

## Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular

*Obesity and Coronary Artery Disease: Role of Vascular Inflammation*

Fernando Gomes, Daniela F. Telo, Heraldo P. Souza, José Carlos Nicolau, Alfredo Halpern, Carlos V. Serrano Jr.

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

A obesidade vem se tornando uma epidemia global. Cerca de 1,1 bilhões de adultos e 10% das crianças do mundo são atualmente considerados portadores de sobrepeso ou obesos.

Classicamente associada a fatores de risco para doença cardiovascular, como diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica, a obesidade vem sendo cada vez mais encarada como fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC).

A aterosclerose coronariana compreende uma série de respostas inflamatórias em nível celular e molecular, cujas reações se encontram mais exacerbadas em pacientes obesos.

Antes considerado mero depósito de gordura, o tecido adiposo é visto hoje em dia como órgão endócrino e parácrino ativo, produtor de diversas citocinas inflamatórias, como as adipocinas.

Este artigo visa alertar para o grave problema de saúde pública em que a obesidade se tornou nas últimas décadas e correlacionar o processo inflamatório exacerbado nos indivíduos obesos com a maior incidência de DAC nessa população.

### Obesidade como problema de saúde pública

A obesidade é considerada atualmente uma epidemia global – um importante problema de saúde pública, principalmente em países ocidentais<sup>1</sup>. De acordo com os dados recém-publicados nos Estados Unidos, 67% da população adulta sofre de sobrepeso, enquanto 34% apresentam obesidade, representando um aumento de 75% em relação a 1991 (Figura 1)<sup>2</sup>. Pela primeira vez na história da humanidade o número de pessoas com excesso de peso ultrapassou o de pessoas

com desnutrição, passando de um bilhão e cem milhões de pessoas acima do peso em todo o mundo.

Excesso de peso está associado a aumento de morbidade e mortalidade, sendo que nos Estados Unidos se espera, pela primeira vez desde a Guerra Civil, uma diminuição da expectativa de vida decorrente das doenças e distúrbios relacionados à obesidade - o que inclui hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares e alguns tipos de câncer<sup>3</sup>.

No Brasil, dados da Pesquisa de Orçamento Familiar de 2003 revelaram que o excesso de peso afeta 41,1% dos homens e 40% das mulheres, dentre os quais são considerados obesos 8,9% dos homens adultos e 13,1% das mulheres adultas<sup>4</sup>. Podemos, portanto, considerar a obesidade como o fator de risco mais comumente encontrado nos países industrializados e em desenvolvimento (Figura 2).

### Obesidade como fator de risco para doença arterial coronariana

A associação com fatores de risco clássicos para doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, diabetes melito, dislipidemias e síndrome metabólica, é conhecida há bastante tempo. Porém, o conhecimento mais recente de que, mesmo após o controle dessas doenças associadas, o risco de eventos cardiovasculares permanece elevado, fez com que hoje em dia se considere a obesidade como fator de risco cardiovascular independente<sup>5</sup>.

A associação entre obesidade e doença arterial coronária clinicamente significativa é evidente em dois estudos prospectivos clássicos de longo seguimento: o *Framingham Heart Study*<sup>6</sup> e o *Nurses Health Study*<sup>7</sup>.

O risco relativo para doença arterial coronária (DAC), partindo de adultos com índice de massa corpórea (IMC) de 21 kg/m<sup>2</sup>, aumentou de 1,19 para pacientes com IMC de 21 a 22,9 kg/m<sup>2</sup>, e para 3,56 em pacientes com IMC maior do que 29 kg/m<sup>2</sup> (Tabela 1).

O *Asia Pacific Cohort Collaboration Study*, estudo com segmento maior do que sete 7 anos e que envolveu 430.000 pacientes adultos, encontrou um aumento de 9% em eventos cardíacos isquêmicos para cada unidade de mudança no IMC.

A relação entre obesidade e morte por doença cardiovascular é ainda mais evidente quando se considera pacientes com obesidade abdominal. No estudo TRACE (*Tandolapril Cardiac Evaluation*), uma análise de banco de dados mostrou aumento de mortalidade em torno de 23% em comparação com

### Palavras-chave

Obesidade, doença da artéria coronariana, inflamação, proteína C.

**Correspondência:** Carlos V. Serrano Jr. •

Instituto do Coração HCFMUSP - Av. Enéas C. de Aguiar 44 - Bloco II, 2º Andar, Sala 12 - 05403-000 - São Paulo, SP - Brasil

E-mail: carlos.serrano@incor.usp.br

Artigo recebido em 09/01/09; revisado recebido em 18/05/09; aceito em 08/06/09.

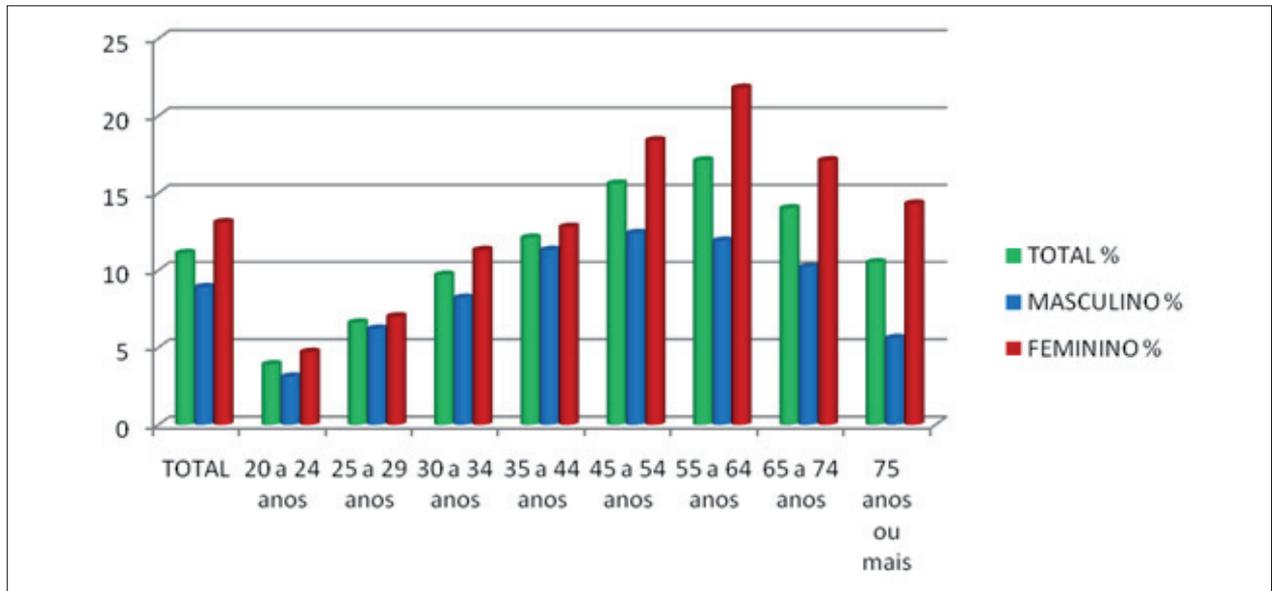


Fig. 1 - Prevalência de obesidade, na população com 20 anos de idade ou mais, por sexo, segundo grupos de idade no Brasil em 2003 (%)<sup>4</sup>.

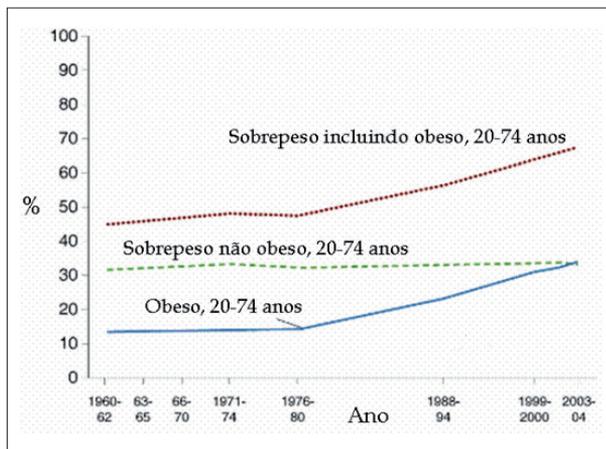


Fig. 2 - Sobrepeso e obesidade: aumento de 75% desde 1991 nos Estados Unidos<sup>2</sup>.

Tabela 1 - O risco aumenta para doenças relacionadas à obesidade à medida que aumenta o índice massa corpórea (IMC, kg/m<sup>2</sup>)<sup>4</sup>

Doença	IMC <25	IMC 25-29,9	IMC 30-34,9	IMC ≥35
Diabete tipo 2	1,00	2,42	3,35	6,16
Cálculos biliares	1,00	1,97	3,30	5,48
Hipertensão	1,00	1,92	2,82	3,77
Artrite	1,00	1,56	1,87	2,39
AVC	1,00	1,53	1,59	1,75
Doença cardiovascular	1,00	1,39	1,86	1,67

pacientes que não tinham obesidade abdominal, já excluindo influência de diabete e hipertensão arterial<sup>9</sup>.

Quando se analisam pacientes com doença cardiovascular conhecida ou após infarto agudo do miocárdio, o aumento do IMC se correlaciona inversamente com o aumento de mortalidade<sup>10</sup>.

O excesso de peso associado ao acúmulo de gordura na região mesentérica é uma obesidade do tipo central, visceral ou androgênica<sup>11</sup>. É sabido que a chamada obesidade visceral está associada a uma maior mortalidade que a obesidade periférica. A causa dessa diferença se deve ao fato do tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo, causando, por exemplo, uma maior produção de glicose e, conseqüentemente, diabete melito tipo 2 e hiperinsulinismo. Essa secreção maior de insulina ocasiona retenção de sódio, resultando em hipertensão arterial sistêmica<sup>12</sup>. Essas condições caracterizam a síndrome metabólica, atualmente considerada um desafio de saúde pública, pois representa uma substancial elevação de risco para diabetes melito (duas vezes), bem como para doença cardiovascular (duas a três vezes)<sup>13</sup>.

### Obesidade, doença arterial coronariana e inflamação vascular

Por muitos anos, a fisiopatologia da aterosclerose era considerada meramente um acúmulo de lipídios na parede arterial. No entanto, nas últimas duas décadas, o crescente desenvolvimento no campo da biologia vascular tem esclarecido que as lesões ateroscleróticas são de fato uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas e dinâmicas, essencialmente inflamatórias por natureza<sup>14,15</sup>.

## Artigo de Revisão

Em pacientes vulneráveis, a aterosclerose se desenvolve por meio da influência de condições que traumatizam o endotélio, como envelhecimento, hipertensão arterial sistêmica, hipercolesterolemia, diabete, tabagismo e a própria obesidade. Esses fatores danificam o endotélio e estimulam uma reação inflamatória/proliferativa na parede vascular. Tal reação aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias primárias, como a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa. Elas são responsáveis pela expressão de moléculas de adesão leucocitária, pela molécula de adesão intercelular (ICAM)-1 e P-, E-, e L-selectinas, e pelo aumento de substâncias quimiotáticas (proteína quimiotática de monócitos [MCP]-1 e fator estimulador de colônia de macrófagos [M-CSF]), ambas amplificadoras da cascata inflamatória<sup>16,17</sup> (Ver Tabela 2).

A obesidade é caracterizada por excesso de tecido adiposo, com consequente ganho de peso, e associada a diversas comorbidades<sup>18</sup>. Antes considerado mero e passivo depósito de triacilglicerol e ácidos graxos livres, hoje o tecido adiposo é visto como importante órgão endócrino e parácrino, produtor de diversas substâncias pró-inflamatórias<sup>19</sup>.

No processo de diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos maduros, estes adquirem a capacidade de produção de centenas de proteínas: enzimas, citocinas, fatores de crescimento e hormônios envolvidos em diversos eventos metabólicos<sup>20</sup>.

Componentes envolvidos na adipogênese incluem a lipase lipoproteica, angiotensinogênio, adipsina, adiponectina, IL-6, prostaglandinas, TNF-alfa e óxido nítrico. Essas moléculas possuem ação moduladora dos depósitos lipídicos e distribuição corporal de gordura<sup>21</sup>.

Mais recentemente, o tecido adiposo vem sendo considerado uma fonte de mediadores pró-inflamatórios que contribuem para injúria vascular, resistência insulínica e aterogênese. As hoje em dia chamadas adipocinas incluem: TNF-alfa, IL-6, leptina, inibidor do ativador de plasminogênio (PAI)-1, angiotensinogênio, resistina e proteína C-reativa (PCR). Algumas possuem ação protetora contra inflamação vascular e resistência insulínica, dentre as quais figuram a adiponectina e o óxido nítrico<sup>18</sup>.

As adipocinas estão elevadas em pacientes obesos e com resistência insulínica, sendo mais produzidas em tecido adiposo abdominal do que em outros locais. A perda de peso está associada à diminuição dos níveis dessas substâncias<sup>22</sup>.

### Principais marcadores inflamatórios presentes na obesidade

#### Proteína C-reativa

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado

**Tabela 2 – Efeitos das adipocinas na homeostase vascular**

Adiponectina	Inibe a expressão de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina. Inibe a transformação de macrófagos em células espumosas.
Angiotensinogênio	Diminui a proliferação e a migração de células musculares lisas vasculares. Diminui a disponibilidade de óxido nítrico. Inibe a angiogênese. Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e M-CSF.
Proteína C-reativa	Diminui a disponibilidade de óxido nítrico. Aumenta a liberação de IL-6. Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectinas nas células endoteliais. Inibe a angiogênese. Aumenta a captação de LDL-C nas células endoteliais. Estimula apoptose das células endoteliais. Aumenta a proliferação e a migração de células musculares lisas e reestenose.
IL-6	Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, E-selectina. Aumenta a proliferação e a migração de células musculares lisas.
Leptina	Aumenta produção de óxido nítrico. Aumenta proliferação e migração de células musculares lisas e células endoteliais. Aumenta apoptose das células musculares lisas. Aumenta angiogênese. Aumenta a liberação de MCS-F. Aumenta o acúmulo de colesterol em condições de hiperglicemia.
PAI-1	Aumenta a trombogênese. Aumenta a restenose.
Resistina	Aumenta a liberação de endotelina-1. Aumenta a expressão de moléculas de adesão.
TNF-alfa	Diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico. Diminui vasodilatação. Estimula a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectinas nas células endoteliais e células musculares lisas. Aumenta a apoptose de células endoteliais.

PAI - inibidor do ativador de plasminogênio; TNF - fator de necrose tumoral; ICAM - molécula de adesão intercelular; VCAM - molécula de adesão de células vasculares; MCP - proteína quimiotática de monócitos; M-CSF - fator estimulador de colônias de macrófagos; IL-interleucina; LDL-C - lipoproteína de baixa densidade-colesterol<sup>21</sup>.

e regulada pelos níveis circulantes de IL-6. Também a IL-1 e TNF-alfa podem induzir expressão de RNA mensageiro para produção de PCR. Recentemente, níveis elevados de PCR no plasma foram considerados como preditores independentes de doença arterial coronária<sup>23</sup>. Níveis plasmáticos circulantes de PCR são elevados em obesos e relacionam-se diretamente à quantidade de gordura corpórea, estimada por meio de índice de massa corpórea, obesidade visceral, circunferência abdominal, resistência insulínica, síndrome metabólica e diabetes melito<sup>24</sup>.

A PCR não é um mero marcador de atividade inflamatória: participa diretamente no processo de aterogênese e modula a função endotelial. Também induz a expressão de várias moléculas (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e selectinas). Atua como regulador da produção de óxido nítrico no endotélio e coordena a produção e secreção de várias citocinas, aumentando a atividade pró-inflamatória de diversas adipocinas<sup>25</sup>.

### Leptina

A leptina é um hormônio específico do adipócito, que funciona como uma molécula sinalizadora no cérebro para completar o *feedback* negativo da teoria lipostática de controle de peso<sup>26</sup>. O conhecimento de que indivíduos obesos não são, em sua maioria, deficientes em leptina, mas, pelo contrário, possuem altas concentrações séricas desta substância, propiciou a teoria da resistência à leptina<sup>2</sup>.

A resistência à leptina se explicaria por uma baixa sensibilidade à ação do hormônio ou os altos níveis séricos de leptina levariam a uma resposta inadequada (deficiência relativa de leptina).

A teoria de resistência à leptina ganhou força quando um estudo de escalonamento de dose de leptina recombinante, randomizado e placebo-controlado, obteve resultados desapontadores ao tentar avaliar a perda de peso ao se injetar leptina recombinante. Foram necessárias concentrações séricas de vinte a trinta vezes maiores que o normal para perda de peso<sup>27</sup>. Não está claro por que altas concentrações séricas de leptina endógena são encontradas em indivíduos obesos e com resistência à leptina. Sabe-se, no entanto, que esses altos níveis e suplementos exógenos de leptina não são suficientes para manter um peso saudável.

São várias as teorias que explicam esse mecanismo, mas nenhuma foi comprovada: mutação genética, autorregulação, acesso tecidual limitado pela barreira hemato-encefálica e a ação de moléculas em nível celular e circulatório.

Diversas são as possíveis implicações terapêuticas de se combater a resistência à leptina, uma vez que esta condição parece estar associada a vários fatores de risco para DCV e outros estados patológicos, como obesidade, síndrome metabólica, resistência à insulina, diabetes melito tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, aterotrombose e doença miocárdica.

### TNF-alfa

Citocina inflamatória secretada em grande quantidade por humanos obesos e pacientes com resistência insulínica, não somente iniciando, mas também propagando a formação de lesão aterosclerótica. A TNF-alfa participa

da aceleração da aterogênese por meio da indução da expressão de VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 e E-selectina. Também reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico nas células endoteliais e prejudica a vasodilatação endotélio-dependente, promovendo disfunção endotelial. Além disso, provoca a apoptose nas células endoteliais, contribuindo para a injúria endotelial<sup>28</sup>.

### Resistina

É um hormônio específico do tecido adiposo, recentemente descoberto, que induz diretamente a resistência insulínica no músculo e no fígado. A resistina induz a expressão de RNA-mensageiro produtor de endotelina-1 nas células endoteliais, contribuindo assim para a disfunção endotelial. Também aumenta significativamente a expressão da molécula de adesão celular VCAM-1 e a MCP-1, fatores-chave na formação da lesão aterosclerótica inicial<sup>29</sup>.

Foi demonstrada recentemente a ação pró-inflamatória da resistina nas células musculares lisas: ela induz a proliferação de tais células, sugerindo a ação desse hormônio na reestenose de lesões coronárias em pacientes diabéticos<sup>30</sup>.

### Angiotensinogênio

É um precursor da angiotensina II, expressa e produzida nos adipócitos. A angiotensina II estimula diretamente a expressão de ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 e M-CSF nas células vasculares. A produção aumentada de angiotensinogênio pelo tecido adiposo está associada à hipertensão e angiogênese, ambas relacionadas à disfunção endotelial. Do mesmo modo, a angiotensina II atua na formação de radicais livres de oxigênio, diminuindo a disponibilidade de óxido nítrico e provocando danos ao tecido vascular<sup>31</sup>.

### Adiponectina

Ao contrário das outras adipocinas aqui mencionadas, os níveis de adiponectina estão diminuídos nos pacientes obesos, funcionando como inibidora do processo inflamatório<sup>32</sup>. Estudos clínicos e experimentais sugerem que baixos níveis de adiponectina contribuem para o desenvolvimento de doenças relacionadas com obesidade, incluindo as doenças cardiovasculares<sup>33</sup>.

Níveis de adiponectina no plasma geralmente variam de 3 a 30  $\mu\text{g/ml}$  em humanos saudáveis. Em obesos, esses níveis estão significativamente reduzidos, com correlação negativa entre IMC e níveis plasmáticos de adiponectina<sup>34</sup>. A razão para a redução dos níveis de adiponectina em obesos parece estar relacionada às citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, que estando aumentada nos obesos, pode causar uma redução na expressão de RNA-mensageiro produtor de adiponectina e sua liberação pelos adipócitos<sup>35</sup>.

Em nível vascular, as ações da adiponectina compreendem redução na expressão de ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina. Inibem também a transformação de macrófagos em células espumosas e a proliferação e migração de células musculares lisas<sup>36</sup>.

Qasim e cols., em uma subanálise do banco de dados do SIRCA (*Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis*), examinaram a associação de leptina e adiponectina com fatores de risco para DCV e calcificação arterial coronariana (CAC). A

## Artigo de Revisão

leptina plasmática se associou positivamente à CAC após ajuste para idade, gênero, fatores de risco tradicionais e escore de risco de Framingham (relação de regressão de Tobit de 2,42 [IC 95%: 1,48 – 3,95;  $p=0,002$ ]). Já os níveis de adiponectina plasmática não se associaram à CAC<sup>37</sup> (Figura 3).

### Disfunção endotelial presente na obesidade: agravante cardiovascular

A disfunção endotelial coronariana é considerada um estágio precoce de aterosclerose coronariana e pode ocorrer nos vasos epicárdicos, vasos de resistência ou em ambos<sup>38</sup>. Suwaïdi e cols.<sup>39</sup> avaliaram o impacto da obesidade na função endotelial coronariana em pacientes com coronárias normais ou levemente doentes à angiografia. Um total de 397 pacientes consecutivos com tais características foram submetidos à reatividade vascular coronariana usando adenosina intracoronariana, acetil-colina e nitroglicerina. Os pacientes foram divididos em três grupos, baseado no índice de massa corpórea (IMC), desde o considerado normal ( $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ ), passando pelo grupo com sobrepeso ( $IMC 25 \text{ a } 30 \text{ kg/m}^2$ ) até pacientes obesos ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ). O aumento no fluxo coronariano em resposta à acetilcolina foi significativamente menor no grupo de pacientes obesos do que no grupo de pacientes com IMC normal (ver Figura 4). Por análise multivariada, os grupos de pacientes com sobrepeso e obesidade foram independentemente associados à disfunção endotelial coronariana. O estudo demonstrou que a obesidade é independentemente associada à disfunção endotelial coronariana em pacientes com coronárias angiograficamente normais ou com doença arterial coronariana leve.

### Implicações terapêuticas

O excesso de peso não só leva a mudanças no desenvolvimento de resistência insulínica como também

influencia no processo de disfunção endotelial por meio de efeitos pró-inflamatórios e pró-trombóticos das adipocinas. O tratamento que visa reduzir a porcentagem de gordura corpórea, assim como a de gordura visceral, tende a reduzir tais efeitos<sup>40</sup>.

A magnitude do efeito protetor parece estar relacionada com a redução do índice de massa corpórea. Em mulheres com sobrepeso, que experimentam perda moderada de peso ( $>10\%$ ), encontrou-se até 20% de redução de mortalidade prematura, também associada ao controle de fatores de risco, como diabetes melito, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica<sup>41</sup>.

O conhecimento atual de que em estados de obesidade e resistência insulínica a produção de adipocinas encontra-se aumentada leva a uma nova frente de pesquisas visando desenvolver tratamentos que interfiram nessa situação.

As medidas não farmacológicas de mudanças de estilo de

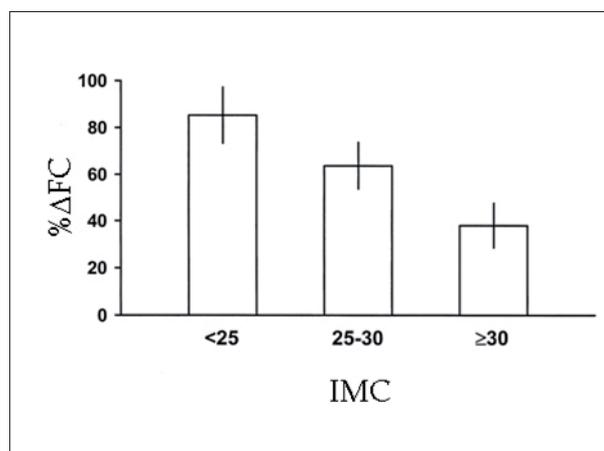


Fig. 4- Média (± DP) das alterações percentuais do fluxo coronário (% ΔFC) em resposta à acetilcolina nos pacientes estudados. IMC - índice de massa corpórea ( $\text{kg/m}^2$ )<sup>29</sup>.

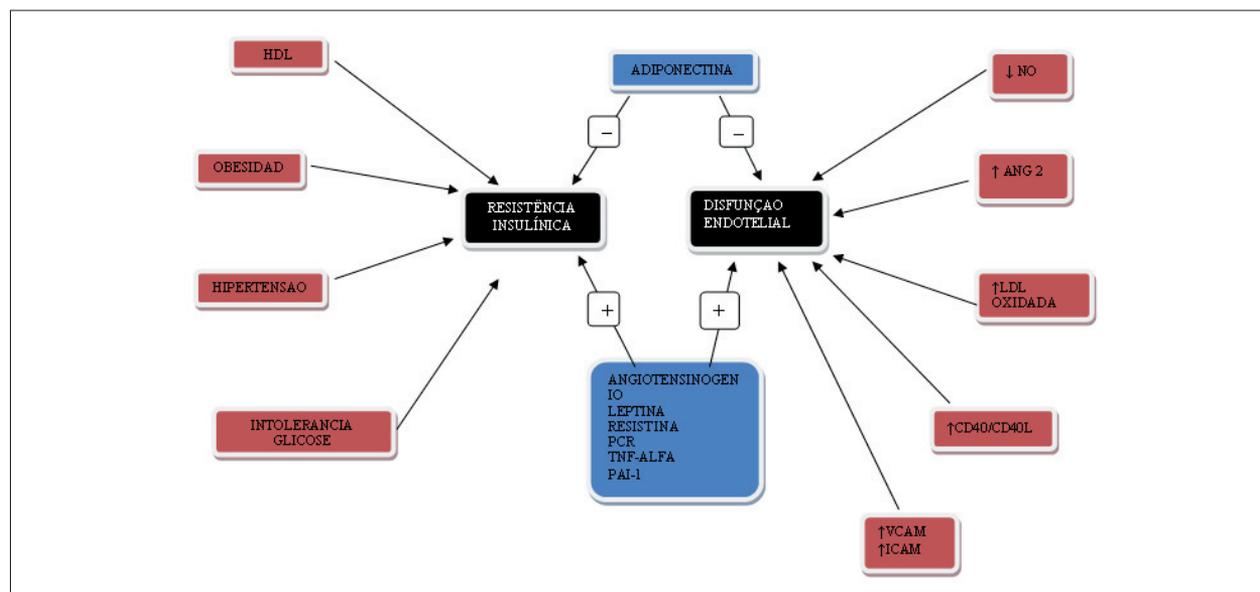


Fig. 3 - Papel das adipocinas na resistência insulínica e disfunção endotelial<sup>21</sup>.

vida ainda são a raiz do tratamento. Medicamentos como glitazonas, estatinas, ácido acetilsalicílico, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos receptores de angiotensina estão sendo testados e parecem ter ação na diminuição das adipocinas anti-inflamatórias<sup>2</sup> (Tabela 3).

## Conclusões

A obesidade é um distúrbio crônico metabólico

**Tabela 3 - Intervenções terapêuticas que possivelmente interferem no metabolismo das adipocinas<sup>22</sup>**

Dieta alimentar
Exercício físico
Estatinas
Ácido acetilsalicílico
Inibidores da enzima de conversão de angiotensina
Bloqueadores do receptor da angiotensina
Tiazolidinedionas

## Referências

- Poirier P, Thomas D, Bray G, Hong Y, Stern J, Pi-Sunyer X, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation*. 2006; 113: 898-918.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2007 with chartbook on trends in the health of Americans. Hyattsville, MD; 2007. p. 567.
- Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershov RC. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005; 52: 1138-45.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamento familiar (POF) 2002/2003. [Acesso em 2008 set. 20]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br>.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: 1197-209.
- Manson JE, Colditz GA. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990; 322: 882-9.
- Manson JE, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995; 333: 677-85.
- Ni Mhurchu C, Rodgers A. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310,000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004; 33: 751-8.
- Kragelund C, Hassager C. TRACE study group. Impact of obesity on long-term prognosis following acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2005; 98: 123-31.
- Dagenais GR, Yi Q. Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. *Am Heart J*. 2005; 149: 54-60.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88 (supl 1): 1-18.
- Sugerman H. The pathophysiology of severe obesity and the effects of

associado à DAC, com índices de morbidade e mortalidade aumentados. O processo inflamatório não só causa disfunção endotelial como desencadeia proliferação e migração celulares, estresse oxidativo, apoptose, trombose e necrose celular. As adipocinas têm importante papel nesse processo, principalmente na disfunção endotelial. A perda de peso, embora sem comprovação científica para diminuição de mortalidade, parece reduzir risco para DAC e diabetes melito, principalmente em obesos.

## 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

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

- surgically induced weight loss. *Surg Obes Relat Dis*. 2005; 1: 109-19.
- Zimmet P, Alberti G. The metabolic syndrome: progress towards one definition for an epidemic of our time. *Nature*. 2008; 4 (5): 239.
  - Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6 (6): 399-409.
  - Serrano CV Jr, Souza JA, Paiva MSMO. Fatores desencadeantes da instabilização da placa aterosclerótica. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2001; 4: 724-32.
  - Fernandes JL, Soeiro A, Ferreira CB, Serrano CV Jr. Síndromes coronárias agudas e inflamação. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2006; 3: 178-87.
  - Serrano CV Jr, Souza JA, Heinisch RH. A agressão vascular no desencadeamento das síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. In: Nicolau JC, Marin JA. (eds.). Síndromes isquêmicas miocárdicas instáveis. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 25-36.
  - Bergman R, Mittelman S. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998; 9: 205-21.
  - Mazurek T, Zhang L, Zalewski A. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation*. 2003; 108: 2460-6.
  - Lau D, Dhillon B, Yan H, Szmitko P, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Heart Circ Physiol*. 2005; 288: 2031-41.
  - Reilly MP, Rohatgi A, McMahon K, Wolfe ML, Pinto SC, Rhodes T, et al. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. *J Invest Med*. 2007; 55: 26-35.
  - Lau D, Yan H, Abdel-Hafez M, Kermouni A. Adipokines and the paracrine control of their production in obesity and diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26: S111.
  - Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107: 363-9.
  - Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive

## Artigo de Revisão

- protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102: 2165-8.
25. Lemieux I, Pascot A, Prud'home D, Almérás N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21: 961-7.
26. Martin S, Qasim A, Reilly M. Leptin resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1201-10.
27. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, et al. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA*. 1999; 282: 1568-75.
28. Hotamisligil G, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*. 1995; 95: 2409-15.
29. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409: 307-12.
30. Calabro P, Samudio I, Willerson JT, Yeh ET. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways. *Circulation*. 2004; 10: 3335-40.
31. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, Wilson DW, Vergona R, Sullivan ME, et al. Angiotensin II is associated with activation of NF- $\kappa$ B-associated genes and downregulation of PPARs. *Physiol Genomics*. 2002; 11: 21-30.
32. Hopkins T, Ouchi N, Shibata R, Walsh K. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2007; 74: 11-8.
33. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 270: 79-83.
34. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003; 14: 561-6.
35. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF $\kappa$ B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*. 2000; 102: 1296-301.
36. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001; 103: 1057-63.
37. Qasim A, Mehta NN, Mahet G. Adipokines, insulin resistance, and coronary artery calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 231-6.
38. Egashira K, Inou T, Yamada A, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993; 91: 91-7.
39. Suwaidi JA, Higano ST, Holmes Jr DR, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1523-8.
40. Goldstein D. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes*. 1991; 16: 397-415.
41. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement after weight loss over one year. *Circulation*. 2002; 105: 804-9.