



**UFOP**

Universidade Federal  
de Ouro Preto

**Universidade Federal de Ouro Preto**  
**Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas – NUPEB**  
**Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas**



**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS EM  
MULHERES ADULTAS E IDOSAS COM  
SOBREPESO/OBESIDADE**

**Silvana Mara Luz Turbino Ribeiro**

Laboratório de Imunobiologia da Inflamação  
ICEB-II/NUPEB, Campus Universitário – Sala 40  
Morro do Cruzeiro – CEP: 35400-000 - Ouro Preto-MG  
Tel: (31) 35591690 Fax: (31) 35591680

**SILVANA MARA LUZ TURBINO RIBEIRO**

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS EM  
MULHERES ADULTAS E IDOSAS COM  
SOBREPESO/OBESIDADE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências Biológicas.

**Área de Concentração:** Imunobiologia da Inflamação.

OURO PRETO  
2015

R484a Ribeiro, Silvana Mara Luz Turbino.  
Avaliação de biomarcadores inflamatórios em mulheres adultas e idosas com sobrepeso/obesidade [manuscrito] / Silvana Mara Luz Turbino Ribeiro. - 2015.  
89f.: il.: graf.; tabs.

Orientador: Prof. Dr. André Talvani Pedrosa da Silva.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Ouro Preto. Instituto de Ciências Exatas e Biológicas. Núcleo de Pesquisas Ciências Biológicas.  
Área de Concentração: Imunobiologia da Inflamação.

I. Inflamação - Aspectos imunológicos. 2. Obesidade. 3. Envelhecimento. 1. Silva, André Talvani Pedrosa da. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 612.39-053.9



**Ata da Banca Examinadora de Defesa de Tese Intitulada:**

**“Avaliação de Biomarcadores inflamatórios em indivíduos adultos e idosos com sobrepeso e obesidade”.**

Aos vinte dias do mês de Novembro de 2015, às 9:00h, no Auditório do DECOM da Universidade Federal de Ouro Preto, reuniu-se a Comissão Examinadora da Tese da aluna **Silvana Mara Luz Turbino Ribeiro**. A defesa da tese iniciou-se pela apresentação oral feita pela candidata e, em seguida, arguição pelos membros da banca. Ao final, os membros da banca examinadora reuniram-se e decidiram por ..... *APROVAR* ..... a candidata. A concessão do título está condicionada ao cumprimento das demais exigências previstas no Regimento deste Programa.

Membros da Banca Examinadora:

  
Prof. Dr. Marcelo Eustáquio Silva  
(UFOP)

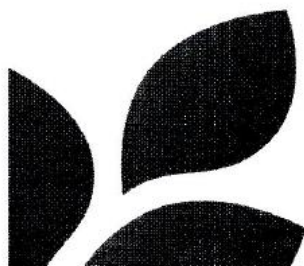
  
Prof.ª Dr.ª Daniela Caldeira Costa (UFOP)

  
Prof.ª Dr.ª Joana Ferreira do Amaral  
(UFOP)

  
Prof.ª Dr.ª Maria do Carmo Gouveia  
Peluzio (UFV)

  
Prof. Dr. André Talvani Pedrosa da Silva  
Presidente (UFOP)

DATA DA DEFESA: 20/11/2015



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
NUPEB – ICEB II – sala 49 | Universidade Federal de Ouro Preto  
Campus Universitário Morro do Cruzeiro | CEP 35.400-000 – Ouro Preto – MG – Brasil  
Tel: 55 (31) 3559.1680 | E-mail: cbiol@nupeb.ufop.br | www.nupeb.ufop.br/cbiol

Dedico este trabalho aos meus filhos e esposo,  
pelo incentivo e apoio incondicional.

Agradeço imensamente ao meu orientador, o Professor Dr. André Talvani, por todo apoio, incentivo, orientação e muita dedicação. Ao Professor Dr. Fernando, Kelerson, Arlete, e especialmente à Laís, Vivian, Guilherme e Deena, pelo apoio constante.

Meu muito obrigada aos participantes da pesquisa; à equipe do LAPAC, em especial ao Prof. Roney; à Professora Margarete Nimer; à Unimed Inconfidentes, em especial ao Dr. Francisco, Felipe, Nathalie e Denise.

## **RESUMO:**

A obesidade é um estado inflamatório de baixa intensidade devido à produção de diferentes mediadores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo branco que, direta ou indiretamente, atuam em aspectos fisiológicos e patológicos. Durante a senescência, alterações na produção destes mediadores inflamatórios propiciam o desenvolvimento de doenças, como a aterosclerose, a demência e doenças autoimunes. Neste estudo, propõem-se identificar e quantificar a produção plasmática dos marcadores inflamatórios TNF- $\alpha$ , resistina, leptina, CCL5, CXCL16, VEGF, CCL2, IL-17A e BMP-2 em 117 mulheres adultas e idosas, e correlacioná-la aos parâmetros antropométricos e bioquímicos. As voluntárias foram divididas em 66 adultas (23 eutróficas, 20 com sobrepeso e 23 com obesidade) e 51 idosas (23 eutróficas, 13 com sobrepeso e 15 com obesidade). Neste estudo, o TNF- $\alpha$ , a leptina, a resistina, a IL-17, a BMP-2, a CCL-2 e a CXCL16, apresentaram alterações na presença do excesso de peso em adultas, sendo seus níveis séricos semelhantes à produção em idosas eutróficas. Houve um aumento expressivo de CXCL16 no plasma das mulheres adultas com excesso de peso, correlações positivas deste marcador com parâmetros antropométricos como o índice de massa corporal (IMC), prega cutânea tricipital (PCT) e o perímetro da cintura (PC), assim como com a glicemia em jejum. Observou-se, ainda, uma associação entre o envelhecimento e a produção de IL-17, TNF- $\alpha$ , leptina, BMP-2, CCL-2 e CCL-5, sendo que nas voluntárias idosas com excesso de peso, houve maior destaque para a produção de TNF- $\alpha$ , leptina, CCL-5 e CCL-2. Destacamos também a interleucina-17, que se mostrou elevada no grupo das voluntárias idosas obesas, sendo o IMC, o PCT e o PC correlacionados à sua produção. Conclui-se, portanto, que os marcadores CXCL16 e a IL-17 mostraram-se potenciais marcadores de obesidade e envelhecimento, respectivamente. Assim, este estudo reforça a necessidade de novas investigações na busca de potenciais marcadores de diagnóstico e/ou prognóstico dos processos iniciais da obesidade, objetivando condutas preventivas que amenizem os eventos mórbidos e incapacitantes na população.

## **ABSTRACT:**

Obesity is an inflammatory state of low intensity due to the production of the production of inflammatory mediators released by white adipose tissue that, directly or indirectly, act on physiological and pathological aspects. During senescence, changes in the production of these inflammatory mediators favor the development of diseases such as atherosclerosis, and autoimmunity. In this study, our goal was to identify and quantify the plasma production of TNF- $\alpha$ , resistin, leptin, CCL5, CXCL16, VEGF, CCL2, IL-17A and BMP-2 in 117 adult and elderly women and to correlate these findings with anthropometric and biochemical parameters. All volunteers were divided into 66 adult (23 eutrophic, 20 overweight and 23 obese) and 51 older (23 eutrophic, 13 overweight and 15 obese). In this study, TNF- $\alpha$ , leptin, resistin, IL-17, BMP-2, CCL-2 and CXCL16 presented alterations in the presence of excess weight in adults, and their serum levels were similar to the production observed in eutrophic elderly. There was a significant increase of CXCL16 in the plasma of women with overweight with its positive correlation with anthropometric parameters such as body mass index (BMI), triceps skinfold (TSF) and waist circumference (WC), as well as fasting glucose. There was also an association among aging and IL-17, TNF- $\alpha$ , leptin, BMP-2, CCL-2 and CCL-5 production, while in elderly volunteers with overweight there was highlighted the production of TNF- $\alpha$  production, leptin, and CCL-2 and CCL-5. Besides, the interleukin-17 was clearly higher in the group of obese elderly volunteers been correlated with BMI, the TSF and the WC. In conclusion, CXCL16 and IL-17 biomarkers were shown as potential indicators of obesity and aging, respectively. This present study reinforces the necessity of further investigations toward the potential markers to be used in the diagnosis and/or prognosis of obesity processes aiming preventive measures that could mitigate the morbid and disabling events in the human population.



## **LISTA DE ABREVIATURAS:**

ABESO- Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

AGL- ácidos graxos livres

AMA- área muscular do braço

BMP-2- proteína morfogênica óssea

DM- diabetes *mellitus*

GLUT- glucose transporter type 4

HDL- lipoproteína de alta densidade

ICAM- molécula de adesão intracelular

IL- interleucina

IMC- índice de massa corporal

IRS-1 substrato do receptor de insulina 1

LAPAC- Laboratório Piloto de Análises Clínicas

LDL- lipoproteína de baixa densidade

LPL- lipase lipoproteica

MCP-1- proteína quimiotática de monócitos 1

NHANES - Third National Health and Nutrition Examination Survey

OMS- Organização Mundial da Saúde

OPAS- Organização Pan- Americana da Saúde

PAI-1- plasminogen activator inhibitor

PC- perímetro da cintura

PCR- proteína C reativa

PCT- prega cutânea tricípital

PTPs- proteína tirosina-fosfatase

RCQ- relação cintura e quadril

SABE- Projeto Saúde, Bem estar e Envelhecimento

SCN- sistema nervoso central

TAB- tecido adiposo branco

TAV- tecido adiposo visceral

TMB- taxa metabólica basal

TNF- $\alpha$ - fator de necrose tumoral

VEGF- fator de crescimento endotelial vascular

VLDL- lipoproteína de densidade muito baixa

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b>	<b>26</b>
PRINCIPAIS EFEITOS DO TNF- $\alpha$ , LEPTINA E RESISTINA NA OBESIDADE	
<b>TABELA 2</b>	<b>39</b>
DISTRIBUIÇÃO DAS PARTICIPANTES DA PESQUISA DE ACORDO COM O GÊNERO E MÉDIA DOS VALORES ANTROPOMÉTRICOS, POR GRUPO	
<b>TABELA 3</b>	<b>40</b>
MÉDIA DOS VALORES BIOQUÍMICOS DE COLESTEROL TOTAL E FRAÇÕES, TRIGLICERÍDEOS E GLICEMIA, POR GRUPO	
<b>TABELA 4</b>	<b>69</b>
SÍNTESE DOS RESULTADOS	

## LISTA DE QUADROS:

<b>QUADRO 1</b>	<b>17</b>
CLASSIFICAÇÃO PARA IMC, SEGUNDO OMS (1998)	
<b>QUADRO 2</b>	<b>18</b>
CLASSIFICAÇÃO DO IMC SEGUNDO LIPSCHITZ (1994)	
<b>QUADRO 3</b>	<b>18</b>
CLASSIFICAÇÃO DO IMC SEGUNDO A OPAS, 2002	
<b>QUADRO 4</b>	<b>36</b>
VALORES DE REFERÊNCIA PARA O COLESTEROL TOTAL E SUAS FRAÇÕES. FONTE: V DIRETRIZ BRASILEIRAS DE DISLIPIDEMIA E PREVENÇÃO DA ATROSCLEROSE, 2013	

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b>	<b>41</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO FATOR DE NECROSE TUMORAL EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS.	
<b>FIGURA 2</b>	<b>41</b>
CORRELAÇÕES ENTRE PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E FATOR DE NECROSE TUMORAL EM MULHERES IDOSAS	
<b>FIGURA 3</b>	<b>42</b>
CORRELAÇÕES ENCONTRADAS COM O FATOR DE NECROSE TUMORAL EM MULHERES ADULTAS	
<b>FIGURA 4</b>	<b>43</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA LEPTINA EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 5</b>	<b>44</b>
CORRELAÇÕES ENCONTRADAS PARA A LEPTINA COM O IMC, PC E TNF- $\alpha$ NAS MULHERES ADULTAS	
<b>FIGURA 6</b>	<b>45</b>
CORRELAÇÕES ENCONTRADAS PARA A LEPTINA COM IMC, PC, RESISTINA E HDL NAS MULHERES IDOSAS	
<b>FIGURA 7</b>	<b>46</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA RESISTINA EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 8</b>	<b>47</b>
CORRELAÇÕES DA RESISTINA COM O IMC E PC EM MULHERES ADULTAS	
<b>FIGURA 9</b>	<b>47</b>
CORRELAÇÕES DA RESISTINA COM PC, RCQ E LEPTINA EM MULHERES IDOSAS	
<b>FIGURA 10</b>	<b>48</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA INTERLEUCINA-17 EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 11</b>	<b>49</b>
CORRELAÇÕES DA INTERLEUCINA-17 COM IMC, PCT E PC EM MULHERES IDOSAS	
<b>FIGURA 12</b>	<b>50</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA PROTEÍNA MORFOGÊNICA ÓSSEA (BMP-2) EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	

<b>FIGURA 13</b>	<b>51</b>
CORRELAÇÕES DA PROTEÍNA MORFOGÊNICA ÓSSEA (BMP-2) COM IMC E PCT EM PARTICIPANTES ADULTAS	
<b>FIGURA 14</b>	<b>52</b>
CORRELAÇÕES DA BMP-2 COM IMC, PC E RCQ EM MULHERES IDOSAS	
<b>FIGURA 15</b>	<b>53</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL (VEGF) EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 16</b>	<b>54</b>
CORRELAÇÕES DO VEGF COM IMC E RCQ EM MULHERES IDOSAS	
<b>FIGURA 17</b>	<b>55</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA QUIMIOCINA LIGANTE 5 (CCL-5) EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 18</b>	<b>55</b>
CORRELAÇÕES DA QUIMIOCINA LIGANTE 5 (CCL-5) COM IMC EM MULHERES IDOSAS	
<b>FIGURA 19</b>	<b>56</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA QUIMIOCINA LIGANTE 2 (CCL-2) EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 20</b>	<b>57</b>
CORRELAÇÕES DA QUIMIOCINA LIGANTE 2 (CCL-2) COM IMC EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 21</b>	<b>58</b>
CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DA QUIMIOCINA CXC LIGANTE 16 (CXCL-16) EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 22</b>	<b>59</b>
CORRELAÇÕES ENCONTRADAS PARA CXC LIGANTE 16 (CXCL-16) EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	
<b>FIGURA 23</b>	<b>60</b>
CORRELAÇÕES ENCONTRADAS PARA CXC LIGANTE 16 (CXCL-16) COM OS VALORES PLASMÁTICOS DE LDL E GLICEMIA, EM MULHERES ADULTAS E IDOSAS	

## SUMÁRIO:

<b>1- INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
1.1- OBESIDADE	13
1.2- MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA OBESIDADE E SENESCÊNCIA	20
<b>2- OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
2.1- OBJETIVO GERAL	30
2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
<b>3- METODOLOGIA</b>	<b>31</b>
3.1-PARTICIPANTES E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	31
3.2- AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	32
3.3- DOSAGENS IMUNOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS	33
3.4- ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
<b>4- RESULTADOS</b>	<b>37</b>
4.1- AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	37
4.1.1- PESO, ÍNDICE DE MASSA CORPORAL E PREGA CUTÂNEA TRICIPITAL	37
4.1.2- PERÍMETRO DA CINTURA, PERÍMETRO DO QUADRIL E RELAÇÃO CINTURA E QUADRIL	37
4.2- AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS	37
4.3- AVALIAÇÃO DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS	38
4.3.1- FATOR DE NECROSE TUMORAL	38
4.3.2- LEPTINA	43
4.3.3- RESISTINA	46
4.3.4-INTERLEUCINA-17	48
4.3.5- PROTEÍNA MORFOGÊNICA ÓSSEA	50
4.3.6- FATOR DE CRESCIMENTO ENDOTELIAL (VEGF)	53
4.3.7-CCL-5	54
4.3.8- CCL-2	56
4.3.9-CXCL-16	58
<b>5- DISCUSSÃO</b>	<b>61</b>
<b>6- CONCLUSÃO</b>	<b>70</b>
<b>7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>71</b>
<b>8- ANEXO</b>	<b>86</b>

## 1- INTRODUÇÃO:

### 1.1- OBESIDADE

#### Breve Histórico:

Na pré-história a luta árdua para conseguir alimentos, a maior exposição ao frio e a necessidade de deslocamentos para encontrar ambientes adequados à sobrevivência humana, frente a situações infinitamente menos confortáveis que as atuais, exigiram de nossos antepassados grande capacidade de estocar energia e manter sua adequação térmica (*Halpern, 1999*). Avançando na história, *Cunha (1998)* recorre ao Período Neolítico (aproximadamente 10.000 anos a.C.) para descrever “deusas” cultuadas e admiradas por seios, quadris e coxas volumosas. Porém, na medicina greco-romana, Hipócrates já alertava em seus manuscritos sobre os perigos deste quadro clínico hoje conhecido como “obesidade” para a saúde humana, afirmando que a morte súbita era mais comum em indivíduos naturalmente gordos do que naqueles considerados magros (*Cunha et al., 2006*). Tal como Hipócrates, também seu discípulo Galeno se dedicou a estudar a obesidade dividindo-a em natural (moderada) e mórbida (exagerada). E ainda associava a falta de disciplina do indivíduo como consequência para este quadro clínico (*Utrini, 2013*)

A obesidade foi reconhecida oficialmente como doença em 1985 pelo National Institute of Health (*Cunha et al., 2002; Prado et al., 2009*) e hoje é considerada um grave problema de saúde pública nos países desenvolvidos (*Pereira et al., 2003*), além de um crescente problema naqueles em desenvolvimento (*Pereira et al., 2003; Tavares et al., 2010*).

Um estudo publicado na revista científica *The Lancet*, intitulado "The Global Burden of Disease" (2014), aponta que a população acima do peso recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) cresceu significativamente nos últimos vinte anos e o Brasil aparece em 5º lugar na lista dos países com a maior quantidade de pessoas acima do peso, sendo os três primeiros: Estados Unidos, China e Índia (*Marie et al., 2014; ABESO, 2015*). Este estudo ainda revela que o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade em vários países tem sido descrito atualmente como uma pandemia global, sendo em 2010, responsável por aproximadamente 3,4 milhões de mortes no mundo. Diante deste quadro a OMS vem trabalhando metas com objetivo de reduzir esta pandemia até 2025 (*Marie et al., 2014*).

O excesso de peso (incluindo as condições de sobrepeso e de obesidade) constitui o sexto fator de risco mais importante para a carga global de doenças, em face de sua associação com várias doenças crônicas não transmissíveis. Estima-se que, atualmente, um bilhão de adultos esteja com sobrepeso no mundo e cerca de 475 milhões sejam obesos, projetando-se números ainda mais impressionantes para a próxima década. Estimativas para 2020 apontam cerca de cinco milhões de óbitos atribuídos ao excesso de peso (*Malta et al., 2014*).

### **Definindo sobrepeso e obesidade**

O sobrepeso refere-se ao aumento do peso corporal em relação à altura quando comparado a algum padrão de peso aceitável ou desejável (*Gahtan et al., 1997; Silva, 2010*). A obesidade pode ser definida, de forma simplificada, como doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal (*Tavares et al., 2010; Chagas, 2013*), quando o indivíduo consome mais energia do que gasta (*Brasil, 2014*), sendo portanto consequência do balanço energético positivo. Este processo acarreta repercussões à saúde, com perda importante na qualidade e no tempo de vida (*Chagas, 2013*).

Aceitar a obesidade como uma doença é fundamental para o seu diagnóstico e tratamento, uma vez que compromete a saúde dos indivíduos, acarretando prejuízos tais como alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor. Além de se constituir enquanto fator de risco para enfermidades, tais como dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus* tipo 2 e alguns tipos de câncer (*Wanderley et al., 2010; Yacapraro, 2014*), reduzindo assim a expectativa de vida (*Shukla, et al., 2015*).

### **Etiologia**

A obesidade resulta da interação de fatores genéticos, metabólicos, sociais, comportamentais e culturais. Na maioria dos casos, associa-se ao abuso da ingestão calórica e ao sedentarismo, em que o excesso de calorias armazena-se como tecido adiposo, gerando o balanço energético positivo (*Tavares et al., 2010*).

A teoria da economia energética também vem sendo apontada como possível contribuinte para o desenvolvimento da obesidade (*Marins, 2011*). De forma sucinta, em situações de adversidades biológicas e sociais em que há déficit de energia, o organismo aciona uma série de mecanismos metabólicos adaptativos que visa promover a redução no gasto energético como estratégia de sobrevivência. Essa adaptação leva o organismo a um

novo ponto de equilíbrio, em que o gasto e a ingestão energética são inferiores ao normal. Este novo equilíbrio, contudo revela-se frágil, e um aumento na ingestão de alimentos pode levar a um ganho de peso, consequência do aumento da eficiência metabólica adquirida (*Wanderley et al., 2010*).

Estima-se que os fatores genéticos possam responder por 24% a 40% da variância no Índice de Massa Corporal (IMC), por determinarem diferenças em fatores como Taxa de Metabolismo Basal (TMB), resposta à superalimentação e outros (*Bouchard, 1994; Price, 2002; Souza et al., 2009*). Alguns autores indicam que a correlação entre sobrepeso dos pais e de filhos é grande e decorre do compartilhamento da hereditariedade e do meio-ambiente. Ainda sobre a influência genética no desenvolvimento da obesidade, sabe-se que os fatores hormonais e neurais, que influenciam os sinais de curto e longo prazo relacionados à saciedade e à regulação do peso corporal normal, são determinados geneticamente (*Barbiere et al., 2012*).

É provável que a obesidade surja como a resultante de fatores poligênicos complexos e um ambiente obesogênico. O chamado mapa gênico da obesidade humana está em processo constante de evolução, à medida que se identificam novos genes e regiões cromossômicas associados com a obesidade (*Snyder et al., 2004*).

Desordens endócrinas como o hipotireoidismo e problemas no hipotálamo, alterações no metabolismo de corticosteróides, hipogonadismo em homens e ovariectomia em mulheres, síndrome de Cushing e síndrome dos ovários policísticos, também podem contribuir para o desenvolvimento da obesidade (*Francischi et al., 2000; Barbiere et al., Pinto, 2012*).

Embora os fatores biológicos/genéticos sejam importantes para determinação da suscetibilidade individual ao sobrepeso/obesidade, os fatores ambientais criam o contexto para o desenvolvimento desse distúrbio (*Motter et al., 2015*).

### **Indicadores da obesidade:**

A obesidade é detectada através de uma avaliação completa da composição corporal, que é a proporção entre os diferentes componentes corporais e a massa corporal total, sendo normalmente expressa pelas percentagens de gordura e de massa magra (*Heyward e Stolarczyk, 2000*). A massa corpórea magra representa o peso corpóreo total menos a quantidade total de tecido adiposo estimado (*Blackburn et al, 1977; Marliere et al, 2000*).



Existem várias técnicas indiretas para a avaliação da composição corporal (Ellis, 2001; San´Ana et al., 2009) que podem ser divididas em quatro categorias gerais: indicadores antropométricos e dobras cutâneas; medidas do volume corporal; medidas de volume hídrico corporal, incluindo métodos de bioimpedância; técnicas de imagem corporal, que incluem tomografia, ressonância magnética e absorciometria de feixe duplo (DEXA – *dual X-ray absorptiometry*) (Ellis, 2001).

A bioimpedância atualmente tem sido apresentada como uma alternativa rápida para a determinação da composição corporal, uma vez que é de fácil operação e relativamente confiável, podendo ser potencialmente usada no cálculo das estimativas de gordura corporal (Buscariolo et al., 2008). Entretanto, a antropometria tem sido a mais utilizada para o diagnóstico nutricional a nível populacional (San´Ana et al., 2009; Sigulem et al., 2000; Facina et al., 2013). Para os idosos a antropometria tem se mostrado um importante método diagnóstico do estado nutricional (Nimer et al., 2013), porém de complexidade elevada (Sampaio, 2004), pois seu uso isolado no grupo geriátrico apresenta limitações devido a situações comuns nessa faixa etária, (Nimer et al., 2013).

Dentro da antropometria, o índice de massa corporal (IMC) é o parâmetro antropométrico mais divulgado (Fonseca et al., 2013; Health & Social Care Information Centre, 2015), sendo este utilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para classificar a obesidade (Quadro 1) e também o risco de mortalidade a ela associada (WHO, 1998). Os pontos de corte para adultos são identificados com base na associação entre IMC e doenças crônicas ou mortalidade. Os menores riscos de morte foram encontrados em homens com IMC de 25,3 kg/m<sup>2</sup> e em mulheres com IMC de 24,3 kg/m<sup>2</sup> (Projeto Diretrizes, 2010).

Em idosos, existe uma escassez em valores de referência para o índice de massa corporal, sendo ainda a mais utilizada a proposta por Lipschitz (Quadro 2) que leva em consideração as modificações na composição corporal que ocorrem com o envelhecimento (Cervi et al. 2005; Souza et al, 2013). Há ainda a classificação segundo a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS, 2002), no projeto Saúde, Bem-estar e Envelhecimento (SABE), que pesquisou países da América Latina, incluindo o Brasil (Rauen et al., 2008) (Quadro 3), até que novos estudos sejam desenvolvidos.

Com o processo de envelhecimento ocorre uma diminuição da altura, da massa magra e da quantidade de água corporal e acúmulo de tecido adiposo, especialmente na região central, devido principalmente à redução da atividade física e da taxa metabólica basal. Além disso, há a presença de doenças que dificultam a aplicação do IMC para essa faixa etária (Santos, 2005), uma vez que as alterações fisiológicas, processos patológicos crônicos e aspectos

particulares do envelhecimento, podem comprometer a determinação de um diagnóstico antropométrico acurado. Por isso, alguns cuidados específicos precisam ser observados, no sentido de neutralizar ou amenizar os efeitos dessas alterações sobre a avaliação (Sampaio, 2004).

**Quadro 1:** Classificação do IMC para adultos, segundo OMS (1998)

CLASSIFICAÇÃO	IMC
NORMAL	18,5 a 24,9 Kg/m <sup>2</sup>
SOBREPESO	25 a 29,9 Kg/m <sup>2</sup>
OBESIDADE GRAU I	30 a 34,9 Kg/m <sup>2</sup>
OBESIDADE GRAU II	35 a 39,9 Kg/m <sup>2</sup>
OBESIDADE GRAU III	≥ 40 Kg/m <sup>2</sup>

Fonte: OMS (1998)

Quanto ao aspecto da redução da altura, estudos apontam para um decréscimo de 2cm a 3cm/década, enquanto que o *Euronut Seneca Study* (Lisette et al., 1992), quantificou uma diminuição na altura de 1cm a 2cm no período de 4 anos (Perissinotto et al., 2002; Silva 2013). Este declínio se inicia por volta dos 40 anos e torna-se mais acentuado com o avançar da idade. As razões para este declínio são: achatamento das vértebras, redução dos discos intervertebrais, cifose dorsal, escoliose, arqueamento dos membros inferiores e/ou achatamento do arco plantar (Perissinotto et al., 2002; Sampaio, 2004; Silva et al., 2009). Sendo assim, recomenda-se a estimativa da altura de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, a partir do comprimento da perna (altura do joelho ou *knee height*) ou da envergadura do braço (altura recumbente), mas em virtude da rigidez nas articulações, o comprimento da perna tem sido recomendado para estimar a altura de idosos (Sampaio et al., 2004), utilizando este dado na fórmula de Chumlea et al (1987).

Fogal e colaboradores (2015) em um estudo para avaliar a estimativa de estatura usando a medida da altura do joelho entre idosos brasileiros, verificou que a equação de Chumlea não foi adequada, especialmente para as mulheres, que apresentaram valores superestimados. Myers et al (1994), Li et al (2000) e Find et al (2013), também encontraram valores superestimados para esta medida em mulheres.

**Quadro 2:** Classificação do IMC para idosos segundo LIPSCHITZ (1994)

CLASSIFICAÇÃO	IMC
NORMAL	24-27 Kg/m <sup>2</sup>
SOBREPESO	
HOMENS	27-30 Kg/m <sup>2</sup>
MULHERES	27-32 Kg/m <sup>2</sup>
OBESIDADE	
HOMENS	> 30 Kg/m <sup>2</sup>
MULHERES	> 32 Kg/m <sup>2</sup>

Fonte: LIPSCHITZ (1994)

**Quadro 3:** Classificação do IMC para idosos segundo a OPAS ( 2002)

CLASSIFICAÇÃO	IMC
BAIXO PESO	>23
PESO NORMAL	23 < IMC < 28
SOBREPESO	≥ 28 e < 30
OBESIDADE	≥30

Fonte: OPAS (2002)

Para o indicador peso, estudos mostram que o homem ganha peso até os 65 anos de idade e, a partir daí, passa a perdê-lo, enquanto que a mulher aumenta de peso até os 75 anos e, apenas a partir desta idade, apresenta perda ponderal (*Going et al, 1995; Dey et al, 1999; Sampaio, 2004 e Vasconcelos, 2013; Gavriilidou et al., 2015*).

O perímetro muscular do braço (PMB), apesar de não considerar a irregularidade no formato dos tecidos do braço, deve ser o indicador de escolha para idosos, tendo em vista que o *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) apresenta dados de referência para este indicador (*Kuczmarski et. al., 2000*), assim como para o perímetro do braço (PB) e a prega cutânea tricípital (PCT). A combinação do PB com a medida da PCT permite calcular o perímetro muscular do braço (PMB) e a área muscular do braço (AMB), utilizadas para diagnosticar alterações da massa muscular corporal total e, assim, inferir sobre o estado nutricional proteico (*Acunã et al., 2004; Ddehoog, 1998*). Estudos sugerem que a perímetro do braço (PB) tem alta correlação com o IMC e pode ser mais um mensurador de avaliação do estado nutricional da população geriátrica (*Paz et al., 2012*).

Com o envelhecimento, além do aumento da gordura corporal, observa-se redistribuição desse tecido, havendo diminuição nos membros e acúmulo, preferencialmente, na região abdominal, sendo a relação entre acúmulo de gordura abdominal e alterações metabólicas, mantidas com o avançar da idade (*Perissinotto et al., 2002*).

Os maiores riscos associados à obesidade não estão relacionados apenas à quantidade de gordura corporal total, mas a forma na qual a gordura está distribuída, especialmente na região abdominal (*Lessa, 1998; Teixeira, 2003*), considerada gordura visceral. O TAV (tecido adiposo visceral) é definido pela gordura localizada em torno das vísceras e no peritônio, na borda dorsal do intestino e na superfície ventral do rim, sendo metabolicamente mais ativo que outros constituintes do tecido adiposo (*Pinho et al., 2014*).

A gordura localizada na região abdominal tem sido identificada como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, dislipidemias, síndrome metabólica e alguns tipos de câncer, representando risco diferenciado quando comparada a outras medidas de distribuição da gordura corporal (*Menezes et al., 2014*). O tecido adiposo visceral é o mais sensível à lipólise via catecolaminas e  $\beta$ -adrenorreceptores e mais resistente à ação da insulina, liberando maior concentração de AGL (ácidos graxos livres) diretamente na veia porta (*Hermsdorff et al., 2004*).

Para a avaliação do tecido adiposo visceral, o perímetro da cintura tem sido proposto como um importante preditor antropométrico, sendo considerado um indicador de adiposidade profunda (*Sampaio, 2004*). Valor maior que 88 cm para mulheres e maior que 102 cm para homens compuseram o critério dos *National Institutes of Health* (NIH) no *National Cholesterol Education Program III* (NCEP III) para classificação da Síndrome Metabólica (SM), em 2001, cujo documento final foi publicado em 2002 (*NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2002*). Posteriormente, em 2006, a *International Diabetes Federation* (IDF) editou novos critérios de classificação da síndrome metabólica e reduziu os pontos de corte em 80 cm para mulheres e 94 cm para homens, para populações de origem europeia, e 80 e 90 cm para as populações de origem asiática (*International Diabetes Federation, 2006*).

A OMS considera a relação cintura e quadril (RCQ) um dos critérios para caracterizar a síndrome metabólica, com valores de corte de 0,90 para homens e 0,85 para mulheres (*ABESO, 2010*). Encontra-se associada à gordura visceral, sendo um índice aceitável de gordura intra-abdominal (*Heyward 2000*). É a medida de adiposidade mais frequentemente utilizada, permitindo diferenciar a obesidade ginecóide e androide, sendo calculada dividindo-se a medida do perímetro da cintura (PC) pelo perímetro do quadril (PQ), em centímetros (*Dehoog, 1998, Heyward, 2000*).

O perímetro da cintura (PC) elevado, além da inadequação de outros índices como IMC, RCQ e índice de conicidade (índice C), podem contribuir para o aumento do risco coronariano (Alves *et al.*; 2008). O índice C é determinado com as medidas do peso, da estatura e do perímetro da cintura (Pitanga, 2004).

Uma das principais limitações desses três indicadores de distribuição de gordura corporal (CC, RCQ e índice C) é a ausência de pontos de corte específicos para a população idosa (Martins *et al.*, 2015). Utilizam-se, até o momento, as recomendações propostas para os adultos jovens, sem considerar as alterações na distribuição de gordura inerentes ao processo de envelhecimento (Sampaio, 2004). É necessário o desenvolvimento de mais estudos sobre a avaliação antropométrica e nutricional de idosos com aplicabilidade clínica, epidemiológica e no âmbito da rede básica de saúde (Cabrera *et al.*, 2008). Um ponto de corte único facilitaria comparações de resultados de pesquisas nacionais e internacionais, mas para isso, as pesquisas precisam avançar avaliando: adiposidade, composição corporal e distribuição de gordura, risco e impacto na morbi-mortalidade em idosos de diferentes faixas etárias (Silveira, *et al.*, 2009).

## 1.2 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA OBESIDADE E SENESCÊNCIA

Um marcador biológico ou “biomarcador” é uma variável mensurável, podendo ser encontrada através de uma amostra de sangue, urina, de uma amostra tecidual ou mesmo por intermédio de um exame clínico. Pode medir o estado fisiopatológico de uma doença, além de avaliar sua evolução clínica ou mesmo o progresso do tratamento. Dentre os principais biomarcadores descritos nas pesquisas médicas encontram-se produtos celulares denominados citocinas (Casella Filho *et al.*, 2003).

As citocinas são proteínas de sinalização celular que controlam as interações entre as células do sistema imune e formam um grupo de moléculas capazes de regular não apenas as respostas inflamatórias locais e sistêmicas, mas também a cicatrização de feridas, a hematopoese e outros processos biológicos (Ortiz, 2007; Schwarz *et al.*, 2015), sendo portanto consideradas proteínas mensageiras (Pereira *et al.*, 2006). Algumas citocinas são quimiotáticas e por isso denominadas de quimiocinas, pois controlam a adesão, quimiotaxia e ativação de vários tipos de leucócitos; desempenham papel fundamental na resposta inflamatória, recrutando células inflamatórias para o local da lesão por quimiotaxia

(Guerreiro *et al*, 2011); além de controlar e atuar em diversos processos biológicos como hematopoiese, angiogênese e metástase de tumores (Bilate, 2007).

A definição da obesidade como um estado inflamatório de baixo grau (Zago *et al*, 2013) deve-se ao fato do tecido adiposo branco produzir uma série de citocinas (Borges *et al.*, 2007; Francisqueti *et al*, 2015) e, como órgão secretor, apresenta-se disperso pelo organismo em pequenos depósitos sem ligação física entre si. Nestes depósitos individuais, encontram-se vários tipos celulares (macrófagos, fibroblastos, pré-adipócitos e adipócitos) com atividade secretória variável (Duarte *et al*, 2005) que, direta ou indiretamente, elevam a produção e circulação de mediadores inflamatórios lipídicos e proteicos (Oliveira *et al.*, 2011).

Diversos fatores podem desencadear a resposta inflamatória no tecido adiposo em condições de sobrecarga nutricional, dentre eles a micro-hipóxia, aumentando a expressão de genes envolvidos na inflamação com maior liberação de citocinas e recrutamento de macrófagos para o tecido (Francisqueti *et al*, 2015).

Atualmente, o termo mais aceito para esses mediadores inflamatórios provenientes desse tecido adiposo seriam “adipocinas” e não se refere apenas a proteínas que pertencem ao mesmo grupo funcional (Prado *et al*, 2009) mas, conforme recomendado por Trayhurn e Wood (2004): “*adipocina é um termo universal adotado para descrever a proteína que é secretada (e sintetizada) pelo tecido adiposo, sendo esta proteína uma citocina ou não*” (Trayhurn e Wood 2004). As adipocinas são altamente diversificadas em termos de estrutura proteica e função fisiológica. Elas incluem citocinas clássicas, fatores de crescimento e proteínas sistêmicas complementares, incluem também proteínas envolvidas na regulação da pressão arterial, homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico e angiogênese (Prado *et al.*, 2009).

Entre todas as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios, a literatura especializada tem dado grande importância à leptina, adiponectina, IL-6, TNF- $\alpha$  e resistina (Ferreira, 2014; Prado *et al.*, 2009), enfatizando o tecido adiposo visceral, por ser a principal fonte (Hermsdorff *et al.*, 2004). O efeito entre a quantidade de tecido adiposo e a inflamação é sinérgico, ou seja, quanto maior adiposidade, maior os níveis de citocinas inflamatórias (Silva, 2012).

Assim como na obesidade, na senescência os níveis basais de citocinas inflamatórias circulantes também estão aumentados, como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  (Ewers, 2008), representando um estado inflamatório crônico sistêmico (Barros, 2012; Agondi *et al.*, 2012), refletindo uma alteração no padrão de regulação destas citocinas, que podem estar associadas com os mecanismos desencadeadores de muitas das doenças típicas da idade (Ewers, 2008).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2011 o número de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos vem aumentando em todo o mundo, sendo que a maior parte desse crescimento ocorre nos países em desenvolvimento. Estima-se que a população geriátrica extrapole a ordem de seiscentos milhões, alcançando dois bilhões em 2050. Isso se deve a uma maior expectativa de vida e a um declínio das taxas de fertilidade (*Barros, 2012*). Tal crescimento vem ocorrendo de forma muito rápida, sem a correspondente modificação nas condições de vida (*Dawalibi et al, 2013; Tinoco et al., 2006*). Esse fato merece atenção, uma vez que o envelhecimento é um período da vida com uma alta prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, limitações físicas, perdas cognitivas, sintomas depressivos, declínio sensorial, acidentes e isolamento social (*Tinoco et al., 2006*).

Durante toda a vida do ser humano, seu sistema imune sofre continuamente mudanças morfológicas e funcionais, que atingem o pico da sua função na puberdade e um declínio gradual no envelhecimento (*Ewers, 2008*). Em decorrência dessas alterações que ocorrem com o envelhecimento, a imunossenescência vem sendo estudada sob aspectos celulares, moleculares e genéticos, com o objetivo de criar prognósticos e/ou intervir na prevenção das doenças associadas à senescência (*Tonet e Nóbraga, 2008*).

O termo imunossenescência usualmente refere-se à disfunção do sistema imunológico relacionado com a idade (*Hoepers, 2009*), associado ao progressivo declínio da função imunológica (*Agondi et al, 2012*). Esse declínio da função imunológica está associado às alterações que podem ocorrer em qualquer etapa do desenvolvimento da resposta imune. Trata-se de um processo complexo multifatorial, que envolve várias reorganizações e mudanças no desenvolvimento regulatório, além de mudanças nas funções efetoras do sistema imunológico, caracterizado por ser mais do que simplesmente um declínio unidirecional de todas as funções (*Agondi et al., 2012*). Tem como consequência um aumento da suscetibilidade a infecções, doenças autoimunes, câncer (*Agondi et al, 2012*), doenças crônico-degenerativas (*Barros et al, 2012*), demências, problemas de cognição, doenças neurodegenerativas como o Mal de Alzheimer e Parkinson, entre outras (*Hoepers, 2009*).

No conjunto das doenças crônicas comuns na senescência, a obesidade recebe destaque, por sua prevalência sempre crescente nos diversos grupos etários, incluindo os idosos, e por suas complicações, quer de forma isolada ou associada a outros eventos mórbidos (*Marques et al., 2007*).

Entre os fatores que contribuem para o aumento do peso corporal verificado entre os mais velhos, com maior prevalência nas mulheres, encontram-se as modificações na composição corporal, pela diminuição da massa magra e da água corporal total e pelo aumento da massa

gorda, somadas à redução da atividade física e à prática de hábitos alimentares inadequados na velhice e nas etapas de vida que a antecederam (*Cavalcanti, 2010*). O aumento das taxas de sobrepeso e obesidade, associado ao envelhecimento e às alterações no estilo de vida, são os principais fatores que explicam a tendência de crescimento da prevalência de diabetes tipo 2 (*Marques, 2007*), sendo essa uma das doenças crônicas mais comuns nessa faixa de idade (*Ministério da Saúde, 2007*).

Após a descoberta de que as citocinas e proteínas de fase aguda associadas à inflamação apresentam-se elevadas em pacientes obesos e em idosos, pesquisas sobre marcadores inflamatórios na obesidade e na senescência vêm se destacando, abrindo um espaço para investigação de novos marcadores. Dentre as adipocinas com ações pró-inflamatórias, destacamos em particular, o TNF- $\alpha$ , a leptina e a resistina, pelas alterações na obesidade e senescência, já descritas na literatura:

O Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória produzida por diferentes tipos celulares, dentre eles macrófagos, linfócitos e pelo tecido adiposo. Encontra-se associada a processos inflamatórios, apoptose, citotoxicidade, inibição da lipogênese, ativação da lipólise e atuação na síntese de citocinas como a IL-1 e IL-6 (*Santos e Torrent, 2010*).

Originalmente pensava-se que a razão para o aumento observado dos níveis séricos desta citocina em indivíduos obesos fosse a superprodução realizada pelo excesso de tecido adiposo. Entretanto, atualmente tem sido reconhecido que esse aumento é devido à infiltração de macrófagos M1 neste tecido (*Arslan, et al., 2010*). Independente do agente responsável pelo aumento de TNF- $\alpha$ , inúmeros achados demonstram que níveis elevados desta citocina estão relacionados com a resistência à insulina e, conseqüentemente, com a etiologia do DM2 (*Speretta et al., 2014*).

A literatura também aponta a presença de TNF-alfa favorecendo a migração de monócitos e sua maturação, levando ao processo inflamatório na parede endotelial e à formação da placa de ateroma, estando envolvida principalmente nas primeiras fases da resposta inflamatória que culmina com aterosclerose (*Camacho et al., 2007; Santos et al., 2010, Van et al, 2015*). Possui também ação parácrina e endócrina em fase aguda, pois modula a produção hepática de fibrinogênio, proteína amilóide sérica A (SAA), inibidor de plasminogênio ativado (PAI-1) e em especial, da proteína C reativa (PCR). Ainda, é um potente estimulador da expressão das moléculas de adesão: molécula de adesão intercelular-1



(ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e da E-seletina (*Volp et al., 2010; Fischer et al., 2015*)

Aliado a este aumento no tecido adiposo, nos idosos, a produção do TNF- $\alpha$  está aumentada, refletindo uma alteração no padrão de regulação destas citocinas que pode estar associadas aos mecanismos desencadeadores de muitas das doenças típicas da idade, como aterosclerose, demência e doenças auto-imunes (*Ewers, et al., 2008*).

A Leptina é um hormônio proteico, predominantemente produzido no tecido adiposo (*Martins et al., 2012*). Descoberta em 1994, é uma adipocina de fundamental importância no controle do peso corporal e balanço energético (*Zago et al., 2013*), visto que está relacionada com a regulação da ingestão alimentar e gasto energético, por meio da regulação pelo sistema nervoso central (SNC) (*Sippel et al., 2014*).

Desempenha um papel importante no processo inflamatório a nível sistêmico, na medida em que aumenta a ativação de linfócitos T e a produção de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-6 (*Ferreira, 2014*) via macrófagos, sendo sua expressão aumentada em resposta à hipóxia, favorecendo as propriedades de quimiotaxia dos macrófagos ao TAB (*Leite et al., 2009*). Além disso, ainda promove uma polarização da resposta do tipo Th1, aumenta a ativação de células *natural killer* (NK), ativa os neutrófilos e aumenta a capacidade quimiotática e oxidativa destas células (*Sigla et al., 2010*).

De acordo com Guimarães e colaboradores (2007), indivíduos com mutações no gene *ob*, consequentemente incapazes de produzir leptina, apresentam quadros de obesidade mórbida, sugerindo que esta adipocina é fundamental na regulação do balanço energético corporal. Bastard e colaboradores (2006) relataram, inclusive, que a leptina é um importante marcador de massa gordurosa corporal, apresentando associação direta com o IMC (*Santos et al., 2010*).

São identificadas várias condições capazes de interferir na ação da leptina, dentre elas destacam-se: diminuições nas reservas energéticas do organismo (desnutrição, exercício físico), obesidade e envelhecimento. No que diz respeito a esses dois últimos, alguns autores levantam a hipótese do desenvolvimento de resistência central a esse hormônio (*Miyamoto et al., 2007*).

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, que se explicaria por uma baixa sensibilidade à ação do hormônio ou os altos níveis séricos que levariam a uma resposta inadequada (*Gomes et al.,*

2009). Entretanto, sabe-se que a obesidade não é um resultado da deficiência, mas da hiperleptinemia (*Thieme, 2015*).

O que impede a leptina de controlar adequadamente o armazenamento de gordura e o peso corporal é uma falha na sinalização da leptina no hipotálamo, ou seja, uma resistência à leptina causada, possivelmente, por um problema em seu transportador ou na cascata de reações celulares (*Oliveira et al, 2010*). Nos últimos anos um dos principais achados revelaram a indução de um processo inflamatório especificamente no hipotálamo, que resulta na ativação de vias de sinalização intracelular que atenuam seus efeitos biológicos locais (*Lee and Velloso, 2012*).

A Resistina (ou "resistência à insulina") foi originalmente descoberta em camundongos em 2001 e nomeada devido à sua capacidade de resistir à ação da insulina. É considerada mais do que um simples marcador de inflamação, uma vez que pode induzir a expressão do TNF- $\alpha$ , da IL-6 e da IL-12 (*Jamaluddin et al., 2012*).

Secretada por monócitos e adipócitos, sua produção é frequentemente estimulada pelo desenvolvimento de processos inflamatório e pelos estados hiperglicêmicos (*Singla et al., 2010*). A redução gradual na liberação de estrógeno no período pós-menopausa associado ao envelhecimento, o aumento da gordura corporal, principalmente a intra-abdominal, induz ao aumento das suas concentrações (*Boterro, 2010*). Encontra-se expressa em indivíduos magros, porém indivíduos obesos comumente possuem níveis elevados desta adipocina (*Sippel, 2014*).

A resistina aumenta significativamente a expressão da molécula de adesão celular VCAM-1 e a MCP-1, fatores-chave na formação da lesão aterosclerótica inicial. Foi demonstrada recentemente sua ação pró-inflamatória nas células musculares lisas: ela induz a proliferação de tais células, sugerindo a ação desse hormônio na reestenose de lesões coronárias em pacientes diabéticos (*Gomes et al, 2010*).

A identificação dos marcadores acima citados nas áreas biomédicas, para aplicação direta em diagnóstico, prognóstico e acompanhamento clínico das doenças associadas à obesidade, têm sido amplamente investigada, abrindo espaço para novas propostas de marcadores, como é o caso do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), da interleucina-17, da proteína morfogênica óssea 2 (BMP-2) e das quimiocinas CCL-2, CCL5 e CXCL-16, sucintamente descritos a seguir:

**Tabela 1:** Principais efeitos do TNF- $\alpha$ , leptina e resistina na obesidade.

ADIPOCINAS	PRODUÇÃO	EFEITOS NA OBESIDADE	REFERÊNCIAS
TNF- $\alpha$ ,	ELEVADA	Apoptose, citotoxicidade, inibição da lipogênese, ativação da lipólise, produção de outras citocinas como as interleucinas 1 e 6.	<i>Santos e Torrent, 2010</i>
		Formação da placa de aterosclerose.	<i>Camacho et al., 2007;</i> <i>Santos et.al., 2010</i>
		Modula a produção hepática de fibrinogênio, SAA, PAI-1 e PCR. Estimulador da expressão ICAM-1, VCAM-1 e da E-seletina.	<i>Volp et a.l, 2010</i>
LEPTINA	ELEVADA	Regulação da ingestão alimentar e gasto energético.	<i>Sippel et al, 2014</i>
		Aumenta a ativação de linfócitos T e a produção de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-6, entre outras.	<i>Leite et al, 2009</i>
		Promove a resposta Th1e aumenta a ativação de células <i>natural killer</i> (NK). Ativa os neutrófilos e aumenta a sua capacidade quimiotática e oxidativa.	<i>Ferreira, 2014</i>
RESISTINA	ELEVADA	Aumenta a resistência à insulina.	<i>Carvalho et al., 2006</i>
		Aumenta a expressão da molécula de adesão celular VCAM-1 e a MCP-1, fatores-chave na formação da lesão aterosclerótica inicial.	<i>Gomes et al, 2010</i>

*SAA: soro amiloide A; PAI-1: plasminogen activator inhibitor; PCR: proteína C reativa; ICAM: molécula de adesão intracelular; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral; IL-6: interleucina-6; MCP-1: proteína quimiotática de monócito.*

O Fator de Crescimento Endotelial (VEGF) é um dímero protéico, ou seja, formado pela interação de duas proteínas sinalizadoras com ação autócrina e parácrina, capaz de ativar receptores transmembranares expressos, principalmente, em células endoteliais (*Freitas et al., 2009*). Considerado uma potente citocina responsável pelo aumento da permeabilidade vascular, sendo o foco das pesquisas em angiogênese de tumores. Tem se demonstrado que muitos tumores expressam o VEGF e que ele tem um papel crítico no desenvolvimento e manutenção de rede vascular, promovendo crescimento e metástase tumoral (*Freitas, 2009; Bonhin et al., 2015*).

A angiogênese é um processo de surgimento de novos microvasos provenientes de vasos sanguíneos já existentes (*Egoshi et al, 2015*), que envolve uma sequência complexa de estímulos e respostas integradas, sendo principalmente uma resposta adaptativa à hipóxia tecidual (*Lorier, et al., 2011*). A vascularização do tecido adiposo serve, de forma muito particular, para o transporte de lipídeos da circulação sistêmica, no sentido do seu armazenamento nos adipócitos. A circulação insuficiente causa uma hipóxia local ou regional, que se correlaciona com o desenvolvimento de um processo inflamatório (*Silva, 2011*). A angiogênese e a inflamação são processos que se encontram intimamente ligados a algumas

doenças nomeadamente doenças inflamatórias crônicas, incluindo diabetes *mellitus* e obesidade (Ono, 2008).

A Interleucina-17 (IL-17) é uma citocina pró-inflamatória produzida por células T (Pacheco, 2011) e pertencente a uma família de citocinas com cinco membros (IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F) (Jim and Dong, 2013), atuando em uma grande variedade de tecidos no organismo (Marin, et al., 2007). Possui capacidade de promover a ativação e maturação de neutrófilos (Pacheco, 2011), estimula a secreção da interleucina 6 (IL-6) e interleucina 8 (IL-8) pelos fibroblastos humanos, aumenta a expressão da molécula de adesão intercelular-1(ICAM-1) (Oliveira, 2011; Normanton e Marti, 2013) e está relacionada com o desenvolvimento de enfermidades autoimunes, osteoartrites, câncer, rejeição de enxertos e processos inflamatórios crônicos das vias aéreas (Cascão et al, 2010), identificando como seu principal papel biológico a ativação e expansão rápida de neutrófilos durante processos infecciosos ou outros tipos de injúria (Taleb et al, 2014)

A CCL-5 é uma proteína pertencente à família das quimiocinas CC (Guerreiro et al., 2011); expressa por diversos tipos celulares, como linfócitos T, macrófagos, eosinófilos, fibroblastos, plaquetas, assim como pelas células endoteliais, intersticiais e epiteliais, dentre outras; é uma proteína quimiotática para células T, eosinófilos e basófilos, e desempenha um papel ativo no recrutamento de leucócitos em locais de inflamação, além de induzir a expressão de moléculas de adesão celular (Appay et al., 2001; Levy, 2009).

Estudos indicam que há uma grande quantidade de linfócitos T presentes no tecido adiposo de obesos, com isso há secreção de quimiocinas como a CCL-5 atraindo mais leucócitos para a região e contribuindo para o processo inflamatório (Nicoletto, 2013). A CCL-5 apresenta propriedades antiapoptóticas sobre macrófagos do tecido adiposo, o que permite maior sobrevivência para essas células e conseqüentemente maior inflamação (Keophiphath et al, 2010). Tem sido, recentemente, sugerido um papel importante para esta quimiocina no desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade, como o diabetes *mellitus* tipo 2 (Nicoletto, 2013).

A CXCL-16 é uma quimiocina inflamatória pertencente à segunda maior subfamília de quimiocinas, que é a subfamília CXC (Guerreiro et al., 2011); induz adesão de células que expressam CXCR6, seu único receptor (Nanki et al., 2005) e atuam principalmente sobre os neutrófilos (Pereira et al., 2006).

Estudos em humanos e ratos tem demonstrado a relação da CXCL16 e de seus receptores com o aparecimento da aterosclerose, por recrutarem leucócitos para a área lesionada, atuando não apenas com as suas propriedades quimioatrativas, mas também com a sua influência sobre a homeostase desses leucócitos (*Poupel et al., 2010*).

É um marcador útil para predizer a metástase do fígado, progressão de tumores em humanos (*Porta, 2012*), artrite reumatoide (*Nanki et al., 2005*) e lesões renais de diversas etiologias (*Izquierdo et al., 2012*).

A CCL2 (MCP-1) é uma quimiocina inflamatória pertencente a maior subfamília das quimiocinas, que é a subfamília CC (*Viana et al., 2011*). Atua na quimiotaxia de monócitos e macrófagos para os sítios de inflamação (*Fang et al., 2015*), favorecendo a infiltração de macrófagos no tecido adiposo do obeso, estando aumentada neste tecido (*Sartipy, 2002; Gustafson, 2010*), além de ativar diretamente a proliferação de células musculares lisas e a produção de IL-6 pelas mesmas (*Camacho et al., 2007*).

Estudos demonstram que concentrações elevadas de CCL-2 estão diretamente relacionadas às vias de indução da resistência à insulina, tendo como possível explicação sua influência no metabolismo de glicose e lipídios, por ativar vias inflamatórias que interferem na cascata de sinalização, inibindo assim a ação desse hormônio, juntamente com outras moléculas inflamatórias expressas pelo tecido adiposo, como o TNF- $\alpha$  e a IL-6 (*Henriques, 2011*).

Outro ponto importante, é que o aumento da CCL2/MCP-1 promove o acúmulo de monócitos nas artérias colaterais implicando na aterogênese (*Sartipy, 2002; Gustafson, 2010*), por estar envolvida principalmente nas primeiras fases da resposta inflamatória (*Camacho et al., 2007*).

A proteína morfogênica óssea (BMP-2) é uma proteína osteoindutora que existe naturalmente no ser humano, produzida pelos osteoblastos e armazenada na matriz óssea (medula óssea) (*Spagnoli, 2009*), compõe um grupo de proteínas que promovem osteoindutividade (*Alan, 2008*).

Osteoindutividade é a capacidade de indução da formação óssea, através de células tronco mesenquimais (CTM) multipotentes (*Portinho, 2014*), em uma sequência de aminoácidos e polipeptídios que são capazes de estimular células mesenquimais indiferenciadas a se diferenciarem em osteoblasto e produzir nova estrutura óssea (*Alan, 2008*).

As indicações para o uso de BMPs estão associadas principalmente a grandes perdas ósseas, decorrentes de anomalias de desenvolvimento, bem como defeitos ósseos causados por algum trauma na estrutura óssea, doenças infecciosas e inflamatórias (*Sailer et al., Graves et al., 1994*).

Uma vez estabelecida a relação entre a obesidade e a senescência, com o respectivo estado inflamatório de baixa intensidade, justifica-se a avaliação e controle da composição corporal de indivíduos obesos jovens, buscando estabelecer um limiar entre o risco de desenvolvimento de doenças graves nos próximos anos ou mesmo tardiamente (senescência). Por isso, a identificação de mediadores inflamatórios circulantes, tem sido nas últimas décadas, alvo de investigação para utilização no diagnóstico e prognóstico da obesidade, envelhecimento e doenças correlacionadas.

## **2- OBJETIVOS**

### **2.1- OBJETIVO GERAL:**

Quantificar a produção plasmática dos marcadores inflamatórios TNF- $\alpha$ , resistina, leptina, CCL5, CXCL16, VEGF, CCL2, IL17-A e BMP-2, em mulheres adultas e idosas e correlacionar estes marcadores com parâmetros antropométricos e bioquímicos.

### **2.2- OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

(I) Avaliar e classificar as participantes deste estudo de acordo com o índice de massa corporal (sobrepeso, obesa e eutrófica) e com a idade cronológica (adultas: 30 a 50 anos/ idosas: acima de 60 anos).

(II) Realizar avaliação antropométrica das duas faixas etárias estudadas.

(III) Avaliar a produção plasmática de colesterol total e suas frações, assim como triglicerídeos e glicemia em jejum.

(IV) Avaliar a produção plasmática dos biomarcadores TNF- $\alpha$ , resistina, leptina, CCL5, CXCL16, VEGF, CCL2, IL17-A e BMP-2.

(V) Correlacionar os dados antropométricos aos biomarcadores inflamatórios, ao colesterol total e suas frações, assim como aos triglicérides e a glicemia em jejum.

### 3- METODOLOGIA:

#### 3.1 PARTICIPANTES E CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

As participantes voluntárias dessa pesquisa foram 117 mulheres adultas e idosas, residentes nas cidades de Ouro Preto, Mariana e Itabirito / Minas Gerais-Brasil. As idosas eram pertencentes ao Programa do Gerenciamento de Doenças, do setor de Promoção da Saúde - Unimed Inconfidentes, cuja sede fica na cidade de Ouro Preto, MG.

Todas as participantes foram agrupadas de acordo com a faixa etária e classificadas pelo índice de massa corporal, sendo utilizados para esta classificação os valores estabelecidos pela OPAS (2002) para as idosas e pela OMS (1998) para as adultas, sem que tivessem conhecimento dessa classificação em:

51 idosas (acima de 60 anos):	{	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 eutróficas (<math>23 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} &lt; 28 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>- 13 com indicativo de sobrepeso (<math>28 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} &lt; 30 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>- 15 com indicativo de obesidade (<math>\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2</math>)</li> </ul>
66 adultas (30 a 50 anos):	{	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 23 eutróficas (<math>\text{IMC}: 18,5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 24,99 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>- 20 com indicativo de sobrepeso (<math>25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} \leq 29,99 \text{ kg/m}^2</math>)</li> <li>- 23 com indicativo de obesidade (<math>\text{IMC} \geq 30,00 \text{ kg/m}^2</math>).</li> </ul>

Foi apresentado a elas um termo de consentimento esclarecido (TCLE), sendo a coleta de dados realizada apenas após esclarecimento sobre a proposta do trabalho. O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto, com o protocolo CAAE: 0048.0.238.000-10 (anexo I).

Como critérios de inclusão na pesquisa, considerou-se ser do sexo feminino e (I) apresentar idades de 30 a 50 anos ou superior a 60 anos; (II) apresentar sobrepeso ou obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2, concomitância de ambas ou ausência desses quadros



clínicos (sem manifestação clínica aparente); (III) aceitar participar da pesquisa de forma voluntária.

Por outro lado, foram fatores de exclusão: (I) possuir idade fora da faixa estabelecida para a pesquisa; (II) recusar-se a participar do estudo, independente da justificativa, após ter recebido todas as informações contidas no termo de consentimento deste projeto de pesquisa; (III) impossibilidade ou ausência de disponibilidade para a realização dos exames; (IV) episódio prévio sugestivo de doença reumática aguda; (V) apresentar disfunção tireoidiana; (VI) apresentar níveis de creatinina e ureia acima dos valores normais; (VII) apresentar doença pulmonar, conforme relato de história, exame físico e alterações radiológicas sugestivas; (VIII) apresentar distúrbios hidroeletrólíticos (níveis séricos anormais de potássio e sódio) e/ou anemia significativa e (IX) apresentar qualquer outra doença sistêmica significativa, crônica ou aguda.

### **3.2- AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA:**

Diante das limitações para a avaliação antropométrica do idoso, utilizamos neste trabalho os valores para avaliação da composição de gordura corporal comuns às duas faixas etárias estudadas, assim como os específicos para risco cardiovascular, como: altura, peso, índice de massa corporal (IMC), prega cutânea tricípital (PCT), perímetro da cintura (PC), perímetro do quadril (PQ) e relação cintura/quadril (RCQ). De forma simplificada, segue a estratégia de abordagem para cada um dos parâmetros avaliados:

Altura: As participantes foram medidas em pé, descalças e em balança profissional eletrônica, encostadas em sua haste vertical com escala em centímetros e a precisão de 1 milímetro (SISVAN, 2004).

Peso: O peso foi medido em quilogramas, mediante o emprego da balança profissional eletrônica, com capacidade de até 200 Kg, sendo a mesma utilizada durante toda a pesquisa e com todas as participantes. As mulheres foram pesadas em pé, descalças e posicionadas corretamente, sem adornos metálicos e com roupas leves (SISVAN, 2004).

Índice de Massa Corporal (IMC): Para as adultas utilizamos os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (*OMS, 1988*), e para as idosas os pontos de corte estabelecidos pela Organização Pan-Americana de Saúde (*OPAS, 2002*) (quadros 1 e 3).

Prega Cutânea Tricipital (PCT): Para obtenção da prega cutânea tricipital, localizamos e marcamos o ponto médio entre o acrômio e olecrano, através da fita métrica inelástica. Após a identificação do local correto, seguramos a prega formada pela pele e pelo tecido adiposo com os dedos polegar e indicador, mantivemos a prega entre os dedos até o término da aferição. Utilizamos a média de três medidas (*Guibson, 1993*).

Perímetro da Cintura (PC): A cintura foi medida em cm, com fita métrica inelástica, no ponto médio entre a crista ilíaca e a face externa da última costela (*SISVAN, 2004*).

Perímetro do Quadril (PQ): A medida do quadril foi feita no nível da sínfise púbica, com a fita métrica inelástica circundando o quadril, na parte mais saliente entre a cintura e a coxa, com a participante usando roupas finas (*SISVAN, 2004*).

Relação Cintura e Quadril (RCQ): Foi calculada dividindo a medida da circunferência da cintura (cm) pela circunferência do quadril (cm) (*Dehoog 1998, Heyward 2000*).

### **3.3. DOSAGENS IMUNOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS:**

As amostras de sangue venoso foram obtidas com as mulheres em jejum de 12 a 14 horas e sob orientação para evitar ingestão de álcool nas 72 horas que antecederam a coleta, assim como evitar a atividade física extenuante no dia anterior.

#### **3.3.1- Dosagem dos marcadores inflamatórios plasmáticos:**

O material destinado à avaliação dos marcadores inflamatórios foi coletado através da punção venosa realizada nas dependências da UNIMED-Inconfidentes. Essa coleta foi realizada por um profissional de saúde treinado para coleta de sangue (10ml), em tubos S-Monovette contendo heparina (Sarstedt Ltda).

Os tubos foram acondicionados em caixa de isopor com gelo e encaminhados até o Laboratório de Parasitologia da Universidade Federal de Ouro Preto, para serem

centrifugados à temperatura de 4°C, por 40 minutos, a 1800 rotações por minuto. Após coleta do plasma, o material biológico foi armazenado em freezer -80°C, para posterior dosagem dos marcadores inflamatórios propostos, através do método imunoenzimático ELISA sanduíche, como descrito no esquema abaixo:

Para estes ensaios foram utilizados kits, sendo todos os anticorpos e reagentes reconstituídos e aliquotados de acordo com as orientações dos fabricantes.

1- 100ul de anticorpo monoclonal contra a proteína a ser dosada, foram diluídos em PBS contendo 0,1% de albumina de soro bovino BSA (SIGMA) e acondicionados em microplacas de alta afinidade de 96 poços.

2- Após 12 horas de incubação à temperatura ambiente, os anticorpos não adsorvidos pelas placas foram descartados, por inversão e sucessivas lavagens em PBS-Tween (PBS adicionado de 0,05% de Tween 20) e as placas foram bloqueadas com 100 µl/poço de uma solução contendo PBS-BSA 1%, durante 1 hora a temperatura ambiente.

3- A seguir as placas foram novamente lavadas. As amostras de plasma, previamente armazenadas no freezer à - 80°C foram aplicadas em um volume de 100 ul para cada poço. Paralelamente, diluiu-se a proteína investigada em várias concentrações para o estabelecimento da curva padrão.

4- Incubou-se as placas por 2 horas à temperatura ambiente.

5- Após 2 horas de incubação, os anticorpos secundários (anticorpo de detecção), após os poços serem devidamente lavados, foram diluídos em PBS-BSA 0.1% e incubados por 2 horas à temperatura ambiente.

6- A placa foi novamente lavada e 100 µl de estreptoavidina ligada à peroxidase (na diluição recomendada pelo protocolo de cada kit) em PBS-BSA 0.1% foram adicionados à placa e a mesma incubada por 20 minutos à temperatura ambiente.

7- Foi adicionado 2ul/placa de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30 volumes como catalisador da reação. Após vinte minutos de incubação em ausência de luz, a reação sofreu bloqueio ao adicionar 50 ul de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 3M por poço.

A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA utilizando-se o comprimento de onda de 490nm. Para estes ensaios foram utilizados Kits da empresa *Peptotech* (Ribeirão Preto, SP).

### 3.3.2-Colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia de jejum:

Para os exames bioquímicos específicos do nosso trabalho, as amostras foram coletadas em tubos contendo heparina, EDTA ou sem anticoagulante (S-Monovette, Sarstedt Ltda), de acordo com o método de análise. Os tubos foram acondicionados em caixa de isopor com gelo e encaminhados até o Laboratório Piloto de Análises Clínicas - Escola de Farmácia- Universidade Federal de Ouro Preto (LAPAC).

Foram avaliados no soro, o perfil lipídico (colesterol total, triglicérides, HDL-c, LDL-c e VLDL) e glicose, utilizando conjuntos diagnósticos Human do Brasil (Itabira, MG).

A dosagem de CT e TG foi realizada a partir de reações enzimáticas de hidrólise e oxidação, para a formação de peróxido de hidrogênio que, sob a influência catalítica da peroxidase, gerou o composto quinoneimina, um indicador colorimétrico medido fotometricamente, cuja cor é proporcional a concentração do componente lipídico de interesse.

A dosagem de HDL-c foi feita utilizando o método homogêneo direto, em que o colesterol HDL transforma-se em colesteno e peróxido de hidrogênio, por ação enzimática, na presença de surfactantes específicos. O peróxido de hidrogênio formado reage com um cromógeno, sob ação catalítica da peroxidase, gerando o corante quinona, cuja absorvância é diretamente proporcional à concentração do HDL-c na amostra.

O colesterol LDL foi quantificado usando-se a equação de Friedewald, descrita a seguir:  $LDL_C = C_T - (VLDL_C + HDL_C)$ , sendo que  $VLDL_C = TG/5$ .

O perfil lipídico dos participantes do estudo foi avaliado segundo os valores de referência estabelecidos na III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias, 2001 (Quadro 4).

O método empregado para determinação da glicose foi o método cinético, o qual é baseado na reação de oxidação da glicose e, posteriormente, na reação de acoplamento de um dos produtos formados, levando à formação de um composto corado (antipirilquinonimina), cuja intensidade de cor é proporcional à concentração de glicose na amostra. Para avaliar o perfil glicêmico dos participantes, foram utilizados os critérios de glicemia plasmática de jejum (GPJ) propostos pela *American Diabetes Association (ADA, 2004)*. São eles: <100 mg/dl normal; de 100 a 125 mg/dl glicemia de jejum alterada (GJA) e  $\geq 126$  mg/dl diabetes *mellitus*.

**Quadro 4** - Valores de referência para o colesterol total e suas frações. Fonte: V Diretriz Brasileiras de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose, 2013.

LÍPIDES	VALORES	CATEGORIA
CT	< 200	Desejável
	200-239	Limítrofe
	≥ 240	Alto
LDL-c	< 100	Ótimo
	100-129	Desejável
	130-159	Limítrofe
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto
HDL-c	> 60	Desejável
	< 40	Baixo
TG	< 150	Desejável
	150-200	Limítrofe
	201-499	Alto
	≥ 500	Muito alto
Colesterol não-HDL	< 130	Ótimo
	130-159	Desejável
	160-189	Alto
	≥ 190	Muito alto

CT: colesterol total; LDL-c: lipoproteína de baixa densidade; HDL-C: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicérides.

### 3.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Todas as análises foram feitas através dos programas INSTAT, *GraphPad Prism* e do software estatístico R (R. *Development CoreTeam* 2011). Para as variáveis avaliadas neste estudo foi realizado o teste de *Kolmogorov-Smirnov*, para verificar se aderiam a uma distribuição de probabilidade normal. Após o teste todas as variáveis foram consideradas normalmente distribuídas. Os resultados foram apresentados por técnicas de estatísticas descritivas como média e desvio padrão e as correlações foram verificadas através do teste de *Spearman*. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de *student*. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .

## 4- RESULTADOS:

### 4.1 - Avaliação Antropométrica

#### 4.1.1- Peso, Índice de Massa Corporal e Prega Cutânea Triipital:

O peso, o índice de massa corporal e a prega cutânea tricípital apresentaram um aumento nos grupos com sobrepeso e obesidade em ambas as faixas etárias avaliadas em relação às eutróficas. Por outro lado, apenas nas adultas, a prega cutânea tricípital das obesas foi maior que naquelas com sobrepeso (**tabela 2**).

#### 4.1.2- Perímetro da Cintura, Perímetro do Quadril e Relação Cintura e Quadril:

Para os valores de perímetro da cintura e perímetro do quadril (**tabela 2**), observou-se um aumento dos valores para os grupos com sobrepeso e obesidade em relação às participantes eutróficas, independente da faixa etária avaliada. Perfil semelhante ao encontrado para os valores de índice de massa corporal, peso e prega cutânea tricípital. Assim como observado para os valores de prega cutânea tricípital, apenas nos grupos das adultas, os valores de perímetro da cintura e perímetro do quadril das obesas, foram maiores que as com sobrepeso.

A relação cintura e quadril apresentou um perfil diferente dos seus valores isolados de cintura e de quadril, uma vez que, apenas nas participantes adultas apresentando obesidade detectou-se valores maiores que aqueles observados nas participantes eutróficas e as com sobrepeso, da mesma faixa etária.

### 4.2- Avaliação dos Parâmetros Bioquímicos:

A avaliação do colesterol total e suas frações (**Tabela 3**), no presente estudo apontou não haver diferença entre os grupos para a fração LDL e para o colesterol total.

Para a fração VLDL e os triglicérides observou-se diferença significativa quando comparamos os grupos das mulheres eutróficas nas duas faixas etárias estudadas, sendo que as idosas apresentaram os maiores valores. Apenas nas adultas observamos diferença dos valores apresentados pelas eutróficas em relação às com obesidade, sendo nas obesas os maiores valores.

Para os valores de HDL, entre as adultas houve uma redução dos valores apenas no grupo das obesas, quando comparado às eutróficas. Nos grupos das participantes idosas, a obesidade foi o fator determinante para redução desses níveis, uma vez que no grupo de obesas seus valores foram significativamente menores que os demais grupos da mesma faixa etária.

Para a glicemia (**Tabela 3**) observamos que apenas nas adultas a obesidade promoveu aumento dos valores, sendo estes semelhantes aos encontrados nos grupos das idosas.

### **4.3- Avaliação dos marcadores inflamatórios:**

#### **4.3.1- Fator de Necrose Tumoral:**

Observou-se para este marcador, que em ambas as faixas etárias, os grupos com sobrepeso representados por AS ( $\bar{x} = 223,6 \pm 31,35$ ) e IS ( $\bar{x} = 240 \pm 37,11$ ) e obesidade representados por AO ( $\bar{x} = 202,6 \pm 15,71$ ) e IO ( $\bar{x} = 465,1 \pm 81,76$ ), apresentaram um aumento na sua produção (**figura 1**) quando comparados aos grupos das participantes eutróficas, representados por AE ( $\bar{x} = 64,84 \pm 4,57$ ) e IE ( $\bar{x} = 196 \pm 13,86$ ). O grupo das participantes idosas com obesidade apresentou valores relevantes para este marcador ( $\bar{x} = 465,1 \pm 81,76$ ).

Os valores preditores de gordura como o IMC e a PCT apresentaram correlação positiva com os valores de TNF- $\alpha$  em idosas (**figura 2a e 2b**) e adultas (**figuras 3a e 3b**), porém apenas nos grupos das adultas observou-se também um aumento proporcional ao PC e à leptina (**figura 3c e 3d**).

**Tabela 2:** Distribuição das participantes da pesquisa de acordo com o gênero e média dos valores antropométricos, por grupo.

DADOS	AE	AS	AO	IE	IS	IO
N	23	20	23	23	13	15
IDADE	40,04± 1,288	40,10 ± 1,54	42,65±1,571	71,52±1,476	64±2,033	71,47±2,147
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21,84±0,4216	27,25±0,239*#	34,06±0,6704*+## -	23,69±0,477*	28,26±0,367*+##	33,29±0,5957*+##-
PESO ( Kg)	57,37±1,631	68,85±1,084*#	86,80±2,685*+##	59,18±1,603	70,78±2,181*#	80,39±1,668*+##-
PCT (mm)	17,04±1,160	25,80±1,368*#	32,26±1,521*+##	18,43±1,480	24,08±1,425*#	28,33±1,539*#
CINTURA ( cm)	82,15±1,609	91,55±,589*	107,7±2,481*+##	87,17±1,941	101,1±2,252*+##	102,9±1,729*+##
QUADRIL ( cm )	96,93±1,159	106,8±1,211*#	116,5±1,352*+##-v	98,48±1,338	107±2,175*#	111,9±1,631*+##
RCQ (cm)	0,84± 0,013	0,85± 0,017	0,92±0,019*+	0,88±0,016	0,94 ± 0,012*#	0,91 ± 0,015*#

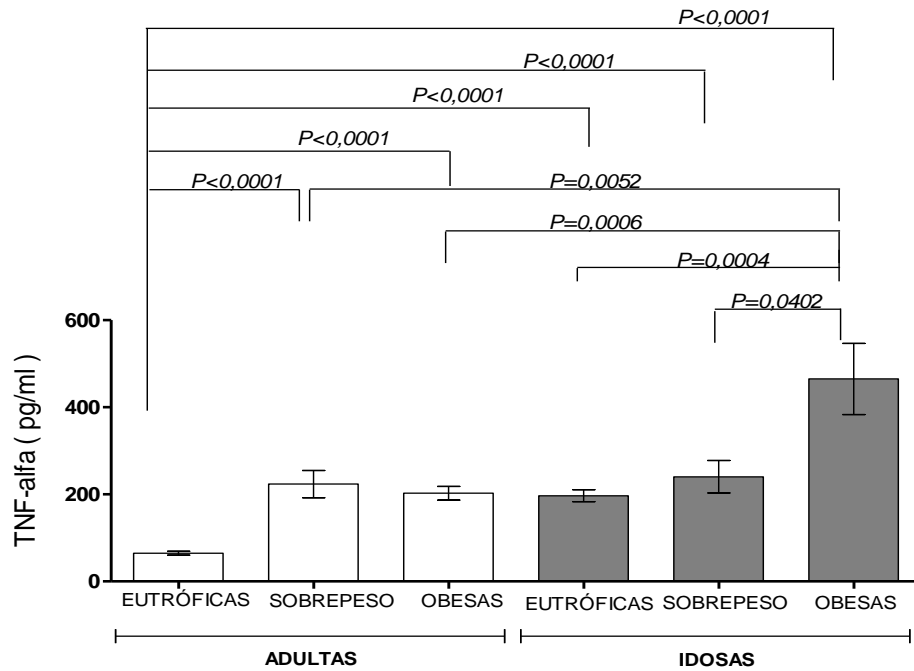
Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste *t* de student. Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . AE= adultas eutróficas / AS= adultas com sobrepeso / AO= adultas obesas / IE= idosas eutróficas / IS= idosas com sobrepeso / IO= idosas obesas. IMC (índice de massa corporal); PCT (prega cutânea tricípital ); RCQ (relação cintura e quadril). (\*) Representa aumento em relação às adultas eutróficas; (+) representa aumento em relação às adultas com sobrepeso; (&) representa aumento em relação às adultas com obesidade; (#) representa aumento em relação às idosas eutróficas; (-) representa aumento em relação às idosas com sobrepeso; (v) representa aumento em relação às idosas com obesidade.



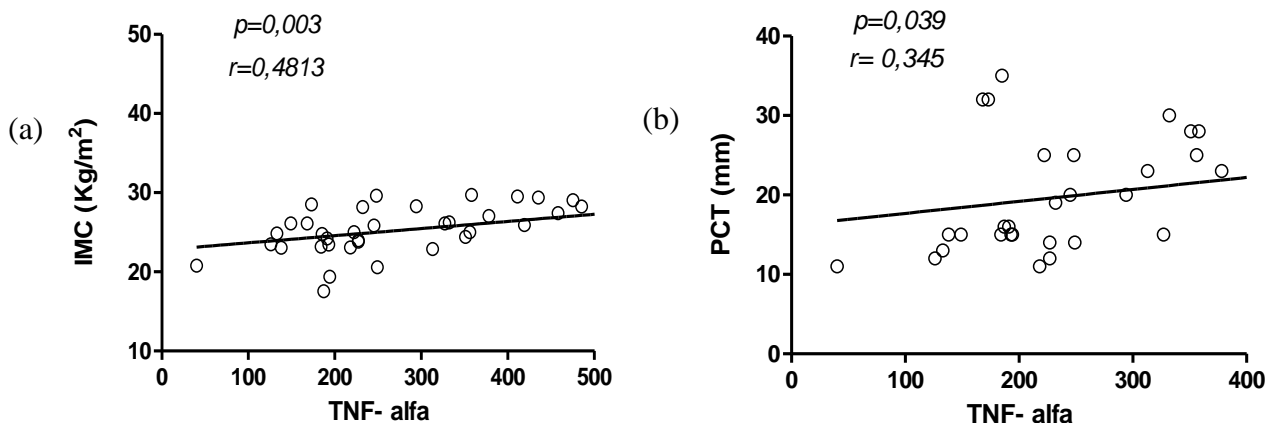
**Tabela 3:** Média dos valores bioquímicos de colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia, por grupo.

PARÂMETROS	AE	AS	AO	IE	IS	IO
CT (mg/dl)	197,8±6,510	194±9,333	217±8,487	211±12	193,8±13,09	195,9±11,05
VLDL (mg/dl)	13,45±1,045	17,91±2,815	22,04±2,365*	21,83±2,110*	17,05±1,843	25,15±2,971*
LDL ( mg/dl)	125,9±6,135	119,9±8,599	143,2±7,783	133,0±11,0	121,3V12,18	125,8±11,61
HDL ( mg/dl)	58,31±1,839&v	53,67±2,756	51,53±2,283	55,79±2,304v	54,71±3,267v	46,58±2,194
TG ( mg/dl)	67,51±5,191	89,54±14,07	111,4±11,59*	110,9±10,65*	85,60±9,148	115,8±10,96*
GLICEMIA(mg/dl)	91,08±1,945	91,36±1,887	104,4±4,741*+	103,2±9,324	119,6±13,89*+	107,5±11,90

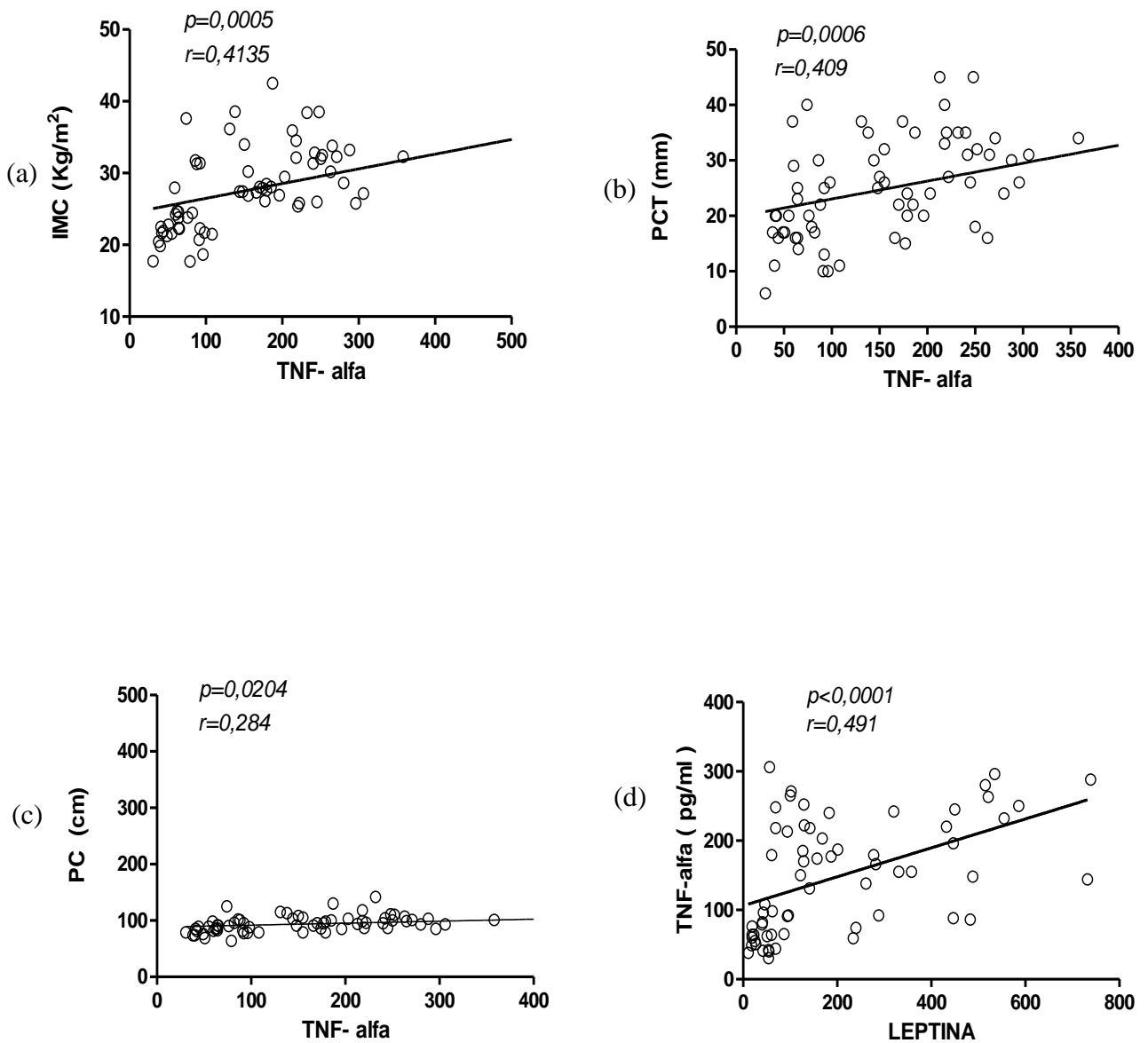
*Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os dados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . AE= adultas eutróficas / AS= adultas com sobrepeso / AO= adultas obesas / IE= idosas eutróficas / IS= idosas com sobrepeso / IO= idosas obesas. IMC (índice de massa corporal); PCT (prega cutânea tricipital); RCQ (relação cintura e quadril). (\*) Representa aumento em relação às adultas eutróficas; (+) representa aumento em relação às adultas com sobrepeso; (&) representa aumento em relação às adultas com obesidade; (#) representa aumento em relação às idosas eutróficas; (-) representa aumento em relação às idosas com sobrepeso; (v) representa aumento em relação às idosas com obesidade.*



**Figura 1: Concentração plasmática do Fator de Necrose Tumoral em mulheres adultas e idosas.** Concentração de TNF- $\alpha$  (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .



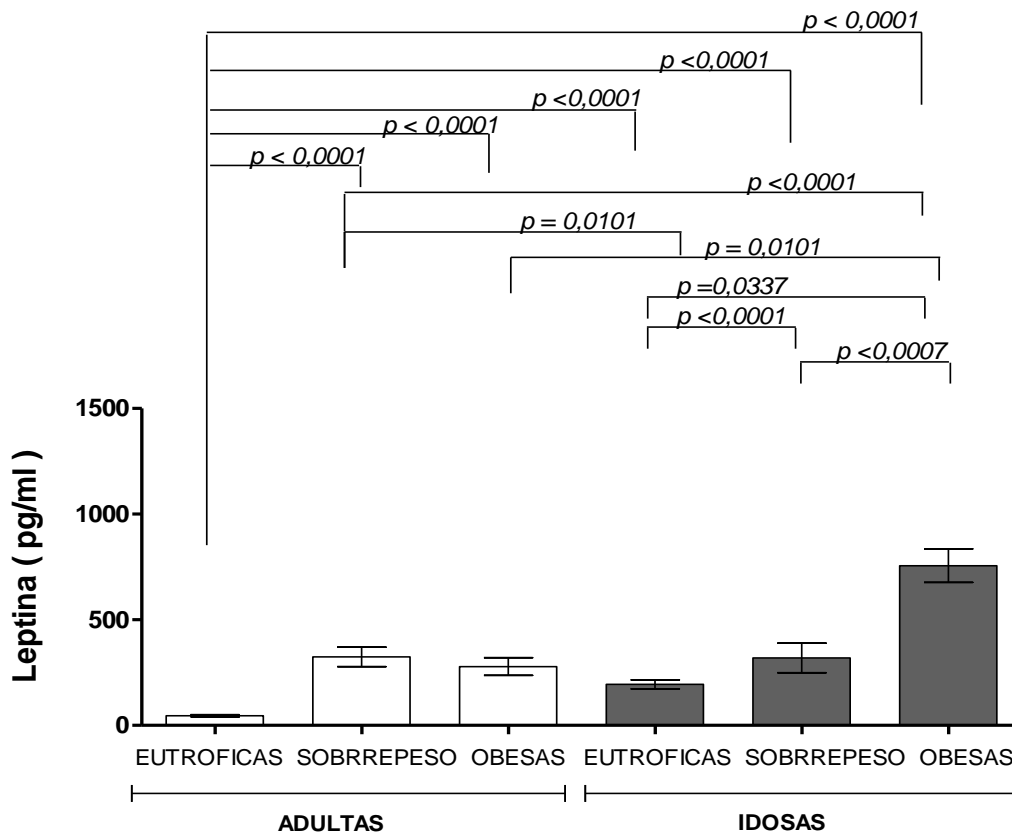
**Figura 2: Correlações entre parâmetros antropométricos e Fator de Necrose Tumoral em mulheres idosas:** Os valores de TNF- $\alpha$  circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes idosas e apresentaram correlação com o índice de massa corporal (IMC)(a) e com a prega cutânea tricípital (PCT) (b). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).



**Figura 3: Correlações encontradas com o Fator de Necrose Tumoral em mulheres adultas:** Os valores de TNF-a circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das adultas e apresentaram correlações com o índice de massa corporal (IMC) (a), prega cutânea tric립ital (PCT) (b), perímetro da cintura (PC) (c) e com a leptina (d). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P<0,05$ = existência de diferença).

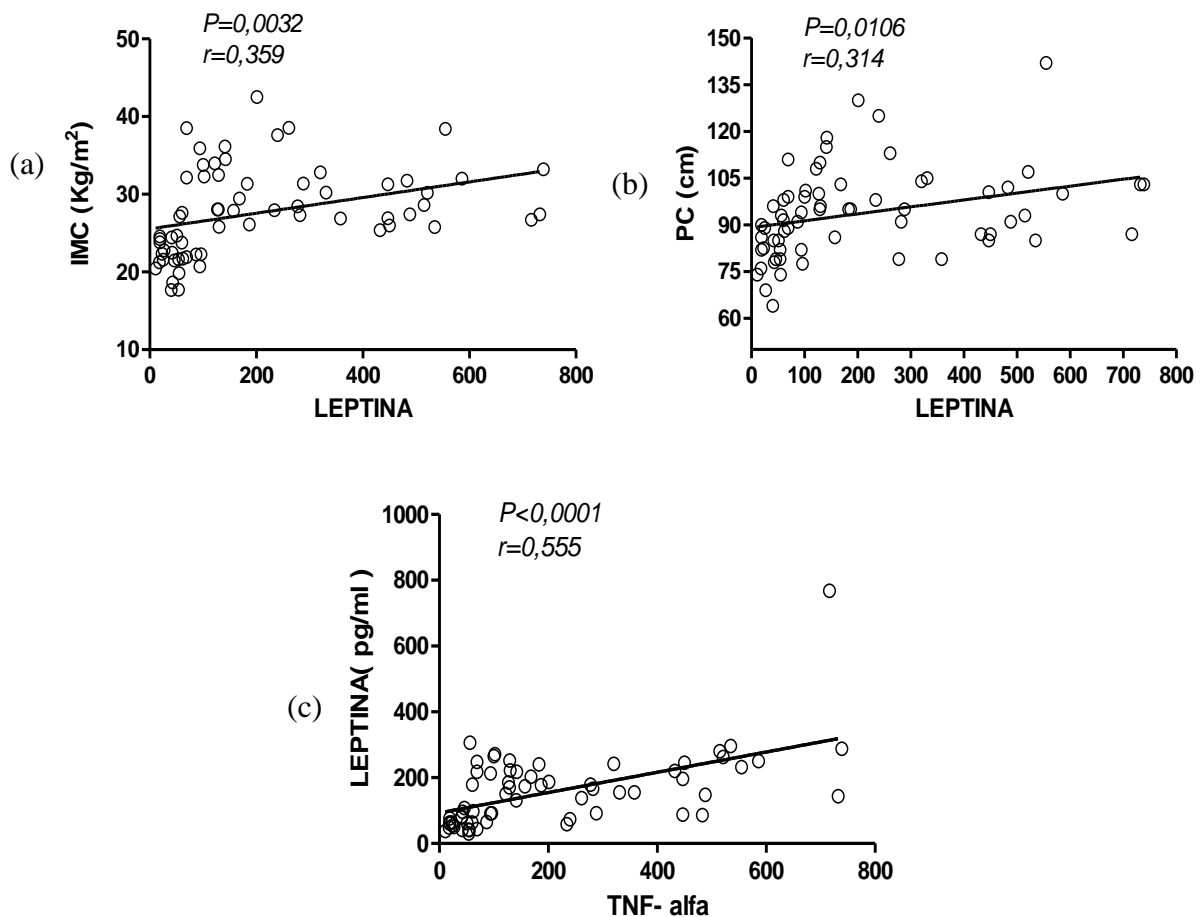
#### 4.3.2 – Leptina:

Para a leptina observou-se que o excesso de peso, apresentado nos grupos com sobrepeso (adultas:  $\bar{x} = 324,1 \pm 46,18$  e idosas:  $\bar{x} = 319,6 \pm 70,33$ ) e obesidade (adultas:  $\bar{x} = 278,3 \pm 41,68$  e idosas:  $\bar{x} = 755 \pm 79,24$ ), promoveu um aumento significativo desse marcador em ambas as faixas etárias (**figura 4**) quando comparados aos grupos das participantes eutróficas (adultas:  $\bar{x} = 45,68 \pm 5,13$  e idosas  $\bar{x} = 194,1 \pm 21,48$ ). No grupo das mulheres idosas obesas, observou-se um aumento ainda maior de sua produção, valores estes maiores que os demais grupos avaliados ( $\bar{x} = 755 \pm 79,24$ ).

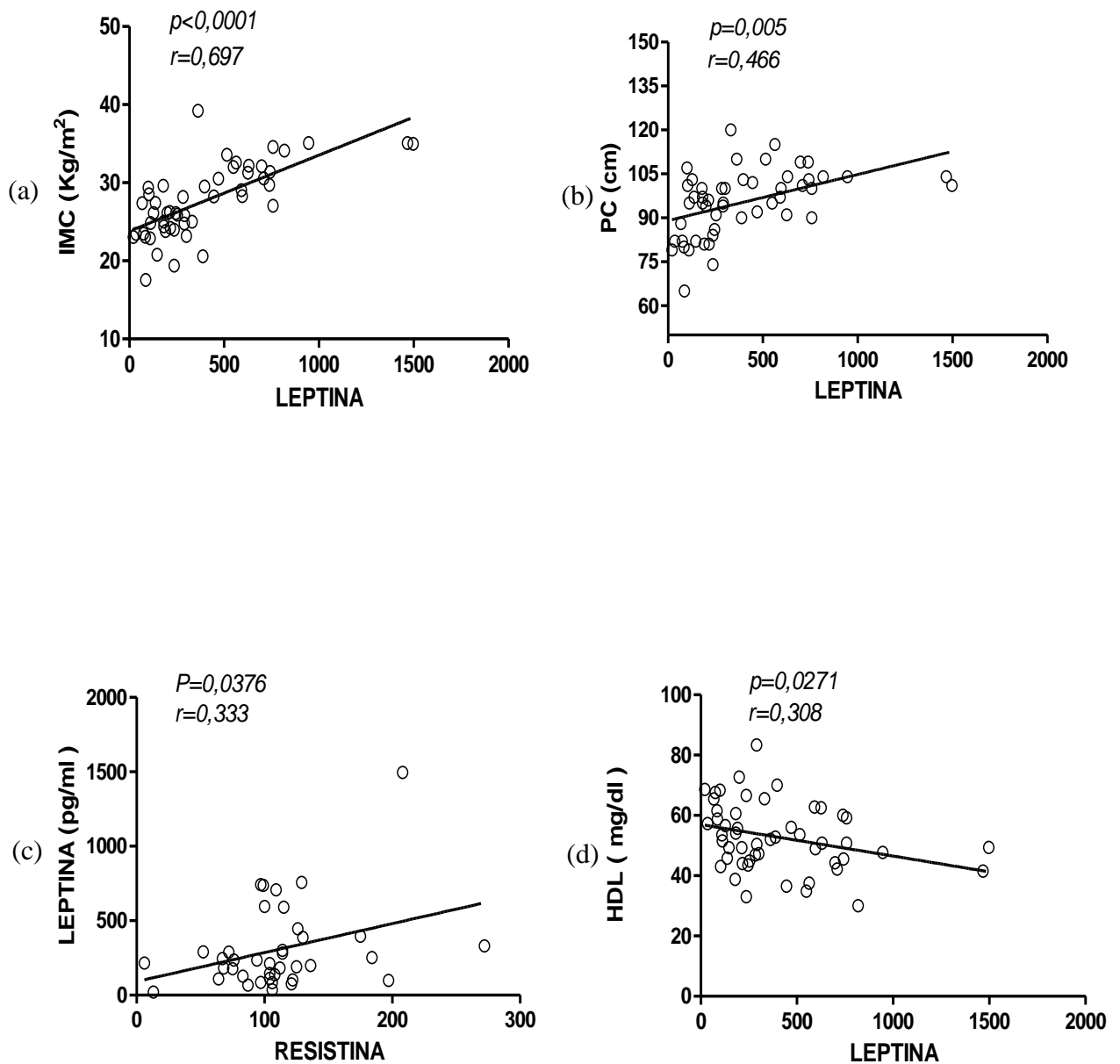


**Figura 4:** Concentração plasmática da leptina em mulheres adultas e idosas. Concentração de leptina (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .

Observou-se aumento para este marcador proporcional aos valores de IMC (**figuras 5a e 6a**) e PC (**figuras 5b e 6b**) em ambas as faixas etárias. No entanto, os valores de leptina apresentaram um aumento proporcional aos valores encontrados para o TNF- $\alpha$  apenas nos grupos das participantes adultas (**figura 5c**), sendo que no grupo das participantes idosas ocorreu um aumento proporcional com a resistina (**figura 6c**) e uma correlação inversa com o HDL (**figura 6d**).



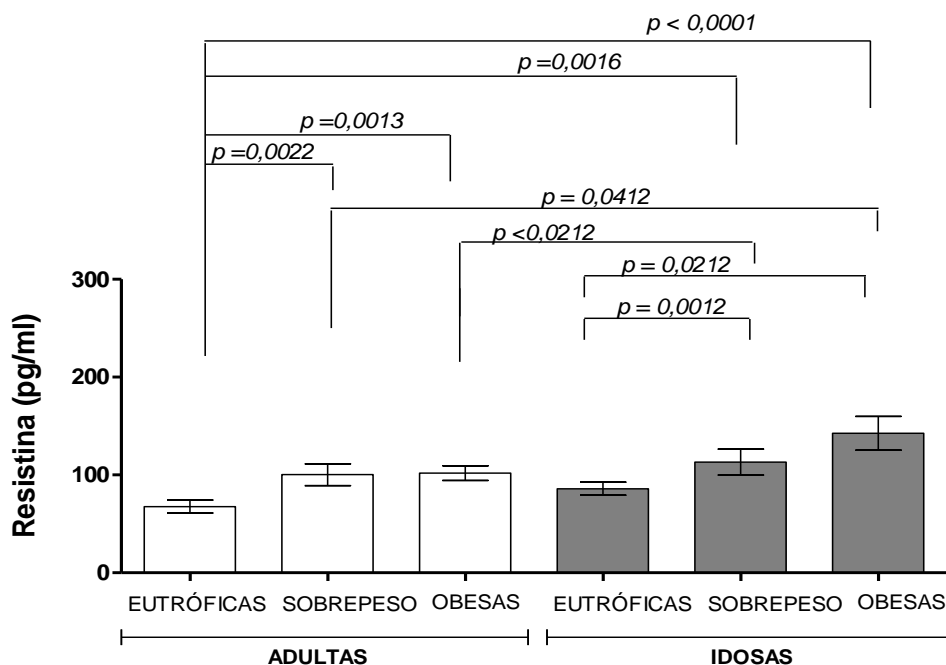
**Figura 5: Correlações encontradas para a leptina com o IMC, PC e TNF- $\alpha$  nas mulheres adultas:** Os valores de leptina circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes adultas e apresentaram correlações com os valores de índice de massa corporal (IMC) (a), perímetro da cintura (PC) (b) e fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) (c). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P<0,05$ = existência de diferença).



**Figura 6: Correlações encontradas para a leptina com IMC, PC, resistina e HDL nas mulheres idosas:** Os valores de leptina circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes idosas e apresentaram correlações positivas com os valores de índice de massa corporal (IMC) (a), perímetro da cintura (PC) (b) e resistina (c), e correlação inversa com o HDL (d). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).

#### 4.3.3 – Resistina:

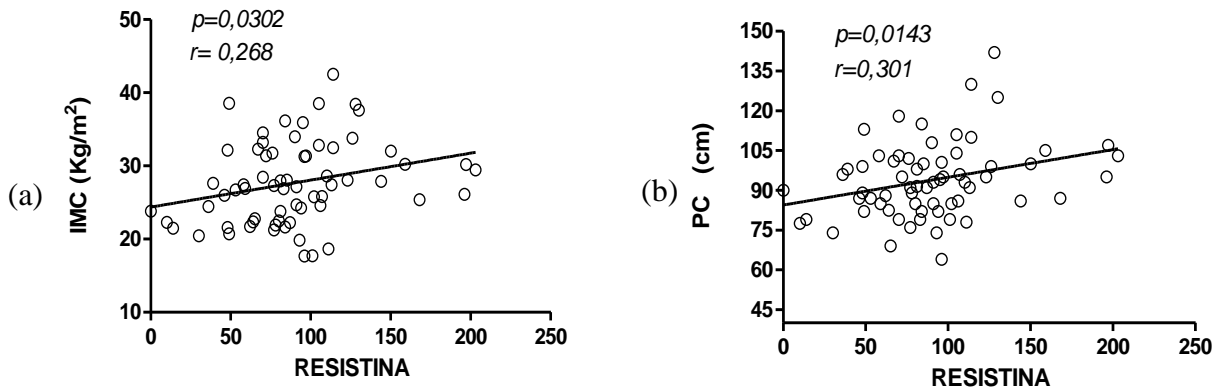
Ao avaliar a produção sistêmica de resistina (**figura 7**), observou-se que os grupos com sobrepeso (adultas:  $\bar{x} = 100,3 \pm 11,07$  e idosas:  $\bar{x} = 113,2 \pm 13,27$ ) e obesidade (adultas:  $\bar{x} = 101,9 \pm 7,448$  e idosas:  $\bar{x} = 142,6 \pm 17,25$ ) apresentaram os maiores valores quando comparados ao grupo das participantes eutróficas (adultas:  $\bar{x} = 67,70 \pm 6,63$  e idosas:  $\bar{x} = 85,92 \pm 6,61$ ), em ambas as faixas etárias, sendo que as adultas com sobrepeso e obesidade apresentam valores semelhantes às idosas eutróficas para a produção deste marcador.



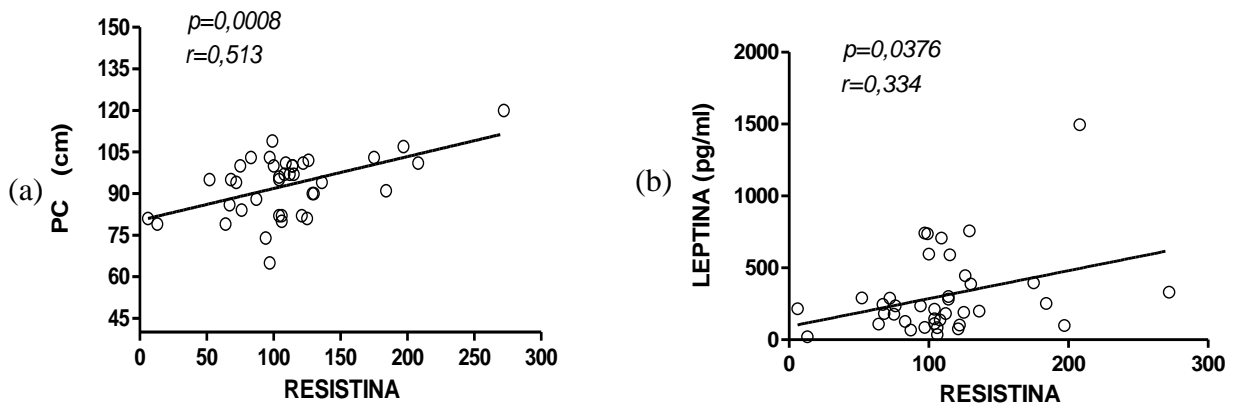
**Figura 7: Concentração plasmática da resistina em mulheres adultas e idosas.** Concentração de resistina (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .

Nos grupos das participantes adultas observou-se correlação positiva entre a produção de resistina e os valores antropométricos de IMC (**figura 8a**) e PC (**figura 8b**), porém os dados obtidos com os grupos das idosas demonstrou que apenas as medidas de PC (**figura 9a**) apresentaram correlação positiva com os valores desse marcador inflamatório. Dentre os

marcadores estudados, a leptina apresentou correlação positiva com a resistina, apenas nas idosas (**figura 9b**).



**Figura 8: Correlações da resistina com o IMC e PC em participantes adultos:** Os valores de resistina circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes adultas e apresentaram correlações com os valores de índice de massa corporal (IMC) (a) e perímetro da cintura (PC) (b). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).

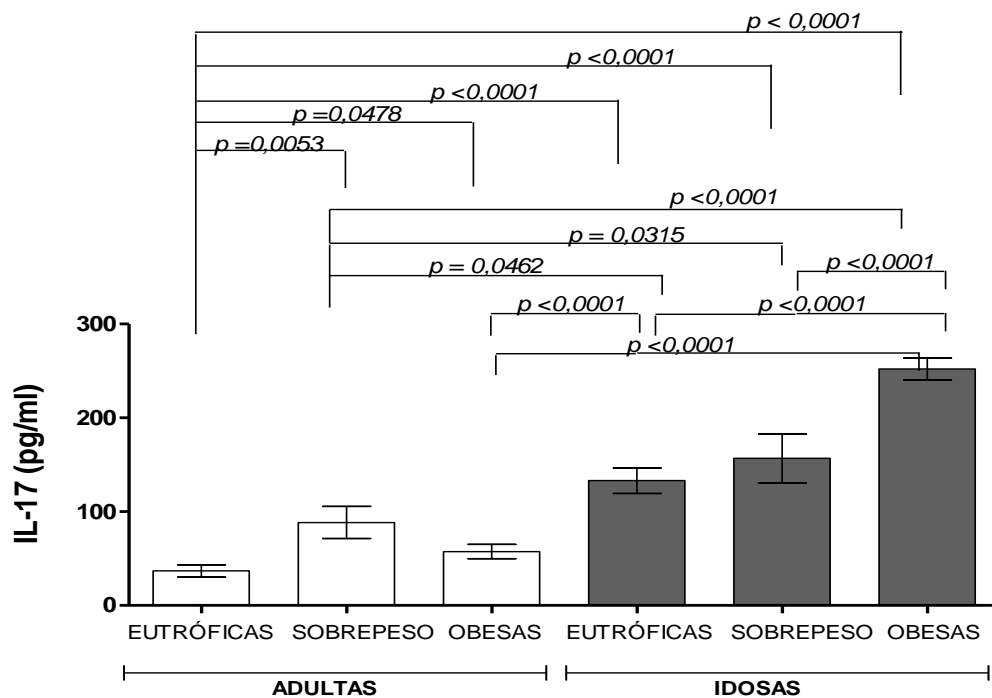


**Figura 9: Correlações da resistina com PC, RCQ e leptina em participantes idosas.** Os valores de resistina circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes idosas e apresentaram correlações com os valores de perímetro da cintura (PC) (a) e leptina (b). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).



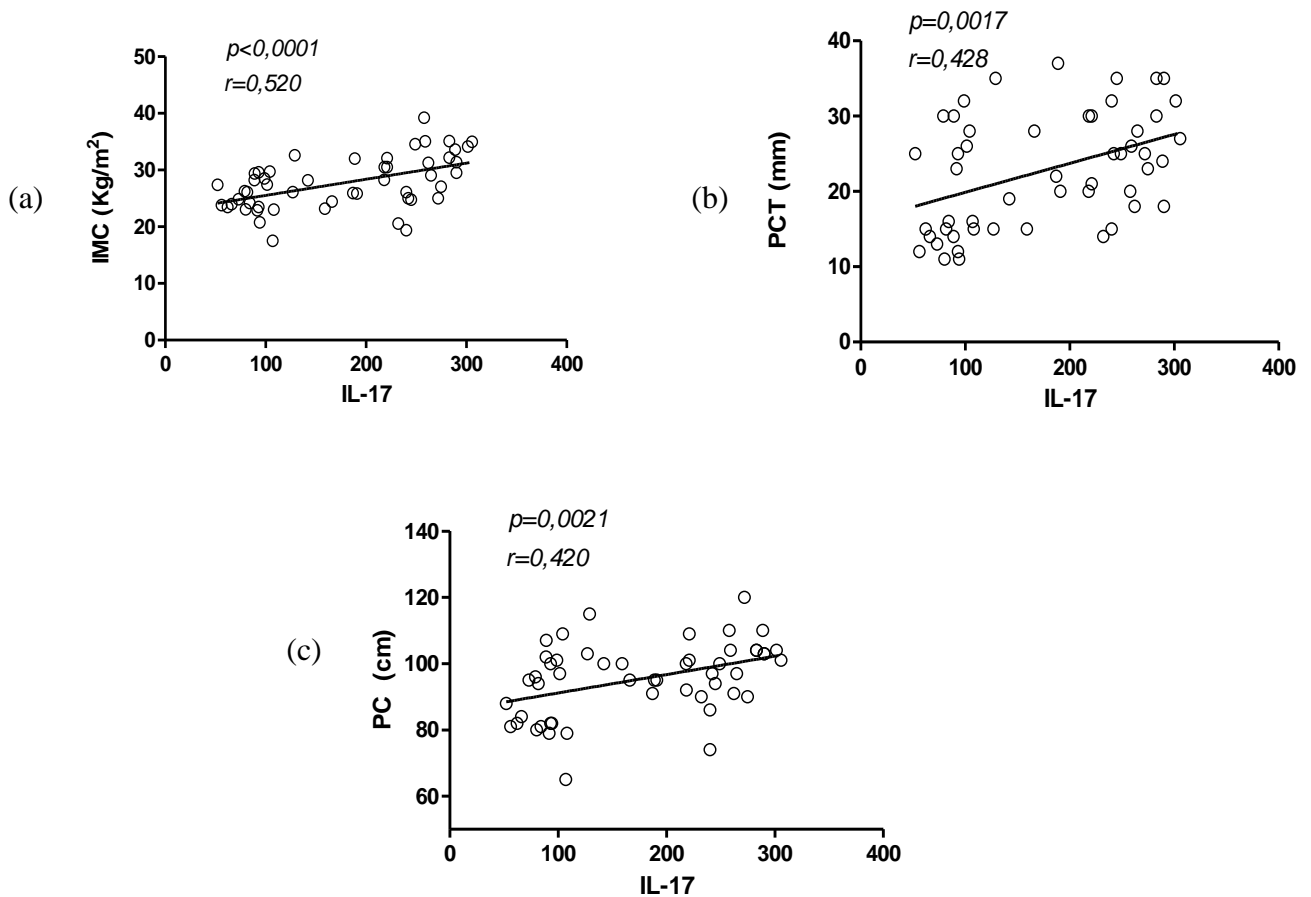
#### 4.3.4 - Interleucina-17:

Para a interleucina-17 (**figura 10**) observou-se que nos grupos das participantes adultas, o excesso de peso refletido no sobrepeso ( $\bar{x} = 88,50 \pm 17,20$ ) e obesidade ( $\bar{x} = 57,46 \pm 7,67$ ), promoveu um aumento quando comparado às mulheres eutróficas ( $\bar{x} = 36,82 \pm 6,65$ ). Nas idosas, as participantes obesas ( $\bar{x} = 252 \pm 11,71$ ) apresentaram valores significativamente superiores aos demais grupos avaliados neste estudo.



**Figura 10:** Concentração plasmática da interleucina-17 em mulheres adultas e idosas. Concentração plasmática da interleucina-17 (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .

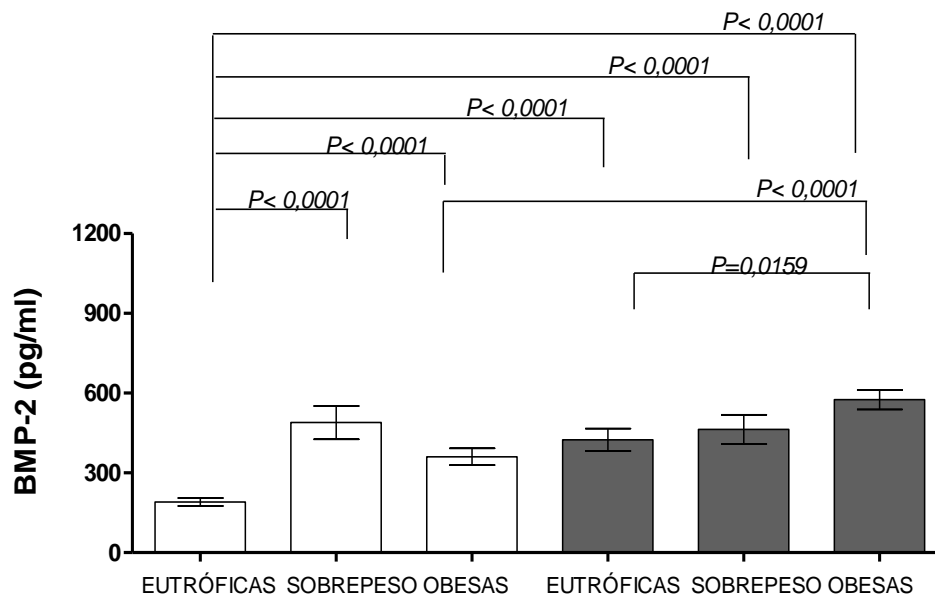
Ao avaliarmos as eutróficas, as com sobrepeso e as obesas, em ambas as faixas etárias, como AE ( $\bar{x}= 36,82\pm 6,65$ ) com IE ( $\bar{x}= 133,0\pm 13,67$ ), AS ( $\bar{x}= 88,50 \pm 17,20$ ) com IS ( $\bar{x}= 156,8\pm 26,20$ ) e AO ( $\bar{x}= 57,46\pm 7,67$ ) com IO ( $\bar{x}= 252\pm 11,71$ ), observamos que nos grupos das idosas os valores foram significativamente superiores, e a idade aliada à obesidade promoveu um aumento relevante para este biomarcador. A importância da senescência para a produção de IL-17 encontra-se refletida também nas correlações apresentadas, uma vez que apenas nas idosas os valores de IMC, PCT e PC, foram proporcionais à sua produção (figura11).



**Figura 11: Correlações da interleucina-17 com IMC, PCT e PC em mulheres idosas:** Os valores de interleucina-17 circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes idosas e apresentaram correlações com os valores antropométricos de índice de massa corporal (IMC) (a), prega cutânea tricípital (PCT) (b) e perímetro da cintura (PC) (c) nas participantes idosas. As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).

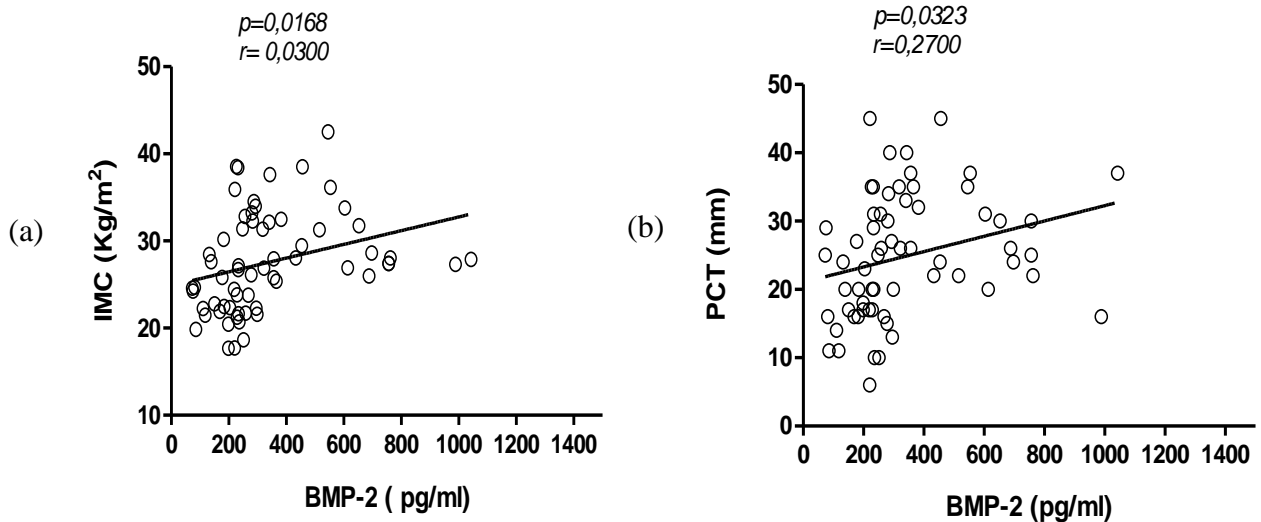
#### 4.3.5 – Proteína Morfogênica Óssea (BMP-2):

A avaliação do marcador inflamatório BMP-2 (**figura 12**) no plasma das participantes, demonstrou que o excesso de peso na fase adulta promoveu aumento dos seus valores plasmáticos, uma vez que os grupos com sobrepeso ( $\bar{x} = 462,6 \pm 113,8$ ) e obesidade ( $\bar{x} = 305,4 \pm 28,74$ ) apresentaram valores maiores que os encontrados nas eutróficas ( $\bar{x} = 229,8 \pm 28,74$ ). Nas participantes idosas, houve diferença apenas entre os grupos de eutróficas ( $\bar{x} = 424,4 \pm 42,30$ ) em relação às com obesidade ( $\bar{x} = 575,1 \pm 38,18$ ), sendo que as obesas apresentaram os maiores valores. O envelhecimento foi um fator importante para o aumento dos níveis de BMP-2, uma vez que ao avaliarmos os grupos das eutróficas, as idosas apresentaram os maiores valores.

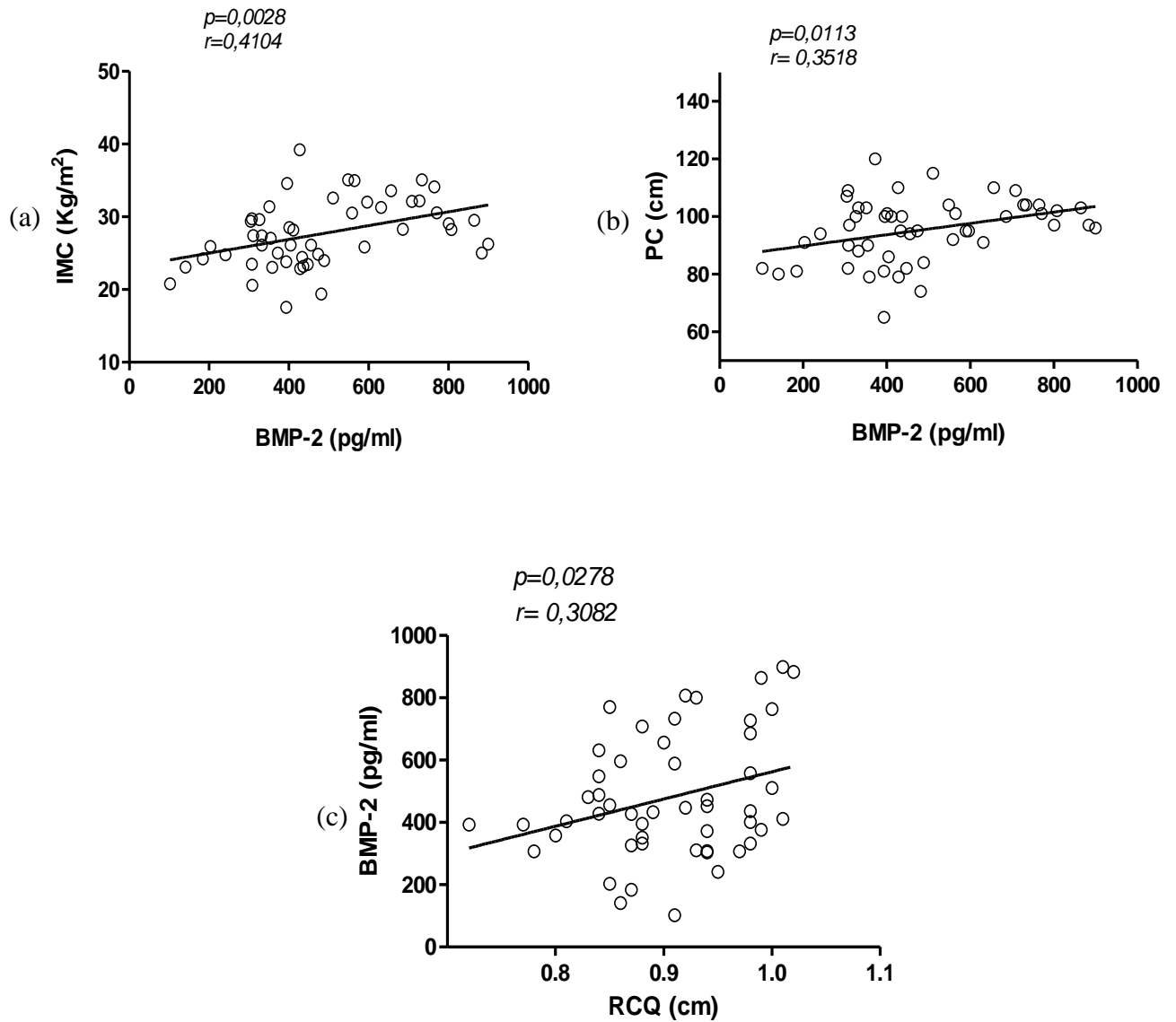


**Figura 12:** Concentração plasmática da proteína morfogênica óssea (BMP-2) em mulheres adultas e idosas. Concentração plasmática da BMP-2 (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .

Ao avaliarmos as possíveis correlações entre a BMP-2 e as medidas antropométricas estudadas, verificou-se que nas participantes adultas houve correlação positiva com os valores de IMC (**figura 13 a**) e PCT (**figura 13 b**), já nas participantes idosas as correlações foram com os valores de IMC (**figura 14 a**), PC (**figura 14 b**) e RCQ (**figura 14 c**).



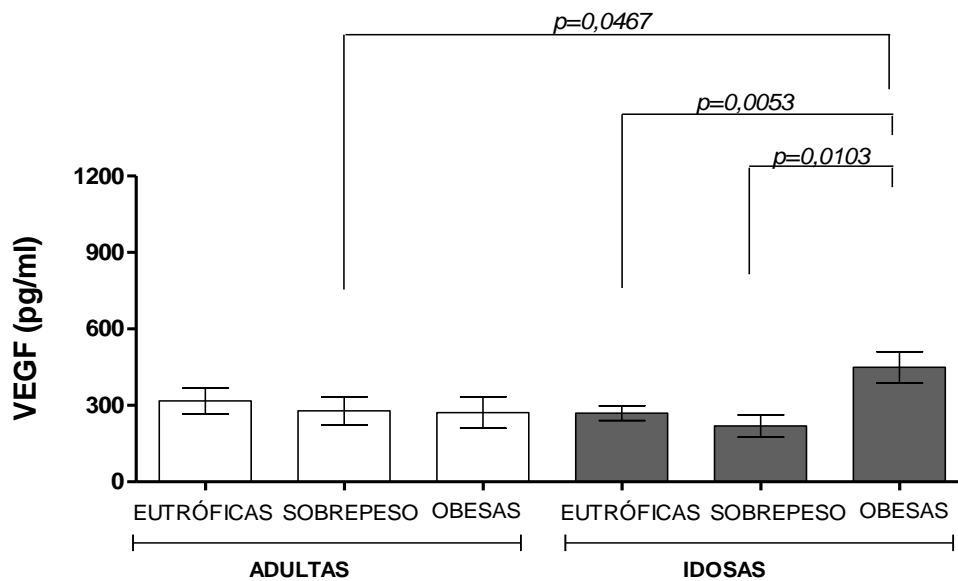
**Figura 13: Correlações da proteína Morfogênica Óssea (BMP-2) com IMC e PCT em mulheres adultas:** Os valores de BMP-2 circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes adultas e apresentaram correlações com os valores antropométricos de índice de massa corporal (IMC) (a) e prega cutânea tricípital (PCT) (b). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).



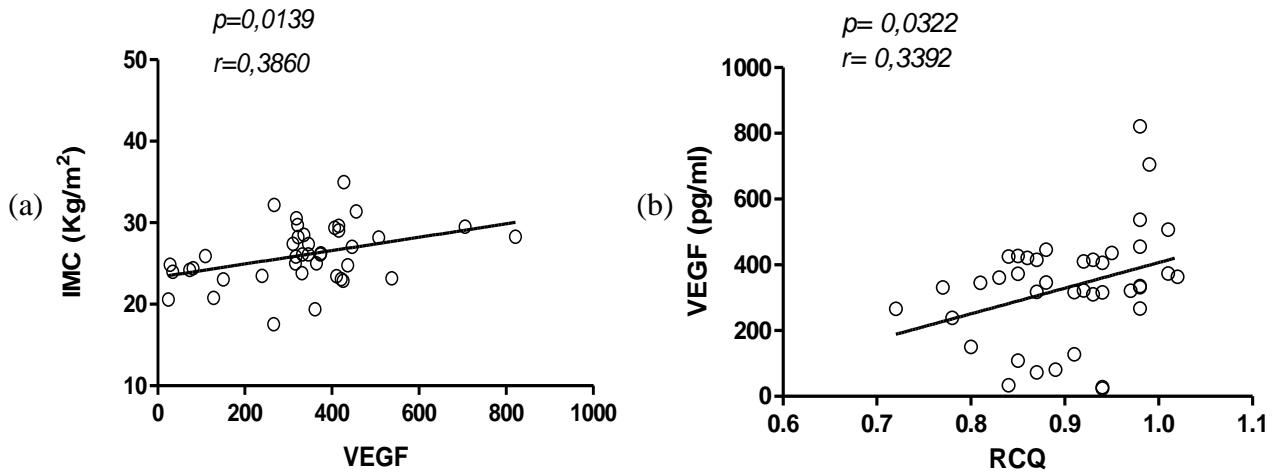
**Figura 14: Correlações da BMP-2 com IMC, PC e RCQ em mulheres idosas:** Os valores de BMP-2 circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes idosas e apresentaram correlações com os valores antropométricos de índice de massa corporal (IMC) (a), perímetro da cintura (PC) (b) e relação cintura e quadril (RCQ) (c). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).

#### 4.3.6 – Fator de Crescimento Endotelial (VEGF):

Levando-se em consideração a concentração sérica de VEGF (**figura 15**), observou-se que a obesidade não promoveu alterações significativas nas participantes em fase adulta, uma vez que não houve diferença do grupo de mulheres eutróficas ( $\bar{x} = 317,3 \pm 28,74$ ) em relação às mulheres com sobrepeso ( $\bar{x} = 278,5 \pm 55,14$ ) e com obesidade ( $\bar{x} = 271,7 \pm 61,58$ ). Nos grupos das participantes idosas, aquelas com obesidade ( $\bar{x} = 449,2 \pm 61,59$ ) apresentaram um aumento em seu VEGF circulante quando comparado com os demais grupos da mesma faixa etária, como o IS ( $\bar{x} = 219,2 \pm 43,55$ ) e o IE ( $\bar{x} = 269,2 \pm 29,02$ ), e apenas nas idosas houve correlação com os valores de IMC e RCQ (**figura 16**).



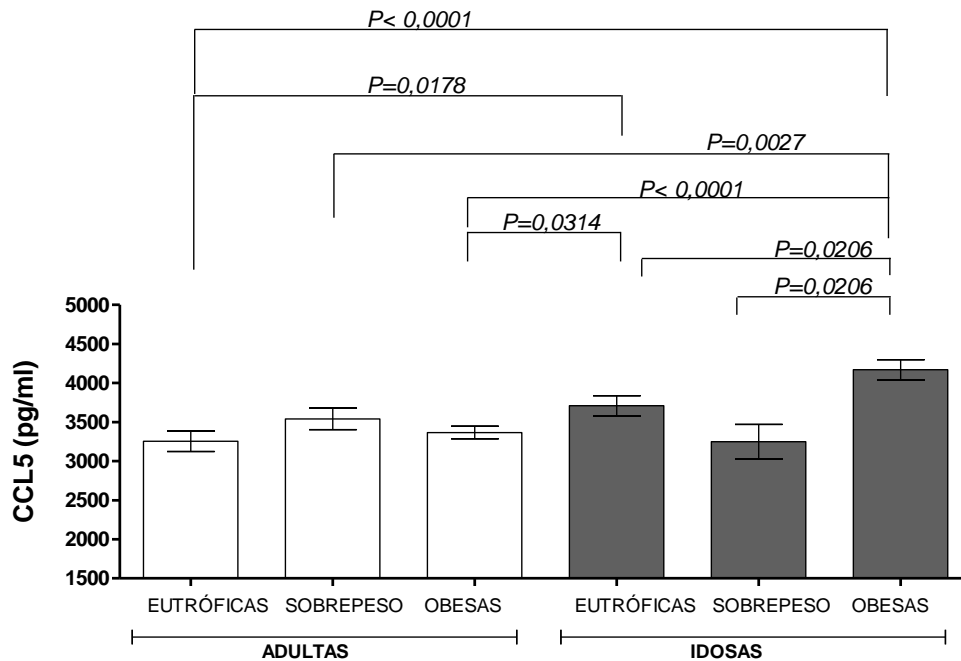
**Figura 15:** Concentração plasmática do fator de crescimento endotelial (VEGF) em mulheres adultas e idosas. Concentração plasmática do VEGF (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .



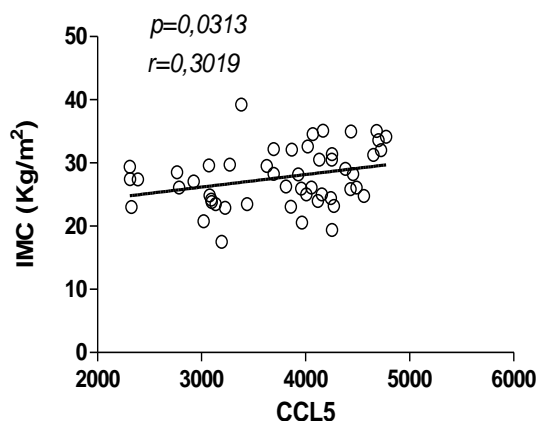
**Figura 16: Correlações do VEGF com IMC e RCQ em participantes idosas:** Os valores de VEGF circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes idosas e apresentaram correlações com os valores de índice de massa corporal (IMC) (a) e relação cintura e quadril (RCQ) (b) nas idosas. As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).

#### 4.3.7 – Quimiocina ligante 5 (CCL-5):

Observou-se para o CCL-5 (**figura 17**) que a obesidade na fase adulta não contribuiu para alterações significativas, uma vez que não houve diferença do grupo das eutróficas ( $\bar{x} = 3254 \pm 131,8$ ) para as com sobrepeso ( $\bar{x} = 3542 \pm 1390$ ) e obesidade ( $\bar{x} = 3366 \pm 80,66$ ). Nos grupos das idosas, as com obesidade ( $\bar{x} = 4169 \pm 130,0$ ) apresentaram um aumento para este marcador em relação aos valores apresentados pelos demais grupos da mesma faixa etária, como IS ( $\bar{x} = 3249 \pm 222$ ) e IE ( $\bar{x} = 3708 \pm 129,4$ ), e apenas nesta faixa etária observou-se correlação com o IMC (**figura 18**). A idade aliada à senescência foi um fator importante para este marcador, uma vez que o grupo das idosas com obesidade apresentou os maiores valores em relação aos demais.



**Figura 17: Concentração plasmática da quimiocina ligante 5 (CCL-5) em mulheres adultas e idosas.** Concentração plasmática da CCL-5 (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .



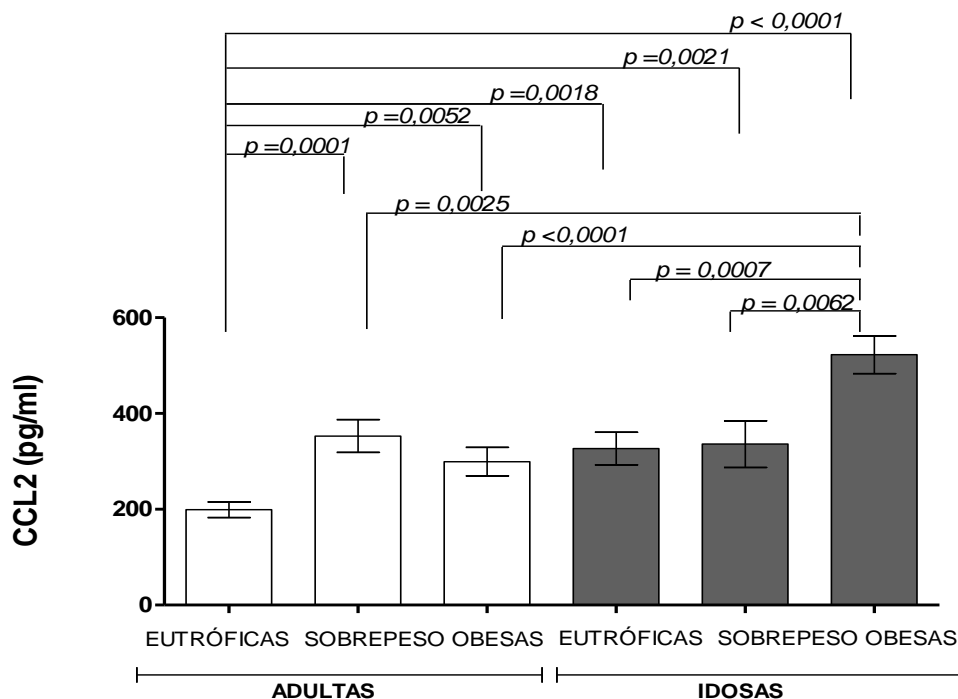
**Figura 18: Correlações da quimiocina ligante 5 (CCL-5) com IMC em participantes idosas:** Os valores de CCL-5 circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro das participantes idosas e apresentaram correlação com os valores índice de massa corporal (IMC). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).



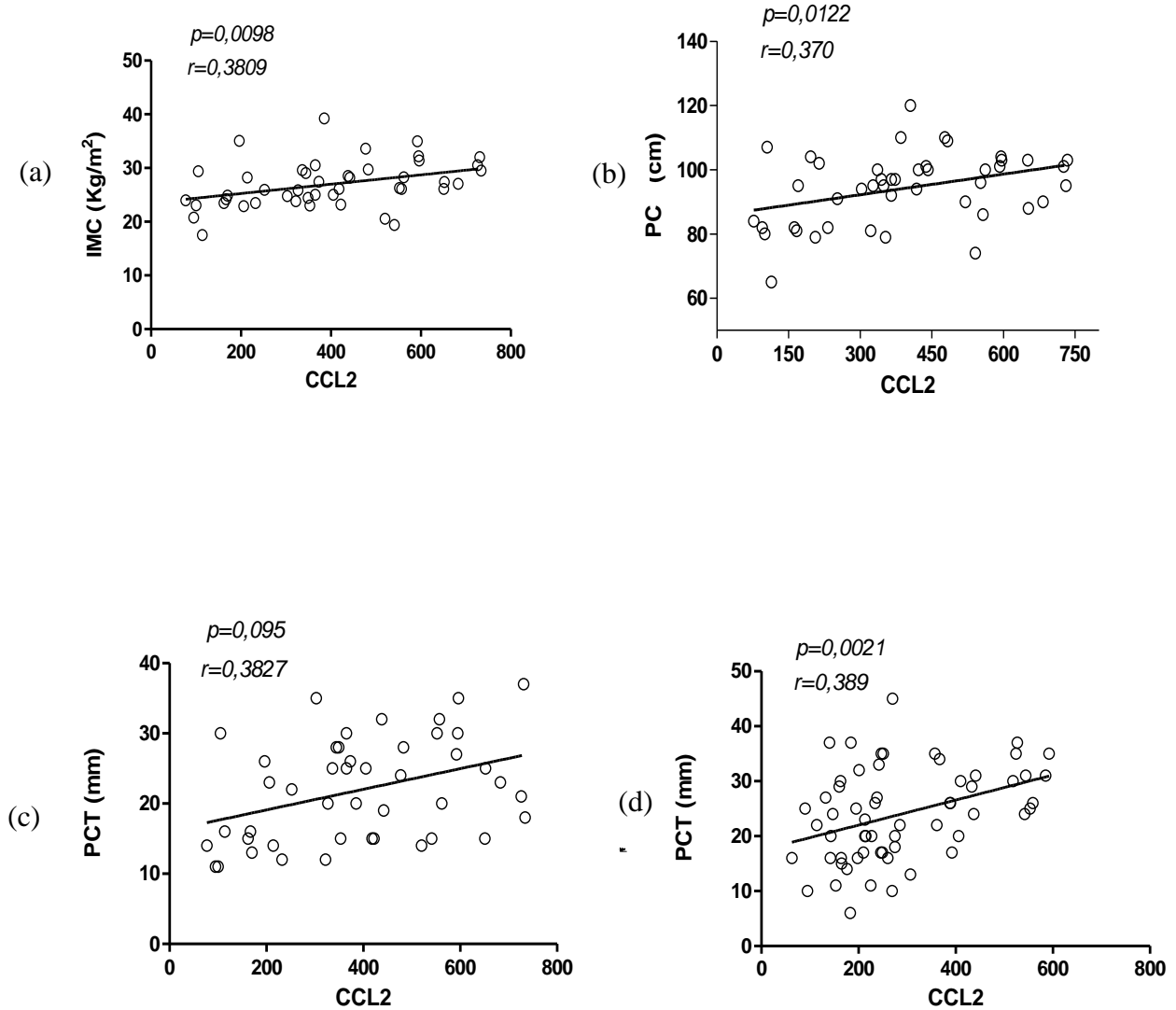
#### 4.3.8 – Quimiocina ligante CCL-2:

Observou-se para a CCL-2 que em ambas as faixas etárias, os grupos de mulheres com sobrepeso (AS:  $\bar{x}$  352,9  $\pm$  34,26 / IS:  $\bar{x}$  = 336  $\pm$  48,83) e obesidade (AO:  $\bar{x}$  = 299,4  $\pm$  29,90 / IO:  $\bar{x}$  = 522,5  $\pm$  39,34) apresentaram um aumento na sua produção sérica quando comparados aos grupos das mulheres eutróficas (AE:  $\bar{x}$  = 199,0  $\pm$  16,38 / IE:  $\bar{x}$  = 326,7  $\pm$  34,19).

O fator obesidade aliado à senescência tornou-se determinante para o aumento desta quimiocina circulante, uma vez que sua produção apresentou-se elevada no grupo de mulheres idosas obesas ( $\bar{x}$  = 465,1  $\pm$  81,76) em relação aos demais grupos estudados (**Figura 19**). Observou-se também que os valores de CCL-2 foram proporcionais à PCT em ambas as faixas etárias (**Figuras 20c e d**), e apenas nos grupos das participantes idosas o IMC e o PC também foram proporcionais à sua produção (**Figuras 20 a e b**).



**Figura 19: Concentração plasmática da quimiocina ligante 2 (CCL-2) em mulheres adultas e idosas.** Concentração plasmática da CCL-2 (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .

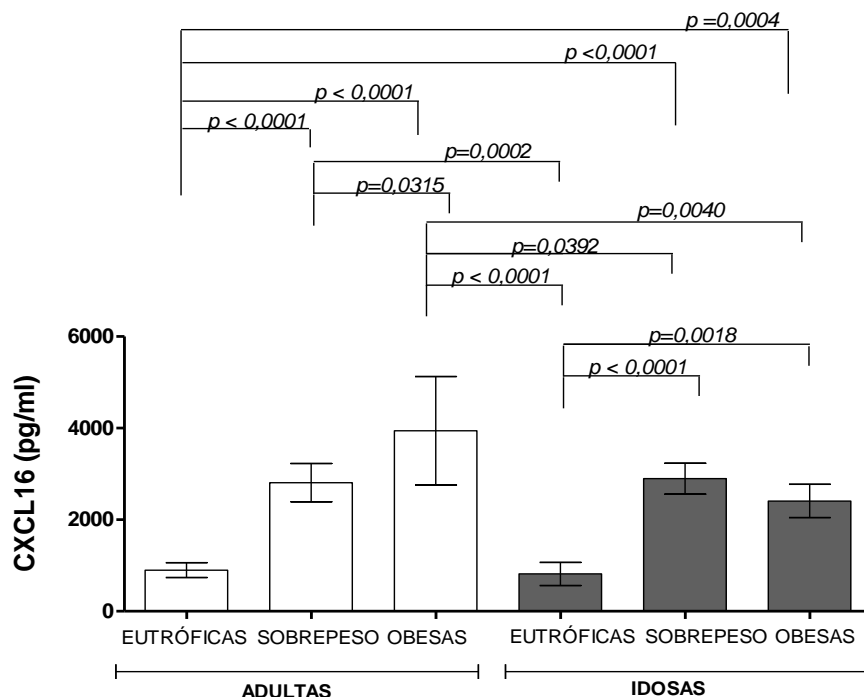


**Figura 20: Correlações da quimiocina ligante 2 (CCL-2) com IMC em participantes adultas e idosas:** Os valores de CCL-2 circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro e apresentaram correlações com o índice de massa corporal (IMC) (a) e perímetro da cintura (PC) (b) em mulheres idosas e com a prega cutânea tricípital (PCT) em mulheres adultas (c) e idosas (d). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).

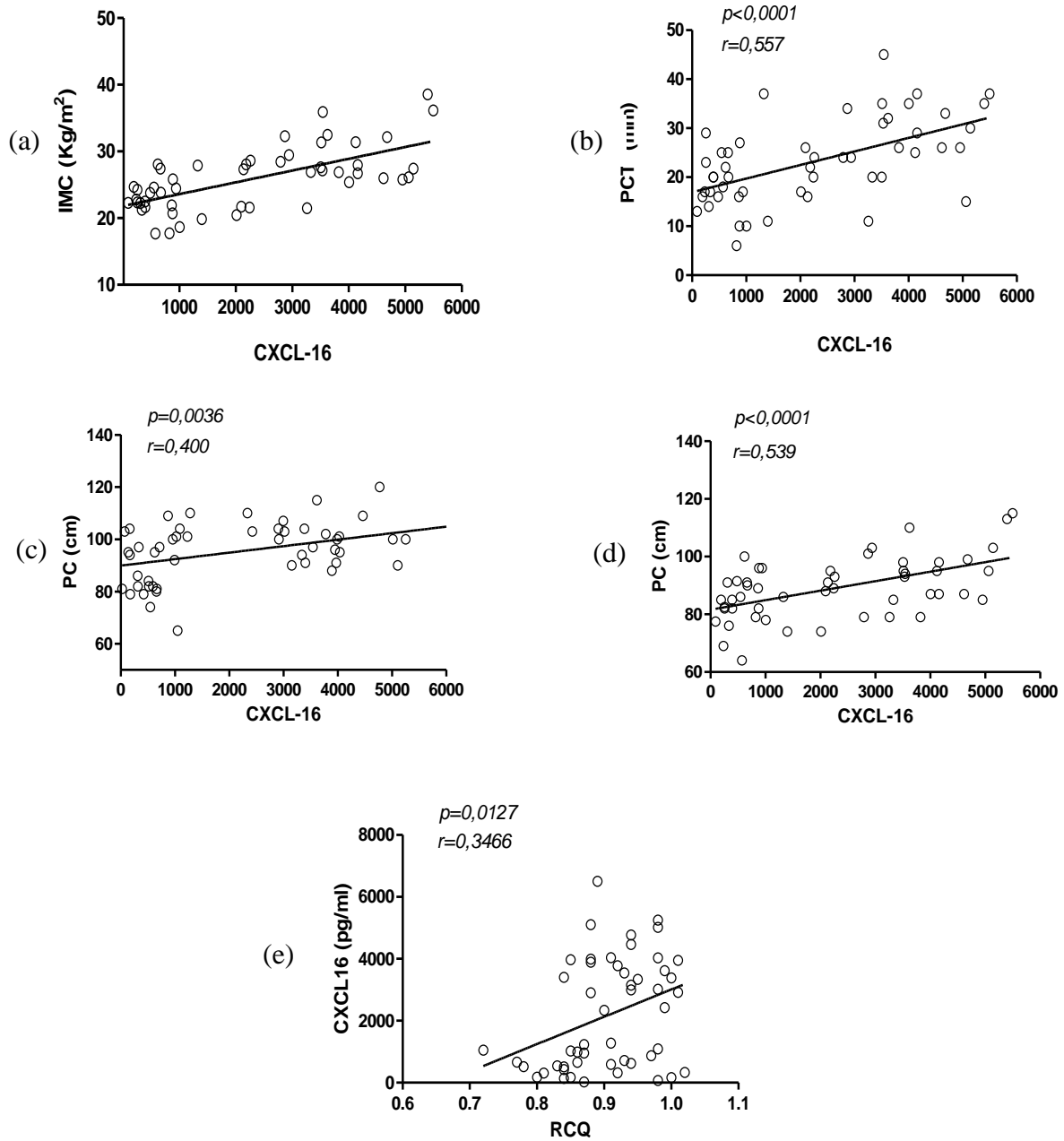
#### 4.3.9 – Quimiocina CXCL-16:

Para a quimiocina CXCL-16 (**figura 21**), observou-se que o excesso de peso, refletido nos grupos de participantes com sobrepeso (adultas:  $x = 2809 \pm 418,5$  e idosas:  $\bar{x} = 2895 \pm 338,7$ ) e obesidade (adultas:  $\bar{x} = 3942 \pm 296,1$  e idosas:  $\bar{x} = 2408 \pm 362,1$ ), promoveu um aumento significativo desse marcador inflamatório solúvel em ambas as faixas etárias, quando comparados aos grupos de mulheres eutróficas (adultas:  $\bar{x} = 898,4 \pm 162,3$  e idosas  $\bar{x} = 816,7 \pm 253,3$ ).

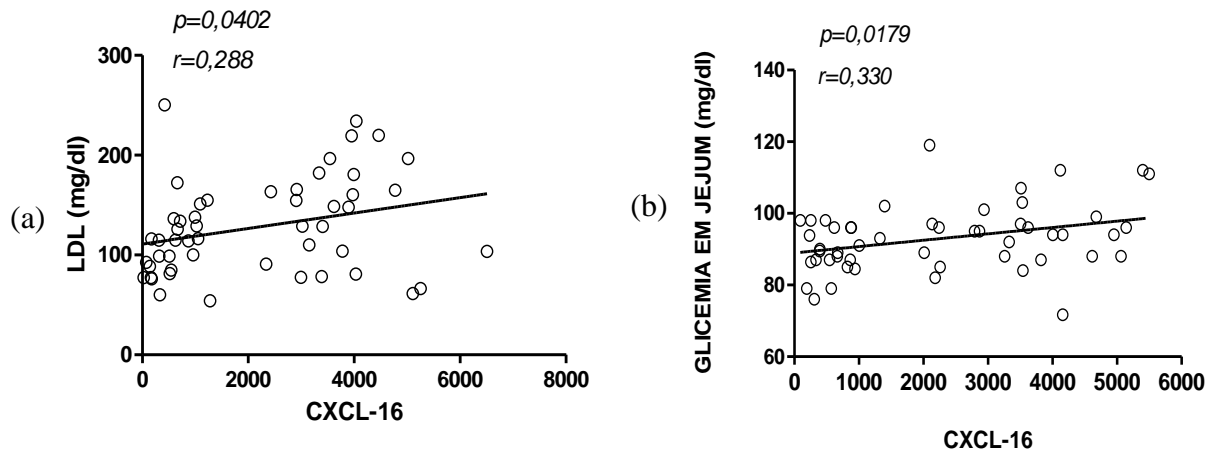
As correlações da CXCL16 com os parâmetros antropométricos estudados demonstraram que, apenas nas mulheres adultas observou-se correlação deste marcador com os valores antropométricos de IMC (**figura 22a**) e PCT (**figura 22b**). Apenas nas idosas observou-se correlação com os valores de RCQ (**figura 22e**), e em ambas as faixas etárias ele apresentou correlação positiva com os valores PC (**figuras 22c e d**). Ao avaliarmos as correlações dos valores obtidos da CXCL16 com os parâmetros bioquímicos, verificou-se correlação positiva com os valores de glicemia em mulheres adultas (**figura 23b**) e com os valores de LDL em mulheres idosas (**figura 23a**).



**Figura 21:** Concentração plasmática da quimiocina CXC ligante 16 (CXCL-16) em mulheres adultas e idosas. Concentração plasmática da CXCL-16 (pg/ml) avaliada através do teste de ELISA, em mulheres adultas e idosas, ambas eutróficas, com sobrepeso e obesas. Para as análises comparativas das médias destes grupos avaliados, utilizou-se o teste t de student. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando o valor  $p < 0,05$ .



**Figura 22: Correlações encontradas para CXC ligante 16 (CXCL-16) em adultas e idosas:** Os valores de CXCL-16 circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro e apresentaram correlações com os valores antropométricos para adultas de índice de massa corporal (IMC) (a), prega cutânea triцепital (PCT) (b) e perímetro da cintura (PC) (d), e para as idosas com os valores de perímetro da cintura (PC) (c) e relação cintura e quadril (RCQ) (e). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).



**Figura 23: Correlações encontradas para CXC ligante 16 (CXCL-16) com os valores plasmáticos de LDL e glicemia, em adultas e idosas:** Os valores de CXCL-16 circulantes foram avaliados por ensaio imunoenzimático no soro e apresentaram correlações com os valores de LDL em idosas (a) e com glicemia em jejum nas adultas (b). As correlações foram verificadas através do teste de Spearman ( $P < 0,05 =$  existência de diferença).

## 5- DISCUSSÃO:

Diante das limitações para a avaliação antropométrica das idosas e por tratar-se de um estudo envolvendo duas faixas etárias, avaliamos os valores preditores de gordura comuns a ambas, como o índice de massa corporal, a prega cutânea tricipital e a reserva de tecido adiposo para o risco cardiovascular.

O índice de massa corporal (IMC) é o índice mais utilizado para estimar o excesso de peso em estudos epidemiológicos e na prática clínica. Sua precisão é questionada, não podendo ser generalizado entre indivíduos e grupos étnicos distintos (*Ambrosim, 2014*). Ainda assim, permanece um índice representativo de prognóstico para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ou distúrbios metabólicos em seres humanos (*Cervi et al., 2005*).

No que se refere aos padrões de referência para a avaliação da reserva do tecido adiposo no idoso, são utilizados até o momento os dados de Perímetro do Braço (PB), Perímetro Muscular do Braço (PMB) e Prega Cutânea Tricipital (PCT) do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), sendo a prega cutânea tricipital a região do tríceps que mais representa a camada subcutânea de gordura (*Acunã et al., 2004*) e considerada uma das medidas mais úteis para o idoso (*Sampaio, 2004*). Esses dados foram obtidos através de um estudo realizado com 5700 idosos norte-americanos não institucionalizados, sem limite superior de idade (60 e mais) e com metodologia padronizada (*Kuczmarski et al., 2000, Cortez et al, 2012*), sendo recomendado pela OMS para a avaliação nutricional do indivíduo idoso, inclusive nas nações em desenvolvimento (*Sampaio, 2004*).

No presente estudo, observou-se que a prega cutânea tricipital e o índice de massa corporal, assim como o peso, apresentaram aumento nos grupos com sobrepeso e obesidade em relação às eutróficas, independente da faixa etária avaliada. Apenas entre as adultas os valores de prega cutânea tricipital foram maiores nas obesas que nas com sobrepeso, entre as idosas tal diferença não foi encontrada, o que pode ser justificado pelo fato do envelhecimento promover uma redistribuição da gordura corporal, havendo diminuição nos membros e acúmulo preferencialmente na região abdominal (*Pressinoto et al., 2002*).

Apesar de o envelhecimento estar associado com uma maior proporção de gordura visceral, a qual se associa com o aumento do risco de doenças cardiovasculares na população idosa em geral (*Oriopoulos et al., 2009; Anunciação, 2012*), o fator idade não interferiu nos valores de PC, PQ e RCQ da população, em particular, neste estudo realizado em Ouro Preto (MG) e região.

O acúmulo de gordura na região abdominal apresenta estreita relação com alterações metabólicas, as quais podem desencadear o aparecimento de enfermidades como as cardiovasculares (*Pouliot et al., 1994 e Han et al., 1997; Baroni et al, 2011*), portanto, a identificação do tipo de distribuição de gordura corporal é de suma importância.

Uma das principais limitações para a avaliação antropométrica do idoso, no que se refere à gordura abdominal, é a ausência de pontos de corte específicos para esta faixa etária, sendo utilizadas até o momento as recomendações propostas para adultos jovens, sem considerar as alterações na distribuição de gordura inerentes ao processo de envelhecimento (*Sampaio, 2004; Koehnlein and Bennemann, 2009*).

Embora não sejam os métodos mais precisos para a avaliação da composição corporal, o IMC, PC e RCQ apresentam boa confiabilidade e são os mais baratos e aplicáveis em larga escala (*Carvalho et al, 2015*).

Na literatura não se observa consenso em relação ao melhor preditor de risco cardiovascular. De acordo com *Cabrera et al. (2005)*, nos idosos a relação da cintura e quadril reflete melhor a composição de gordura corpórea e seu papel deletério sobre a morbimortalidade. *Sampaio (2004)* e *Olinto et al. (2006)*, por sua vez, já apontam que a circunferência da cintura parece correlacionar-se mais adequadamente com a gordura localizada em nível abdominal, sendo mais sensível do que a relação cintura e quadril para indicar risco cardiovascular, pois apresenta estreitas relações com alterações metabólicas (*Koehnlein and Bennemann, 2009*).

No presente estudo, observou-se uma relação direta dos valores de circunferência da cintura e circunferência do quadril com o sobrepeso e a obesidade, independente da faixa etária avaliada. Para a relação cintura e quadril nas adultas, apenas as obesas apresentaram os maiores valores, já nas idosas não houve diferença nos grupos com sobrepeso e obesidade e ambos apresentaram valores maiores que no grupo das eutróficas.

Considerando ainda a distribuição da gordura corporal, *Jung (1997)* afirma que a circunferência da cintura maior do que 100 cm pode isoladamente elevar o risco do desenvolvimento de diabetes em 3,5 vezes, mesmo após um controle do IMC. Observou-se neste estudo aumento da glicemia apenas nas adultas obesas em relação aos demais grupos da mesma faixa etária, sendo este grupo o que apresentou os maiores valores de PC nas adultas.

É sábio que a obesidade está intimamente relacionada à etiologia da dislipidemia (*Stadler et al., 2011*), aumentando a concentração sanguínea de triglicérides, LDL e reduzindo a fração HDL (*Pereira, 2008*), sendo a presença da dislipidemia comum em pacientes com sobrepeso e obesidade (*Guimarães et al., 2002*). No presente estudo, o excesso de peso não

apresentou associação com aumento dos valores de LDL e colesterol total, porém a obesidade foi o fator estimulador para a redução da HDL, uma vez que os grupos com obesidade apresentaram os menores valores, em ambas as faixas etárias estudadas.

Diante dos dados obtidos, sugere-se portanto que, não havendo reversão do quadro nutricional das participantes com sobrepeso e obesidade, é possível criar uma prospecção temporal negativa em relação à saúde vascular e metabólica de ambas as faixas etárias, com destaque para as idosas, uma vez que, de acordo com a literatura científica, o avançar da idade por si só aumenta o risco de doenças crônicas como as cardiovasculares (*Pereira et al., 2007*), sendo a crescente incidência destas doenças uma importante consequência do envelhecimento, constituindo a principal causa de óbito entre os idosos (*Queiroz et al, 2014, Nascimento et al., 2014*).

Os parâmetros antropométricos e bioquímicos relatados até o momento foram apresentados e/ou descritos à luz da condição nutricional (obesidade/sobrepeso) e da faixa etária. Por isso, marcadores inflamatórios expressos ao longo da vida e associados ao aumento do quadro inflamatório crônico, poderiam exercer importante papel no desenvolvimento de inúmeras doenças.

#### **Avaliação do excesso de peso na fase adulta, para a produção dos marcadores inflamatórios propostos.**

Diferentes estudos demonstraram que a obesidade correlaciona-se com um aumento da expressão de TNF- $\alpha$  pelos adipócitos em humanos (*Bastard e cols, 2000; Dandona e cols, 1998; Sippel et al., 2014*), assim como a resistina, que apesar de expressa e secretada em indivíduos magros, apresenta níveis também elevados na obesidade (*Silveira et al, 2009*). Embora seja importante ressaltar que, em humanos, a fonte de resistina não é o adipócito, mas os macrófagos, o que sugere seu importante papel no processo inflamatório (*Carvalho et al, 2006; Guerra et al, 2014*).

Outros estudos demonstram ainda associação da obesidade com a hiperleptinemia, que pode ser relacionada com a resistência à leptina, uma incapacidade da leptina em entrar no fluido cérebro-espinhal para alcançar as regiões hipotalâmicas que regulam o apetite, ou pode simplesmente refletir a quantidade de tecido adiposo nessas pessoas. Indivíduos obesos apresentam elevados níveis plasmáticos de leptina, cerca de cinco vezes maiores do que aqueles encontrados em sujeitos magros (*Paracchini & Pedotti, 2005; Romero & Zanesco, 2006*).



No presente estudo, o aumento dos valores de TNF- $\alpha$ , resistina e leptina plasmáticos observados nas participantes adultas com excesso de peso corroboram com os achados na literatura, sendo este proporcional aos valores de IMC e semelhantes aos valores encontrados nas idosas eutróficas, que apresentam aumento desses biomarcadores em decorrência do próprio processo de envelhecimento (Ewers, et al., 2008; Miyamoto et al., 2007; Boterro, 2010).

A associação do IMC com o PC tem sido utilizada em estudos sobre fatores de risco cardiovasculares, incapacidade funcional, risco de mortalidade e incidência de doenças em idosos (Previato et al., 2013). Em nosso estudo, achados similares foram observados com o TNF- $\alpha$ , resistina, leptina e CXCL-16 em adultas, porém apenas o TNF- $\alpha$  e a CXCL-16 mostram-se correlacionados positivamente com a prega cutânea tricípital.

O TNF-alfa também apresentou correlação positiva com a leptina, o que pode ser justificado pelo fato dele modular positivamente a secreção de leptina pelos adipócitos, tendo-se demonstrado uma associação independente entre a leptinemia e o nível circulante do receptor solúvel 55kDa do TNF-alfa, um indicador sensível de ativação desta citocina (Wajchenberg, 2000; Lewandowski, 2006). Estudos revelam que o TNF- $\alpha$ , assim como IL-1 e IL-6 aumentam a expressão de RNAm para síntese de leptina (Silveira et al, 2009; Wajchenberg, 2000; Oliveira 2010).

Dos marcadores acima citados, o TNF- alfa e a resistina, encontram-se associados com a resistência à insulina (Oliveira e Bressan 2010) e, conseqüentemente, com a etiologia do DM2 (Speretta et al., 2014). Outros estudos afirmam que concentrações elevadas de CCL-2 também estão diretamente relacionadas às vias de indução de resistência à insulina (Sartipy e Loskutoff, 2003; Kanda et. al., 2006), porém não observamos correlação destes marcadores com os níveis glicêmicos nas adultas. A CCL-2 apresentou correlação apenas com a prega cutânea tricípital. A glicemia em jejum apresentou-se correlacionada apenas com a CXCL-16, sendo este o único marcador proposto que apresentou correlação com os níveis glicêmicos no presente estudo, em adultas.

A CCL-2 e a CXCL-16 encontram-se relacionadas com o aparecimento da aterosclerose (Camacho et al, 2006, Guerreiro et al., 2011). Ambos marcadores apresentaram aumento nas mulheres adultas com excesso de peso no presente estudo, porém para a CXCL-16 a obesidade foi um fator determinante, uma vez que a as mulheres obesas apresentaram os maiores valores.

A relação do CXCL-16 com o aparecimento da aterosclerose (Poupel, 2010) ocorre quando partículas de LDL são depositadas nas artérias com conseqüente oxidação e formação

da LDLox. Vários receptores, denominados receptores *scavengers* de LDLox, estão envolvidos na fagocitose dessa lipoproteína oxidada pelos macrófagos e na consequente transformação dessas células em células espumosas, entre eles o CXCL16 (*SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16*) (Camacho et al, 2006). Por outro lado, a CCL-2 encontra-se envolvida na aterogênese por promover acúmulo de monócitos nas artérias colaterais (*Sartipy, 2002; Gustafson, 2010*), principalmente nas primeiras fases da resposta inflamatória (*Camacho et al., 2007*). Apesar da relação das quimiocinas CCL-2 e CXCL-16 com o processo aterosclerótico, não observamos correlação de ambas com os valores de colesterol total e suas frações.

As mulheres adultas com excesso de peso apresentaram um aumento da IL-17, que é um marcador cujos níveis elevados são encontrados em portadores de diversas doenças autoimunes, como artrite reumatóide, psoríase, doença inflamatória intestinal e esclerose múltipla (*Duarte, 2010*). Em um estudo realizado por Zarpellon e colaboradores (2013), para verificar o perfil nutricional na artrite reumatoide (AR), eles verificaram que a maioria dos pacientes estava acima do peso normal. Essa é uma observação já feita por outros pesquisadores: um estudo multicêntrico mostrou uma prevalência de obesidade em 18% dos pacientes com AR (*Naranjo, 2008*). Outro estudo, feito na Inglaterra (*Armstrong et al., 2006*), mostrou uma prevalência ainda superior, de 31% (*Zarpellon et al., 2013*). Em ambos os estudos, mais de 60% dos pacientes apresentaram peso muito acima do desejado (*Petersen, 2012*).

Apesar da associação da IL-17 com o excesso de peso nas mulheres adultas, em nosso estudo não observamos correlação deste marcador com os valores antropométricos preditores de gordura propostos.

Silva e colaboradores (2007) publicaram os resultados de um estudo retrospectivo relacionando densidade mineral óssea (DMO) a obesidade. Foram avaliadas 588 mulheres com idades entre 41 e 60 anos (média de 54), que apresentavam menopausa por um período de 1 a 10 anos (média de 5), atendidas em uma clínica de densitometria óssea. Eles encontraram uma maior prevalência de osteoporose, na coluna lombar e no colo do fêmur, nas mulheres com peso normal quando comparadas àquelas com obesidade, assim como correlações positivas entre a DMO e IMC, e negativas entre DMO e idade e DMO e tempo de menopausa.

Os resultados do estudo de Silva e colaboradores também revelaram que o aumento do peso favorece a produção de BMP-2, resultados estes que corroboram com os encontrados no presente estudo, uma vez que as mulheres adultas com sobrepeso e obesidade apresentaram os

maiores valores quando comparados aos valores encontrados nas adultas eutróficas, os quais apresentaram correlações com o índice de massa corporal e a prega cutânea tricípital.

Após avaliarmos a produção dos nove biomarcadores propostos nas adultas, verificamos portanto que sete apresentaram alterações na presença do excesso de peso, como TNF- $\alpha$ , leptina, resistina, IL-17, BMP-2, CCL-2 e CXCL16. Destacamos em particular, o TNF- $\alpha$ , a leptina, a resistina e a quimiocina CCL-2, pelas alterações na obesidade já descritas na literatura e pela grande importância dada pela literatura especializada. Verificamos também que elas produzem quantidades semelhantes ou até maiores que as mulheres idosas eutróficas, o que sugere o elevado risco do excesso de peso na fase adulta, principalmente por produzirem biomarcadores envolvidos com doenças típicas do envelhecimento (TNF- $\alpha$ ), assim como a aterosclerose (TNF- $\alpha$  e CCL-2), obesidade (leptina e CCL-2) e resistência à insulina (TNF- $\alpha$ , resistina e CCL-2). Destacamos também a CXCL-16, pelo aumento expressivo nas mulheres com excesso de peso e as correlações apresentadas com valores antropométricos e glicemia em jejum.

#### **Avaliação do envelhecimento e sua associação com o excesso de peso para a produção dos marcadores inflamatórios propostos:**

A literatura científica corrobora a noção de que os diversos distúrbios degenerativos associados ao envelhecimento apresentam um forte componente inflamatório em sua fisiopatologia (Brito *et al.*, 2011). Assim, um processo inflamatório crônico de baixo grau acompanha o envelhecimento, e este pode ser o custo para a manutenção da vigilância imunológica contra patógenos persistentes ou estressores endógenos (Agondi *et al.*, 2012).

Observamos no presente estudo uma associação do envelhecimento com a produção de seis marcadores propostos, como IL-17, TNF- $\alpha$ , leptina, BMP-2, CCL-2 e CCL-5, uma vez que ao compararmos as adultas com as idosas, ambas eutróficas, as idosas apresentaram os maiores valores.

A literatura científica apresenta dados que confirmam a relação de algumas citocinas com o processo de envelhecimento, como o TNF- $\alpha$  e leptina. Nos idosos, o TNF- $\alpha$  encontra-se aumentado, refletindo uma alteração no padrão de regulação desta citocina, que pode estar associada com mecanismos desencadeadores de muitas das doenças típicas da idade, como a aterosclerose, a demência e doenças auto-imunes (Ewers *et al.*, 2008, Barros, 2012; Agondi *et al.*, 2012). Para a leptina, um estudo realizado por Miyamoto e colaboradores em 2007,

com o objetivo de comparar os parâmetros de leptina e IGF-I entre mulheres idosas e jovens, buscando justificativa para algumas variáveis antropométricas e dietéticas, constatou que no grupo de idosas houve um aumento na concentração de leptina quando comparado com o grupo de mulheres jovens (*Miyamoto et al., 2007*).

Todos os marcadores propostos neste estudo apresentaram aumento em decorrência do excesso de peso nesta faixa etária, com destaque para a produção do TNF- $\alpha$ , leptina, CCL-5 e CCL-2, uma vez que ambos apresentaram um aumento expressivo no grupo das idosas obesas, destacando este grupo entre os demais avaliados neste estudo, para a produção destes marcadores. Destacamos também a interleucina-17, que além de apresentar um aumento expressivo no grupo das idosas obesas, apenas nas idosas, o IMC e os valores antropométricos preditores de gordura, como PCT e perímetro da cintura, apresentaram valores proporcionais à sua produção.

Munzberg e Myers (2005) buscaram compreender o possível mecanismo para desenvolvimento da resistência à leptina em obesos e idosos e, uma explicação traçada pelos autores foi a expressão aumentada com o envelhecimento e mesmo na obesidade do SOCS-3 (supressor de sinalização de citocinas) (*Miyamoto, 2006*). O SOCS-3, que pertence à superfamília dos receptores de citocina, interage com o receptor de leptina (OB-R) (*Bjørnbæk et al., 1999*), o único que contém um domínio intracelular que é capaz de transmitir o sinal de ligação com a leptina para dentro da célula (*Negrão e Licínio, 2000*), diminuindo sua atividade (*Bjørnbæk et al., 1999*).

Apenas entre as idosas a obesidade promoveu um aumento do VEGF. Um potente estimulador para sua produção é a hipóxia, (*Sharkey e col., 2000; Van Kruijsdijk et al, 2009*) e pode ser um fator crítico no aparecimento do estado inflamatório associado à obesidade, uma vez que, com a expansão do TA, vários adipócitos se afastam dos vasos tornando-se hipóxicos (*Guimarães et al., 2008*). Assim como o VEGF, um estudo realizado por Herder e colaboradores (2008), para verificar como a expressão de (CCL-5) RANTES é regulada pelos adipócitos humanos, eles verificaram que em condições de hipóxia sua produção eleva em 34%.

Apesar da hipóxia causada pela expansão do tecido adiposo estar associada ao aumento da produção do VEGF e CCL-5, em nosso estudo apenas a obesidade não promoveu alterações em seus valores, estando estes alterados em decorrência da presença da senescência aliada à obesidade.

O excesso de peso foi um fator determinante para o aumento nos níveis da CXCL-16 nesta faixa etária, sendo que as mulheres com sobrepeso e obesas apresentaram níveis bastante elevados em relação às eutróficas e sua produção apresentou correlação positiva apenas com os valores antropométricos do perímetro da cintura e relação cintura e quadril.

Dos marcadores avaliados neste estudo, apenas a CXCL-16 apresentou correlação positiva com a fração LDL do colesterol. Tal correlação reforça a associação desses dois fatores com o risco cardiovascular, uma vez que ambos estão envolvidos com o aparecimento da aterosclerose. Esta correlação não foi observada na fase adulta, o que sugere a importância da associação dos fatores obesidade e envelhecimento para o risco cardiovascular, promovido pelas alterações na produção da CXCL-16.

Nas idosas, a obesidade e o envelhecimento foram fatores importantes para o aumento da BMP-2, assim como a existência de correlações com a relação cintura e quadril e os valores antropométricos de risco cardiovascular, como o índice de massa corporal e perímetro da cintura. Portanto, considerando a propriedade osteoindutora da BMP-2, podemos sugerir que o aumento do peso possa favorecer a osteoindução nas mulheres idosas.

Considerando que o idoso sofre com as alterações orgânicas relacionadas com o próprio processo de envelhecimento, podemos sugerir, baseado na produção elevada dos marcadores avaliados neste estudo, que a obesidade nesta faixa etária torna-o mais vulnerável ao agravo das doenças já típicas do idoso, como também ao aumento do risco para o surgimento de novas doenças.

**Tabela 4:** Síntese dos resultados

MARCADORES ELEVADOS NAS ADULTAS COM EXCESSO DE PESO (SOBREPESO/OBESIDADE)	CORRELAÇÕES									
	IMC	PCT	PC	RCQ	Col.T	LDL	TG	HDL	GLICOSE	OUTROS
TNF – $\alpha$	X	X	X							Leptina
LEPTINA	X		X							TNF – $\alpha$
RESISTINA	X		X							
IL-17 A										
BMP-2	X	X								
CCL-2		X								
<b>CXCL-16</b>	X	X	X							Glicemia
MARCADORES ELEVADOS NAS IDOSAS COM EXCESSO DE PESO (SOBREPESO/OBESIDADE)	CORRELAÇÕES									
	IMC	PCT	PC	RCQ	Col.T	LDL	TG	HDL	GLICOSE	OUTROS
<b>TNF –<math>\alpha</math></b>	X	X								
<b>LEPTINA</b>	X		X					X		Resistina
RESISTINA			X							Leptina
<b>IL-17 A</b>	X	X	X							
BMP-2	X		X	X						
VEGF	X			X						
<b>CCL-5</b>	X									
<b>CCL-2</b>	X	X	X							
CXCL-16			X	X						LDL

*IMC: índice de massa corporal/PCT: prega cutânea tricípital/ PC: perímetro da cintura/RCQ: relação cintura e quadril/ Col.T: colesterol total/ LDL: lipoproteína de baixa densidade/ TG: triglicérides/ HDL: lipoproteína de alta densidade. Marcadores em negrito: aqueles que sobressaíram.*

## **6- CONCLUSÃO:**

Conclui-se com este estudo amostral, que os mediadores inflamatórios clássicos (TNF- $\alpha$ , leptina e resistina) confirmaram predominância associados à obesidade, independente da idade cronológica, sendo o TNF- $\alpha$  e a leptina predominantes também na presença do envelhecimento e, a CXCL-16 e IL-17 mostraram-se potenciais marcadores do estado de obesidade e envelhecimento, respectivamente.

## 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ACUNÃ, K.; CRUZ, T. *Avaliação do Estado Nutricional de Adultos e Idosos e Situação Nutricional da População Brasileira*. Arq. Bras. Endocrinol. Metab., Salvador, v.48, p.345-361, 2004.
- ADA, DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. *Clinical Practice Recommendations 2004: Position Statement*. American Diabetes Association. v.27, n.1, p. S5-S10, 2004.
- AGONDI, R.C. et al. *Imunossenescência*. Rev. Bras. Alerg. Imunopatol., [s.i], v.35, p. 169-176, 2012.
- ALVES, R.L. et al. *Indicadores Antropométricos associados ao risco de doença cardiovascular*. Arq. Sanny. Pesq. Saúde, [s.i],v.1, p. 1-7, 2008.
- AMBROSIM, T.V. *Fenótipos para a síndrome metabólica em trabalhadores de turnos alternantes de uma mineradora na região dos inconfidentes-MG*. 2014. 111f. Tese (Mestrado em Saúde e Nutrição) – Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto, Minas Gerais, 2014.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Nutrition principles and recommendations and diabetes*. Diabetes Care, United States, v. 27, n. 1, p. S36, 2004.
- ANUNCIÇÃO, P.C. *Indicadores Antropométricos e de Composição Corporal na Identificação de Alterações Metabólicas em Homens Idosos*. 2102.118f. Tese (Mestrado em Ciência da Nutrição) – Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2012.
- APPAY, V. Rowland, J.S.L. *RANTES: a versatile and controversial chemokine*. Trends Immunol.[s.i], v.22, n.2, p.83-87, 2001.
- ARMSTRONG, D.J. et al. *Obesity and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis*. Rheumatology,[s.i],v.45,p.782-783,2006.
- ARSLAN, N. et al. *Hormones and cytokines in childhood obesity*. Indian Pediatr. v.47, n.10, p.829-839, 2010.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS SOBRE OBESIDADE. *Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010*. 3.ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2009.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDOS SOBRE OBESIDADE. Disponível em: < <http://www.abeso.org.br/noticias/N/obesidade-em-noticia.shtmlr> > Acesso em 09.02.15.
- BARBIERE, F.A.; MELO, A.R. *As Causas da Obesidade: Uma Análise Sob a Perspectiva Materialista Histórica*. Revista da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, Campinas, v. 10, n. 1, p. 133-153, 2012.



BARONI, C.G. et al. *Perfil dos aspectos de aptidão física e saúde de mulheres idosas do município de Ipumirim, SC*. EFDeportes.com, Revista Digital, Buenos Aires, v.15, n.154, março.2011. Disponível em <http://www.efdeportes.com>.

BARROS, S.E. *Associação entre níveis séricos de mediadores inflamatórios e aspectos da doença coronariana subclínica em pessoas muito idosas*. 2012. 55f. Tese ( Mestrado em Educação Física) – Universidade Católica de Brasília, Distrito Federal, 2012.

BASTARD, J.P. 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., v.85, n.3, p.86-90, 2000.

BILATE, B.M.A. *Inflamação, proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas*. Temas de reumatologia clínica, v.8, n.3, p. 86-90, 2007.

BJØRBÆK, C. et al. *The role of SOCS-3 in leptin signalling and leptin resistance*. Journal of Biological Chemistry, [ s.i , s.n ], p.30059–30065, 1999.

BLACKBURN, G., et al. *Nutrition and metabolic assessment of the hospitalized patient*. J. Parenter Enteral Nutr., [ s.i ], v.1,p.11-22, 1977.

BONHIN, R.G. et al. *Correlation between vascular endothelial growth factor expression and presence of lymph node metastasis in advanced squamous cell carcinoma of the larynx*. Braz J Otorhinolaryngol. v. 81, n.1, p.58-62, 2015.

BORGES, N.B.C. Tratamento Clínico da Obesidade. *Simpósio: Distúrbios Respiratórios do Sono*, Ribeirão Preto, v.39, n.2, 2006.

BOTERO, J.P. *Efeito de um Programa de Treinamento de Forças sobre variáveis da Composição Corporal, Concentrações Plasmáticas de Leptina e Resistina e Qualidade de Vida em mulheres pós-menopáusicas*. 2010. 75f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.

BOUCHARD, C. *Genetics of obesity: overview and research directions*. The Genetics of Obesity, Boca Raton, p. 223–233. 1994.

BRITO, J.C. *Exercício físico como fator de prevenção aos processos inflamatórios decorrentes do envelhecimento*. Motriz, v.17, n.3, p.544-555, 2011.

BUSCARIOLO, F.F. et al. *Comparação entre os métodos de bioimpedância e antropometria para avaliação da gordura corporal em atletas do time de futebol feminino de botucatu/sp*. [s.i], v.1, n.1, p.1-8, 2008.

CABRERA, M.A.S; FILHO, W.J. *Obesidade em Idosos: Prevalência, Distribuição e Associação com Hábitos e Co-Morbidades*, Ciência e Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v.13, n.4, p. 1-13, 2001.

CAMACHO, C.R.C. et al. *Aterosclerose, uma resposta inflamatória*. Arq. Ciência e Saúde, Botucatu, v.14, n.1, p.41-48, 2007.

CARVALHO, C.A. et al. *Associação entre fatores de risco cardiovascular e indicadores antropométricos de obesidade em universitários de São Luís, Maranhão, Brasil*. Ciência & Saúde Coletiva, v.20, n.2, p. 479-490, 2015.

CARVALHO, C.H.M. et al. *Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina*. Arq Bras Endocrinologia e Metabolismo, São Paulo, v.50, n.2, p. 304-312, 2006.

CASCÃO, R. et al. *Identification of a cytokine network sustaining neutrophil and Th17 activation in untreated early rheumatoid arthritis*. Arthritis Research & Therapy, [s.i], p. 1-8, 2010.

CASELLA FILHO, A. et al. *Inflamação e aterosclerose: integração de novas teorias e valorização dos novos marcadores*. Rev. Bras. Cardiol. Invas., v.11, n.3, p. 14-19, 2003.

CAVALCANTI, L.C. et al. **Envelhecimento e Obesidade: um Grande Desafio no Século XXI**. Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v.14, n. 2 , p. 87-92, 2010.

CERVI, A. et al. *Análise crítica do uso do índice de massa corporal para idosos*. Campinas, Rev. Nutr., v.18, n.6, p.765-775, 2005.

CORTEZ, L.C.A.; MARTINS, C.C.M. *Indicadores Antropométricos do Estado Nutricional em Idosos: Uma Revisão Sistemática*. UNOPAR Cient. Ciênc. Biol. Saúde, v.14, n.4, p.271-277, 2012.

COSTA, V.J.; DUARTE, S.J. *Tecido Adiposo e Adipocinas*. Acta Med Port.[ s.i ],v.19, p.251-256, 2006.

CUNHA, A.C.P.T. da, NETO, C.S.P. ; JÚNIOR, A.T. da C. *Indicadores de obesidade e estilo de vida de dois grupos musculares submetidos à cirurgia bariátrica*. Fitness & Performance Journal, v. 5, n 3, p. 146-154, 2006.

CUNHA, A.T.J. *Obesidade Infantil*. Monografia de pós-graduação: Universidade do Contestado, 1998.

CHAGAS, O.M. *Obesidade Morbida: Qualidade de Vida e Acessibilidade*. 2013.105f. Tese (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiás, 2013.

CHUMLEA, W.C.; ROCHE. A.F.; STEINBAUGH,M.L. *Estimating stature from knee height for person go to 90 years of age*. Journal of the American Geriatric Society, v. 33, n.2, p.116-20. 1985.

CHUMLEA, W.A.; ROCHE, A.F.; MUKHERJEE, D. *Nutritional assessment of the elderly through anthropometry*. Columbus (OH): Ross Laboratories, 1987.

DANDONA, P. et al. *Endothelial dysfunction, inflammation and diabetes*. Rev Endocr Metab Dis. v.5, p.189-97, 2004.

DAWALIBI, W.N. et al. *Envelhecimento e qualidade de vida: análise da produção científica da SciELO*. Estudos de Psicologia, Campinas, v. 30, n.3, p. 393-403, 2013

DEHOOG S. Avaliação do Estado Nutricional. In: Mahan KL, Escott-Stump S. Krause: *Alimentos, nutrição & dietoterapia*. 9<sup>a</sup> ed, São Paulo: Roca, p.371-96, 1998.

DEY, D.K. et al. *Height and body weight in the elderly. I. A 25-year longitudinal study of a population aged 70 to 95 years*. Eur J Clin Nutr., Göteborg. v.53, n.12, p.905-914, 1999.

DUARTE, G. *Associação entre obesidade, resposta imune e gravidade da psoríase*. 2010. 97f. Tese ( Mestrado em Ciência da Saúde ) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2010.

EGOSHI, C.T. et al. *Quantificação da angiogênese induzida por tumor em membrana corioalantóica de embrião de galinha*. Biosci. J. Uberlândia, v. 31, n. 1, p. 303-310, 2015.

ELLIS, K.J. *Selected body composition methods can be used in field studies*. J Nutr. [ s.i ], v.131, p. 1589S–1595S, 2001.

EWERS, I.; RIZZO, V.L.; FILHO, J.K. *Imunologia e Envelhecimento*. Einstein, v. 6, p. S13-S20, 2008.

FACINA, B.V.; BRAGA, L.G.J. *Perfil Antropométrico de Adolescentes do Recôncavo da Bahia*. Revista Ciência em Extensão, v.9, n.3, p.21-33, 2013.

FANG, W.B. *The CCL-2 chemokine is a negative regulator of autophagy and necrosis in luminal B breast cancer cells*. Breast Cancer Res Treat. [ s.i ], n.150, p.309-320, 2015.

FERREIRA, F.D.C. *Alterações inflamatórias e hematológicas na obesidade infantil. Estudo de intervenção com atividade física*. 2014. 75f. Tese ( Mestrado em Análises Clínicas ) – Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, 2014.

FISCHER, R. et al. *Targeting TNF/TNFR1 Signaling as a New Therapeutic Strategy*. Antibodies, v. 4, p. 48-70, 2015.

FOGAL, A.S. et al. *Stature estimation using the knee height measurement amongst Brazilian elderly*. Nutr Hosp, v.31, n.2, p.829-834, 2015.

FONSECA, J; SANTOS, A.C. *Anatomia Aplicada à Clínica: Antropometria Na Avaliação Nutricional de 367 Adultos Submetidos a Gastrostomia Endoscópica*. Acta Med Port, Porto, v.26, n.3, p.212-218, 2013.

FRANCISCHI, P.P.R. *Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento*. Rev. Nutr., Campinas, v.13, n.1, p.17-28, 2000.

FRANCISQUETI, F.V. et al. *Obesidade, inflamação e complicações metabólicas*. Nutrire. N.40, v.1, p.81-89, 2015.

FREITAS, L.B.G. *Sistema VEGF, um alvo multi-terapêutico*. Rev. Virtual Quim, Rio de Janeiro, v.1, n.3, p.257-269. 2009

FRID, ET AL. *Agreement between different methods of measuring height in elderly patients*. J Hum Nutr Diet. v.26, n.5, p.504–11, 2013.

GAHTAN, V. et al. *Body composition and source of weight loss after bariatric surgery*. Obesity, v. 7, n. 3, p. 184-88, 1997.

GAVRIILIDOU, N.N. *Anthropometric reference data for elderly Swedes and its disease-related pattern*. European Journal of Clinical Nutrition advance online publication 20 May 2015; DOI: 10.1038/ejcn.2015.73.

GOING, S.; Williams, D.; Lohman, T. *Aging and body composition: Biological changes and methodological issues*. Exerc. Sport. Sc.Rev. v.23, p.411-458, 1995.

GOMES, M.A.M. et al. *Interleucina-6, Moléculas de Adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na Avaliação da Lesão Endotelial: Revisão de Literatura*. Rev SOCERJ, Maceió, v.22, n.6, p.398-403, 2009.

GRAVES, D.T, Cochran D.L. *Periodontal regeneration with polypeptide growth factors*. Curr Opin Periodontol, [ s.i.], n.2, p.178-86, 1994.

GIBSON, R.S. *Nutritional assessment: A laboratory manual*. Oxford: Oxford University Press, 1993.

GUERRA, L.R.F. et al. *Efeitos do exercício crônico com orientação nutricional sobre parâmetros lipídicos de mulheres obesas*. Revista Brasileira de Fisioterapia, São Carlos, v.6, n.1, p.1-7, 2002.

GUERRA, R.F.A. *Concentraciones de adipocitocinas en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos*. Med Int Méx, México, v. 30, p.146-151. 2014.

GUERREIRO, R. et al. *As quimiocinas e os seus receptores. Características e funções fisiológicas*. Acta Med Port, Lisboa, v.24, p.967-976, 2011.

GUIMARÃES, C. A. et al. *Sobrepeso, Obesidade e Dislipidemia*. Fatores de Risco. [s.i.], v.5, n.1, 2002.

GUIMARÃES, C.A.; RAMALHO, R. *Papel do tecido adiposo e dos macrófagos no estado de inflamação crônica associada à obesidade*. Acta Med Port , v.21, [s.n], p. 489-496, 2008.

GUIMARÃES, D.E.D. et al. *Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo*. Rev. Nutr., Campinas , v.20, n.5, p. 549-559, 2007.

GUSTAFSON, B. *Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis*. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. v. 17, n.4, 2010.

GUSTAFSON, B. *Adipose Tissue, Inflammation, Atherosclerosis*. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, [s.i], v.17, n.4, p.1-10, 2010.

HALPERN, A. *A Epidemia de Obesidade*. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo. São Paulo, v.43, n.3, p.175-176, 1999.

HAN, T.S. et al. *The influences of height and age on waist circumference as an index of adiposity in adults*. Int. J. Obes., v.21, [s.n], p. 83-89, 1997.

HEALTH & SOCIAL CARE INFORMATION CENTRE. *Statistics on Obesity, Physical Activity and Diet*. Disponível em: < <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB16988/obes-phys-acti-diet-eng-2015.pdf> > Acesso em: 04 abril, 2015.

HENRIQUES, M.C.C. *Inflamação Pós-Prandial: Efeito de Diferentes Carboidratos Dietéticos*. 2011. 90 f. Tese ( Mestrado em Ciência de Alimentos) – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

HERDER, C. et.al. *RANTES/CCL5 gene polymorphisms, serum concentrations, and incident type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2008*. Eur J Endocrinol., v.158, n. 5, p. 1-5, 2008.

HERMSDORFF, H.H.M.et al. *Gordura Visceral, Subcutânea ou Intramuscular: Onde Está o Problema?* Arq Bras Endocrinol Metab., [s.i.], v. 48, n. 6, p.1-5, 2004.

HEYWARD V & Stolarczyk L (2000), *Avaliação da Composição Corporal Aplicada*. Editora Manole, 2000.

HOEPERS, N.J. *Marcadores inflamatórios e envelhecimento bem-sucedido*. 2009. 75 f. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2009.

**IBGE, 2010:** <http://teen.ibge.gov.br/noticias-teen/2836-obesidade-atinge-mais-de-40-da-populacao-brasileira>. 2010.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, *Metabolic Syndrome*, Brussels, 2006, 24p.

IZQUIERDO, M.C. et al. *Acute kidney injury transcriptomics unveils a relationship between inflammation and ageing*. Revista Nefrología, [s.i.], v. 32, n.6, p.715-723, 2012.

JAMALUDDIN, M.S. *Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease*. British Journal of Pharmacology, [s.i], v.165, p.622-632, 2012.

JIM, W.; DONG, C. *IL-17 cytokines in immunity and inflammation*. Emerging Microbes and Infections, v.2, n.60, 2013.

JUNG, R.T. *Obesity as a disease*. Br. Med. Bull. [s.i], v. 53, p. 307-321, 1997.

KANDA H et al. *MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity*. J Clin Invest. [s.i.], v.6, n. 116, p.1494-1505, 2006.

KOEHNLEIN,E.A.; BENNEMANN, R.M. *Indicadores antropométricos e risco para doenças cardiovasculares em mulheres com doenças reumáticas*. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 30, n. 2, p. 131-140, 2009.

KUCZMARSKI, M.F.; KUCZARISK, R.J. ; NAJJAR, M. *Descriptive anthropometric reference data for older Americans*.J Am Diet Assoc., [s.i], v.100, p. 59-66. 2000.

LA PORTA, C.A. *CXCR6: The Role of Environment in Tumor Progression. Challenges for Therapy*. Stem Cell Rev. Milan, 2012.

LEE, S.V.S.; VELLOSO, L.A. *Disfunção Hipotalâmica na Obesidade*. Arq Bras Endocrinol Metab. v.56, n.6, p.341-350, 2012.

LEITE, D.L.; ROCHA, M.D.E.; NETO, J.B. *Obesidade: uma doença inflamatória*. Revista Ciência & Saúde, Porto Alegre, v. 2, n. 2, p. 85-95, 2009.

LESSA, I. *O adulto brasileiro e as doenças da modernidade: epidemiologia das doenças crônicas não transmissíveis*. Hucitec Abrasco .São Paulo, 1998.

LEVY, J.A. *The unexpected pleiotropic activities of rantes*. J Immunol.,v.182, n.7, p.3945-3946, 2009.

LEWANDOWSKI, B.M. *Leptina: mecanismos de ação na obesidade*.2006.44f. Trabalho de conclusão de curso - Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, 2006.

LI, E.T.S, et al. *Predicting stature from knee height in Chinese elderly subjects*. Asia Pac J Clin Nutr. V.9, n.4, p.252-5, 2000.

LIPSCHITZ, D. A. *Screening for nutritional status in the elderly*. Primary Care, v. 21, n. 1, p.55-67, 1994.

LISSETTE, C.P.G.M.G. et al. *Nutrition and Health of Elderly People in Europe: The Euronut-Seneca Study*, p. 185-194, 1992, DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-4887.1992.tb01323.x>

LORIER, G.;TOURINO, C.;KALIL, R.A.K. *Angiogênese coronariana como resposta endógena da isquemia miocárdica no adulto*. Arq. Bras. Cardiol., [s.i], v.97 , n.6, 2011.

MALTA, C.D. *Evolução anual da prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal entre 2006 e 2012*. Rev Bras Epidemiol Suppl Pense, [s.i], p. 267-276, 2014.

MARIE, N.G. et al. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. The Lancet. v.30, n.384(9945), p.766-781, 2014.

MARIN, V.M.V. *Interleuquina-17: Características, vias de diferenciação, sinalização*

MARINS, S.S. *Percepções, Crenças e Práticas de Pais e Educadores Acerca de Sobrepeso e Obesidade em Pré- Escolares*. 2011. 259f. Tese (Doutorado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

MARLIERE, N.A.; NAVARRO, J.; MARCHINI, S. *Uso de medidas antropométricas para estimar gordura corporal em adultos*. Nutrire: Rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.São Paulo, v.19, n.20, p.31-47, 2000.

MARQUES, A.P.O. et al. *Envelhecimento, obesidade e consumo alimentar em idosos*. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. Rio de Janeiro, v.10, n.2, p. 231-242, 2007.

MARTINS, M.C.; FALEIRO, L.L.; FONSECA , A. *Relação entre a leptina, a massa corporal e a síndrome metabólica numa amostra da população adulta*. Rev Port Cardiol., Lisboa, v.31, p.711-719, 2012.

MARTINS, M.V. et al. *Anthropometric indicators of obesity as predictors of cardiovascular risk in the elderly*. Nutr Hosp. v.1, n.31, p.2583-2589. 2015.

MENEZES, T.N. *Obesidade abdominal: revisão crítica das técnicas de aferição e dos pontos de corte de indicadores antropométricos adotados no Brasil*. Ciência & Saúde Coletiva, [s.i], v.19, n.6, p.1741-1754 , 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa*. Ed.1ª, Brasília: Ministério da Saúde, 2007, 192p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica – obesidade*. 1ªed. Brasília, Caderno de Atenção Básica, P.1-214, 2014.

MIYAMOTO, V.L. et al. *Comparação das concentrações de leptina e IGF-I entre mulheres idosas e jovens: reflexos em alguns parâmetros do estado nutricional*. Salusvita, Bauru, v. 27, n. 3, p.347-362, 2007.

MONTGOMERY, D. C., RUNGER, G. C. *Estatística Aplicada e Probabilidade para Engenheiros*. LTC – Livros Técnicos e Científicos Editora S.A., 2nd ed., pp. 570, 2003.

MOTTER, A.F. et al. *Pontos de venda de alimentos e associação com sobrepeso/obesidade em escolares de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil*. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.31, n.3, p.620-632, 2015.

MUNZBERG, H.; MYERS, M. G. *Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance*. Nature Neuroscience. v. 8, n. 5, p. 566-570, 2005.

MYERS, S.A.; TAKIGUCHI, S.; YU, M. *Stature estimated from knee height in elderly Japanese*. Americans. *J Am Geriatr Soc*. v.42, n.2, p.157–160, 1994.

NANKI, T. et al. *Pathogenic Role of the CXCL16–CXCR6 Pathway in Rheumatoid Arthritis*. Arthritis & Rheumatism, [s.i], v.52, n.10, p.3004-3014, 2005.

NARANJO A, SOKKA T, DESCALZO MA, et al. *Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study*. Arthritis Res Ther, v.10, n.10, 2008.

NASCIMENTO, G.R. et al. *Desempenho de indicadores de obesidade abdominal e risco cardiovascular de idosos atendidos na rede básica de saúde do município de Belém – PA*. RBCEH, Passo Fundo, v. 11, n. 2, p. 119-130, 2014.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. *Plan and operation of third national health and nutrition examination survey, 1988-1994*. National Center for Health Statistics, Hyattsville, Md; 1994 (Vital and Health Statistics No. 32).1994.

NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY ( NHANES). *Antropometry Procedures Manual*. [s.i], Saper healthier People, 2009, 120 p.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH - NIH. National Heart, Lung and Blood Institute. National Cholesterol Education Program. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (Adult Treatment Panel III). NHI, 2002, 40p.

NEGRÃO, B.A.; LICINIO, J. *Leptina: o Diálogo entre Adipócitos e Neurônios*. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. [s.i], v.44, n.3, p. 205-214, 2000.



NICOLETTO, B.B. *Associação dos Polimorfismos do Gene da Adiponectina e CCL-5 com Desenvolvimento do Diabetes Melito Pós-Transplante Renal*. 2013. 78f. Tese ( Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, 2013.

NORMATON, M; MARTI, L.C. *Dados recentes em IL-17 e células Th17, e implicações na doença do enxerto contra hospedeiro*. Einstein. [s.i], v.11, n.2, 2013.

OLINTO, T. A. et al. *Níveis de intervenção para obesidade abdominal: prevalência e fatores associados*. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 22, n. 6, p. 1207-1215, 2006.

OLIVEIRA, B.K. et al. *Involvement of chemokines and its receptors in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases*. Biosaúde, Londrina, v.9, n.1/2, p.41-64, 2007.

OLIVEIRA, C.M.B. et al. *Citocinas e dor*. Ver. Bras. Anestesiol. Campinas, v.61, n. 2, 2011.

OLIVEIRA, J.S.; BRESSAN, J. *Tecido adiposo como regulador da inflamação e da obesidade*. EFDeportes.com, Revista Digital. Buenos Aires, n. 150, p. 1-12, 2010.

ONO, M. *Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy*. Japanese Cancer Association, v.10, n. 1111, 2008.

OREOPOULOS, A. et al. *The Obesity Paradox in the Elderly: Potential Mechanisms and Clinical Implication*. Clinics in Geriatric Medicine. v.25, n.4, p. 643-659, 2009.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE ( OMS ). Life Expectancy. Disponível em: < [http://www.who.int/gho/mortality\\_burden\\_disease/life\\_table/em/index.html](http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_table/em/index.html)>. Acesso em 9 Aug.2011.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA (OPAS). XXXVI *Reunion del Comité Asesor de Investigaciones en Salud – Encuesta Multicéntrica – Salud Bienestar y Envejecimiento.(SABE) en América Latina e el Caribe*. Disponível em: <http://www.opas.org/program/sabe.htm>. Acesso em maio, 2013.

ORTIZ, M.N.J. *Adiponectina, tnf- $\alpha$  e il-6 em pacientes portadores de obesidade grave. Relação com a sensibilidade à insulina e com a tolerância à glicose*. 2007. 95f. Tese ( Mestrado em Clínica Médica ) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

PARACCHINI, V.; PEDOTTI, P. *Genetics of leptin and obesity: a huge review*. American Journal of Epidemiology, Milano, v.162 n.2 p.101-114, 2005.

PAZ, C.R. *Avaliação Nutricional em Idosos Institucionalizados*. [s.i], Revisa, v.1, n.1, p.9-18, 2012.

PEREIRA, L.O. et al. *Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina*. Arq Bras Endocrinol Metab. [s.i], v.47, n. 2, 2003.

PEREIRA, C.J. et al. *O Perfil de Saúde Cardiovascular dos Idosos Brasileiros Precisa Melhorar: Estudo de Base Populacional*. Arq Bras Cardiol. Belo Horizonte, v.91, n.1, p.1-10, 2008.

PEREIRA, L. A. P. et al. *Prevalência de doenças crônicas em pacientes geriátricos prevalence of systemic chronic disease in geriatric patients*. Revista Odonto Ciência, [s.i], v. 20, n. 47, 2005.

PEREIRA, R.,M.C.R. et al. *Papel das Quimiocinas na Resposta Inflamatória da Pré-eclampsia*. Femina, [s.i],v.34, n.9, p.633-637, 2006.

PERISSINOTTO E. et al. *Enzi G. Anthropometric measurements in the elderly: Age and gender differences*. Br. J. Nutr., [s.i], v.87, p.177-186. 2002.

PERISSINOTTO, E. et al. *Anthropometric measurements in the elderly: Age and gender differences*. Br. J. Nutr. [s.i], v.87, p.177-186, 2002.

PETERSEN, L.E. *Artrite reumatoide como modelo de imunossenescência prematura*. 2013. 55f. Tese (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

PINHO, C.P.S. et al. *Obesidade visceral: aspectos epidemiológicos e (y) terapêuticos*. Salud (i) Ciencia, [s.i], v.20, p.512-517, 2014.

PINTO, T.F. *Sintomas Alimentares Noturnos, qualidade do Sono e Sintomas Depressivos em Candidatos à Cirurgia Bariátrica*. 2012. 75 f. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

PITANGA, F.J.G.; LESSA I. *Sensibilidade e especificidade do índice de conicidade*. Rev Bras Epidemiol. [s.i],v.7, n.3, p.259-269, 2004.

PORTINHO, C.P. *Cranioplastia com Proteína Morfogênica Óssea, Fosfato de Cálcio, Matriz Dérmica Acelular e Alginato de Cálcio: Estudo Experimental*. 2014. 118f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.

POULIOT, M.C. et al. *Waist circumference and abdominal sagittal diameter: Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*. Am J Cardiol. [s.i], v.73, n.1, p. 460-468, 1994.

PRADO, L.W. et al. *Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício*. Rev Bras Med Esporte, [s.i], v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.

PRICE, R. *Genetics and common obesities: background, current status, strategies, and future prospects*. In: Wadden T, Stunkard AJ, eds. Handbook for Obesity Treatment. New York, [s.i], [s.n], p. 73-94, 2002.

PREVIATO, H.D.R.A. et al. *Associação entre índice de massa corporal e circunferência da cintura em idosas, Ouro Preto, Minas Gerais, Brasil*. Nutr. Clin. Diet. Hosp. [s.i], v.34, n.1, p.25-30, 2014.

PROJETO DIRETRIZES. ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. *Obesidade e Sobrepeso: Tratamento Farmacológico*. Disponível em: [http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/obesidade\\_e\\_sobrepeso\\_tratamento\\_farmacologico.pdf](http://www.projetodiretrizes.org.br/diretrizes10/obesidade_e_sobrepeso_tratamento_farmacologico.pdf). Acesso em 30.06.15.

QUEIROZ, R.F. et al. *Eventos cardiovasculares e risco adicional em idosos hipertensos*. Rev Rene. [s.i], v.15, n.1, p.52-59, 2014.

RAUEN, M.S. et al. *Avaliação do estado nutricional de idosos institucionalizados*. Rev. Nutr. Campinas, v.21, n.3, p.303-310, 2008.

ROMERO, C.E.M.; ZANESCO, A. *O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade*. Rev. Nutr. Campinas, v.19, n.1, p. 85-91, 2006.

SAILER. HS; KOLB. E. *Application of purified bone morphogenetic protein (BMP) in cranio-maxillo-facial surgery. BMP in compromised surgical reconstructions using titanium implants*. J. Craniomaxillofac Surg. v.22, p.2-11. 1994.

SAMPAIO, R.L. et al. *Avaliação nutricional e envelhecimento*. Rev. Nutr. Campinas, v.17, n.4, p. 1-8, 2004.

SANT'ANNA, M.S.L. et al. *Métodos da avaliação da composição corporal em crianças*. Ver. Paul. Pediatr. [s.i], v.27, n.3, p.315-321. 2009.

SANTOS DM, SICHIERI, R. *Índice de massa corporal e indicadores antropométricos de adiposidade em idosos*. Rev Saúde Pública, v.39, n.2, p.163-168, 2005.

SANTOS, L.C.; TORRENT, F.I. *O tecido adiposo e a produção de adipocinas*. SynThesis Revista Digital FAPAM, Pará de Minas, v.2, n.2, p.110-119, 2010.

SARTIPY, P.; LOSKUTOFF, D.J. *Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance*. PNAS. [s.i], v.100, n.12, p. 7265-7270, 2003.

SCHWARZ E, D.G.G. et al. *Cytokine gene expression and molecular detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in organs of experimentally infected mice*. Pesq. Vet. Bras. v.35, n.5, p.396-402, 2015.

SHARKEY, A. M., et al. *Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v.85, p. 402-409. 2000.

SHUKLA, A.P.; BUNIAK, W.I. ; ARONNE LJ. *Treatment of obesity in 2015*. J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. V.35, n.2, p.81-92. 2015.

SIGULEM, D.M. et al. *Diagnóstico do estado nutricional da criança e do adolescente*. Jornal de Pediatria, [s.i], v.1, n. 76, p. 275-284, 2000.

SILVA, D.I.S. *Relação entre síndrome metabólica e cancro colo-rectal - Avaliação do papel de mediadores inflamatórios e adipocitocinas*. 2011. 86f. Tese (Mestrado em Investigação Biomédica) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2011.

SILVA, M.L.F. *Artrite Reumatóide: o papel das moléculas pró-Inflamatórias e anti-inflamatórias*. Uberaba: 2010. 11p.

SILVA, R.C.P. et. al. *Fatores de risco para doenças cardiovasculares em idosos com diabetes mellitus tipo 2*. Rev. Ciênc. Farm. Básica. v. 28, n.1, p.113-121, 2007.

SILVA, S.C. et al, *Avaliação de hábitos alimentares e de atividade física em grupo da terceira idade do município de Muriaé (MG)*. Revista Científica da Faminas – v. 5, n. 1, 2009.

SILVA, T.E.F. *Avaliação do estado nutricional de pacientes internados no Hospital Universitário de Brasília em uso de complemento nutricional*. Brasília: 2013. 52p.

SILVEIRA, A.E., et. al. *Prevalência e fatores associados à obesidade em idosos residentes em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: classificação da obesidade segundo dois pontos de corte do índice de massa corporal*. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v.25, n.7, p.1569-1577, 2009.

SIPPEL, C. et al. *Processos Inflamatórios da Obesidade*. Revista de Atenção à Saúde, v. 12, n. 42, p.48-56, 2014.

SISTEMA DE VIGILÂNCIA ALIMENTAR E NUTRICIONAL, *Orientações básicas para coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviço de saúde*, Ministério da Saúde, 2004.

SNYDER, E.E. et al. *The human obesity gene map: the 2003 update*. Obes. Res.[s.i], v.12, p.369–439, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, v *Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 101, n. 4, Supl. 1, 2013.

SOUZA, C.L. *Fatores relacionados ao gasto e consumo energético de mulheres obesas com e sem síndrome metabólica*. 2009. 124f. Tese (Mestrado em Ciências Nutricionais) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2009.

SOUZA, R. et al. *Avaliação antropométrica em idosos: estimativas de peso e altura e concordância entre classificações de IMC*. Rio de Janeiro, Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., v.16, n.1, 2013.

SPAGNOLLI, *Utilização clínica das proteínas ósseas morfogenéticas*. In: MAZZONETTO, R. Reconstrução em Implantodontia. Protocolos clínicos para sucesso e previsibilidade; Editora Napoleão: São Paulo, Ed 1ª, 2009.

SPERETTA, G.F.F. et al. *Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10*. Revista HUPE, Rio de Janeiro, v.13, n.1, p. 61-69, 2014.

STADLER, T.A.C.S. *Associação dos níveis de dislipidemia entre obesidade tipo I, II e III*. Arquivos Catarinenses de Medicina, v.40, n.3, p. 21-24, 2011.

TAVARES, T.B. et al. *Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura*. Rev Med Minas Gerais, v.20, n.3, p.359-366, 2010.

TEIXEIRA NETO, F. *Nutrição Clínica*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2003.

THIEME, K. *O tratamento com leptina por 7 e 28 dias altera a função e a morfologia renal de ratos*. 2015. 100f. Tese (Doutorado em Fisiologia Humana) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

TINOCO, A.L.A. et al. *Sobrepeso e obesidade medidos pelo índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC) e relação cintura/quadril (RCQ), de idosos de um município da Zona da Mata Mineira*. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol. Rio de Janeiro, v.9, n.2, 2006.

TONET, C.A.; NÓBREGA, O.T. *Imunosenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas*. Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia, Rio de Janeiro, n.2, 2008.

TRAYHURN, P.; WOOD, I.S. *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue*. Br. J. Nutr. v.92, p.347-355, 2004.

US DEPT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *NHANES III Anthropometric Procedures*. Public Health Services, Washington, DC; 1996.

UTRINI, M.C. *Obesidade e distorção da imagem: A dificuldade de reconhecimento da imagem corporal pelo obeso*. 2013. 107f. Tese (Mestrado em Psicanálise, Saúde e Sociedade) – Universidade Veiga Almeida, Rio de Janeiro, 2013.

VAN KRUIJSDIJK R. C.M.; VAN DER WALL E.; VISSEREN F. L.J., *Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. n.18, v.10, 2009.

VAN, S.A. et al. *Tumour necrosis factor blocking agents and progression of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis.* v.74, n.1, p.119-123, 2015.

VASCONCELOS, S.M. *Estado nutricional e qualidade da alimentação referida: estudo com grupo de idosos atendidos em centro integrado de saúde da cidade de teresina, PI*. 2013. 85 f. Tese ( Mestrado Profissional em Saúde da Família) – Centro Universitário UNIVOFAPI, Teresina, 2013.

VIANA, H.R. et al. *Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas*. J. Bras. Nefrol. São Paulo, v.33, n.3, 2011.

VOLP, A.C.P. et. al. *Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica*. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo, v.52, n.3, 2008.

WAJCHENBERG, B. L. *Tecido adiposo como glândula endócrina*. Arq. Bras. Endocrinol. Metab. São Paulo, v.44, n.1, p. 13-20, 2000.

WANDERLEY, E.N.; FERREIRA, V.A. *Obesidade: uma perspectiva plural*. Ciência Saúde Coletiva, Rio de Janeiro v.15,n.1, p.185-194, 2010.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. Geneva: WHO. 1998. (*Report of a WHO Consultation on Obesity*).y *funciones biológicas*. Iatreia. [s.i], v.20, n.2, p.186-195, 2007.



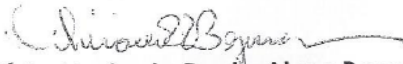
YACAPRARO, L. *Comparison of Body Composition Assessment Techniques in Older Adult Females*. [s.i], [s.n],p.1-31, 2014.

YE, J, et al. *Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice*. Am J Physiol Endocrinol Metab. [s.i], [s.n], n. 293, p. E1118–E1128, 2007.

ZAGO, A. et al. *Efeitos do exercício físico no estado inflamatório crônico de baixo grau induzido pela obesidade*. Revista Odontológica de Araçatuba, Araçatuba, v.34, n.2, p. 27-32, 2013.

ZARPELLON, R.S.M. et al. *Perfil nutricional na artrite reumatoide*. Revista Brasileira de Reumatologia, v.54, n.1, p.68-72, 2013.

## 8- ANEXO 1:

	<b>MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO</b> <b>UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO</b> <b>COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	
	Campus Universitário - Morro do Cruzeiro – ICEB-II, Sala 29 35400-000 - Ouro Preto - MG - Brasil Fone (31) 3559 -1368 Fax: (31) 3559-1370 Email: <a href="mailto:propp@ufop.br">propp@ufop.br</a>	
<b>OFÍCIO CEP Nº. 161/2010, de 01 de dezembro de 2010.</b>		
<b>Ilmo Sr.</b> <b>Prof. Dr. André Talvani Pedrosa da Silva</b> <b>DECBI/ICEB/UFOP</b>		
Senhor Pesquisador,		
É com prazer que comunicamos a <b>Aprovação</b> , pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto, de seu projeto intitulado " <i>Obesidade, marcadores inflamatórios e susceptibilidade genética no desenvolvimento do diabetes tipo 2 em indivíduos da terceira idade</i> " (CAAE: 0048.0.238.000-10).		
Atenciosamente,		
 <b>Prof. Dra. Olívia Maria de Paula Alves Bezerra</b> <b>Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa/UFOP</b>		