doenças cardiovasculares (SCHEEN et al., 1999; POIRIER et al., 2006; OLSON et al., 2007).

Dados científicos confirmam que a etiologia da obesidade é causada pela influência da hereditariedade, das anormalidades metabólicas, dos agentes farmacológicos, de fatores sociais, culturais e étnicos, de hábitos alimentares inadequados, do sedentarismo (AACE, 1998), e mais recentemente, associa-se a obesidade com alterações imunológicas (XU et al., 2003; WANG, GOALSTONE, DRAZNIN, 2004; O'ROURKE et al., 2006; TILG, MOSCHEN, 2006).

A obesidade leva ao acúmulo de tecido adiposo, e foi comprovado que tanto em animais quanto em humanos, esta condição altera as respostas imunológicas específicas e não específicas. Resultados epidemiológicos demonstram que há maior variedade e tipos específicos de doenças infecciosas em indivíduos obesos em comparação com indivíduos magros. (MARTI, MARCOS, MARTINEZ, 2001).

O tecido adiposo branco apresenta, além dos adipócitos, uma proporção (10%) razoável de células imunitárias, sendo o macrófago o principal tipo celular. Além disto, observa-se que os macrófagos do tecido adiposo de indivíduos obesos apresentam aumento de volume (células gigantes), aumento da produção de citocinas, principalmente, TNF-a e IL-6, e de adipocinas, sugerindo que estas células encontram-se mais ativas nesta condição (WEISBERG et al, 2003).

## **2. Objetivos**

---

Caracterizar as funções metabólicas (taxa metabólica de repouso), imunológicas (leucograma e citocinas) e adipocinas de mulheres com IMC superior a 25Kg/m<sup>2</sup>.

## **3. Desenvolvimento**

---

Participaram do estudo 112 mulheres sedentárias, com idade entre 18 e 45 anos. Foram excluídas do estudo aquelas que apresentavam diabetes, disfunção da tireóide, gestantes, as que utilizam algum tipo de medicamento para controle de peso e praticantes de atividade física regular.

Por meio da realização de uma palestra, todas as participantes foram informadas sobre a proposta do estudo e os demais procedimentos a que seriam submetidas, deixando, assim, livre a participação ou não no estudo.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – UNIMEP e foi aprovado sob o protocolo nº 81/05, estando de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado dividindo-se a massa corporal (em quilogramas) pela estatura (em metros) ao quadrado. Depois de calculado o IMC as participantes foram divididas em cinco grupos: normal (IMC entre 18,5 e 24,9); sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9); obesidade I (IMC entre 30 e 34,9);

obesidade II (IMC entre 35 e 39,9) e obesidade III (IMC  $\geq$  40).

A medida da Taxa Metabólica de Repouso (TMR minuto em kcal/min) foi obtida pela equação descrita por WEIR (1949): Total de kcal =  $3,9 \times VO_2 + 1,1 \times VCO_2$ .

A contagem de leucócitos foi feita diluindo-se o sangue 1:20, contados 4 na Câmara de Neubauer. A contagem diferencial de leucócitos foi feita através de esfregaço sanguíneo com corante de Giensa. A dosagem das interleucinas e adipocinas foi realizada no plasma, determinada pelo método ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), seguindo as especificações correspondentes ao Kit (R&D System) .

Os dados coletados foram analisados estatisticamente através do programa SPSS, versão 13.0, para Windows®. Os resultados foram apresentados em média e desvio padrão. Para comparação das variáveis entre os diferentes grupos foi realizada análise de variância de uma via (ANOVA), seguindo pelo teste Post Hoc, de Bonferroni. Para essas análises foi utilizado o nível de significância de  $p < 0,05$ .

Foi utilizado também o teste de correlação de Pearson, para a análise de correlação entre IMC e as adipocinas estudadas, utilizando o índice de significância menor que 0,01.

#### 4. Resultados

---

Os valores da taxa metabólica de repouso das voluntárias não apresentaram diferenças significantes entre os grupos e não houve diferenças significantes entre os valores medidos e preditos pela equação de Harris-Benedict (Figura 1). De acordo com Feurer et al. (1983), a taxa metabólica predita pela equação de Harris-Benedict encontra valores maiores que os medidos em obesos mórbidos, pois não reflete a taxa metabólica de repouso real destes pacientes por utilizar índices que não levam em consideração tecidos que não são metabolicamente ativos, como o excesso de gordura corporal desses pacientes. Entretanto, MULLER et al. (2001), em um estudo com pacientes com obesidade grau II e III, concluíram que a equação de Harris-Benedict prediz a taxa metabólica basal com precisão aceitável para o uso clínico.

Os resultados do presente estudo não apresentando diferenças significantes entre os valores da TMR medida e predita devem ser interpretados com cautela, pois houve uma grande variação individual em cada grupo (obesas grau I de 75,1 a 125,8%, obesas grau II 69,1 a 149,8% e obesas grau III 60,5 a 128,3%), estas diferenças individuais também parecem explicar não haver diferença na TMR medida entre os grupos. A variação individual nas mulheres obesas do presente corrobora os achados de Cesar et al. (2003).

Com relação ao perfil imunológico, não observamos alterações significantes na leucometria e leucograma diferencial, com exceção dos valores encontrados de eosinófilos, que aumentaram significativamente nas obesas do tipo II e III (tabela 2). Vale destacar que observamos também uma grande variação individual entre os grupos, principalmente com relação ao número total de leucócitos e neutrófilos, que apresentaram uma tendência de aumento na mulheres com maior IMC, o que pode estar associado com o estado inflamatório, já observado em indivíduos obesos (O'ROURKE et al., 2006).

Não observamos alterações significantes nas concentrações plasmáticas de IL-2, IL-4, IL-6, IL-15 e TNF- $\alpha$

(tabela 3), com exceção da IL-15 que apresentou redução significativa no grupo sobrepeso. De maneira geral, observamos uma tendência de aumento da concentração plasmática de IL-6 nos grupos com maior IMC. De acordo com You et al. (2005) o estado pró-inflamatório do indivíduo obeso indica elevado nível circulante

Com relação as adipocinas (Tabela 3), observou-se correlação direta entre IMC e aumento da concentração plasmática de Leptina e Resistina, e nenhuma alteração significantes na Adiponectina. De acordo com vários pesquisadores, quanto maior quantidade de gordura, maior a concentração de leptina produzida e liberada na circulação sanguínea (COCK et al., 2003; GREENBERG; OBIN, 2006; FONSECA-ALANIZ et al. , 2006). A resistina, é expressa tanto pelos adipócitos do tecido adiposo branco quanto por monócitos. Seus níveis circulantes, segundo Hermsdorff e Monteiro (2004), aumentam na obesidade, e estão ligadas à resistência à insulina associada a obesidade. A resistina é um importante elo entre a obesidade abdominal e diabetes tipo 2. Essa relação acontece pelo aumento da expressão dessa adipocina, que é 2 a 3 vezes maior no tecido visceral, seguido dos subcutâneo abdominal e subcutâneo glúteo-femoral. Ainda assim, a resistina é um potente regulador da adipogênese e sua expressão é 3 vezes maior nos pré-adipócitos comparada aos adipócitos (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004; FONSECA-ALANIZ et al. 2006). Várias pesquisas científicas tem associado as adipocinas como fatores ativamente envolvidos na resposta imunológica. A leptina e resistina promovem o aumento da resposta inflamatória (FANTUZZI, 2005; FONSECA-ALANIZ et al. 2006).

da IL-6 e TNF- $\pm$ , e podem estar também relacionados com os fatores de risco que a obesidade proporciona.

## 5. Considerações Finais

---

Podemos concluir que o Índice de Massa Corporal, em mulheres sedentárias, influencia na taxa metabólica de repouso, promovendo aumento do metabolismo (hipermetabólicas); na concentração plasmática de citocinas pró-inflamatórias, e de adipocinas de leptina e resistina. A correlação positiva encontrada entre IL-6, adipocinas e IMC, nos permite concluir que quanto maior o IMC, maior a possibilidade de aumento da resposta inflamatória.

Entretanto, deve-se destacar que a obesidade é uma doença multifatorial e outros fatores podem estar envolvidos, como endócrinos e imunológicos, que provavelmente estejam influenciando nestas variações individuais do metabolismo e resposta imunológica das mulheres obesas.

## Referências Bibliográficas

---

AACE - AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. Position statment on the prevention, diagnosis and treatment of obesity, v. 4, n. 5, 1998.

APFELBAUM, M.; BOSTSARRON, J.; LACATIS, D. Effect of caloric restrition and excessive caloric intake on energy expendure. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 24, p.1405-1409, 1971.

BOUCHARD, C. **Atividade física e obesidade**. 1ed. Barueri: Manole, 2003.

CESAR, M.C.; OLIVEIRA Jr., A.V. et a BARROS, T.L. et al. Avaliação da taxa metabólica basal de mulheres

com obesidade mórbida residentes no interior do Estado de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Atividade & Saúde**, v.8, n.1, p.38-44, 2003.

COCK, T.A.; AUWERX, J. Leptin: cutting the fat of the bone. **Lancet**, v. 362, p. 1572-1574, 2003.

DANDONA, P.; ALJADA, A.; CHAUDHURI, A.; MOHANTY, P.; GARG, R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation**, 111:1448-1454, 2005.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, p. 911-919, 2005.

FEURER, I.D. et al. Resting energy expenditure in morbid obesity. **Ann. Surg.**, v.197, n.1, p.17-21, 1983.

FONSECA-ALANIZ, m. h.; TAKADA, j.; aLONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 50, n. 2, abril, 2006.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and Metabolism. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. p. 461S–5S. 2006.

Hermisdorff, H.H.M.; Josefina Monteiro, J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 48, n. 6 , p. 803-811, dezembro, 2004.

MULLER, B. et al. Calculating the basal metabolic rate and severe and morbid obesity. **Schweiz Rundsch Med. Prax.**, v.90, n.45, p.1955-1963, 2001.

OLSON, T.P.; DENGEL, D.R.; LEON, A.S.; SCHMITZ, K.H. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. **Int J Obes**, 31(6):996-1003, 2007.

O'ROURKE, R.W.; KAY, T.; LYLE, E.A.; TRAXLER, S.A.; DEVENY, C.W.; JOBE, B.A.; ROBERTS Jr, C.T.; MARKS, D.; ROSENBAUM, J.T. Alterations in peripheral blood lymphocyte cytokine expression in obesity. **Clin Exp Immunol**, 146:39-46, 2006.

POIRIER, P.; GILES, T.D.; BRAY, G.A.; HONG, Y.; STERN, J.S.; PI-SUNYER, X.; ECKEL, R.H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. **Circulation**, 113:898-918, 2006.

SCHEEN, A. J.; LUYCKX, F. H.; DESAIVE, C.; LEFEBVRE, P.J. Severe / extreme obesity: a medical disease requiring a surgical treatment?. **Acta Clinica Belgica**, 54(3):154-161, 1999.

TILG, H.; MOSCHEN, A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Rev**, 6:772-783, 2006.

WANG, C.C.; GOALSTONE, M.L.; DRAZNIN, B. Molecular mechanisms of insulin resistance that impact cardiovascular biology. **Diabetes**. 53:2735-40, 2004.

WEISBERG, S.P.; McCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L; FERRANTE, A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **J Clin Invest**, 112:1796-808, 2003.

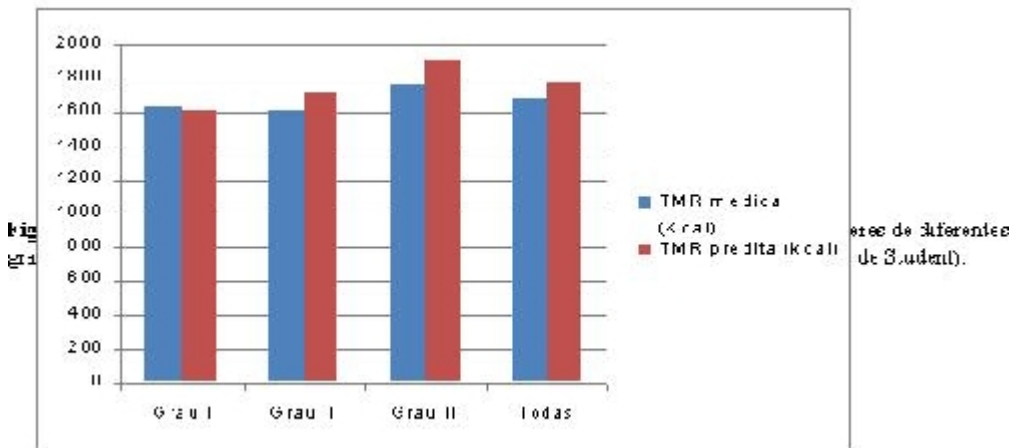
WHO "Obesity – prevention and management of the global epidemic". The WHO consultation on obesity, Geneve. 3-5 june, 1997.

Xu, H.;

Barnes, G.T.; Yang, Q.; Tan, G.; Yang, D.; Chou, C.J.; Sole, J.; Nichols, A.; Ross, J.S.; Tartaglia, L.A.; Chen, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. **J Clin Invest**, 112(12):1821-30, 2003.

YOU, T.; YANG, R.; LYLES, M.F.; GONG, S.; NICKLAS, B.J. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 288:741-747, 2005.

## Anexos



**TABELA 2. Hematócrito, Leucometria e Leucograma diferencial de mulheres eutróficas, com sobrepeso, obesidade I, II e III.**

	Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade I	Obesidade II	Obesidade III
Hematócrito (%)	36,5 ± 5,7	37,6 ± 3,85	40,3 ± 2,5	37,0 ± 1,7	36,0 ± 2,4
Leucometria (mm <sup>3</sup> )	11896 ± 1533	19200 ± 1941	14866 ± 1880	13800 ± 1671	15569 ± 1793
Linfócitos (cél/mm <sup>3</sup> )	4213 ± 559	3220 ± 1144	5767 ± 1206	4612 ± 917	4949 ± 487
Monócitos (cél/mm <sup>3</sup> )	980 ± 123	1152 ± 94	1407 ± 213	1277 ± 161	1065 ± 122
Neutrófilos totais (cél/mm <sup>3</sup> )	6554 ± 1038	9304 ± 1359	7586 ± 839	7384 ± 541	9274 ± 1738
Eosífilos (cél/mm <sup>3</sup> )	9,3 ± 9,3	47,3 ± 22,0	11,3 ± 11,8	39,6 ± 18,5	10,8 ± 10,8
Hesitófilos (cél/mm <sup>3</sup> )	108,5 ± 41,9	209,5 ± 57,7	93,3 ± 22,8	285,6 ± 72,5 <sup>a</sup>	281,3 ± 72,8 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo com obesidade grau I, sendo os valores expressos pela média ± erro padrão da média (p<0,05).

**TABELA 3. CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE CITOCINAS DE MULHERES EUTRÓFICAS, COM SOBREPESO, OBESIDADE I, II E III**

	Eutrófico	Sobrepeso	Obesidade I	Obesidade II	Obesidade III
IL-2 (pg/ml)	132,49 ± 44,68	233,31 ± 83,69	163,16 ± 69,45	340,79 ± 539,03	602,29 ± 523,21
IL-4 (pg/ml)	72 ± 9,55	75,35 ± 18,47	71,32 ± 23,18	42,18 ± 13,27	21,50 ± 4,70
IL-6 (pg/ml)	14,75 ± 8,60	15,27 ± 7,68	15 ± 9,11	20,61 ± 10,26	18,64 ± 12,05
IL-15 (pg/ml)	15,62 ± 7,23	0,11 ± 0,11 <sup>a</sup>	8,68 ± 5,30	4,60 ± 2,99	31,54 ± 31,54
TNF-α (pg/ml)	153,18 ± 52,52	139,20 ± 68,55	132,50 ± 67,21	116,49 ± 19,17	85,05 ± 38,33
Leptina (pg/ml)	19420 ± 1792	27895 ± 1562 <sup>a</sup>	41248 ± 5232 <sup>a</sup>	48123 ± 3092 <sup>a</sup>	64574 ± 4734 <sup>a</sup> <sup>@</sup>
Adiponectina (pg/ml)	1485060 ± 242573	1031120 ± 165314	1122340 ± 165572	1323700 ± 155518	1426020 ± 210791
Resistina (pg/ml)	13094 ± 938	15899 ± 3503	17246 ± 2413	22539 ± 2041 <sup>a</sup>	25309 ± 3379 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo eutrófico; <sup>a</sup>diferença estatisticamente significativa quando comparado com o grupo que tem sobrepeso; <sup>a</sup>diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo com obesidade grau I; <sup>@</sup>diferença estatisticamente significativa em comparação com o grupo que tem obesidade grau I, sendo os valores expressos pela média ± erro padrão da média (p<0,05).