

ADIPOCINAS: A RELAÇÃO ENDÓCRINA ENTRE OBESIDADE E DIABETES TIPO II

Autran José da Silva Júnior¹

RESUMO

Modelo de Estudo: Revisão de Literatura. Introdução: O tecido adiposo produz um elevado número de peptídeos e não peptídeos denominados de adipocinas que atuam no controle metabólico e atividade. Objetivo: O estudo pretende um modelo explicativo que relaciona a obesidade com a diabetes tipo 2 a partir destas adipocinas. Metodologia: A revisão de literatura constou de consulta nas bases de dados: Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Highwire, PubMed no período de janeiro de 2000 até a presente data. Foram realizadas duas análises, na primeira utilizou os descritores obesidade e adipocinas e diabetes tipo 2 e adipocinas, perfazendo um total de 6 combinações. A necessidade de uma segunda análise foi porque na primeira foram observados um número excessivamente expressivo, e assim necessitou um novo refinamento. Os descritores e suas combinações em português, inglês e espanhol utilizados para a seleção bibliográfica na segunda análise no meio eletrônico foram: obesidade e diabetes tipo 2 e fator de necrose tumoral alfa; obesidade e diabetes tipo 2 e interleucina 6; obesidade e diabetes tipo 2 e resistina; obesidade e diabetes tipo 2 e adiponectina. Resultados: Foram selecionados 40 artigos, que estavam relacionados a obesidade, diabetes e adipocinas. Conclusão: O modelo proposto parecer ser coerente, pois inúmeros estudos relacionam individualmente os efeitos destas adipocinas. Conhecer estes efeitos, fatores liberadores e inibidores e o modelo proposto, é fundamental para um bom entendimento da associação entre ambas as patologias estudadas e assim propor novas metodologias de controle.

Palavras-chave: Adipocinas. Obesidade. Diabetes Mellitus tipo 2.

1-Centro Universitário da Fundação Educacional Guaxupé-UNIFEG, Minas Gerais, Brasil.

ABSTRACT

Adipokines: Endocrine relationship between obesity and type II diabetes

Study Model: literature review. Introduction: Adipose tissue produces many peptides and non-peptides called adipokines that act on metabolic control and activity. Aim: The study aims an explanatory model that links obesity with type 2 diabetes from these adipokines. Methodology: The literature review consisted of consultation in databases: Scientific Electronic Library Online (Scielo) Highwire, PubMed in January 2000 period to date. Two analyzes were performed, the first used the descriptors obesity and adipokines and type 2 diabetes and adipokines, for a total of 6 combinations. The need for a second analysis was because the first were observed an excessively large number, and so needed a new refinement. The descriptors and their combinations in Portuguese, English and Spanish literature used for selection in the second analysis in the electronic media were: obesity and type 2 diabetes and tumor necrosis factor; obesity and type 2 diabetes and interleukin 6; obesity and type 2 diabetes and resistin; obesity and type 2 diabetes and adiponectin. Results: We selected 40 articles, which were related to obesity, diabetes and adipokines. Conclusion: The proposed model appears to be consistent, because numerous studies individually relate the effects of adipokines. Knowing these effects, releasing and inhibiting factors and the proposed model, it is essential for a good understanding of the association between the two conditions studied and thus propose new methods of control.

Key words: Adipokines. Obesity. Diabetes Mellitus type 2.

E-mail do autor:
 autran@unifeg.edu.br
 autranjsilvajr@gmail.com

Endereço para correspondência:
 Rua Bernardino Baroni, 120. Guaranésia, MG.
 CEP: 37810-000. TEL: 35 3555 1918

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, as condições de saúde da população mundial têm se modificado em virtude da elevada incidência e prevalência de sobrepeso e obesidade (Francischi e colaboradores, 2000; Leite e colaboradores, 2009; Speretta e colaboradores, 2014).

Estima-se que o indicador mundial de obesidade em pessoas acima de 20 anos de idade é de 23,6%, ou seja, cerca de 502 milhões de pessoas são consideradas obesas. Destes, 9,8% (205 milhões) são do gênero masculino e 13,8% (297 milhões) do gênero feminino (Finucane e colaboradores, 2011).

No Brasil, comparando-se o biênio 1974/1975 e 2008/2009, observa-se que a prevalência de excesso de peso em adultos homens elevou-se de 18,5% para 50,1%, incremento de 31,6%. O incremento da prevalência de obesidade foi de 9,6%, deslocando-se de 2,8% para 12,4%. O mesmo comportamento foi analisado em adultos mulheres, em que a variação de excesso de peso foi de 28,7% para 48%, incremento de 19,3 % e a obesidade ascendeu-se de 8,0% para 16,9%, elevação em 8,9% (IBGE, 2009).

Estudos recentes têm demonstrado associação entre a obesidade e doenças crônico-degenerativas, incluindo a Dislipidemia, Hiperinsulinemia, Hipertensão Arterial Sistêmica, Aterosclerose e Diabetes Tipo 2. Estas patologias, quando ocorrem simultaneamente, caracterizam a Síndrome Metabólica (IBGE, 2010; Speretta e colaboradores, 2014; Motawi e colaboradores, 2015).

Mesmo considerando a relevância da Síndrome Metabólica como fator predisponente da diminuição da expectativa e qualidade de vida, este artigo ater-se-á a discutir especificamente as questões que permeiam o adoecimento relacionado ao Diabetes Mellitus Tipo 2.

Este estudo justifica-se por considerar a estreita associação entre a obesidade e este tipo de diabetes. Fato divulgado pela Organização Pan-Americana da Saúde, no relatório "Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia, mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde", em 2003, o qual indica que na população mundial, 90% das pessoas com

Diabéticos Tipo 2 são obesos ou têm excesso de peso corporal (OPAS, 2003).

A associação da obesidade e o Diabetes Tipo 2 têm sido objeto de pesquisas com vistas a compreender o processo de adoecimento e agravamento destas patologias. Indivíduos obesos fazem suas refeições com maior ingestão de lipídios insaturados, acarretando elevação nos estoques de ácidos graxos livres (AGLs) nas células, incluindo os adipócitos. Esta maior disponibilidade de AGL promove sua maior oxidação e redução na mobilização de glicose e glicogênio nos tecidos.

A redução da mobilização de carboidratos eleva a concentração dos glicogênios muscular e hepático, provocando redução da ação enzimática e intolerância à glicose, e, sequencialmente, resistência periférica à ação da insulina, ao que se denomina "poupança de glicogênio" ou Ciclo de Randle (Pereira e colaboradores, 2003).

Entretanto, outros estudos demonstram em seus resultados raciocínio diferente para explicar esta relação, utilizando-se da síntese de peptídeos e não peptídeos, as adipocinas produzidas pelos adipócitos do tecido adiposo branco (TAB).

Seguindo esta via de expressão, este artigo intenciona elaborar explicação que relaciona a obesidade com o Diabetes Tipo 2 a partir dos elementos: adipocinas expressas pelo tecido adiposo, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina seis (IL-6), resistina e adiponectina.

MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo em questão partiu da proposta da pesquisa exploratória, que elenca as informações e descreve os conceitos acerca do objeto de pesquisa. Foi realizada revisão de literatura narrativa do conhecimento científico publicado em artigos, na abordagem qualitativa.

A revisão sistemática ocorreu nos meses de outubro de 2015 a janeiro de 2016, buscando identificar artigos científicos publicados em revistas indexadas em bibliotecas virtuais, no meio eletrônico, nas bases de dados da Biblioteca Científica Eletrônica Library Online (SciELO), HighWire, PubMed de 2000 até a presente data. Foram realizadas duas análises, na primeira utilizou os descritores obesidade e adipocinas e

diabetes tipo 2 e adipocinas, perfazendo um total de 6 combinações.

A necessidade de uma segunda análise foi porque na primeira foram observados um número excessivamente expressivo, e assim necessitou um novo refinamento.

Os descritores e suas combinações em português, inglês e espanhol utilizados para a seleção bibliográfica na segunda análise no meio eletrônico foram: obesidade e diabetes tipo 2 e fator de necrose tumoral alfa; obesidade e diabetes tipo 2 e interleucina 6; obesidade e diabetes tipo 2 e resistina; obesidade e diabetes tipo 2 e adiponectina. Os critérios de inclusão para a seleção dos

trabalhos foram: (1) Estudos publicados em revistas indexadas; (2) referências bibliográficas constantes nos estudos selecionados; (3) adipocinas abordadas nestes estudos; (4) obesidade e diabetes tipo 2.

Não foram incluídos estudos em outras línguas, no formato de pôster ou resumo apresentados em eventos científicos, que analisavam outras adipocinas e que não estivessem referindo a obesidade e diabetes tipo 2.

A figura 1 apresenta o fluxograma do processo de exclusão e inclusão de estudos para compor o trabalho.

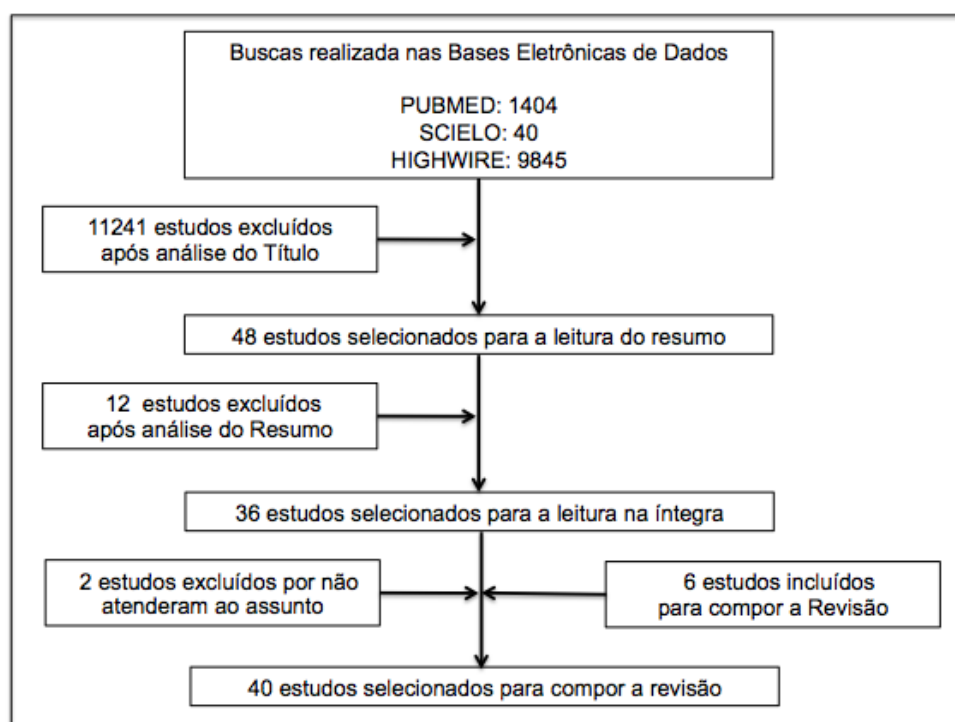


Figura 1 - Fluxograma explicitando o processo de exclusão e inclusão de estudos.

Tecido adiposo e a produção de adipocinas

O ser humano apresenta dois tipos de tecidos adiposos, o marrom (TAM) e o branco (TAB). Os depósitos do TAM são encontrados em fetos e recém-nascidos, sendo praticamente ausentes em indivíduos adultos e incapazes de produzir adipocinas (Fonseca-Alaniz e colaboradores, 2006). São ricamente vascularizados e apresentam alta

densidade mitocondrial que, ao serem estimulados pelas terminações nervosas simpático noradrenérgicas, produzem calor, caracterizando o efeito termogênico (Fonseca-Alaniz e colaboradores, 2006; Leite e colaboradores, 2009; Pinto, 2014).

O TAB está distribuído pelo corpo humano e é classificado de acordo com a localização, subcutâneo quando se concentra principalmente no abdômen e quadris, e

visceral, junto às vísceras (Pinto, 2014). Tradicionalmente era considerado passivo reservatório de triglicerídeo, porém, a visão endócrina do TAB tornou-se estabelecida com a identificação das adiposinas denominadas de adiposina, e com a identificação e caracterização da leptina (Ahima, 2000; Kershaw e colaboradores, 2004; Ahima, 2006).

As adiposinas são peptídeos e não peptídeos expressos pelos adipócitos que atuam no controle do metabolismo celular e interage com outros órgãos e sistema orgânicos, estão relacionadas à atividade endócrina do tecido adiposo (Wellen e colaboradores, 2003; Speretta e colaboradores, 2014; Pinto, 2014).

A obesidade proporciona aumento significativo na massa dos adipócitos, principalmente o visceral, que ocorre em alterações histológicas e bioquímicas características de tecido inflamado. A concentração de macrófagos presentes no tecido adiposo branco está diretamente relacionada com o grau de adiposidade e o tamanho dos adipócitos em humanos (Weisberg e colaboradores, 2003; Kershaw e colaboradores, 2004; Ahima, 2006; Curat e colaboradores, 2004; Fantuzzi, 2005).

O adipócito inflamado promove a expressão, síntese e secreção de fatores inflamatórios, as adipocinas, as quais contribuem para a resistência à insulina e hipertensão arterial (Weisberg e colaboradores, 2003; Wellen e colaboradores, 2003; Kershaw e colaboradores, 2004; Curat e colaboradores, 2004; Fantuzzi, 2005; Leite e colaboradores, 2009; Pinto, 2014; Speretta e colaboradores, 2014).

A insulina faz o transporte da glicose para as células utilizando um receptor de membrana, o insulín receptor (IR:), o qual inicia o processo enzimático denominado de via de sinalização da insulina (Pereira e colaboradores, 2003; Reyes e colaboradores, 2008).

O IR apresenta duas cadeias α , localizadas na porção externa da membrana celular e possuem sítios de fixação a insulina, e duas cadeias β , localizadas na membrana celular e possuem domínios intracelulares, a tirosina cinase. Ao fixar-se em uma das duas cadeias α no IR, a insulina inicia o mecanismo de transdução por meio de duas vias principais, via das proteínas quinases,

ativadas por mitógenos (MAPK), e a via do fosfatidilinositol 3 cinase (PI3K) (Thong e colaboradores, 2005; Luchs, 2006; Reyes e colaboradores, 2008).

A via MAPK, também denominada MEK, está relacionada regulação da expressão gênica dos tecidos sensíveis à insulina. A via PI3K faz o controle sobre o metabolismo da glicose e lipídios pela insulina (Thong e colaboradores, 2005; Reyes e colaboradores, 2008).

A insulina induz sua alteração conformacional e auto fosforilação, na porção tirosina cinase da cadeia β , ao unir-se com uma das duas cadeias α no IR. A tirosina cinase fosforilada estimula as vias MAPK e PI3K. Inicialmente, na via PI3K, a tirosina cinase fosforiliza uma família de proteínas denominadas de substratos do receptor de insulina, insulín receptor substrate (IRSs). Nos seres humanos são encontrados 3 isoformas, IRS-1, IRS-2 e IRS-4 e, em roedores, 4 isoformas, incluindo-se o IRS-3 (Thong e colaboradores, 2005).

O IRS-1 está envolvido na modulação do transporte de glicose para a célula, ao ser fosforilada pela tirosina promoverá a ativação da via PI3-K, esta, por sua vez, fosforiliza o complexo enzimático PKB/Akt, conjunto enzimático sequencial desta via. O complexo PKB/Akt fosforilado promove a translocação do GLUT4 e influxo de glicose (Ozes e colaboradores, 2001; Carvalheira e colaboradores, 2002; Thong e colaboradores, 2005; Luchs, 2006).

Na sequência, a tirosina cinase ativa o IRS-1 e a via PI3K, as quais irão promover o transporte de glicose para célula. O modelo das vias de sinalização da insulina e respectivos locais de ação das adipocinas está descrito na Figura 2, que descreve a ativação do IRS-1 pela serina cinase, em que ocorre a inibição IRS-1, sem a estimulação do transporte de glicose para a célula (Ozes e colaboradores, 2001).

O Diabetes Tipo 2 pode ser caracterizado como distúrbio na ação da insulina ao promover o influxo de glicose para os tecidos celulares, provocando perda da regulação do metabolismo desta fonte energética, e consequentemente resistência à insulina (McLellan e colaboradores, 2007).

Dentre as adipocinas expressas pelo TAB, encontra-se algumas com funções relacionadas à sensibilidade à insulina,

classificadas como TNF-alfa, interleucina 6 (IL-6), resistina e adiponectina (Bastard e colaboradores, 2006; Almanza-Pérez e colaboradores, 2008).

O TNF-alfa é uma citocina pró-inflamatória, sintetizada principalmente pelo tecido muscular, células do estroma vascular e adipócitos. Sua expressão e liberação está relacionada à infiltração de macrófagos e, portanto, ao índice de massa corporal e obesidade. A leptina, considerada adipocina, tem capacidade de modular a produção e TNF-alfa, que estimula a expressão de leptina.

Esta, por feedback positivo, estimula a expressão de TNF-alfa, de IL-6 e suprime a expressão de adiponectina, promovendo elevação das adipocinas pró-inflamatórias e atenuação da antiinflamatória (Weisberg e colaboradores, 2003; Kershaw e colaboradores, 2004; Ahima, 2006; Costa e colaboradores, 2006; Bastard e colaboradores, 2006; Almanza-Pérez e colaboradores, 2008; Blachnio-Zabielskaa e colaboradores, 2012; Speretta e colaboradores, 2014).

Dentre os seus efeitos fisiológicos, o TNF-alfa tem sido associado à patogênese da obesidade e Diabetes Tipo 2, e indicado como principal fator de associação entre a resistência à insulina e à obesidade (Ahima e colaboradores, 2000; Kershaw e colaboradores, 2004).

O TNF-alfa reduz a fosforilação do IRS-1, por meio da ativação da via serina quinase que atenua a ativação pela tirosina e o processo de translocação dos GLUT4. Em consequência, o TNF-alfa promove down-regulation dos receptores de IR, e, em associação com a fosforilação via serina quinase, atenua intensamente a translocação do GLUT4 e o transporte de glicose (Ozes e colaboradores, 2001; Kershaw e colaboradores, 2004; Curat e colaboradores, 2004; Fantuzzi, 2004; Leite e colaboradores, 2006; Almanza-Pérez e colaboradores, 2008; Speretta e colaboradores, 2014; Pinto, 2014).

A elevação intracelular de concentração de ácidos graxos não esterificados decorre indiretamente do TNF-alfa sobre a sinalização da insulina e seus respectivos efeitos sobre o transporte de glicose. O TNF-alfa inibi a ação enzimática da lipoproteína lipase (LPL), catalisadora da hidrólise dos triglicerídeos em três ácidos graxos livres e um glicerol, nos capilares

sanguíneos. Além de estimular a enzima lipase hormônio sensível (LHS), enzima que catalisa a mesma hidrólise do triglicerídeos no adipócito (Nelson e colaboradores, 2006; Pinto, 2014).

A ativação destas enzimas resulta em elevação nas concentrações séricas de ácidos graxos não esterificados, nonesterified fatty acids (NEFA), e maior disponibilidade para a oxidação pelos tecidos, principalmente muscular. Este mecanismo também reduz a degradação de glicogênio muscular, hepático e da glicose como fonte de energia promovendo, indiretamente, resistência à insulina. Além de promover o Ciclo de Randle no tecido adiposo, TNF-alfa modula a expressão de outras adipocinas, dentre elas, a interleucina 6 e adiponectina (Kershaw e colaboradores, 2004; Pinto, 2014).

A interleucina 6 (IL-6) também é uma proteína pró-inflamatória, expressa, juntamente com seu receptor (IL-6R) pelo adipócito e matrix do tecido adiposo, principalmente o visceral, do fígado. Sua expressão e concentrações séricas correlacionam positivamente com a obesidade, resistência à insulina e Diabetes Tipo 2 (Senn e colaboradores, 2003; Kershaw e colaboradores, 2004; Costa e colaboradores, 2006; Leite e colaboradores, 2009; Pinto, 2014).

Esta adipocina atenua a sinalização da insulina nos tecidos periféricos por meio da redução da expressão dos componentes do segundo mensageiro. A IL-6 atua na resistência à insulina hepática, sendo menos intensa nos músculos esqueléticos. Pesquisas desenvolvidas em ratos demonstraram a ação da IL-6 sobre a família SOCS em células neoplásicas HepG2 e hepáticas. SOCS é um dos membros das citocinas que atuam suprimindo a sinalização dos receptores de insulina em células HepG2, inibindo os sinais de tradução dos receptores de insulina e também da atividade das cinases.

Os pesquisadores observaram que uma rápida exposição de IL-6 em células HepG2 e fígado dos animais experimentais, induz a inibição da tradução do sinal da insulina via estimulação de um membro da família SOCS. No estudo foi identificado que a SOCS-3 apresenta padrão temporal de inibição da sinalização dos receptores de insulina e, consequentemente, provoca resistência à insulina e o Diabetes Tipo 2.

Ocorre inibição da fosforilação tirosina cinase e o sítio p85, promovendo atenuação da fosforilação do complexo enzimático PKB/Akt; via processo de sinalização da insulina (Senn e colaboradores, 2003; Rotter e colaboradores, 2003).

Outro efeito da IL-6 sobre a resistência à insulina é a elevação sérica da concentração dos AGLs via adipócito e fígado, promovendo a ativação do Ciclo de Randle. A IL-6 em conjunto com o TNF-alfa elevam a liberação de AGLs e glicerol pelos adipócitos. A IL-6 aumenta a secreção de triglicerídeos pelo fígado e favorece a supressão da expressão da adipocina adiponectina; efeito sobre a resistência à insulina e o Diabetes Tipo 2 (Kershaw e colaboradores, 2004; Kusminski e colaboradores, 2005; Leite e colaboradores, 2009).

A resistina é outra adipocina pró-inflamatória expressa nos adipócitos e macrófagos. Em animais roedores, pesquisadores observaram que ela apresenta altas concentrações nos adipócitos e pâncreas, e está intimamente relacionada ao índice de massa corporal e obesidade. Os estudos indicaram que sua concentração é revertida por meio do tratamento com tiazolidinodiona (TZD) (Kershaw e colaboradores, 2004; 2005; Bastard e colaboradores, 2006; Leite e colaboradores, 2009; Park e colaboradores, 2013).

Estudos evidenciaram, em roedores, que a resistina promove a atenuação da ação insulínica e consequentemente sua resistência. Resultado apresentado de forma controversa por outros estudos, em que não foi possível comprovar a relação entre resistina e resistência à insulina (Kershaw e colaboradores, 2004; Kusminski e colaboradores, 2005; Pinto, 2014).

Nos adipócitos de roedores, a resistina foi identificada a partir da detecção de genes regulados negativamente pela droga TZD. Em roedores com peso normal, a administração de resistina recombinante prejudicou a tolerância a glicose e a ação da insulina. Este efeito foi neutralizado com infusão de anticorpo antiresistina, que melhorou a sensibilidade à insulina em ratos obesos (Steppan e colaboradores, 2001; Park e colaboradores, 2013).

Em células beta pancreáticas de roedores, a resistina induz down-regulation nos níveis de expressão dos receptores de

insulina, que acarreta resistência periférica e redução da liberação pelas células betas pela ação da glicose. Entretanto, este efeito ocorre em células betas de ratos, não se repetindo em células humanas, o que observa-se é que a resistina seja expressa nas ilhotas regula pela diabetes tipo 2 (Dunmore e colaboradores, 2013).

Em células betas pancreáticas, foi observado expressão de resistina tanto em indivíduos com e sem diabetes tipo 2, mas o número de células com presença positiva de resistina foi significativamente superior em indivíduos Diabéticos Tipo 2. A expressão de resistina nas células beta pancreáticas se eleva significativamente após o início da patologia, sugerindo que esta adipocina está envolvida na regulação da função das células beta pancreáticas (Al-Salam e colaboradores, 2011).

Quando analise a concentração de resistina em relação a massa do adipócito, observa que a sua expressão e seus níveis circulantes estão mais acentuados em obesos quando comparados a indivíduos com peso normal. Esta diferença na expressão e concentração sérica talvez possa estar relacionada a infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Estas observamos caracterizam a ação de resistência à insulina pela resistina em seres humanos (Park e colaboradores, 2013).

Pode-se inferir que as adipocinas TNF-alfa, IL-6 e resistina promovem a resistência à insulina por redução na fosforilação dos receptores IR, promovendo down regulation de IR e ativação do Ciclo de Randle. A literatura refere que, dentre as adipocinas expressas pelos adipócitos do tecido adiposo, a adiponectina é um regulador chave da sensibilidade à insulina e provoca efeito antagônico a estas adipocinas pró-inflamatórias (Fantuzzi e colaboradores, 2005; Whitehead e colaboradores, 2006).

A adiponectina é uma adipocina expressa exclusivamente pelos tecidos adiposos brancos com predominância na gordura visceral. Pode ser denominada de Acrp-30 (30-K Da adipocyte complement-related protein), apM1 e adipoQ, considerando que fora, simultaneamente, identificada por diferentes grupos (Kershaw e colaboradores, 2004; Fosenca-Alaniz e colaboradores, 2006; Ahima, 2006; Kadowaki e colaboradores, 2006; Pinto, 2014).

Em virtude da ação do TNF-alfa, os níveis séricos de adiponectina estão reduzidos em indivíduos obesos e diabéticos tipo 2. Estudos indicam que esta ação do TNF-alfa em promover hipoadiponectinemia esteja relacionada às causas ambientais (obesidade promovendo elevação da expressão de TNF-alfa). Entretanto, a hipoadiponectinemia também possa ser induzida por uma alteração gênica, causada por um polimorfismo de nucleotídeo único (nucleotide polymorphism: SNPs) denominado de polimorfismo SNP45 observada em pacientes egípcios portadores de diabetes tipo II (Motawi e colaboradores, 2015).

Sua molécula apresenta distintas formas de acordo com o peso molecular, podendo ter baixo peso molecular (low-molecular weight: LMW), médio peso molecular (middle-molecular weight: MMW) e alto peso molecular (high-molecular weight:

HMW). A redução nas concentrações séricas da molécula HMW está intimamente relacionada à resistência à insulina, quando associada à obesidade e síndrome metabólica (Ahima, 2006; Bastard e colaboradores, 2006; Whitehead e colaboradores, 2006; Kadowaki e colaboradores, 2006; Yanauchi e colaboradores, 2008; Srikanthan e colaboradores, 2016).

Em outra pesquisa, dois receptores de adiponectina foram identificados, o AdipoR1, expresso intensamente nos músculos e promotor da oxidação de lipídios, pela via de ativação da enzima MAPK; proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato. E o AdipoR2, expresso no fígado e vinculado à elevação da sensibilidade à insulina, pela via MAPK (Kershaw e colaboradores, 2004; Whitehead e colaboradores, 2006; Blüher e colaboradores, 2006).

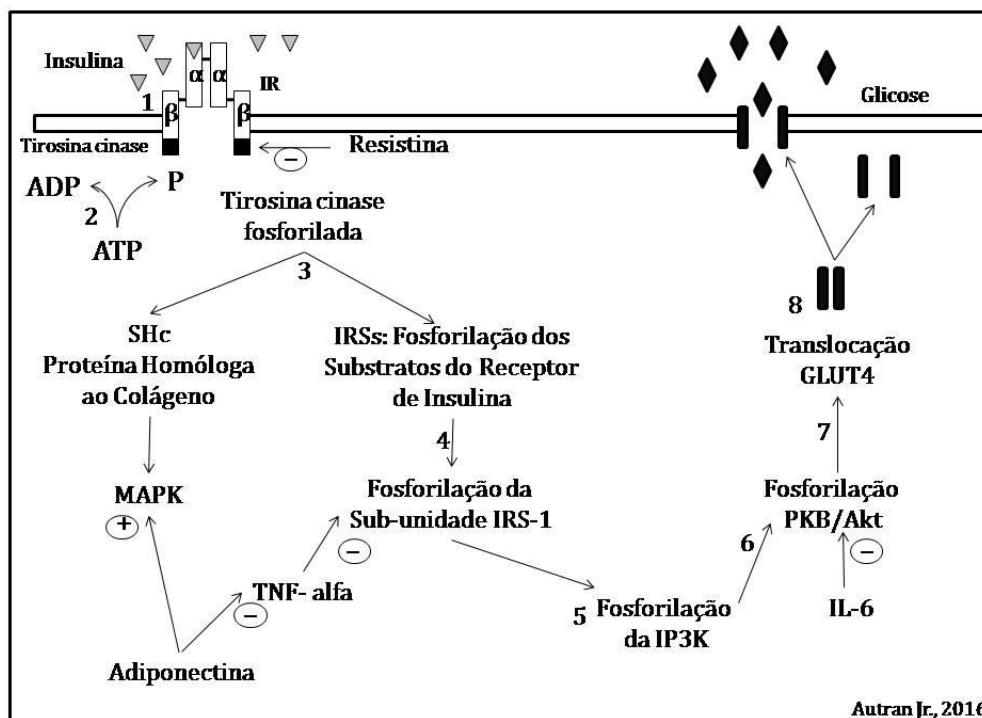


Figura 2 - Modelo das vias de sinalização da insulina e das adipocinas.

Os efeitos metabólicos da adiponectina no fígado eleva a sensibilidade à insulina, restringindo o influxo de ácidos graxos não esterificados, eleva a oxidação dos ácidos

graxos e reduz o fluxo de glicose. A regulação da síntese de glicose pelo fígado ocorre por meio da redução da expressão do RNAm das enzimas fosfoenolpiruvato carboxilase e

glicose 6 fosfatase; enzimas chave no processo de gliconeogênese. Nos músculos esqueléticos está associada à elevação da sensibilidade à insulina, à oxidação de glicose e ácidos graxos (Kershaw e colaboradores, 2004; Bastard e colaboradores, 2006; Whitehead e colaboradores, 2006; Kadowaki e colaboradores, 2006).

A adiponectina eleva a sensibilidade à insulina nos tecidos ao ativar a via MAPK, a qual inibe a enzima Acetil CoA Carboxilase, que por sua vez reduz as concentrações de malonyl CoA e, conseqüentemente, provoca elevação da beta oxidação e redução na lipogênese. Estes efeitos tornam a adiponectina com a adipocina importantes na regulação da sensibilidade à insulina (Kershaw e colaboradores, 2004; Bastard e colaboradores, 2006; Whitehead e colaboradores, 2006; Motawi e colaboradores, 2015).

CONCLUSÃO

Cerca de 90% dos portadores de diabetes tipo 2 são obesos ou estão com sobrepeso, caracterizando uma estreita e forte associação entre estas duas patologias.

O objetivo do presente estudo foi elaborar um modelo explicativo que relaciona a obesidade e diabetes tipo 2 a partir de algumas adipocinas expressas pelo tecido adiposo.

Com a elevação da massa do adipócito, comum na obesidade, há migração de macrófagos que estimula a expressão das adipocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa, IL-6 e resistina) e atenuação da anti-inflamatória (adiponectina). A elevação na expressão de TNF-alfa promove down-regulation dos receptores IR (IRS-1), atenuação da translocação de GLUT4, liberação da IL-6 e supressão da adiponectina. A adipocina IL-6 atenua a expressão dos componentes da via de sinalização à insulina e a resistina promove down-regulation dos receptores de IR.

A ação conjunta destas adipocinas pró-inflamatórias é promover a resistência à insulina e diabetes tipo 2. A adiponectina eleva a sensibilidade à insulina nos tecidos, efeito antagônico as demais adipocinas, porém sua expressão é suprimida pela elevação nas concentrações de IL-6 e da massa do adipócito.

Assim sendo, o modelo explicativo que buscamos elaborar sobre a associação entre a obesidade e diabetes tipo 2, seja a elevação das adipocinas pró-inflamatórias devido ao aumento da massa do adipócito e a redução da adiponectina (anti-inflamatória).

O modelo proposto parece ser coerente, pois inúmeros estudos relacionam individualmente os efeitos destas adipocinas.

Conhecer estes efeitos, fatores liberadores e inibidores e o modelo proposto, é fundamental para um bom entendimento da associação entre ambas as patologias estudadas e assim propor novas metodologias de controle.

REFERÊNCIAS

- 1-Ahima, R. S.; Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *TEM*. Vol. 11. Núm. 8. p.327-332. 2000.
- 2-Ahima, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity*. Vol. 14. p.242S-249S. 2006.
- 3-Almanza-Pérez, J. C.; Blancas-Flores, G.; Garcia-Macedo, R.; Alarcón-Aguilar, F. J.; Cruz, M. Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. *Gac Méd Méx*. Vol. 144. Núm. 6. p.535-542. 2008.
- 4-Al-Salam, S.; Rashed, H.; Adeghate, E. Diabetes mellitus is associated with an increased expression of resistin in human pancreatic islet cells. *Islets*. Vol. 3. Núm. 5. p.246-249. 2011.
- 5-Bastard, J. P.; Maachi, M.; Lagathu, C.; Kim, M. J.; Caron, M.; Vidal, H. et al Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. Vol. 17. Núm. 1. p.4-12. 2006.
- 6-Blachnio-Zabielskaa, A. U.; Koutsaria, C.; Tchkonjab, T.; Jensena, M. D. Sphingolipid content of human adipose tissue: relationship to adiponectin and insulin resistance. *Obesity*. Vol. 20. Núm. 12. p.2341-2347. 2012.
- 7-Blüher, M.; Bullen, J. W.; Lee, J. H.; Kralisch, S.; Fasshauer, M.; Klötting, N.; e colaboradores. Circulating Adiponectin and Expression of Adiponectin Receptors in Human Skeletal Muscle: Associations with Metabolic Parameters and Insulin Resistance

and Regulation by Physical Training. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 91. Núm. 6. p.2310-2316. 2006.

8-Carvalho, J. B. C.; Zecchin, H. G.; Saad, M. J. A. Vias de Sinalização da Insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol. 46. Núm. 4. p.419-425. 2002.

9-Costa, J. V.; Duarte, J. S. Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port.* Vol. 19. p.251-256. 2006.

10-Curat, C. A.; Miranville, A.; Sengenès, C.; Diehl, M.; Tonus, C.; Busse, R.; e colaboradores. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes.* Vol. 53. p.1285-1292. 2004.

11-Dunmore, S. J.; Brown, J. E. P. The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes. *Journal of Endocrinology.* Vol. 216. Núm. 1. p.t37-t45. 2013.

12-Fantuzzi, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* Vol. 115. Núm. 5. p.911-919. 2005.

13-Finucane, M. M.; Stevens, G. A.; Cowan, M.; Danaei, G.; Lin, J. K. National, regional, and global trends in body mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* Vol. 377. Núm. 9765. p.557-567. 2011.

14-Fonseca-Alaniz, M. F.; Takada, J.; Alonso-Vale, M. I. C.; Lima, F. B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* Vol. 50. Núm. 2. p.216-229. 2006.

15-Francischi, R. P. P.; Pereira, L. O.; Freitas, C. S.; Klopfer, M.; Santos, R. C.; Vieira, P.; Lancha Jr, A. H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rec. Nutr.* Vol. 13. Núm. 1. p.17-28. 2000.

16-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008 - 2009. Antropometria e

estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro. IBGE. 2010.

17-Kadowaki, T.; Yamauchi, T.; Kubota, N.; Hara, K.; Ueki, K.; Tobe, K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation.* Vol. 116. Núm. 7. p.1784-1792. 2006.

18-Kershaw, E. E.; Flier, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 89. Núm. 6. p.2548-2556. 2004.

19-Kusminski, C. M.; McTernan, P. G.; Kumar, S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and Type II diabetes. *Clinical Science.* Vol. 109. p.243-256. 2005.

20-Leite, L. D.; Rocha, E. D. M.; Brandão-Neto, J. Obesidade: uma doença inflamatória. *Revista Ciência & Saúde.* Vol. 2. Núm. 2. p.85-95. 2009.

21-Luchs, A. Transdução de sinal: um olhar sobre a insulina. *Rev Inst Adolfo Lutz.* Vol. 65. Núm. 3. p.157-164. 2006.

22-McLellan, K. C. P.; Barbalho, S. M., Cattalini, M.; Lerario, A. C. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Rev. Nutr.* Vol. 20. Núm. 5. p.515-524. 2007.

23-Motawi, T.; Salman, T.; Shaker, O.; Abdelhamid, A. Association of polymorphism in adiponectin (+45 T/G) and leptin (-2548 G/A) genes with type 2 diabetes mellitus in male Egyptians. *Arch Med Sci.* Vol. 5. p.937-944. 2015.

24-Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger princípios de bioquímica.* 4ª edição. São Paulo. Editora Sarvier. p. 626-631. 2006.

25-Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. Brasília. 2003.

26-Ozes, O. N.; Akca, H.; Mayo, L. D.; Gustin, J. A.; Maehama, T.; Dixon, J. E. et al phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway mediates and PTEN antagonizes

tumor necrosis factor inhibition of insulin signaling through insulin receptor substrate-1. *Proceedings of the National Academy of Science of the United State of America*. Vol. 98. Núm. 8. p.4640-4645. 2001.

27-Park, H. K.; Ahima, R. S. Resistin in Rodents and Humans. *Diabetes Metab J*. Vol. 37. p.404-414. 2013.

28-Pereira, L. O.; Francischi, R. P.; Lancha Jr, A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. *Arq Bras Endocrinol Metab*. Vol. 47. Núm. 2. p.111-127. 2003.

29-Pinto, W. J. A função endócrina do tecido adiposo. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*. Vol. 16. Núm. 3. p.111-120. 2014.

30-Reyes, J. A. O.; Plancarte, A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *Revista de Educación Bioquímica*. Vol. 27. Núm. 1. p.9-18. 2008.

31-Rotter, V.; Nagaev, I.; Smith, U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 278. Núm. 46. p.45777- 45784. 2003.

32-Senn, J. J.; Klover, P. J.; Nowak, I. A.; Zimmers, T. A.; Koniaris, L. G.; Furlanetto, R. W. et al. Suppressor of Cytokine Signaling-3 (SOCS-3), a Potential Mediator of Interleukin-6-dependent Insulin Resistance in Hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 278. Núm. 16. p.13740-13746. 2003.

33-Speretta, G. F. F.; Leite, R. D.; Duarte, A. C. O. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista HUPE*. Vol. 13. Núm. 1. p.61-69. 2014.

34-Srikanthan, K.; Feyh, A.; Visweshwar, H.; Shapiro, J. I.; Sodhi, K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *International Journal of Medical Sciences*. Vol. 13. Núm. 1. p.25-38. 2016.

35-Steppan, C. M.; Bailey, S. T.; Bhat, S.; Brown, E. J.; Banerjee, R. R.; Wright, C. M. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. Vol. 409. p.307-312. 2001.

36-Thong, F. S. L.; Dugani, C. B.; Klip, A. Turning signals on and off: GLUT4 traffic in the insulin-signaling highway. *Physiology*. Vol. 20. Núm. 5. p.271-284. 2005.

37-Weisberg, S. P.; McCann, D.; Desai, M.; Rosenbaum, M.; Leibel, R. L.; Ferrante Junior, A. W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest*. Vol. 112. p.1796-1808. 2003.

38-Wellen, K.E.; Hotamisligil, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J. Clin. Invest*. Vol. 112. Núm. 12. p.1785-1788. 2003.

39-Whitehead, J. P.; Richards, A. A.; Hickman, I. J.; Macdonald, G. A.; Prins, J. B. Adiponectin - a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* Vol. 8. p.264-280. 2006.

40-Yamauchi, T.; Kadowaki, T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases. *International Journal of Obesity* Vol. 32. p.s13-s18. 2008.

Recebido para publicação em 03/07/2016
 Aceito em 08/11/2016