

CORRELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE INTERLEUCINA-6 (IL-6) E BIOMARCADORES DE RESISTÊNCIA INSULÍNICA EM ADULTOS JOVENS OBESOS

CORRELATION BETWEEN SERUM INTERLEUKIN-6 (IL-6) AND INSULIN RESISTANCE BIOMARKERS IN OBESE YOUNG ADULTS

Luana Oliboni¹, Jeferson Noslen Casarin¹, Eduardo Ottobelli Chielle¹

RESUMO

Clin Biomed Res. 2016;36(3):148-155

¹ Laboratório de Bioquímica Clínica, Departamento de Ciências da Vida, Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC), São Miguel do Oeste, SC, Brasil.

Autor correspondente:

Eduardo Ottobelli Chielle
eduardochielle@yahoo.com.br
Universidade do Oeste de Santa Catarina
Rua Oiapoc, 211.
89900-000, São Miguel do Oeste, SC, Brasil.

Introdução: O tecido adiposo é um importante órgão endócrino secretor de adipocinas como a interleucina-6 (IL-6), que estimula a produção de proteínas de fase aguda no fígado, conduzindo a um estado inflamatório subclínico associado ao surgimento de comorbidades presentes na obesidade, como a resistência à insulina (RI). O objetivo deste estudo foi avaliar a concentração de IL-6 em jovens obesos, com sobrepeso e de peso normal, correlacionando as concentrações dessa citocina com biomarcadores de RI.

Métodos: Foi conduzido um estudo transversal que envolveu 149 indivíduos: 54 saudáveis (32 mulheres e 22 homens), 27 com sobrepeso (17 mulheres e 10 homens) e 68 obesos (41 mulheres e 27 homens). As medidas antropométricas e as concentrações de IL-6, insulina, hemoglobina glicada e glicose foram determinadas, assim como os cálculos do Modelo de Avaliação da Homeostase (HOMA) e da sensibilidade insulínica (SI).

Resultados: Pacientes obesos mostraram níveis de IL-6, glicose, insulina e HOMA significativamente superiores e redução da SI quando comparados com pacientes de peso normal. Correlações positivas foram observadas entre IL-6, glicose, insulina e HOMA.

Conclusão: Este estudo sugere que a IL-6 pode ter um papel-chave no desenvolvimento da RI em obesos e que o aumento de sua produção pode contribuir para a inflamação do tecido adiposo e interferir significativamente na atividade da insulina. Embora mais estudos clínicos sejam necessários para elucidar os reais mecanismos de interferência da IL-6 sobre a SI, sugere-se que essa citocina poderá ser, no futuro, uma determinação importante para avaliar e monitorar a RI em obesos jovens.

Palavras-chave: Citocina; obesidade; diabetes; insulina

ABSTRACT

Introduction: Adipose tissue is a major endocrine organ responsible for secretion of adipokines, such as interleukin-6 (IL-6), which stimulates the production of acute phase proteins in the liver, leading to a proinflammatory condition associated with the development of comorbidities in obesity, such as insulin resistance (IR). The aim of this study was to evaluate the IL-6 concentration in obese, overweight, and normal-weight young adults, correlating the concentrations of this cytokine with IR biomarkers.

Methods: A cross-sectional study was conducted involving 149 subjects: 54 healthy subjects (32 women and 22 men), 27 overweight subjects (17 women and 10 men) and 68 obese subjects (41 women and 27 men). The anthropometric measures and IL-6, insulin, glucose, and glycated hemoglobin concentrations were determined, as well as HOMA and insulin sensitivity levels.

Results: Obese patients showed significantly higher IL-6 levels of glucose, insulin, and HOMA and lower SI compared with normal-weight patients. Positive correlations were observed between IL-6, glucose, insulin, and HOMA.

Conclusions: The present study suggests that IL-6 may have a key role in the development of IR in obese patients, and increasing its production can contribute to inflammation in adipose tissue and significantly interfere with insulin activity. Although further clinical studies are needed to elucidate the actual IL-6 interference mechanisms on SI, we believe that this cytokine may be an important factor to evaluate and monitor IR in obese young adults in the future.

Keywords: Cytokine; obesity; diabetes; insulin

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, que produz efeitos deletérios à saúde. Há um consenso na literatura de que sua etiologia é multifatorial, envolvendo aspectos biológicos, históricos, ecológicos, políticos, socioeconômicos, psicossociais e culturais¹. A obesidade se tornou um problema epidêmico em todo o mundo. No Brasil, o crescimento do excesso de peso e da obesidade é alarmante, sendo que, atualmente, 52% da população brasileira se encontra acima do peso recomendado².

A obesidade está fortemente associada à resistência à insulina (RI), pois o acúmulo de gordura corporal ocasiona um aumento na produção de substâncias inflamatórias. Isso ocorre porque o tecido adiposo é um tecido metabolicamente ativo que secreta substâncias com ação local ou sistêmica, as quais exercem uma contribuição significativa para o desenvolvimento de distúrbios metabólicos³. A RI é frequentemente associada à hiperinsulinemia, que em obesos parece ser causada por hipersecreção hormonal primária e compensatória à resistência tecidual à insulina⁴. A RI é caracterizada por uma diminuição na capacidade de a insulina estimular a entrada e utilização celular da glicose, particularmente pelos músculos e pelo tecido adiposo. Além disso, tem repercussões sobre o metabolismo lipídico e proteico e sobre a função endotelial vascular e expressão genética⁵.

O tecido adiposo é uma importante fonte de IL-6 para a circulação sistêmica. Existe uma correlação direta entre a produção de IL-6 e a massa adiposa, e há evidências de que o tecido adiposo visceral seja o maior responsável por essa produção⁶. Por outro lado, uma redução da massa adiposa através do emagrecimento é acompanhada de uma redução das concentrações circulantes de IL-6⁷. O conteúdo plasmático de IL-6 apresenta-se positivamente correlacionado ao aumento da massa corporal, ou seja, quanto maior o acúmulo de gordura corporal, maior a expressão de IL-6 pelo tecido adiposo⁸. A secreção dessa citocina pelos adipócitos é estimulada pela

administração de insulina e de catecolaminas, via receptores beta-adrenérgicos⁹. O impacto metabólico produzido pelo aumento da expressão de IL-6 pelos adipócitos pode ser de crucial importância na patogênese da obesidade¹⁰. Além disso, foi sugerido que a IL-6 pode constituir fator de interligação entre a aterosclerose e o processo inflamatório, dadas a demonstração de associação negativa entre IL-6 e *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) e a forte associação positiva entre essa citocina e mediadores inflamatórios¹¹.

Essa citocina é uma proteína de baixo peso molecular que age de forma local e sistêmica, gerando uma variedade de respostas fisiológicas também relacionadas às funções endócrinas e metabólicas¹². Diversos tipos celulares, além de macrófagos e linfócitos, são responsáveis pela secreção de IL-6, como as células endoteliais, beta pancreáticas, hepatócitos, musculares esqueléticas e lisas, astrócitos e adipócitos¹³. A IL-6 é pleiotrófica e possui importantes funções na regulação de resposta imune, inflamação e hematopoiese¹⁴.

Uma das funções mais conhecidas e estudadas da IL-6 é estimular a produção da proteína C-reativa (PCR) pelos hepatócitos. Essa proteína é a principal mediadora da resposta inflamatória de fase aguda e possui funções imunorreguladoras, como o recrutamento e a ativação do sistema complemento, o aumento da reatividade leucocitária e o estímulo à liberação de citocinas, como a IL-1, a IL-18, a própria IL-6 e o TNF- α ¹⁵. Paralelamente à função de defesa, a PCR possui também diversas ações que estão implicadas na patogênese de doenças cardiovasculares, síndrome metabólica, intolerância à glicose e diabetes melito 2 (DM2)¹⁶. Por outro lado, níveis elevados de IL-6 podem igualmente reduzir a sensibilidade insulínica (SI) por inibição do transportador de glicose 4 (GLUT-4)¹⁷. Foi recentemente proposto que a IL-6 desempenha um papel central na inter-relação entre a obesidade, a inflamação e a doença coronária. Assim, além de agravar o risco

cardiovascular, níveis cronicamente aumentados de IL-6 podem contribuir para a manutenção do estado de insulino-resistência¹⁵. A correlação direta entre as concentrações circulantes de IL-6 e a RI sugere que a IL-6 pode ser um importante regulador local da ação da insulina ou ainda, como um hormônio circulante, levar a um aumento da RI no tecido muscular¹⁸⁻²⁰.

O conjunto desses achados sugere que a IL-6 pode agir de formas distintas, dependendo da sua concentração orgânica, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central, influenciando o peso corporal, a homeostase energética e a SI¹⁴. Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a concentração sérica de IL-6 em pacientes adultos jovens obesos, com sobrepeso e de peso normal, correlacionando as concentrações da citocina com biomarcadores de RI.

MÉTODOS

População do Estudo

Neste estudo transversal, os participantes foram recrutados de unidades básicas de saúde no período de março a agosto de 2015, para o laboratório de Bioquímica Clínica da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC) em São Miguel do Oeste (SC). O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNOESC (nº 219.091), e todos os participantes forneceram consentimento por escrito. Inicialmente, foram recrutados 183 voluntários, que foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo National Institute for Health and Clinical Excellence²¹, levando em consideração índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA) e porcentagem de gordura corporal. Foram obedecidos os seguintes critérios de inclusão: voluntários de peso normal (IMC 18,5-24,9 kg/m²), com sobrepeso (IMC 25-29,9 kg/m²) e obesos (IMC \geq 30 kg/m²), obesidade central (definida como CA \geq 102 cm para homens e \geq 88 cm para mulheres) e percentual de gordura (\geq 20% para homens e \geq 33% para mulheres). Foram excluídos os voluntários que apresentaram glicemia de jejum e/ou hemoglobina glicada (HbA_{1c}) fora dos valores de referência. A história pregressa dos pacientes foi verificada por meio de um questionário padrão, que possibilitou a seleção de voluntários sem doenças prévias, como DM2, hipertensão, doenças coronárias, neoplasias e outras doenças ou disfunções que poderiam influenciar a distribuição do genótipo obeso e os biomarcadores. A partir dos critérios mencionados, foram excluídos 34 pacientes, e a amostra foi composta por 149 indivíduos pareados por sexo, idade (18 a 30 anos) e IMC, sendo 54 indivíduos com

peso normal (32 mulheres e 22 homens), 27 com sobrepeso (17 mulheres e 10 homens) e 68 obesos (41 mulheres e 27 homens). Os participantes não eram fumantes e não estavam tomando qualquer medicação.

Análise Antropométrica

Todas as medições foram realizadas no Laboratório de Antropometria da UNOESC. A altura (cm) foi medida com precisão de 0,1 cm através de um estadiômetro de parede (Charder, modelo HM-210D® - SP - Brasil). O peso (kg) foi medido com precisão de 0,1 kg através de uma balança eletrônica calibrada (Toledo, modelo 2124® São Bernardo do Campo - Brasil). O IMC foi calculado como peso/(altura)² (kg/m²). A circunferência abdominal (CA) e a circunferência do pescoço (CP) (cm) foram medidas com uma fita flexível com precisão de 0,1 cm. Para a CA, a fita foi aplicada acima da crista ilíaca com o abdômen relaxado, os braços ao lado do corpo e os pés juntos. Para a CP, o participante permaneceu na mesma posição, e a fita foi colocada sobre a metade da garganta sobre o osso hioide. Durante as medições antropométricas, todos os participantes estavam descalços e vestidos com roupas leves. O percentual de gordura e peso de gordura foram determinados por bioimpedância (Biodynamics, modelo 450® - SP - Brasil). A análise antropométrica foi realizada de acordo com métodos estabelecidos na literatura²².

Testes Laboratoriais

As amostras de sangue foram coletadas após um jejum de 12 horas, sendo utilizado sangue total com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e soro. A insulina foi determinada por eletroquimioluminescência em analisador Elecsys 2010® (Roche Diagnostics - Forrenstrasse - Suíça). O índice de RI foi calculado pelo Modelo de Avaliação da Homeostase para Resistência à Insulina (HOMA-IR) – insulina em jejum (mIU/L) x glicemia de jejum (mg/dL)/22,5, como descrito por Matthews et al.²³. A avaliação da SI foi realizada pelo índice de QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), conforme recomenda Katz et al.²⁴. A HbA_{1c} foi mensurada por cromatografia líquida de alta eficiência em equipamento Tosoh 2.2 Plus A1C® (Tosoh Corporation, Tóquio, Japão) e expressa em percentual, método certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program e padronizado pela International Federation of Clinical Chemistry. A glicose foi determinada enzimaticamente em equipamento BIO2000® (Bioplus - Barueri - Brasil), com utilização de um kit de ensaio comercial (Glicose Liquiform® - Labtest Diagnostics, Brasil). Os níveis séricos de IL-6 foram determinados por ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay)

em equipamento semiautomatizado MCL-2100C® (Mecan Guangzhou - China), com utilização do kit Human IL-6 Protein (Minneapolis R&D Systems®, EUA). Os limites de detecção dos ensaios foram os seguintes: 0,09 pg/mL, sensibilidade de 2 pg/mL e intervalo da curva de 23,3 a 2.560 pg/mL.

Análise Estatística

Os dados foram analisados utilizando o *software* Statistica 6.0® (StatSoft, Tulsa, EUA). Os dados são expressos como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para examinar a distribuição de variáveis. Comparações de dados de base entre os grupos foram realizadas através da análise de variância *one-way* (ANOVA *one-way*), seguida pelo teste de Tukey (variáveis paramétricas) ou teste de Kruskal-Wallis e, por fim, pelo teste de comparação múltipla de Dunn (variáveis não paramétricas). Os coeficientes de correlação de Spearman foram calculados para descrever as associações entre as variáveis e o efeito de potenciais fatores de confusão, que foi testado em regressão linear múltipla. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

Características Gerais da População Estudada

As características basais e a idade dos participantes do estudo estão descritas na Tabela 1. Como esperado, peso, IMC, circunferência do quadril e da cintura, porcentagem de gordura corporal e peso de gordura corporal no grupo obeso apresentaram um aumento significativo ($p < 0,001$) na comparação com os grupos de peso normal e sobrepeso.

Análises Laboratoriais

As concentrações bioquímicas estão expressas nas Figura 1a-f. O grupo obeso apresentou um significativo aumento nas concentrações de insulina, glicose, HbA_{1c}, HOMA ($p < 0,0001$) e IL-6 ($p < 0,05$), quando comparado com o grupo de peso normal. O grupo obeso também mostrou uma diminuição significativa da SI ($p < 0,0001$) quando comparado com o grupo de peso normal. Além disso, o grupo obeso apresentou um aumento significativo ($p < 0,001$) nos níveis de insulina, HbA_{1c} e HOMA, e uma redução significativa ($p < 0,0001$) na SI quando comparado com o grupo com excesso de peso. Não foram observadas diferenças significativas entre homens e mulheres.

Correlações Entre os Parâmetros Analisados

Correlações positivas foram observadas entre IL-6 e IMC ($r = 0,365$; $p = 0,002$) (figura 2a); IL-6 e glicose ($r = 0,271$; $p = 0,02$) (figura 2b); IL-6 e insulina ($r = 0,249$; $p = 0,04$) (figura 2c); e IL-6 e HOMA ($r = 0,287$; $p = 0,01$) (figura 2d). Já uma correlação negativa foi observada entre IL-6 e SI ($r = -0,270$; $p = 0,02$) (figura 2e).

DISCUSSÃO

Este estudo permitiu comparar concentrações séricas de IL-6 com marcadores de RI em indivíduos jovens com peso normal, com sobrepeso e com obesidade. Cabe ressaltar que todos os pacientes, inclusive os obesos, eram pacientes saudáveis, sem doenças prévias ou instaladas. Concentrações elevadas de IL-6 no grupo obeso eram esperadas, uma vez que pacientes obesos apresentam inflamação crônica de baixo grau, e uma das principais fontes

Tabela 1: Características basais da população do estudo.

	Grupos		
	Peso normal	Excesso de peso	Obeso
N	54	27	68
Masculino/Feminino	22/32	10/17	27/41
Idade (anos)	21,0 (19,8-24,0)	24,0 (21,0-26,0)	25,0 (22,0-27,0)
Peso (Kg)	60,1 \pm 9,4	77,2 \pm 7,0*	97,7 \pm 16,0**
IMC (Kg/m ²)	20,9 (19,3-22,6)	28,1 (26,5-28,7)*	34,1 (32,4-37,5)**
CC (cm)	72,3 \pm 6,8	87,7 \pm 6,3*	104,2 \pm 13,7**
CQ (cm)	95,7 \pm 6,2	107,1 \pm 5,5*	117,8 \pm 8,9**
Gordura corporal (%)	25,3 (18,9-28,9)	33,3 (27,4-36,8)*	38,7 (34,8-41,6)**
Massa corporal gorda (Kg)	14,9 (12,7-17,9)	24,2 (21,0-28,3)*	36,1 (31,1-40,7)**

Os dados são expressos como média \pm SD ou mediana (interquartil). Os dados foram processados para análise de variância One-way, seguido pelo teste de Tukey ou Kruskal Wallis seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn. IMC: Índice de Massa Corporal; CC: circunferência da cintura; CQ: circunferência do quadril. * $p < 0,0001$ em comparação com o grupo de peso normal. ** $p < 0,0001$ comparado ao grupo com excesso de peso.

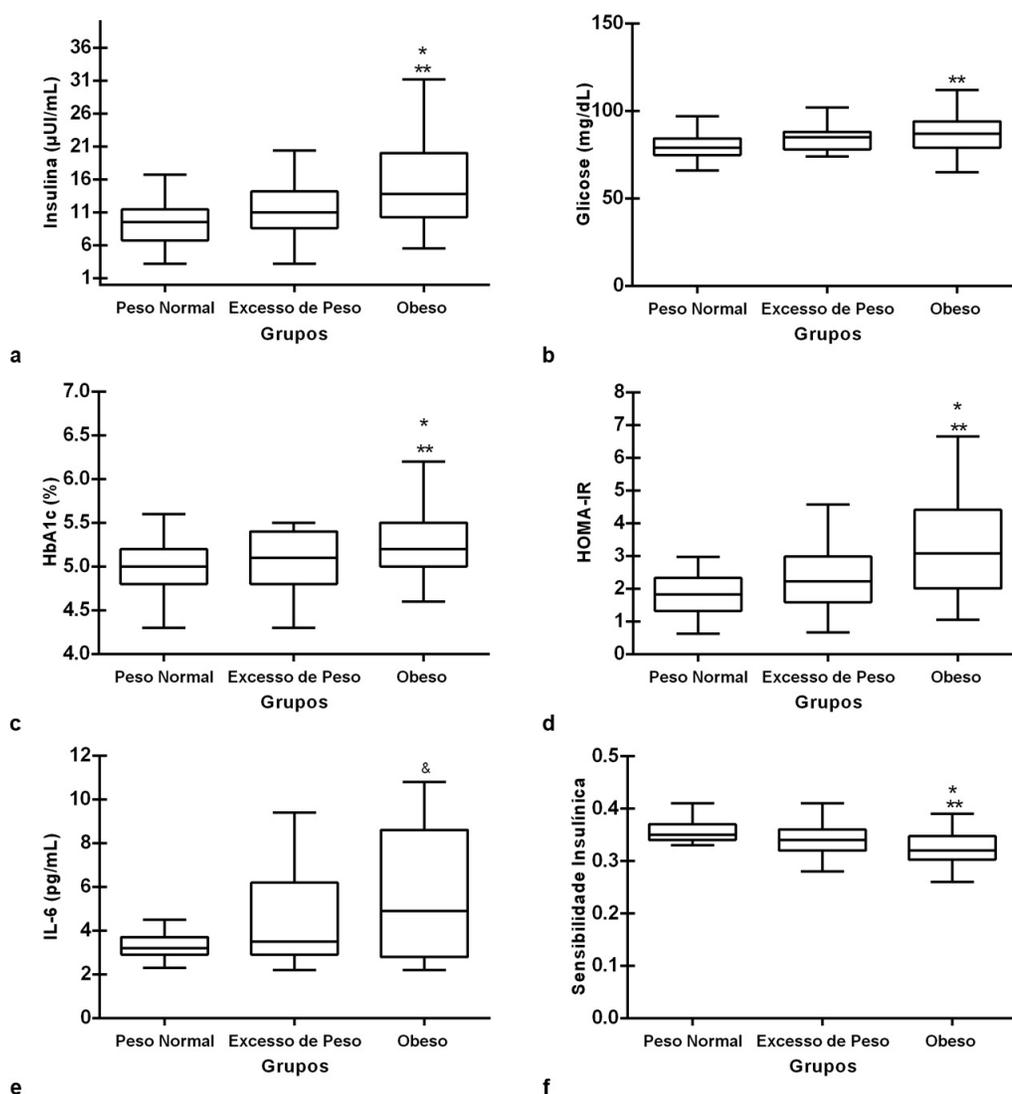


Figura 1: Características bioquímicas da população do estudo. (a) Insulina; (b) Glicose; (c) HbA_{1c}; (d) HOMA; (e) Sensibilidade Insulínica (SI); (f) IL-6. Os dados são expressos como média \pm SD ou mediana (interquartis). Os dados foram processados por análise de Variância (One-way ANOVA) seguido pelo teste de Tukey ou teste de Kruskal Wallis seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunn. * $p < 0,05$ em comparação com o grupo de peso normal. ** $p < 0,0001$ em comparação com o grupo de peso normal e com o grupo com sobrepeso.

de citocinas são os tecidos adiposos subcutâneo e visceral. Assim, o aumento do tecido adiposo está associado à superexpressão de adipocinas, como TNF-alfa, IL-6 e PAI-1, e uma subexpressão de adiponectina¹⁶.

A condição pró-inflamatória e inflamatória está intimamente associada ao desenvolvimento de RI, uma vez que se tem demonstrado que citocinas como a IL-6 podem interferir na atividade da insulina e influenciar a disfunção endotelial, em especial no estágio inicial do processo de aterosclerose, em indivíduos obesos e em pacientes com DM2⁹.

Este estudo explorou o impacto do sobrepeso e da obesidade nas concentrações séricas de IL-6

em voluntários jovens, evidenciando que a IL-6 se correlacionou à obesidade, apresentando uma associação positiva com o IMC e com a RI. A mesma correlação foi encontrada entre a IL-6 e os níveis plasmáticos de glicose e insulina e os valores de HOMA, e o oposto foi evidenciado com a SI, em que foi observada uma correlação significativamente negativa. Isso se justifica porque o aumento da concentração de IL-6 na obesidade está associado à expressão reduzida de substrato 1 do receptor da insulina (IRS-1) e do GLUT-4 nos tecidos muscular, adiposo e hepático. Essas alterações induzem a RI, além de estimular a produção de PCR^{3,25}. A IL-6 tem efeito direto na sinalização da insulina em adipócitos

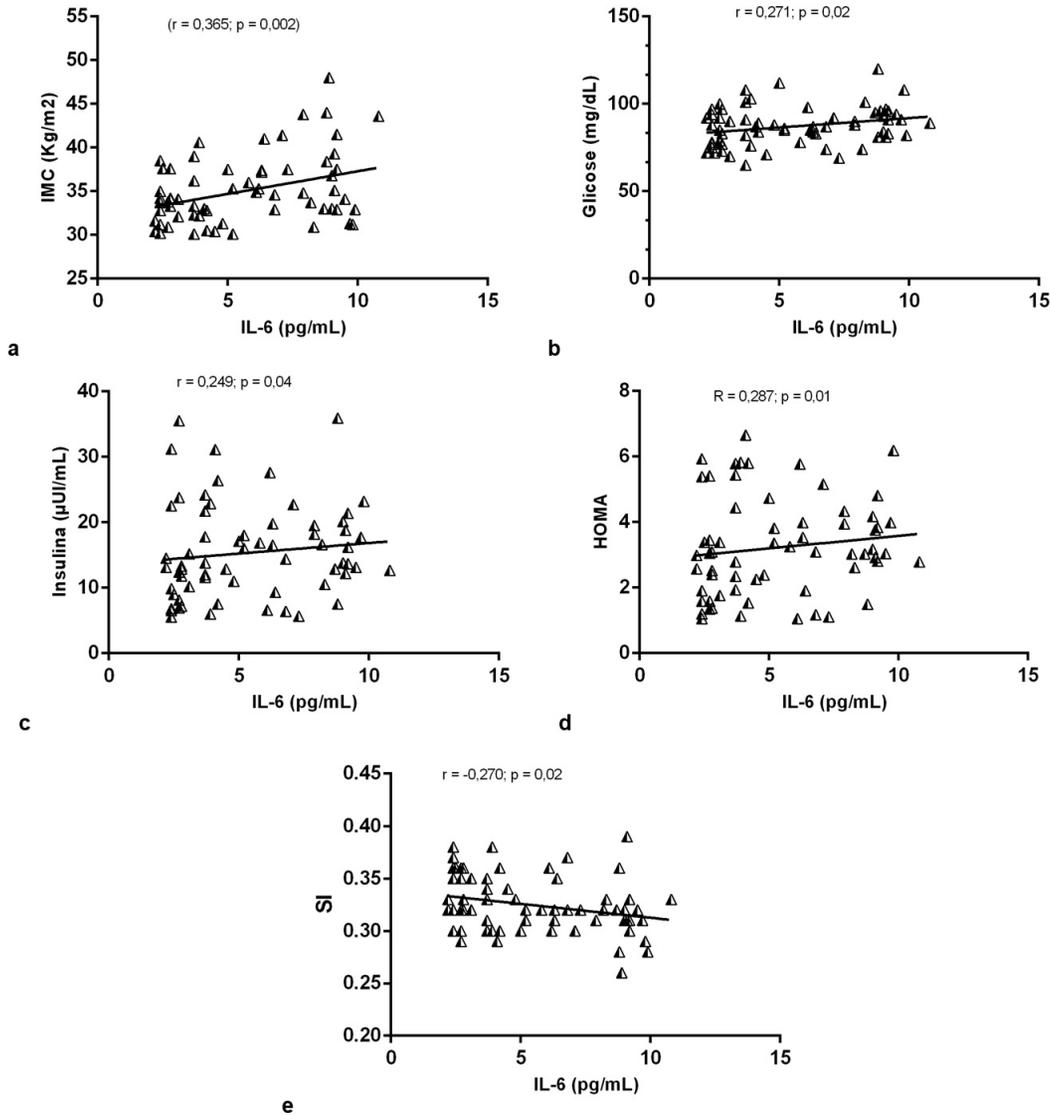


Figura 2: Correlações entre IL-6 e as variáveis. (a) IL-6 – IMC, (b) IL-6 – Glicose, (c) IL-6 – Insulina, (d) IL-6 – HOMA, (e) IL-6 – Sensibilidade Insulínica (SI). Valores de r e p para correlação entre as variáveis foram obtidos através de Correlação de Spearman.

e hepatócitos, o que atrapalha a sua ligação aos receptores específicos, além de estimular a lipólise e a liberação de graxos livres na circulação²⁶. Destaca-se também que a IL-6 pode induzir a RI por diminuição da secreção de adiponectina, uma importante citocina que atua benéficamente na ação da insulina²⁷.

Dados sugerem que, enquanto o TNF-alfa age de forma parácrina no adipócito, a IL-6 circula no plasma em concentrações relativamente altas, sendo, portanto, muito mais importante sistemicamente, podendo ser chamada de citocina endócrina. Alguns dos efeitos metabólicos da IL-6 demonstrados *in vitro* sugerem que essa citocina induz uma inibição

dose-dependente sobre a liberação de insulina. Em estudos com adipócitos *in vitro*, a administração de IL-6, além de comprovar essa estimulação autócrina, induziu a RI através de uma inibição aguda da fosforilação dos componentes da cascata de sinalização da insulina, mais precisamente na subunidade beta do receptor de insulina. No tecido adiposo de indivíduos resistentes à insulina, ficou demonstrado que a expressão gênica da IL-6 se encontra exacerbada, exercendo efeitos inibitórios na transcrição de IRS-1, GLUT-4 e Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ (PPAR γ)^{19,20}.

In vivo, a IL-6 recombinante induziu alterações metabólicas usualmente encontradas em estados

catabólicos, aumentando as concentrações plasmáticas de glicose sem alterar significativamente as concentrações plasmáticas de insulina²⁸. Apesar das células gordurosas contribuírem com 1/3 da concentração circulante de IL-6, existem outras fontes importantes de produção dessas células, como os monócitos e macrófagos. Esse mecanismo pode ser importante no desenvolvimento da RI, uma vez que o tecido adiposo apresenta um número maior de macrófagos infiltrados. Nesse contexto, talvez a IL-6 represente um fator hormonal que contribui para a RI, uma vez que os macrófagos são estimulados a liberar substâncias em virtude da hipóxia que ocorre no tecido adiposo quando hipertrofiado²⁹.

Já foi demonstrado que pacientes com DM2 apresentam concentrações plasmáticas elevadas de IL-6, particularmente aqueles com características da síndrome de RI. Uma interpretação para esse dado é que, no DM2 e na RI, há uma resposta de fase aguda devido ao aumento de IL-6 derivada da secreção imune ou do tecido adiposo, que não sofre restrição e que atua em adipócitos hipersensíveis³⁰. De fato, há dados mostrando que as concentrações plasmáticas de marcadores de fase aguda estão aumentadas nessas condições, como PCR, proteína amiloide sérica A, alfa 1 glicoproteína ácida, ácido siálico e cortisol³¹. Quando a inflamação é mantida, crônica ou descontrolada, como na obesidade, e quando o estímulo se torna excessivo, os efeitos

são deletérios e contribuem para a diminuição da SI, induzindo RI e hiperglicemia³.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que, em virtude de os pacientes jovens obesos terem maiores índices de gordura corporal, eles produzem maior quantidade de IL-6, pois esta citocina é produzida e secretada por adipócitos e macrófagos infiltrados no tecido adiposo. Essa interleucina pode contribuir para o desenvolvimento da lesão aterosclerótica e de um estado crônico de inflamação de baixo grau nesses pacientes. Além disso, sugere-se que ela pode interferir em mecanismos regulatórios da glicemia e insulina, contribuindo para o desenvolvimento de RI, efeito este aumentado na obesidade em decorrência do maior estoque de gordura corporal. Desse modo, sugere-se que a IL-6 pode ser um biomarcador valioso para o diagnóstico e monitoramento da RI em pacientes jovens obesos.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Universidade de Oeste de Santa Catarina (UNOESC), SC, Brasil, pelo apoio neste estudo através do Fundo de Apoio à Pesquisa (FAPE), edital n° 20. Além disso, agradecemos a todos os voluntários que participaram deste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Wanderley EN, Ferreira VA. Obesidade: uma perspectiva plural. *Revista Cienc Saude Col*. 2010;15(1):185-94. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232010000100024>.
2. Brasil. *Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL)*. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2014.
3. Kraakman MJ, Kammoun HL, Allen TL, Deswaerte V, Henstridge DC, Estevez E, et al. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. *Cell Metab*. 2015;21(3):403-16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.006>. PMID:25738456.
4. Villaret A, Galitzky J, Decaunes P, Estève D, Marques MA, Sengenès C, et al. Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence. *Diabetes*. 2010;59(11):2755-63. <http://dx.doi.org/10.2337/db10-0398>. PMID:20713685.
5. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(Suppl 1):S67-74. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-08-0245>. PMID:18805916.
6. Jiang CQ, Lam TH, Liu B, Lin JM, Yue XJ, Jin YL, et al. Interleukin-6 receptor gene polymorphism modulates interleukin-6 levels and the metabolic syndrome: GBCS-CVD. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(10):1969-74. <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.31>. PMID:20186139.
7. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*. 1990;8(1):253-78. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.001345>. PMID:2188664.
8. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):847-50. PMID:9506738.
9. Moreira PF, Dalboni MA, Cendoroglo M, Santos GM, Cendoroglo MS. Postprandial interleukin-6 response in elderly with abdominal obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Health Aging*. 2013;17(3):206-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-012-0400-x>. PMID:23459970.
10. Nonogaki K, Fuller GM, Fuentes NL, Moser AH, Stappans I, Grunfeld C, et al. Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*. 1995;136(5):2143-9. PMID:7720663.
11. Haddy N, Sass C, Drosch S, Zaiou M, Siest G, Ponthieux A, et al. IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family

- population: the STANISLAS cohort. *Atherosclerosis*. 2003;170(2):277-83. [http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150\(03\)00287-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0021-9150(03)00287-9). PMID:14612208.
12. Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1331-3. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.3.6582>. PMID:10720086.
 13. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993;54:1-78. [http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776\(08\)60532-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0065-2776(08)60532-5). PMID:8379461.
 14. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermans HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003;374(Pt 1):1-20. <http://dx.doi.org/10.1042/bj20030407>. PMID:12773095.
 15. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17(1):4-12. PMID:16613757.
 16. Indulekha K, Surendar J, Mohan V. High sensitivity C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and vascular cell adhesion molecule-1 levels in Asian Indians with metabolic syndrome and insulin resistance (CURES-105). *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(4):982-8. <http://dx.doi.org/10.1177/193229681100500421>. PMID:21880241.
 17. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1084(1):89-117. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1372.039>. PMID:17151295.
 18. McLaughlin T, Lamendola C, Coghlan N, Liu TC, Lerner K, Sherman A, et al. Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(3):673-80. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.20209>. PMID:23666871.
 19. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2008;9(5):367-77. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2391>. PMID:18401346.
 20. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2010;59(1):105-9. <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0942>. PMID:19846802.
 21. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):694-701. PMID:10966886.
 22. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American, children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145(4):439-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.06.044>. PMID:15480363.
 23. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF00280883>. PMID:3899825.
 24. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2402-10. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.7.6661>. PMID:10902785.
 25. Jones SA, Horiuchi S, Topley N, Yamamoto N, Fuller GM. The soluble interleukin 6 receptor: mechanisms of production and implications in disease. *FASEB J*. 2001;15(1):43-58. <http://dx.doi.org/10.1096/fj.99-1003rev>. PMID:11149892.
 26. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, Mooney RA. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*. 2002;51(12):3391-9. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.51.12.3391>. PMID:12453891.
 27. Veldhuis JD, Dyer RB, Trushin SA, Bondar OP, Singh RJ, Klee GG. Interleukins 6 and 8 and abdominal fat depots are distinct correlates of lipid moieties in healthy pre- and postmenopausal women. *Endocrine*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1041-3>. [Epub ahead of print]. PMID:27444747.
 28. Gillies N, Pendharkar SA, Asrani VM, Mathew J, Windsor JA, Petrov MS. Interleukin-6 is associated with chronic hyperglycemia and insulin resistance in patients after acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2016. pii:S1424-3903.
 29. Morooka N, Ueguri K, Yee KK, Yanase T, Sato T. Androgen-androgen receptor system improves chronic inflammatory conditions by suppressing monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in adipocytes via transcriptional regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;477(4):895-901. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.06.155>. PMID:27392713.
 30. Kavitha L, Vijayshree Priyadarshini J, Sivapathasundharam B. Association among interleukin-6 gene polymorphisms, type 2 diabetes mellitus, and chronic periodontitis: a pilot study. *J Investig Clin Dent*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/jicd.12230>. [Epub ahead of print]. PMID:27440214.
 31. Wiklund PK, Pekkala S, Autio R, Munukka E, Xu L, Saltevo J, et al. Serum metabolic profiles in overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):40. <http://dx.doi.org/10.1186/1758-5996-6-40>. PMID:24650495.

Recebido: Jun 10, 2016
Aceito: Ago 08, 2016