

Inflamação na obesidade

Obesity and inflammation

Conceição Calhau*¹ e Isabel Azevedo**²

¹ Professora auxiliar com agregação, Serviço de Bioquímica, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Professora catedrática aposentada, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

A obesidade, particularmente a obesidade visceral, dá origem a um estado de inflamação sistémica de baixo grau através de vários mecanismos. A sobrecarga metabólica desencadeia reacções de stresse oxidativo e stresse dos organelos, com inflamação. A hipertrofia dos adipócitos facilita o seu rebentamento, o que desencadeia uma resposta inflamatória. No tecido adiposo de indivíduos obesos há um grande aumento de macrófagos, que se localizam em redor de adipócitos mortos. Todas estas células, adipócitos sob stresse, macrófagos e linfócitos, também presentes no tecido adiposo do obeso, segregam citocinas inflamatórias. Para além disso, os dados recentemente adquiridos sobre o microbiota intestinal e a sua interacção com a gordura alimentar e com a obesidade trouxeram novas hipóteses para a relação da dieta gorda/obesidade com a inflamação. Há, ainda, a considerar outros fenómenos, como o stresse psicológico e a disrupção dos ritmos circadianos, como contribuintes para o estado de inflamação. Por sua vez, a inflamação é em grande parte responsável pela relação entre a obesidade e as morbilidades que lhe estão associadas, como a aterosclerose, diabetes, doenças cardiovasculares e cancro.

Palavras-chave: Obesidade, Gordura visceral, Adipócitos, Citocinas, Inflamação

A obesidade não é um mero problema de peso, estética ou diminuição funcional, mas representa um aumento importante do risco para doenças cardiometabólicas, pelo menos quando tem um componente significativo de gordura visceral. Quando esta se associa a resistência à insulina, dislipidemia (hipertrigliceridemia, aumento da concentração de ácidos gordos livres, diminuição da concentração de colesterol HDL (lipoproteínas de alta densidade)) e/ou hipertensão, passa de obesidade simples para a síndrome metabólica (Azevedo *et al.*, 2009).

Abstract

Obesity, mainly at abdominal location, leads to a systemic state of low grade inflammation. Metabolic overload evokes different stress reactions, such as oxidative, inflammatory and organelle stresses. Adipocyte hypertrophy facilitates cell rupture, what will evoke an inflammatory reaction. Macrophages accumulate in adipose tissue of obese subjects, particularly around dead adipocytes. Stressed adipocytes, macrophages and lymphocytes, also present in adipose tissue of obese individuals, all secrete inflammatory cytokines. Moreover, recent data on the microbiota and its interaction with food and with obesity brought new hypothetic mechanisms for the obesity/fat diet relationship with inflammation. Beyond these factors, other phenomena, for instance psychological and/or circadian rhythm disturbances, may likewise contribute to the raise of oxidative/inflammatory status. Inflammation is a most important link between obesity and its related morbidities, such as atherosclerosis, diabetes, cardiovascular diseases and cancer.

Keywords: Obesity, visceral fat, adipocytes, cytokines, inflammation

É conhecido desde há já algum tempo que a obesidade visceral representa um estado de inflamação crónica de baixo grau, dada a sistemática observação de marcadores plasmáticos de inflamação nos indivíduos com aquele tipo de obesidade. Foram, inclusivamente, dilucidados vários mecanismos envolvidos na relação obesidade visceral – inflamação (ver abaixo), mas só recentemente se demonstrou que é a obesidade que desencadeia a inflamação, avaliada pela concentração plasmática de proteína C-reactiva, não havendo evidência para uma relação inversa

* ccalhau@med.up.pt

** isabelazeve@gmail.com

(isto é, não parece ser a inflamação a provocar obesidade) (Welsh *et al.*, 2010).

Em 1993 Hotamisligil (Hotamisligil, 1993) descreveu a produção de factor de necrose tumoral α pelo tecido adiposo, tendo, também, demonstrado desde logo um efeito deste mesmo factor na resistência à insulina.

Bastante tempo depois, Cinti *et al.* (2005) descreveram uma acumulação de macrófagos, células que já se sabia estarem muito aumentadas em número no tecido adiposo em situações de obesidade, em torno de adipócitos mortos. Essa chamada e localização de macrófagos em volta dos adipócitos mortos dava a imagem típica de macrófagos em coroa. Não é surpreendente que os macrófagos, células inflamatórias, produtores de vários tipos de citocinas inflamatórias, sejam chamados a partir de células que morrem. O que fica de novo, e a aguardar explicação, é a(s) possível(eis) causa(s) de morte dos adipócitos, que será, portanto, um fenómeno muito mais frequente em situações de obesidade.

A observação de adipócitos maduros em microscopia óptica (Figura 1) mostra a morfologia peculiar destas células, com a sua grande gotícula de gordura a ocupar a maior parte do espaço do citoplasma, e a restante estrutura celular reduzida a uma fina camada circular, constituída pela membrana citoplasmática, uma fina camada de citoplasma e a membrana da gotícula lipídica. Numa situação de obesidade, pode haver lugar a uma hiperplasia adipocitária, resultante do recrutamento de pré-adipócitos e sua diferenciação, não sendo os adipócitos maiores do que o normal num indivíduo não obeso. Mas frequentemente, por uma série de motivos, desde os genéticos e epigenéticos, às condições de idade, sexo ou estado hormonal, bem como a razões mecânicas (o estiramento inibe a diferenciação de pré-adipócitos (Monteiro *et al.*, 2009), não se produzem adipócitos suficientes para o depósito de toda a gordura que está a ser ingerida e/ou sintetizada. Nestas circunstâncias, os adipócitos vão aumentando de tamanho (obesidade hipertrófica).

Pareceu-nos que a deformabilidade dos adipócitos teria limites, e que a sua grande dimensão atingida em situações de obesidade colocaria esses limites muito mais perto da possibilidade de rotura face à exposição a forças a que o nosso organismo está sujeito pelos movimentos, esforços mecânicos, choques acidentais, etc. Um trabalho colaborativo com um especialista em Engenharia Mecânica permitiu-nos, através de simulação com o método de elementos finitos (ABAQUS), demonstrar isso

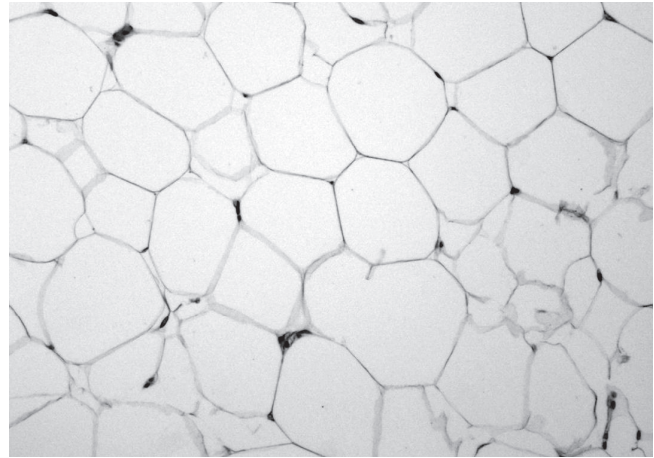


Figura 1 – Aspecto do tecido adiposo em microscopia óptica, onde se pode ver imediatamente a relação entre a espessura do anel de citoplasma e o diâmetro do adipócito. A gotícula lipídica ocupa todo o espaço em branco (poliédrico, arredondado) rodeado pela finíssima camada envolvente de citoplasma e membrana celular.

mesmo: uma esfera com uma parede de determinada espessura e um raio r desenvolve, por compressão, uma pressão interna (tensão de Tresca) de determinado valor, enquanto a mesma compressão aplicada a uma esfera com o mesmo tipo de parede e um raio com o dobro do primeiro leva a uma tensão 3,5 vezes superior, ficando, portanto, a esfera muito mais sujeita a rebentamento (Monteiro *et al.*, 2006). Ou seja, é totalmente plausível que os adipócitos hipertróficos rebentem com mais facilidade, o que levará a um espalhamento de sinais e chamada de macrófagos, entre outros. A hipótese da inflamação associada à obesidade ter relação com o tamanho dos adipócitos é admitida por outros autores (Bahceci *et al.*, 2007), dado que os níveis mais altos de factor de necrose tumoral α , interleucina-6 e proteína C-reativa de alta sensibilidade, mediadores inflamatórios, se correlacionam positivamente com o tamanho dos adipócitos, ao contrário da adiponectina, uma adipocina anti-inflamatória e protectora cardiovascular, que se correlaciona negativamente com o referido tamanho.

Apesar de haver vários outros motivos para que a gordura visceral seja mais patogénica que a subcutânea, como o facto de libertar mais ácidos gordos livres, por lipólise, estar sob o mesmo regime de actividade autonómica que as vísceras, nomeadamente o sistema gastrointestinal, ou ser mais rica na enzima activadora do cortisol (desidrogénase tipo 1 dos 11-beta-hidroxiesteróides), o carácter mais laxo do tecido conjuntivo onde se localizam os adipócitos no tecido adiposo visceral por comparação com o subcutâneo, e as variações bruscas de pressão na cavidade abdominal contribuem para um mais fácil

rebrandamento dos adipócitos. Por outro lado, estas mesmas características tornam fácil a ocorrência de episódios de hipóxia, por compressão dos capilares que correm entre os adipócitos, sendo que a hipoxia desencadeia uma sinalização angiogénica/ pró-inflamatória.

Entretanto foram descritos outros mecanismos que podem estar também envolvidos na inflamação associada à obesidade, a começar pelo *stress* que a sobrecarga energética cria nos adipócitos e respectivos organelos, nomeadamente no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias (Monteiro, 2009).

O reconhecimento crescente da proximidade biológica entre os adipócitos e o sistema imunitário, ou mesmo da natureza imunitária dos próprios adipócitos, configura, provavelmente, um caminho que deve ser explorado. Por exemplo, os adipócitos possuem TLR (*toll-like receptors*, receptores tipo toll), de que os mais estudados são o TLR2 e o TLR4, activados, respectivamente, por lipoproteínas bacterianas e lipopolissacárido (LPS). A activação de qualquer destes receptores leva à translocação do factor nuclear kB (NFκB) para o núcleo e à síntese de factores pró-inflamatórios tais como o TNF-α, a IL-6 e quimiocinas. Os ácidos gordos saturados activam quer o TLR2 quer o TLR4, enquanto os ácidos gordos insaturados inibem a expressão genética e a sinalização mediada por estes receptores (Wolowczuk *et al.*, 2008).

Foi observado um aumento pós-prandial imediato de marcadores inflamatórios no plasma após uma refeição rica em gordura em indivíduos com obesidade abdominal. No mesmo sentido, está descrito um perfil de expressão genética ligado à obesidade, pró-inflamatório, em indivíduos com uma dieta rica em ácidos gordos saturados, enquanto uma dieta mais rica em ácidos gordos monoinsaturados leva a um perfil mais anti-inflamatório. Nestes processos é difícil separar os efeitos directos da ingestão de gordura dos dos ácidos gordos libertados do tecido adiposo por lipólise, dado que a ingestão de dietas ricas em gordura e a obesidade visceral coincidem frequentemente.

Um efeito directo da gordura ingerida, recentemente descrito (Cani *et al.*, 2009), é o aumento da permeabilidade intestinal e das concentrações plasmáticas de LPS. Isto é, a ingestão de gordura leva ao que estes autores chamam de endotoxemia metabólica, sendo possível, experimentalmente, controlar esta endotoxemia e inflamação através do controlo do microbiota intestinal.

Portanto, uma dieta gorda pode exercer directamente efeitos pró- ou anti-inflamatórios de acordo com o tipo de ácidos gordos, pode ter consequências inflamatórias a longo prazo na dependência da sobrecarga do tecido adiposo, e pode ainda, indirectamente, modular a endotoxemia metabólica através dos seus efeitos sobre o microbiota.

Para além dos macrófagos, e dos próprios adipócitos, os linfócitos T, também presentes no tecido adiposo de indivíduos obesos, contribuem para o complexo ambiente pró-inflamatório do tecido adiposo nestes indivíduos (Yang *et al.*, 2010).

A inflamação, por sua vez, tem um importante papel no desenvolvimento das morbilidades associadas à obesidade, como a aterosclerose, diabetes, doenças cardiovasculares e cancro.

Em conclusão, é indiscutível a evidência da associação entre obesidade, especialmente obesidade abdominal, e um estado inflamatório, tendo sido propostos e demonstrados vários mecanismos que mostram como o tecido adiposo, nas situações de sobrecarga/obesidade, emite citocinas inflamatórias com origem nos próprios adipócitos e noutras células imunitárias como macrófagos e linfócitos (Figura 2).

Há, seguramente, muito por conhecer na biologia do tecido adiposo, em interacção com o equilíbrio energético e toda a gama de hormonas e outros factores envolvidos nesta complexa regulação. Esta mesma complexidade sugere como pouco provável a possibilidade de resolução deste problema de saúde através de tratamento farmacológico. Qualquer intervenção que reduza o número de adipócitos ou o próprio volume de tecido adiposo, mantendo-se o desequilíbrio energético, só agravará a doença metabólica pela deposição da gordura noutros órgãos e locais. Na realidade, os factores que, na sociedade actual, tornam o ambiente favorável à obesidade são muitos, incluindo a excessiva ingestão energética, reduzida actividade física, abundância de alimentos de baixa qualidade (ricos em calorias e pobres em micronutrientes, muitas vezes conservados, com aditivos, por longos períodos de tempo), stresse crónico e disrupção da cronobiologia. Possivelmente há ainda outros, para além destes demonstrados numa forma mais robusta, entre os quais salientá-riamos a atitude não só física mas psicologicamente passiva que se apoderou das pessoas, sobretudo das menos escolarizadas. Há, na realidade, todo um ambiente psico-social que desviou as pessoas da sua autarcia e, por arrastamento, da sua saúde física e mental.

