

Impacto da Perda de Peso nas Adipocitocinas, na Proteína C-Reativa e na Sensibilidade à Insulina em Mulheres Hipertensas com Obesidade Central

Impact of Weight Loss on Adipocytokines, C-Reactive Protein and Insulin Sensitivity in Hypertensive Women with Central Obesity

Rodolfo Leão Borges, Fernando Flexa Ribeiro-Filho, Kenia Mara Baiocchi Carvalho, Maria Teresa Zanella

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/Universidade de Brasília – UnB – São Paulo, SP - Brasília, DF – Brasil

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto do tratamento da obesidade nas adipocitocinas, na proteína C-reativa (PCR) e na sensibilidade à insulina em pacientes hipertensas com obesidade central.

Métodos: O estudo foi realizado a partir do banco de dados e de amostras estocadas de soro de pacientes submetidas previamente a um estudo para tratamento de obesidade. Foram selecionadas 30 mulheres hipertensas, com idade entre 18 e 65 anos, índice de massa corpórea (IMC) > 27 kg/m², com distribuição central de gordura. As pacientes foram aleatoriamente submetidas a dieta hipocalórica e orlistat 120 mg três vezes por dia ou apenas a dieta hipocalórica, durante 16 semanas. As pacientes que apresentaram perda de peso superior a 5% (n = 24) foram avaliadas em relação a níveis pressóricos, valores antropométricos, gordura visceral, índices de resistência (HOMA-R – homeostasis model assessment of insulin resistance) e de sensibilidade à insulina (ISI – Insulin Sensitivity Index), perfil lipídico, e dosagens das adipocitocinas (adiponectina, leptina, IL-6 e TNF- α) e de PCR.

Resultados: Após redução do IMC de cerca de 8% em ambos os grupos, foi verificada diminuição de gordura visceral, glicemia de jejum, triglicérides e TNF- α . Apenas o grupo orlistat, que inicialmente era mais resistente à insulina, apresentou redução significativa da glicemia pós-sobrecarga oral de glicose e aumento da sensibilidade à insulina.

Conclusão: Os achados deste estudo indicam que a perda de peso superior a 5% se associa à melhora do perfil inflamatório e à redução da resistência à insulina, a qual ocorreu de maneira independente das variações de adiponectina e de TNF- α . Os maiores benefícios na sensibilidade à insulina obtidos no grupo orlistat não puderam ser atribuídos ao uso do medicamento em virtude da maior concentração de indivíduos resistentes à insulina nesse grupo. (Arq Bras Cardiol 2007;89(6):409-414)

Palavras-chave: Perda de peso, inflamação, proteína C-reativa, hipertensão, obesidade, resistência à insulina.

Summary

Objective: To assess the impact of weight reduction on serum adipocytokines, C-reactive protein (CRP), and insulin sensitivity in hypertensive female patients with central obesity.

Methods: This study was performed using the database and stored serum samples of female patients who had participated in an intervention study focused on weight loss. Thirty hypertensive women aged 18 to 65, body mass index (BMI) \geq 27 kg/m², and central obesity were selected. They were randomly assigned to receive either a low-calorie diet plus orlistat 120 mg three times daily or a low-calorie diet alone for 16 weeks. Patients who experienced weight loss greater than 5% (n = 24) were assessed for blood pressure, anthropometric parameters, visceral fat, insulin resistance (HOMA-R - homeostasis model assessment of insulin resistance) and sensitivity (ISI - Insulin Sensitivity Index) indices, plus serum lipids, adipocytokines (adiponectin, leptin, IL-6, and TNF- α) and CRP levels.

Results: After BMI had been reduced by approximately 5% in both groups, visceral fat, fasting glucose, triglycerides, and TNF- α decreased. Only the orlistat group, which was more insulin resistant at baseline, showed a significant reduction in blood glucose after oral glucose load, in addition to increased insulin sensitivity.

Conclusion: This study's findings indicate that a weight loss greater than 5% is associated with improved inflammatory status and decreased insulin resistance, regardless of changes in adiponectin and TNF- α levels. The greatest improvements in insulin sensitivity experienced by the orlistat-treated patients could not be attributed to the use of this drug because of the higher number of insulin-resistant subjects in this group. (Arq Bras Cardiol 2007;89(6):371-375)

Key words: Weight loss; inflammation; C-reactive protein; hypertension; obesity; insulin resistance.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Rodolfo Leão Borges •

Av. Dr. Altino Arantes, 1132/54 - 04042-005 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: endorodolfo@uol.com.br

Artigo recebido em 04/11/06; revisado recebido em 01/03/07; aceito em 23/04/07.

Introdução

Recentemente, várias evidências indicam que a obesidade está associada a um processo inflamatório subclínico. O tecido adiposo é reconhecido, atualmente, como capaz de expressar e secretar uma variedade de peptídeos bioativos, conhecidos como adipocitocinas, que agem tanto *in loco* (ação autócrina ou parácrina) como sistemicamente (ação endócrina), estando muitas dessas substâncias envolvidas com fenômenos inflamatórios¹.

A importância do reconhecimento da obesidade como um estado inflamatório se deve à possibilidade de a inflamação ser um dos elos entre a obesidade e a resistência à insulina, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a doença cardiovascular. Dentre as adipocitocinas com ação pró-inflamatória mais estudadas estão o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina 6 (IL-6), ambas associadas à resistência à insulina e à HAS². A adiponectina é outra importante adipocitocina, ligada à sensibilidade à insulina e com ação antiinflamatória, com a característica peculiar de se correlacionar inversamente com a obesidade².

Diversos estudos demonstraram que a diminuição de peso está associada à diminuição da resistência à insulina e dos marcadores inflamatórios³. O orlistat é um dos agentes antiobesidade disponíveis, que, agindo por meio da inibição de lipases gastrointestinais, é capaz de reduzir em até 30% a absorção dos lipídeos ingeridos na dieta^{4,5}. Em pacientes com intolerância à glicose, o uso do orlistat mostrou-se útil na prevenção do diabetes melito do tipo 2⁶, embora não tenha sido demonstrado se esse benefício foi associado a outras vantagens além da perda de peso, como a melhora do perfil de adipocitocinas ou de fatores inflamatórios.

O objetivo deste estudo foi o de avaliar o impacto do tratamento da obesidade nas adipocitocinas e no estado inflamatório em pacientes hipertensas com obesidade central.

Métodos

O estudo foi realizado a partir do banco de dados e de amostras de soro estocadas de pacientes submetidas previamente a um estudo de intervenção para a perda de peso. As pacientes foram provenientes do ambulatório de obesidade/diabetes e hipertensão das disciplinas de Endocrinologia e Nefrologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP. Todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Inicialmente, foram selecionadas 30 mulheres que atendessem aos seguintes critérios de inclusão: idade entre 18 e 65 anos; índice de massa corpórea (IMC) ≥ 27 kg/m²; adiposidade central (relação cintura-quadril $> 0,85$ ou circunferência da cintura > 80 cm); e hipertensão arterial (pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva). Foram excluídas as pacientes sabidamente diabéticas ou em tratamento para diabetes melito, aquelas com antecedente de infarto do miocárdio, as portadoras de hipertensão arterial não-controlada (pressão diastólica ≥ 110 mmHg), com antecedente de cirurgia gastrointestinal (visando à perda de peso), portadoras de

doença gastrointestinal ativa, e que tivessem participado de qualquer estudo prévio do orlistat.

As pacientes foram randomizadas em dois grupos: dieta hipocalórica + orlistat ou somente dieta hipocalórica. As pacientes receberam dieta individualizada e acompanhamento sistemático. Das 30 pacientes que iniciaram o estudo, 3 saíram voluntariamente antes de sua conclusão e 3 não foram incluídas na análise dos dados porque obtiveram variação de IMC inferior a 5% (2 pacientes do grupo orlistat e 1 do grupo dieta). Foram analisadas 24 pacientes, sendo 14 no grupo orlistat e 10 no grupo dieta. O grupo orlistat recebeu 120 mg da droga, três vezes por dia, por via oral, juntamente com as principais refeições (desjejum, almoço e jantar). A pesquisa abrangeu um período de 16 semanas de tratamento, precedidos de duas semanas em que todas as pacientes foram submetidas a entrevista inicial, anamnese, exame físico, avaliação com exames complementares e prescrição de dieta, com retornos quinzenais. A dieta prescrita foi dita hipoenergética, baseada no gasto energético de repouso (GER) obtido pela calorimetria indireta. Para o cálculo do esquema dietético, adotou-se a prescrição de macronutrientes de 25% do valor energético proveniente de lipídeos, 55% de carboidratos e 20% de proteínas.

No início e no final do estudo as pacientes foram submetidas às seguintes avaliações:

- Antropometria: peso, altura, IMC, circunferência da cintura e quadril.

- Composição corporal determinada por bioimpedanciometria, sendo utilizado o aparelho Quantum-BIA 101Q (Akern RJL Systems, Clinton Township, MI, EUA).

- Medida da gordura abdominal visceral pela ultrasonografia: definida como a distância entre a face interna do músculo reto-abdominal e a parede anterior da aorta, realizada pelo equipamento HTL/HDI 30007.

- Medida da pressão arterial: foi realizada tanto a medida da pressão arterial em consultório como a monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas (MAPA), com aparelho de medição indireta, automático, cujas medidas são transmitidas ao sistema de análise do Space Labs ABP modelo 90207 (Data Interface Unit).

- Avaliação bioquímica: teste oral de tolerância à glicose (TOTG) com dosagem de insulina nos tempos 0 minuto e 120 minutos e avaliação da resistência à insulina por meio dos índices de resistência (HOMA-R – *homeostasis model assessment of insulin resistance*)⁸ e de sensibilidade à insulina (ISI – *Insulin Sensitivity Index*). O ISI reflete a sensibilidade tanto hepática como periférica, já que incorpora em seu cálculo os valores de glicemia e insulinemia de jejum e aos 120 minutos do TOTG⁹. Trata-se de um índice relativo, em que pacientes com sensibilidade normal à insulina apresentam ISI próximo a 1. As dosagens de insulina foram realizadas por meio de radioensaio (LINCO Research, Inc.). Foram realizadas, ainda, as dosagens dos níveis séricos de colesterol total e frações e de triglicérides, determinados por método enzimático colorimétrico, utilizando-se espectrofotômetro automatizado (Abbott VP).

- Avaliação das adipocitocinas e PCR: a adiponectina foi dosada utilizando-se o kit ELISA da B-Bridge International, Inc.

(Sunnyvale, CA, EUA). O TNF- α foi analisado utilizando-se o kit ELISA da BD PharMingen (San Diego, CA, EUA), com limite inferior de detecção de 7,7 pg/ml. A leptina foi dosada por meio do kit ELISA da LINCO Research (St. Charles, Missouri, EUA). A IL-6 foi dosada por quimioluminescência com o kit IMMULITE-DPC (Los Angeles, EUA), com dosagens corrigidas de acordo com o manual do IMMULITE, caso os valores detectados fossem inferiores a 2,0 pg/ml. As dosagens de PCR foram realizadas por quimioluminescência com o kit IMMULITE-DPC (Los Angeles, EUA). Os valores dos coeficientes de variação intra e interensaios foram, respectivamente, de 5,7% e 7,3% para a adiponectina, de 6,2% e 7,5% para a IL-6, de 4,6% e 6,2% para a leptina, de 4,2% e 6,8% para o TNF- α , e de 6,4% e 10% para a PCR.

Análise estatística - Foram utilizados os testes *t* de Student, para médias dependentes para comparar os valores basais e finais intragrupos das variáveis quantitativas, e do qui-

quadrado, para variáveis qualitativas. O teste *t* de Student para médias independentes foi usado para a comparação entre os grupos. As correlações foram testadas pelo coeficiente de Pearson. Os dados estão apresentados em média e desvio padrão com nível de significância em $p < 0,05$. Utilizou-se o software *SPSS for Windows* versão 11.5 para a realização da análise estatística.

Resultados

As Tabelas 1 e 2 apresentam os dados das pacientes pré e pós-perda de peso. Nota-se que, no início do tratamento, as pacientes do grupo orlistat apresentavam valores maiores de pressão arterial tanto sistólica como diastólica. Todas as pacientes estavam em uso de anti-hipertensivos, sem diferença de classe medicamentosa entre os grupos (dados não mostrados). O grupo orlistat era mais resistente à insulina, evidenciado por níveis maiores de HOMA-R assim como pelos

Tabela 1 - Características basais e pós-tratamento nas pacientes

Parâmetro	Dieta pré-tratamento (n = 10)	Dieta pós-tratamento (n = 10)	Orlistat pré-tratamento (n = 14)	Orlistat pós-tratamento (n = 14)
Idade (anos)	46,8 \pm 5,8		47,9 \pm 9,3	
IMC (kg/m ²)	36,0 \pm 7,6	33,0 \pm 7,0*	35,4 \pm 5,9	32,5 \pm 5,9*
Circunferência da cintura (cm)	106,1 \pm 12,7	97,7 \pm 10,6*	102,0 \pm 9,0	95,1 \pm 11,1*
PA sistólica 24 h (mmHg)	126,5 \pm 12,6	121,1 \pm 12,6	139,5 \pm 12,7**	132,9 \pm 13,0*
PA diastólica 24 h (mmHg)	79,8 \pm 8,3	78,6 \pm 10,6	88,3 \pm 8,6**	86,2 \pm 10,4
Gordura visceral (cm)	5,5 \pm 1,5	4,0 \pm 1,2*	4,6 \pm 1,2	3,9 \pm 1,3*
Colesterol total (mg/dl)	210,5 \pm 35,5	207,9 \pm 39,2	200,9 \pm 33,1	180,3 \pm 24,9*
HDL-colesterol (mg/dl)	44,3 \pm 14,1	47,4 \pm 16,9	41,1 \pm 12,2	43,6 \pm 9,8
Triglicérides (mg/dl)	142,2 \pm 46,2	117,9 \pm 52,9*	137,5 \pm 56,0	111,3 \pm 42,9
LDL-colesterol (mg/dl)	137,8 \pm 31,5	136,8 \pm 32,3	132,3 \pm 35,4	114,0 \pm 24,1

* $p < 0,05$ para pré vs. pós-tratamento intragrupos; ** $p < 0,05$ para diferenças intergrupos no pré-tratamento. n - número de pacientes; IMC - índice de massa corpórea; PA - pressão arterial; HDL-colesterol - colesterol de lipoproteína de alta densidade; LDL-colesterol - colesterol de lipoproteína de baixa densidade.

Tabela 2 - Características basais e pós-tratamento nas pacientes

Parâmetro	Dieta pré-tratamento (n = 10)	Dieta pós-tratamento (n = 10)	Orlistat pré-tratamento (n = 14)	Orlistat pós-tratamento (n = 14)
Glicemia em jejum (mg/dl)	92,7 \pm 7,6	87,7 \pm 8,8*	113,5 \pm 28,1**	97,9 \pm 12,2*
Glicemia em 120' (mg/dl)	127,5 \pm 23,0	114,7 \pm 28,3	173,4 \pm 60,8**	142,4 \pm 47,1*
ISI	1,23 \pm 0,23	1,23 \pm 0,25	1,10 \pm 0,28	1,23 \pm 0,19*
HOMA-R	4,0 \pm 2,4	3,9 \pm 2,0	7,2 \pm 4,2**	5,3 \pm 2,3
Adiponectina (ng/ml)	7,4 \pm 3,4	7,1 \pm 3,5	6,5 \pm 1,8	5,9 \pm 2,1
IL-6 (pg/ml)	1,1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	1,2 \pm 0,4	1,6 \pm 0,9
Leptina (ng/ml)	62,4 \pm 31,9	52,1 \pm 37,5	39,4 \pm 27,1	31,6 \pm 8,6*
PCR (mg/dl)	0,48 \pm 0,45	0,44 \pm 0,31	0,95 \pm 0,81	0,51 \pm 0,41
TNF- α (pg/ml)	18,8 \pm 7,1	8,2 \pm 1,2*	24,5 \pm 13,4	9,7 \pm 7,0*

* $p < 0,05$ para pré vs. pós-tratamento intragrupos; ** $p < 0,05$ para diferenças intergrupos no pré-tratamento. n - número de pacientes; ISI - índice de sensibilidade à insulina; HOMA-R - índice de resistência à insulina (homeostasis model assessment of insulin resistance); IL-6 - interleucina-6; PCR - proteína C-reativa; TNF- α - fator de necrose tumoral alfa.

maiores valores iniciais de glicemia de jejum e da glicemia aos 120 minutos pós-sobrecarga de glicose. Não houve diferenças significativas em relação às adipocitocinas e à PCR nos dois grupos no início do tratamento (Tab. 2).

Os dois grupos de tratamento obtiveram redução semelhante de peso, com diminuição dos valores de cintura, gordura visceral, glicemia de jejum e triglicérides. Apenas o grupo orlistat apresentou redução significativa da glicemia aos 120 minutos pós-sobrecarga e da pressão arterial sistólica, além de aumento do ISI. Houve também melhora nítida dos níveis de colesterol total e de LDL-colesterol no grupo tratado com orlistat, o que não ocorreu no grupo tratado com dieta.

Ambos os grupos apresentaram redução do TNF- α (fig. 1), sem mudanças nos níveis de IL-6. A redução de leptina ocorreu nos dois grupos, embora diferença estatisticamente significativa tenha ocorrido apenas no grupo orlistat. Não houve variações significativas nas concentrações da adiponectina em ambos os grupos. O grupo orlistat apresentou, ainda, tendência à redução dos valores de PCR, porém marginalmente significativa do ponto de vista estatístico ($p = 0,08$). Considerando todas as pacientes em conjunto, verificou-se que a PCR apresentou correlação inversa com o ISI ($r = -0,44$; $p = 0,04$) (fig. 2). A variação da PCR pré e pós-perda de peso se correlacionou com a variação da circunferência da cintura ($r = 0,41$; $p = 0,05$); no entanto, não se observou correlação entre a variação da PCR e do IMC.

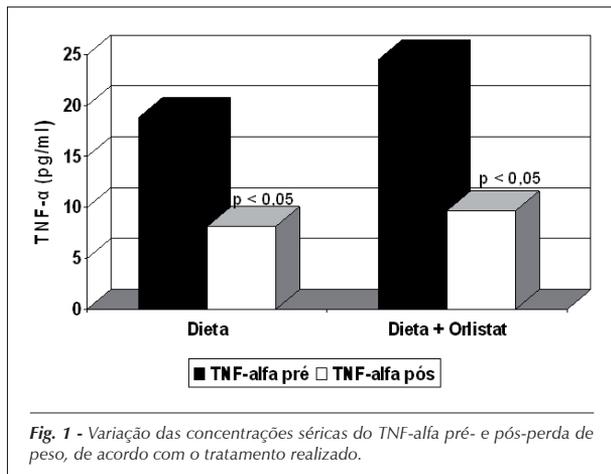


Fig. 1 - Variação das concentrações séricas do TNF- α pré- e pós-perda de peso, de acordo com o tratamento realizado.

Discussão

Os resultados demonstram que a redução do IMC em torno de 8% foi capaz de propiciar a redução de parâmetros como gordura visceral, glicemia de jejum, triglicérides e TNF- α . Entretanto, essa perda de peso provocou respostas diferentes nos grupos estudados em relação à glicemia aos 120 minutos pós-sobrecarga oral de glicose e ao índice de sensibilidade à insulina. Apesar de a composição dos grupos ter sido aleatória, o grupo tratado com orlistat era mais resistente à insulina e possuía maiores valores de glicemia de jejum e pós-sobrecarga. Assim, os benefícios encontrados nesse grupo podem ter sido resultantes do impacto maior da perda de peso em indivíduos com maior grau de resistência à

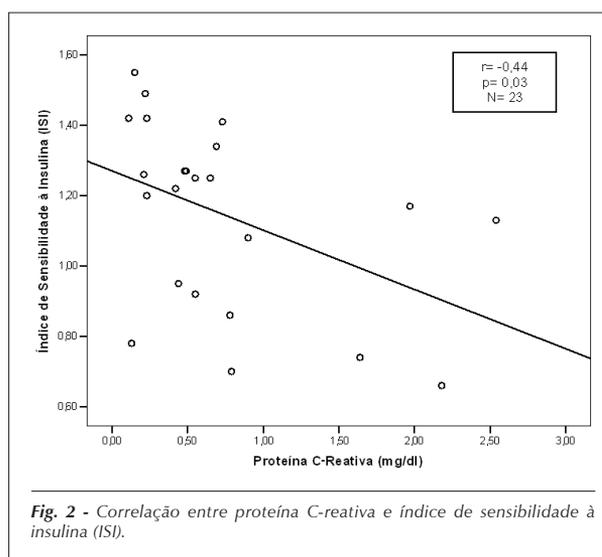


Fig. 2 - Correlação entre proteína C-reativa e índice de sensibilidade à insulina (ISI).

insulina, e não do efeito do orlistat. Os resultados deste estudo são concordantes com os de outros estudos que compararam perdas de peso similares entre grupos com diferentes estados de resistência à insulina no início do tratamento, os quais também evidenciaram melhora significativa da sensibilidade à insulina apenas nos pacientes com maior resistência à insulina pré-tratamento^{10,11}. Os resultados também são concordantes com os do estudo *XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS)*⁶, em que o tratamento com orlistat em pacientes com intolerância à glicose resultou em melhora dos parâmetros glicêmicos, tendo, inclusive, auxiliado na prevenção do diabetes. Entretanto, não se pode afirmar que esses efeitos tenham sido independentes da perda de peso, uma vez que, no final do estudo XENDOS, o grupo submetido a tratamento com orlistat obteve média de perda de peso maior que o grupo placebo.

Não houve mudanças significativas nas concentrações da adiponectina em ambos os grupos de tratamento, resultados que diferem daqueles de outros autores em que foi evidenciado aumento da adiponectina com a perda de peso^{12,13}. Por outro lado, alguns estudos também não demonstraram aumento da adiponectina com a perda de peso e ainda assim verificaram melhora da resistência à insulina, concordando com os achados deste estudo¹⁴⁻¹⁶. Embora no início do tratamento a adiponectina tenha se correlacionado positivamente com o ISI e inversamente com o peso, a melhora da sensibilidade à insulina observada no grupo orlistat foi independente da variação da adiponectina. Recentemente, foi descoberto que a adiponectina sérica circula em formas de diferentes pesos moleculares, com funções também possivelmente distintas¹⁷. Adicionalmente, foi demonstrado que a perda de peso não só leva à modificação das concentrações da adiponectina, mas também altera a proporção das formas circulantes da mesma, ocorrendo um desvio das formas de baixo peso molecular para as formas de médio e alto pesos moleculares, com maior ação sobre a sensibilidade à insulina¹⁷. Abbasi e cols.¹⁸, entretanto, não encontraram elevação da adiponectina com a perda de peso e também não detectaram alterações nas

proporções das formas oligoméricas da adiponectina, embora tenham observado melhora da sensibilidade à insulina¹⁸. É possível que a perda de peso possa levar ao aumento da sensibilidade à insulina por outras vias independentes da ação da adiponectina, como a mobilização de conteúdo lipídico intracelular no fígado¹⁹ e no tecido muscular²⁰.

Não foram observadas alterações nos níveis de IL-6 após a perda de peso em ambos os grupos. Os dados deste estudo diferem dos de Bastard e cols.²¹, os quais demonstraram que, em pacientes obesas não-diabéticas, a redução modesta de peso (variação de IMC em torno de 5,0%) resultou em diminuição significativa dos níveis séricos de IL-6, bem como da expressão da IL-6 quantificada no tecido adiposo subcutâneo²¹. Nesse estudo, porém, as pacientes eram mais obesas e apresentavam níveis bem maiores de IL-6, e essas diferenças pré-tratamento podem ter justificado os resultados distintos.

Foi observada diminuição significativa dos níveis de TNF- α independentemente do tratamento utilizado, e a variação de TNF- α não se correlacionou com a variação dos índices de resistência à insulina. Os resultados dos estudos correlacionando perda de peso ao TNF- α são conflitantes^{22,23}. Samuelsson e cols.²⁴, compararam a perda de peso obtida com o orlistat em relação ao placebo e, considerando os pacientes dos dois grupos que perderam mais de 10% do peso corpóreo inicial, concluíram que o grupo orlistat obteve maior redução percentual de TNF- α ²⁴. No presente estudo, em que a perda de peso média foi de 8%, não foi observada maior redução de TNF- α nas pacientes tratadas com orlistat, não sendo atribuídas, portanto, a essa droga as variações encontradas. Monzillo e cols.²⁵ encontraram redução do TNF- α com a perda de peso decorrente de dieta e atividade física apenas em pacientes com intolerância à glicose, não tendo sido observada essa redução em indivíduos diabéticos ou com tolerância normal à glicose²⁵. Kopp e cols.²⁶ também avaliaram o impacto do tratamento da obesidade por meio da gastroplastia nas adipocitocinas de acordo com o *status* de tolerância à glicose²⁶. Os pacientes obtiveram redução média do peso de 32,3%, não tendo sido observada alteração significativa dos níveis de TNF- α em nenhum dos grupos. As razões dessas diferenças não são claras. É possível que as características iniciais da amostra, como peso inicial, grau de resistência à insulina e tempo de seguimento, sejam importantes na determinação da resposta das adipocitocinas à perda de peso.

Embora tendência à redução dos valores de PCR tenha ocorrido nas pacientes submetidas ao tratamento com

orlistat, nos dois grupos as variações observadas não foram significativas. A variação de PCR não se correlacionou com a variação de peso, mas houve correlação positiva com a variação de cintura. Além disso, as concentrações da PCR se correlacionaram negativamente com o índice de sensibilidade à insulina, sugerindo que a atividade inflamatória subclínica pode ter influência no grau de resistência à insulina e, conseqüentemente, no comprometimento da tolerância à glicose. A importância dessa associação entre inflamação e resistência à insulina é corroborada pelas evidências que apontam que o aumento das concentrações de marcadores inflamatórios é associado à predição do diabetes melito do tipo 2^{27,28}. Os níveis mais elevados de PCR no início do tratamento, aparentemente, também contribuem para a visualização de uma relação mais clara entre diminuição de PCR e emagrecimento²⁶, e a maioria dos estudos demonstrou que a magnitude da diminuição da PCR foi linearmente relacionada à quantidade de peso perdido^{24,29}. Os dados deste estudo sugerem que a redução da PCR é mais dependente da redução da gordura abdominal que da perda de peso em si, o que também foi demonstrado por Marfella e cols.³⁰. De fato, pacientes que apresentam maior grau de centralização de gordura apresentam também níveis mais elevados dos marcadores de inflamação.

Conclusão

Os achados deste estudo indicam que a perda de peso superior a 5% se associa à melhora do perfil inflamatório e à redução da resistência à insulina, independentemente de aumentos dos níveis de adiponectina ou de reduções dos níveis de TNF- α . Em decorrência das diferenças na tolerância à glicose entre os grupos estudados, os dados deste estudo não permitem atribuir os maiores benefícios encontrados no grupo orlistat ao uso da medicação.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de mestrado de Rodolfo Leão Borges pela Universidade Federal de São Paulo.

Referências

1. Pratley RE, Lee YH. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* 2005; 5: 70-5.
2. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev.* 2003; 24 (3): 278-301.
3. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioral treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *Can J Appl Physiol.* 2005; 172 (9): 1199-209.
4. Guerciolini R. Mode of action of orlistat. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1997; 21 (Suppl 3): S12-23.
5. Tong PCY, Lee ZSK, Sea M, Chow CC, Ko GTC, Chan WB, et al. The effect of Orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects

- with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 2428-35.
6. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström Lars. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care.* 2004; 27 (1): 115-61.
 7. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann O, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, et al. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. *Hypertension.* 2001; 87: 821-31.
 8. Matheus 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 concentration in man. *Diabetologia.* 1985; 28: 412-9.
 9. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G. Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose and FFA levels. *Mol Genet Metab.* 1998; 63 (2): 134-41.
 10. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Liang L, Reaven G, Schaaf P, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation.* 2002; 106: 2908-12.
 11. Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven MG, Reaven PD. Plasma adiponectin concentrations do not increase in association with moderate weight loss in insulin-resistant, obese women. *Metabolism.* 2004; 53 (3): 280-3.
 12. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. *JAMA.* 2003; 289 (14): 1799-804.
 13. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 3815-9.
 14. Xydakis AM, Case CC, Jones PH, Hoogeveen RC, Liu MY, Smith EO, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2697-703.
 15. Marcell TJ, McAuley KA, Traustadóttir T, Reaven PD. Exercise training is not associated with improved levels of C-reactive protein or adiponectin. *Metabolism.* 2005; 54: 533-41.
 16. Barbato KBG, Martins RCV, Rodrigues MLG, Braga JU, Franscischetti EA, Genelhu V. Efeitos da redução de peso superior a 5% nos perfis hemodinâmico, metabólico e neuroendócrino de obesos grau I. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 87 (1): 12-21.
 17. Bobbert T, Rochlitz H, Wegewitz U, Akpulat S, Mai K, Weickert OM, et al. Changes of adiponectin oligomer composition by moderate weight reduction. *Diabetes.* 2005; 54 (9): 2712-9.
 18. Abbasi F, Chang SA, Chu JW, Ciaraldi TP, Lamendola C, McLaughlin T, et al. Improvements in insulin resistance with weight loss, in contrast to rosiglitazone, are not associated with changes in plasma adiponectin or adiponectin multimeric complexes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 290 (1): R139-44.
 19. Tiikkainen M, Bergholm R, Wehkavaara S, Rissanen A, Hakkinen AM, Tamminen M, et al. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes.* 2003; 52: 701-7.
 20. Gray RE, Tanner CJ, Pories WJ, MacDonald KG, Houmard JA. Effect of weight loss on muscle lipid content in morbidly obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 284: E726-E732.
 21. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (9): 3338-42.
 22. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, Fernández-Escalante C, Unzueta MTC, Frejjanés J, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (1): 316-22.
 23. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation.* 2002; 105: 804-9.
 24. Samuelsson L, Gottsäter A, Lindgärde F. Decreasing levels of tumour necrosis factor α and interleukin 6 during lowering of body mass index with orlistat or placebo in obese subjects with cardiovascular risk factors. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5: 195-201.
 25. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res.* 2003; 11 (9): 1048-54.
 26. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1042-7.
 27. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantyne CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes.* 2003; 52: 1799-805.
 28. Han TS, Sattar N, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Lean MEJ, Haffner SM. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2002; 25: 2016-21.
 29. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation.* 2002; 105: 564-9.
 30. Marfella R, Esposito K, Siniscalchi M, Cacciapuoti F, Giugliano F, Labriola D, et al. Effect of weight loss on cardiac synchronization and proinflammatory cytokines in premenopausal obese women. *Diabetes Care.* 2004; 27: 47-52.