UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO "
Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

ANGELO CÉSAR FERNANDES JACOMOSSI

INTER-RELAÇÃO DE OBESIDADE VISCERAL, GLÚTEO-FEMORAL E DOENÇA PERIODONTAL EM MULHERES

Araçatuba

2019

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO "

Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas

ANGELO CÉSAR FERNANDES JACOMOSSI

INTER-RELAÇÃO DE OBESIDADE VISCERAL, GLÚTEO-FEMORAL E DOENÇA PERIODONTAL EM MULHERES

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof.ª Titular Doris Hissako Sumida

Araçatuba
2019

Catalogação na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

Jacomossi, Angelo César Fernandes.
T882a Inter-relação de obesidade visceral, glúteo-femoral e doença periodontal em mulheres / Angelo César Fernandes Jacomossi. -
Araçatuba, 2019
84 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Doris Hissako Sumida

1. Periodontite periapical 2. Desenvolvimento fetal 3. Resistência à insulina 4. Inflamação I. T.

CDD 612

DADOS CURRICULARES

Nascimento: 27.02.1969, Anápolis – GO

Filiação: Edson Jacomossi

Regina Nunes Fernandes

1987/1992: Curso de Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba – MG

1994/1995: Residência em Clínica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, Goiânia-GO

1996/1997: Residência em Endocrinologia e Metabologia no Hospital Brigadeiro, Sistema Único de Saúde (SUS), Ministério da Saúde, Ministério da Educação, São Paulo-SP

2010: Título de especialista em Medicina de Família e Comunidade pela Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade.

2017/2019: Curso de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, nível de Mestrado, na Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho, com muito carinho, à minha família, em especial à minha mãe, ***Regina Nunes Fernandes,*** *a quem devo grande parte de minhas conquistas, e ao meu filho,* ***João Pedro Jacomossi****, quem me faz sempre refletir sobre o verdadeiro significado da arte de cuidar.*

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade.

À minha orientadora, **Prof.ª Doris Hissako Sumida** por ter me recebido com grande carinho em seu laboratório, durante o meu mestrado, e ter acreditado em meu trabalho desde o primeiro momento. Obrigada pela orientação, conselhos, paciência, confiança e incentivo que foram fundamentais para realizar e dar sequência a este estudo. Eternamente grato por todo o apoio.

Agradeço imensamente à minha mãe, **Regina Nunes Fernandes,** exemplo de trabalho e honestidade, e ao meu filho **João Pedro Jacomossi**, por sempre me lembrar a criança fui. Obrigado pela paciência, carinho e apoio incondicional em todos os momentos. Palavras são escassas para expressar a grande admiração e o amor que tenho por vocês!

À minha irmã, **Thamy Regina Jacomossi** (*in memorian*), pelo seu coração bondoso e pela sua alma generosa, sempre pronta a me oferecer seu doce sorriso!

Ao meu pai, **Edson Jacomossi** (*in memorian*), pela sua alegria de viver.

À minha ex-esposa e atual amiga, **Jacqueline Oliveira Pereira**, pelo lindo filho que geramos, e à sua mãe, **Air Lourdes de Oliveira**, pelos conselhos sinceros que recebi.

À **Josefa Emília Lopes Ruiz**, minha querida namorada e amiga, por toda a amorosidade sempre a mim dispensada e pelo seu exemplo como terapeuta e cuidadora!

À **Vanessa Gomes Antonioli**, minha secretária e amiga, por sua eficiência, honestidade, fidelidade e dedicação nesses vinte anos de convivência!

Ao meu companheiro, amigo, mentor e eterno padrinho, **Hamilton Mendes**, pela sua escuta carinhosa, pelos tantos diálogos e reflexões, e principalmente pela sua amizade incondicional nesses dezesseis anos de compartilhamentos de tantos recortes e colagens.

Ao município de Santo Antônio do Aracanguá, na pessoa do Sr. Prefeito**. Rodrigo Santana**, e de sua mãe e primeira dama municipal, a Sra. **Valdete Aparecida Miguel**, uma amiga além de tudo, por terem sido tão solícitos e compreensivos em todos os momentos. Estendo meus sinceros agradecimentos ao Diretor de Saúde Municipal, Sr. **Deli dos Santos**, pelo inegável apoio para que esse trabalho fosse realizado. A todos os moradores do município, muitos deles meus pacientes e participantes nesse estudo, verdadeiros mestres na minha prática médica.

Aos pós-graduandos **Fernando Yamamoto Chiba, Thaís Verônica Saori Tsosura e Maria Sara de Lima Coutinho**, pela inquestionável prontidão e boa vontade em contribuir para a realização desse trabalho.

À **Prof.ª Sandra Helena Penha de Oliveira**, pelos pareceres semestrais do projeto.

À coordenadora e à vice-coordenadora do Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba / UNESP, **Prof.ª Cristina Antoniali Silva** e **Prof.ª Sandra Helena Penha de Oliveira.**

Aos professores do Departamento de Ciências Básicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba / UNESP, **Prof.ª Ana Cláudia de Melo Stevanato Nakamune, Prof. Antonio Hernandes Chaves Neto, Prof.ª Cristina Antoniali Silva, Prof.ª Doris Hissako Sumida, Prof. João Carlos Callera, Prof. João César Bedran de Castro, Prof.ª Rita Cássia Menegati Dornelles, Prof.ª Sandra Helena Penha de Oliveira** e **Prof. Wilson Galhego Garcia**.

Aos professores do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, em especial, **Prof. Alexandre Steiner** e **Prof. Luiz Roberto Giorgetti de Britto**, pelos ensinamentos transmitidos.

Aos professores da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – UNESP em especial à **Prof.ª Suely Regina Mogami Bomfim** e ao **Prof. Paulo César Ciarlini**, pelo conhecimento compartilhado.

Aos professores membros da banca do Exame Geral de Qualificação, **Prof. Antonio Hernandes Chaves Neto** e **Prof.ª Suely Regina Mogami Bomfim**, pelos pertinentes apontamentos que engrandeceram este estudo.

Aos membros titulares e suplentes da Banca Examinadora de defesa da Dissertação, Prof. Antônio Henrique Oliveira Poletto, Prof.ª Maria Aparecida Visconti, Prof.ª Carla Roberta de Oliveira Carvalho, Prof.ª Vilma Clemi Colli, Prof. Rafael Saad e Prof. Fernando Yamamoto Chiba, que prontamente aceitaram o convite.

A **todos os professores** que fizeram parte da minha formação, os meus sinceros agradecimentos.

Aos amigos do laboratório de Endocrinologia, mestrandos, doutorandos e pós-doutorandos: **Amanda Gomes Pereira, Bruna Tavares Soares, Fernando Yamamoto Chiba, Fernando Marani, Maria Sara de Lima Coutinho Mattera, Mariana Lopes Benites, Marina Tuppy, Max Sander de Oliveira da Mota, Renato Felipe Pereira, Rita de Cássia Alves Nunes** e **Rodrigo Martins dos Santos;** e aos alunos de iniciação científica: **Andressa Caroline Hernandes Magalhães, Beatriz Costa E Silva Pinheiro, Bianca Elvira Belardi, Bruno Simão Bernardi, Jhenifer Haiane Pereira Mateus** e **Renan Akira Fujii de Oliveira**, pelo apoio e pela convivência agradável, pelos momentos compartilhados de estresse e também de alegria e descontração, durante o desenvolvimento, em equipe, de todos os projetos do laboratório. Muito obrigada a todos!Foi uma verdadeira honra fazer parte dessa equipe.

Aos **colegas do curso** de pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Faculdade de Odontologia de Araçatuba / UNESP.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) e a Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA) pela oportunidade da realização do meu mestrado.

Ao diretor e vice-diretor da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP, **Prof. Wilson Roberto Poi** e **Prof. João Eduardo Gomes Filho**.

Aos **funcionários** da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP pelos serviços prestados.

À secretária do Departamento de Ciências Básicas, **Eliseide Maria Ferreira Silva Navega**, pela presteza e carinho dedicados aos alunos.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia d Araçatuba / UNESP, **Cristiane Regina Lui Mattos, Lilian Sayuri Mada** e **Valéria Queiroz Marcondes Zagatto**, pela atenção dispensada e grande disposição em atender.

Aos funcionários da Seção Técnica de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão (STAEPE), **Maurício Hiromi Tutumi, Patrick Santos Nogueira da Silva, Reinaldo Inácio Mendes** e **Samuel Aparecido Patim.**

Aos funcionários da Biblioteca, **Ana Cláudia Martins Grieger Manzatti, Ana Paula Rimoli de Oliveira, Cláudio Hideo Matsumoto, Denise Haruyo Nakamura, Maria Cláudia de Castro Benez e Luis Cláudio Sedlacek,** sempre prontos para nos ajudar.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo **(FAPESP)**, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior **(CAPES)** e à

Fundação para Desenvolvimento da UNESP **(FUNDUNESP)**, que proporcionaram os recursos necessários para a realização das pesquisas em nosso laboratório.

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma, em qualquer etapa, para a realização deste trabalho. A todos, muito obrigado!

EPÍGRAFE

“A verdade é filha do tempo, e não da autoridade..”

Galileu Galilei

JACOMOSSI, A. C. F. **INTER-RELAÇÃO DE OBESIDADE VISCERAL, GLÚTEO-FEMORAL E DOENÇA PERIODONTAL EM MULHERES.** 2019. 84 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo avaliar a gravidade da Doença Periodontal (DP) em mulheres obesas, vivendo em uma uma mesma comunidade, com semelhantes hábitos e condições de vida e com amplo acesso à assistência médico-odontológica, considerando a distribuição de gordura corporal. Foram avaliadas 39 mulheres, 15 com obesidade visceral (OBV), 10 com obesidade glúteo-femoral (OBF) e 14 com peso normal (CON). Todas foram submetidas à avaliação periodontal e classificadas de acordo com o Índice Periodontal Comunitário (IPC). Medidas antropométricas e bioimpedanciometria foram realizadas para discriminar a regionalização da gordura corporal. Uma coleta de amostra sanguínea foi feita para dosagem glicemia de jejum e insulinemia a fim de se obter o cálculo do HOMA-IR *(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)* e quantificação laboratorial da resistência à insulina. Os três grupos foram comparados em relação à gravidade da DP. Foram realizadas análises de correlação entre o IPC e os seguintes parâmetros: Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (C), relação enter a circunferência da cintura/ e a circunferência do quadril (C/Q), percentual de gordura visceral em relação ao peso corporal (%GV) e HOMA -IR. O escore média do IPC foi significativamente maior (p = 0,0045) no grupo OBV do que no grupo CON. Não houve diferença no grupo OBF quando comparado ao grupo OBV e ao grupo CON. Houve correlação positivamente significativa entre o escore IPC (p = 0,0173), C/Q (p = 0,0004) e CC (p = 0,0082). Com esses resultados foi possível concluir que o presente estudo está de acordo com dados prévios da literatura que associam Obesidade à DP. Entretanto, o estudo fornece dados importantes, ainda não relatados, que sugerem que tal associação pode não ocorrer em todos os obesos, mas principalmente naqueles com acúmulo de gordura intra-abdominal.

Palavras-chave: obesidade visceral; obesidade gluteofemoral; gordura intra-abdominal; doença periodontal; periodontite

JACOMOSSI, A. C. F. **INTER-RELAÇÃO DE OBESIDADE VISCERAL, GLÚTEO-FEMORAL E DOENÇA PERIODONTAL EM MULHERES.** 2019. 84 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2019.

ABSTRACT

This study aim to evaluate the severity of Periodontal Disease (PD) in obese women from the same community, sharing the same life habits and life conditions and with broad access to dental-medical assistance, considering the distribution of body fat. 39 women were evaluated, 15 with visceral obesity (VOB), 10 with gluteofemoral obesity (FOB) and 14 with normal weight (CON). All were submitted to periodontal evaluation and scored according to the Community Periodontal Index (CPI). Anthropometric measurements and bioimpedanciometry were performed in order to discriminate the regionalization of body fat. A collect of blood sample was made for fasting dosage of glycemia and insulinemia for calculation of HOMA-IR determination and laboratory quantification of insulin resistance. The three groups were compared in relation to the severity of PD. Correlation analyzes were performed between CPI and the following parameters: Body Mass Index (BMI), waist circumference (WC), waist/hip circumference ratio (W/H), percentage of visceral fat in relation to body weight (%GV) and HOMA-IR. The mean CPI score was significantly higher ($p = 0.0045$) in the VOB group than in the CON group. There was no difference in the FOB group when compared to the VOB group and the CON group. There was a significant positive correlation between the CPI score ($p = 0.0173$), W/H ($p = 0.0004$), and WC ($p = 0.0082$). It was possible to conclude that the present study agrees with previous literature data associating Obesity with PD, however, the study provides an important data suggesting that such association may not occur in all obese individuals, but especially in those with accumulation of intra-abdominal fat.

Key words: Visceral obesity. Gluteo-femoral obesity. Intra-abdominal fat. Periodontal disease. Periodontitis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Complicações médicas associadas à obesidade. Willians Texbook of Endocrinology	21
Figura 2	Figura 2. Relação entre índice de massa corporal e mortalidade cardiovascular em homens e mulheres nos Estados Unidos que nunca fumaram e não tiveram doenças preexistentes. A linha vertical separa os desnutridos e os indivíduos magros (lado esquerdo) dos indivíduos com sobrepeso e obesidade (lado direito) Adaptado de Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM e cols. CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999; 341: 1097-1105..	22
Figura 3	O tecido adiposo branco unilocular. Willians Textbook of Endocrinology	29

Figura 4 Progressão da diferenciação do pré-adipócito com alterações subsequentes nas características celulares. São mostrados os estágios distintos de diferenciação (muito precoce, precoce, intermediário e tardio). C/EBP, CCAAT/ proteína permissiva da ligação; DEX, dexametasona; LPL, lípase lipoproteica; MIX, metilisobutilxantina; PPAR, receptor do peroxissomo proliferado ativado. Ntambi JM, Kim Y-C. Adipocyte differentiation and gene expression. J Nutr 2000; 130:3122S-3126S.).

Figura 5 Estruturas cerebrais envolvidas na homeostase energética. Modelo para os sinais adipostáticos de longo prazo e para os sinais agudos de saciedade pelos neurônios do núcleo arqueado e tronco cerebral, respectivamente. Em azul: neurônios responsivos à leptina; em amarelo: núcleos contendo neurônios MC4-R que podem servir para integrar os sinais adipostáticos; em rosa: alguns órgãos *circum ventriculares* envolvidos na homeostase energética; setas vermelhas: projeções POMC; setas azuis: projeções AgRP. *LST*, Leito do núcleo da estria terminal; *NCA*, núcleo central da amídala; *NPV*, núcleo paraventricular do hipotálamo; *HL*, área hipotalâmica lateral; *NPL*, núcleo parabraquial lateral; *AP*, área postrema; *NMD*, núcleo motor dorsal do vago. Adaptado de Fan W, et al. Cholecystokinin-mediated supression of feeding involves the brainstem melanocortin system. Nat Neurosci 2004;7:355-336. 34

Figura 6 Avaliação do índice HOMA-IR. Valores apresentados como média ± erro padrão da média. * p <0.05 comparado ao grupo controle. 41

Figura 7 Avaliação da condição periodontal pelo IPC. Valores são apresentados como média ± erro padrão da média * p <0.05 comparado ao grupo controle. 43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Idade, IMC, GT%, GV%, relação GV% / GT%, relação C/Q e C.	23
Tabela 2	Número médio de sextantes por paciente de acordo com o estado periodontal avaliado pelo Índice Periodontal Comunitário.	24
Tabela 3	Análise da correlação entre o IPC e IMC, GT%, GV%, relação GV%/GT%, HOMA-IR, relação C/Q and C.	41

LISTA DE ABREVIATURAS

μm: Micrómetro

AG: Ácidos graxos

AgRP: Neurônio peptídeo relacionado ao gene agouti

AP-2: Adipocyte Fatty Acid-Biding Protein

ARC: Núcleo arqueado

C/EBP: CCAAT/Enhancer-biding protein

C: Circunferência da cintura

C/Q: Circunferência da cintura / circunferência do quadril

CON: Grupo controle

CTM: Células Tronco Mesenquimais

DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica

DM2: Diabetes mellitus 2

DP: Doença periodontal

DCV: Doença Cardiovascular

%GT: Percentual de gordura total

%GT: Percentual de gordura visceral

GLUT4: Transportador de glicose tipo 4

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

ISC: Inflamação sistêmica crônica

IL-6: Interleucina 6

IL-6: Interleucina 8

IL-1β: Interleucina 1β

IMC: Índice de Massa Corporal

LPL: Lipoproteína lipase

M1: Macrófagos classicamente ativados

M2: Macrófagos alternativamente ativados

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein-1

MC4-R: Melanocortin 4 receptor

α-MSH: Melanocyte-stimulating hormones

NF-kB: Fator nuclear kappa B

NPY: Neuropeptídeo Y

OB: Obesidade

OBF: Obesidade glúteo-femoral

OBV: Obesidade visceral

PAI-1: Inibidor do ativador do plasminogênio-1

PCR: Proteína C reativa

PMN: polimorfonucleares

POMC: Neurônio pró-opiomelanocortina

PPAR-γ: Peroxissome proliferator-activated receptor gamma

RANKL: receptor do ativador do fator nuclear Kappa B

RI: Resistência à insulina

RM: Ressonância magnética

SUS: Sistema Único de Saúde

TAB: Tecido adiposo branco

TC: Tomografia computadorizada

TASC: Tecido adiposo subcutâneo

TAV: Tecido adiposo visceral

TG: Triglicérides

TNF-α: Fator de Necrose Tumoral alfa

VLDL: Very low density lipoprotein

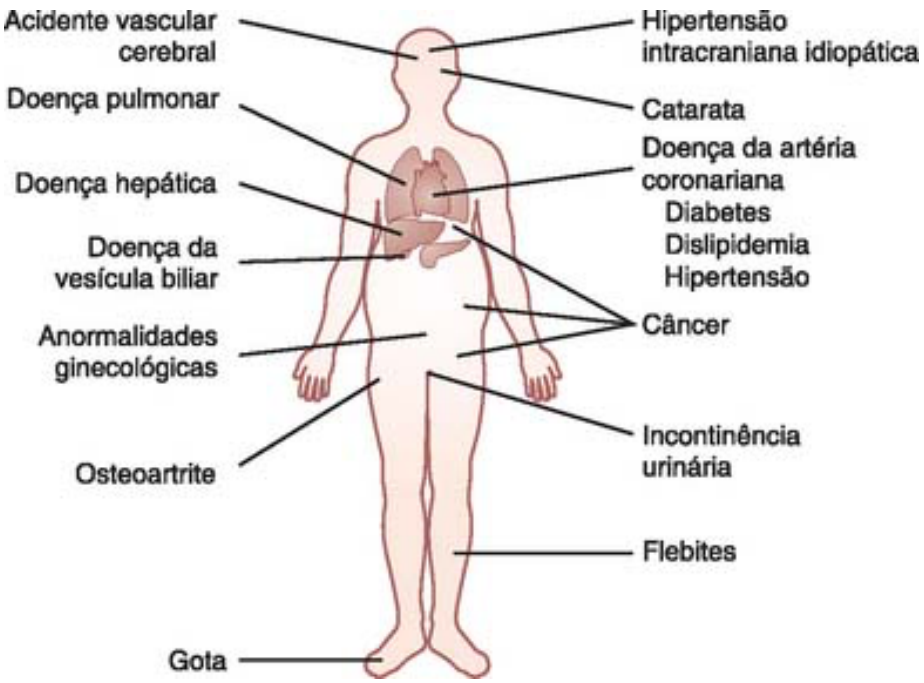
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVOS	38
2.1 Objetivo geral	38
2.2 Objetivos específicos	38
3 MATERIAL E MÉTODO	38
4 RESULTADOS	40
5 DISCUSSÃO	44
7 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

1. INTRODUÇÃO

A obesidade (OB) é reconhecidamente uma doença crônica e recidivante, definida como um acúmulo anormal de gordura corporal, diretamente relacionada ao desenvolvimento de doenças graves (figura 1). É diagnosticada pelo cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC), que traduz o peso, em kilogramas, dividido pelo quadrado da altura, em metros. Convenciona-se chamar de sobrepeso valores de IMC situados entre 25 a 29,9 kg/m², e de obesidade quando maiores ou igual a 30 kg/m². (WOF, 2017).

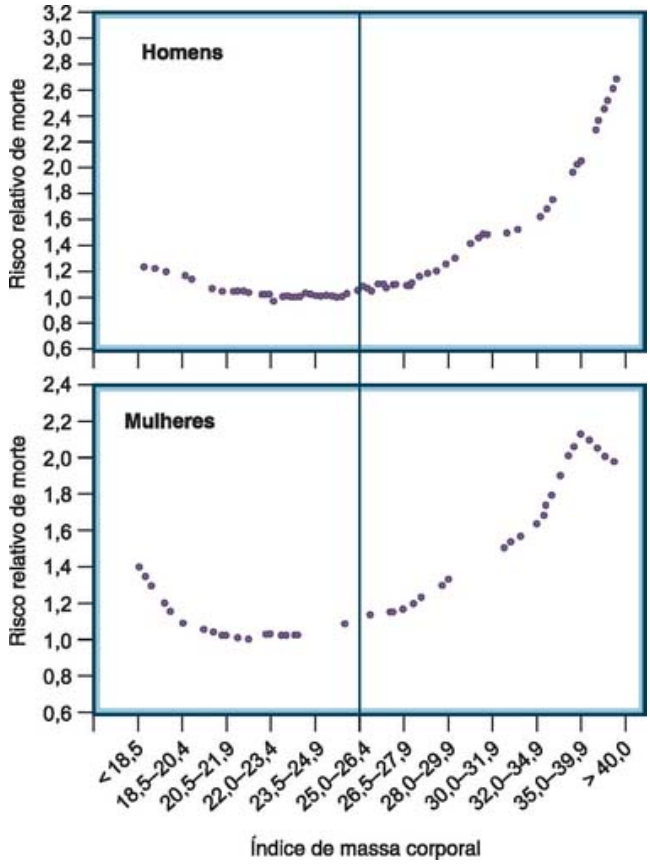
Figura 1. Complicações médicas associadas à obesidade.



Fonte: Willians *Textbook of Endocrinology.*

As pessoas obesas têm maior risco de sofrer consequências adversas à saúde em relação àquelas com sobrepeso e com peso normal (IMC: 18,5 - 24,9 kg/m²). Esses critérios para sobrepeso e obesidade representam valores de corte obtidos por meio da relação do IMC com a taxa de mortalidade (Fig. 2). A prevalência de doenças relacionadas à obesidade, tal como diabetes, começa a aumentar a partir de valores de IMC acima de 25 kg/m².

Figura 2. Relação entre índice de massa corporal e mortalidade cardiovascular em homens e mulheres nos Estados Unidos que nunca fumaram e não tiveram doenças preexistentes. A linha vertical separa os desnutridos e os indivíduos magros (*lado esquerdo*) dos indivíduos com sobrepeso e obesidade (*lado direito*).



Fonte: Adaptado de Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM e cols. CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med 1999; 341: 1097-1105.

Essencialmente, a deposição de gordura é um processo fisiológico de acomodação de energia que foi tornando-se patológico, ou mal-adaptado, à medida em que os avanços tecnológicos foram alterando o equilíbrio entre a disponibilidade de alimentos e o gasto de energia do corpo. Esse desequilíbrio tem resultado em um aumento hiperbólico da adiposidade. O armazenamento de gordura se faz na forma de moléculas de triglicérides (TG), um tri-éster oriundo da combinação do glicerol com ácidos graxos, no qual as três hidroxilas do glicerol sofrem condensação carboxílica com os ácidos. A função biológica dos TG é reservar energia. Eles normalmente são armazenadas no próprio parênquima do tecido adiposo (acúmulo tópico), porém, em condições não fisiológicas, nas quais o balanço energético mantém-se positivo ao longo do tempo, podem se acumular

fora dele, em órgãos e tecidos onde habitualmente a gordura não deveria estar presente (acúmulo ectópico) (BELLER *at al*, 1977 ; FOGEL *et al,* 2004).

Essa anormalidade tem se tornado cada vez mais frequente, onerando sobremaneira os sistemas de saúde de praticamente todos os países do mundo. É fato que, atualmente, a humanidade experimenta uma verdadeira epidemia global de OB. Somente nos Estados Unidos, as consequências da OB são responsáveis por cerca de 300.000 mortes por ano. Os gastos médicos e o custo da perda da produtividade devido à OB são maiores do que 100 bilhões de dólares por ano. Mais de cinquenta por cento dos obesos do mundo se concentram em dez países. Neste ranque, o Brasil ocupa a quinta posição, ficando atrás apenas dos Estados Unidos, China, Índia e Rússia (GBD, 2015 ; IHME, 2017). Dados brasileiros, originários de uma pesquisa da Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), dizem que mais da metade da população brasileira está acima do peso recomendado pelos órgãos de saúde. Desses, praticamente um quinto são considerados obesos (VIGITEL BRASIL, 2017) (Tab. 1 e 2).

Tabela 1. Percentual* de indivíduos com excesso de peso (IMC ≥ 25 kg/m^2) no conjunto da população adulta (≥ 18 anos) das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal, por sexo, segundo idade e anos de escolaridade. Vigitel, 2017.

Variáveis	Total			Sexo					
				Masculino			Feminino		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
Idade (anos)									
18 a 24	32,1	29,7	34,5	36,3	32,8	39,9	27,1	23,9	30,3
25 a 34	50,0	47,7	52,3	56,7	53,2	60,2	43,6	40,6	46,7
35 a 44	60,9	58,8	63,1	67,1	63,8	70,4	56,1	53,4	58,8
45 a 54	61,6	59,7	63,5	66,5	63,5	69,6	57,7	55,3	60,2
55 a 64	61,0	59,0	63,0	60,8	57,4	64,2	61,2	58,8	63,5
65 e mais	59,6	57,9	61,3	56,8	53,7	59,8	61,4	59,5	63,4
Anos de escolaridade									
0 a 8	59,7	58,0	61,5	57,4	54,5	60,2	61,7	59,7	63,8
9 a 11	53,0	51,5	54,5	54,6	52,3	57,0	51,5	49,6	53,4
12 e mais	49,6	48,0	51,3	60,5	58,0	63,0	41,1	39,0	43,1
Total	**54,0**	**53,1**	**54,9**	**57,3**	**55,8**	**58,8**	**51,2**	**50,0**	**52,4**

* Percentual ponderado para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra Vigitel à distribuição da população adulta de cada cidade projetada para o ano de 2017 (ver Aspectos Metodológicos).
Vigitel: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.
IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

Tabela 2. Percentual* de indivíduos com obesidade (IMC ≥ 30 kg/m^2) no conjunto da população adulta (≥ 18 anos) das capitais dos estados brasileiros e do Distrito Federal, por sexo, segundo idade e anos de escolaridade. Vigitel, 2017.

Variáveis	Total		Sexo			
			Masculino		Feminino	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Idade (anos)						
18 a 24	9,2	7,7 - 10,7	10,2	8,0 - 12,4	8,1	6,1 - 10,0
25 a 34	16,5	14,7 - 18,3	18,0	15,2 - 20,9	14,9	12,7 - 17,2
35 a 44	22,3	20,4 - 24,1	25,1	22,0 - 28,2	20,0	17,8 - 22,2
45 a 54	23,3	21,6 - 25,0	23,8	21,1 - 26,5	22,9	20,8 - 25,0
55 a 64	22,6	21,0 - 24,3	21,8	19,0 - 24,5	23,3	21,2 - 25,3
65 e mais	20,3	18,9 - 21,7	15,3	13,2 - 17,5	23,4	21,6 - 25,2
Anos de escolaridade						
0 a 8	23,3	21,9 - 24,7	20,8	18,6 - 22,9	25,5	23,7 - 27,3
9 a 11	17,8	16,6 - 18,9	17,2	15,4 - 19,0	18,3	16,9 - 19,8
12 e mais	16,0	14,8 - 17,3	20,1	17,8 - 22,3	12,8	11,4 - 14,2
Total	**18,9**	**18,2 - 19,7**	**19,2**	**18,0 - 20,3**	**18,7**	**17,8 - 19,6**

* Percentual ponderado para ajustar a distribuição sociodemográfica da amostra Vigitel à distribuição da população adulta de cada cidade projetada para o ano de 2017 (ver Aspectos Metodológicos).
Vigitel: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.
IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%.

A necessidade alimentar foi determinante no rumo da história da humanidade. A dificuldade de acesso à comida, devido a barreiras naturais e/ou socioeconômicas, ou mesmo o seu potencial de atuar como vetor de transmissão de doenças infecto-parasitárias, posicionou a indispensabilidade de alimentação na lista dos principais elementos modeladores dos desígnios das sociedades humanas. Mais recentemente, essa relação com o alimento vem atuando sobre o fadário do gênero humano, não mais pela carência deste ou pelo seu armazenamento precário, mas mediante o consumo excessivo de suas apresentações processadas e ultraprocessadas, conhecidas pela sua elevada densidade calórica e pela sua capacidade de gerar inflamação sistêmica. A forma como o alimento é adquirido ou produzido na natureza, como ele é processado, armazenado e distribuído, inclusive se equitativamente ou não, baliza situação dos indivíduos de uma sociedade dentro do processo saúde/doença.

Na pré-história o adoecimento ocorria principalmente via pestilência e fome devido ao acesso restrito à comida. Conseguir alimento, por meio da caça e da coleta, era energeticamente dispendioso e remetia em riscos de ferimentos e

de morte. Com isso, a seleção natural favoreceu os "genótipos econômicos". Aqueles indivíduos que conseguiam armazenar a maior quantidade de gordura com a menor ingesta calórica possível tinham maior probabilidade de sobreviver. A maior capacidade individual de armazenar gordura, sucedeu em uma vantagem evolutiva no ambiente hostil dos primeiros caçadores e coletores (FOGEL *et al*, 2004). A descoberta da agricultura e a domesticação de animais, há cerca de dez mil anos, reduziu gradativamente a precária oferta de alimentos. A humanidade poderia agora cultivar sua comida. Mas, ainda assim, o fornecimento de alimentos permaneceu escasso, errático e sujeito aos caprichos da natureza. Somente após os avanços tecnológicos do século XVIII, com a chamada "segunda revolução agrícola", a disponibilidade de alimentos pôde aumentar gradualmente. Esse impulso, combinado com uma maior preocupação com medidas de saúde pública, permitiu aos seres humanos aumentar a sua longevidade média e o seu tamanho corporal. Agora, maiores e mais saudáveis, eles puderam acelerar o crescimento econômico, resultando em redução da carga de trabalho e aumento do tempo de lazer. Séculos de propulsão tecnológica se passaram e hoje, após cerca de sete mil gerações, os seres humanos têm acesso fácil a uma escolha infindável de alimentos e iguarias de todo o mundo com um mínimo de energia gasta para obtê-los, simplesmente andando até uma geladeira ou dirigindo até um supermercado.

Para facilitar a compreensão, esse longo cenário pode ser retratado, sob uma ótica mais concentrada, exemplificando o ocorrido com as últimas três gerações dos índios Pima, um grupo étnico que vive no deserto do Arizona há milênios. De guerreiros atléticos que lutavam por comida, eles se transformaram, num período relativamente curto, em indivíduos sedentários, vivendo na reserva no Rio Gila, com fácil acesso a um arsenal de alimentos processados e hipercalóricos. Seus "genes econômicos", antes uma vantagem, tornaram-se um problema que justifica a maior incidência de OB e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) neste grupo mais do que em qualquer outro (OUP *et al*, 2001).

Seja nos índios Pima ou em qualquer outra etnia, sendo o organismo uma unidade biológica capaz de reservar energia, sempre que o consumo calórico superar o gasto haverá desvio do metabolismo energético para o seu viés anabólico. Portanto, indivíduos "metabolicamente econômicos", expostos a

ambientes obesogênicos, invariavelmente aumentarão, em escala progressiva, seu montante de gordura corporal.

Sob o ponto de vista etiopatogênico, a obesidade pode ser mais claramente compreendida considerando um modelo experimental, no qual os alimentos densamente calóricos e altamente palatáveis representam o agente ambiental que atua em um hospedeiro suscetível para produzir uma doença. (BRAY *et al*, 2006). O sedentarismo também se constitui como importante agente ambiental que contribui para o desenvolvimento da OB nesses indivíduos (MOSS *et al,* 2013).

A população mundial está exposta a alimentos saborosos, baratos e convenientes (BRAY *et al,* 2006). Alimentos assim, podem alterar a regulação hipotalâmica do apetite, acionando centros neurais relacionados ao prazer e ao fenômeno de recompensa (MACEDO *et al*, 2016).

São as mesmas áreas ativadas por substâncias químicas de abuso, como nicotina e cocaína (BRAY *et al*, 2016). Portanto, a ingestão sustentada de alimentos ricos em açúcar e gordura pode ser comparada à adição a drogas, gerando um comportamento alimentar compulsivo, no qual o autocontrole torna-se virtualmente inexequível. Além disso, acentuando ainda mais o fardo gerado pela obesidade, há uma correlação positiva entre o consumo desses alimentos e o número de componentes que compõem a Síndrome Metabólica (SM), uma complicação comum observada em indivíduos obesos, relacionada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e maior mortalidade (SAMPEY *et al*, 2011). Uma variedade de outros fatores ambientais também que podem influenciar o comportamento alimentar e direcionar os indivíduos rumo à OB, como por exemplo tempo reduzido de sono, disruptores endócrinos, efeitos epigenéticos, paternidade e maternidade tardia e certos medicamentos. Esses fatores atuam sinergicamente ampliando os efeitos nocivos da alimentação hipercalórica e da atividade física insuficiente (KEITH *et al*, 2006).

Fatores genéticos são um componente importante da resposta do hospedeiro aos agentes ambientais. Existem alguns genes que têm alta penetrância e levam inevitavelmente à obesidade extrema. Porém estas são condições raras e não explicam a pandemia de OB que assola a humanidade atualmente (WIEGAND *et al*, 2015). É evidente que em um mesmo ambiente

obesogênico algumas pessoas tornam-se obesas e outras não. Quase cem genes relacionados à OB e à regionalização de gordura foram identificados, mas com uma pequena contribuição individual. Apesar de existirem bons estudos finalizados e em andamento, este é ainda um campo de estudo da OB pouco compreendido (COMUZZIE *et al*, 2001).

A associação de OB e outras doenças é reconhecida desde tempos remotos. Hipócrates (460 a.C.-370 a.C.), médico da antiguidade frequentemente citado como "pai da medicina", atentou para esse fato há séculos dizendo que "a corpulência não é apenas uma enfermidade em si, mas o prenúncio de outras, e que a morte súbita é mais comum naqueles que são naturalmente gordos do que nos magros" (CHADWICK *et al*, 1950). A forte correlação entre OB, DM2 e Doença Cardiovascular (DCV) tem inúmeras citações na literatura científica. DCV continua sendo a principal causa de morte em mulheres e tanto obesidade quanto DM2 são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV. OB é o principal fator de risco para DM2. Mulheres com IMC de 30 kg/m² têm um risco vinte e oito vezes maior de desenvolver DM2 do que as mulheres com peso normal. Além disso, o risco de DM2 é noventa e três vezes maior se o IMC for maior ou igual a 35 kg/m². A presença de DM2 pode dobrar o risco de DCV (BARNES *et al*, 2011).

O envolvimento do sistema imunológico com a presença de inflamação sistêmica crônica de baixo grau (ISC), em grande parte dos pacientes obesos, se constitui no principal fator de ligação da adiposidade excessiva e o desenvolvimento de outras enfermidades de caráter metabólico e inflamatório, ou mesmo proliferativo (OUCHI *et al*, 2011).

Além do DM2 e DCV muitas condições clínicas tem sido ligadas à OB. São exemplos a Esteato-hepatite Não Alcoólica, condição que pode levar à cirrose e ao hepatocarcinoma (CHALASANI *et al*, 2018 ; AZEVEDO *et al*, 2009) e a Osteoartrite (KING et al, 2013), acometendo especialmente os joelhos e vários tipos de câncer, como de mama e endométrio (WOLIN et al, 2010). Essas comorbidades, de caráter inflamatório e proliferativo, ganham robustez quando o indivíduo obeso apresenta regionalização do acúmulo de gordura no compartimento intra-abdominal, desenvolvendo resistência à insulina e SM (MONTEIRO *et al*, 2010).

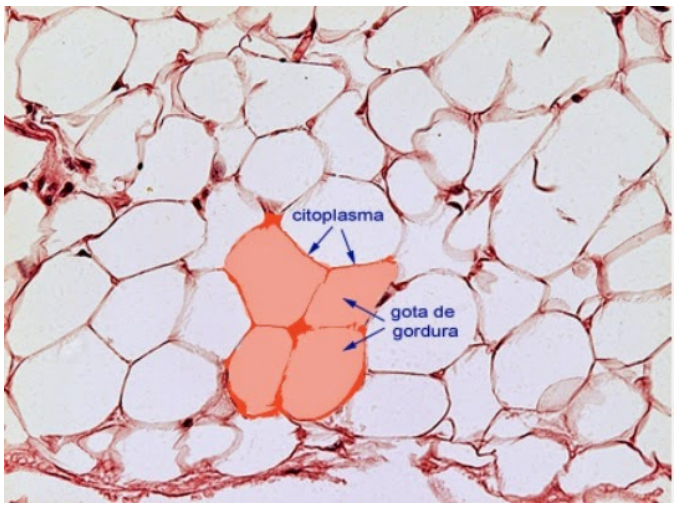
Não menos importante é a associação de Doença Periodontal (DP) com OB. São doenças de caráter inflamatório com alta prevalência na população mundial, configurando-se como problemas de saúde pública na maioria dos países. Existem fortes evidências associando essas duas enfermidades (D'AIUTO *et al*, 2008 ; FUZUI *et al*, 2012). O primeiro relato a esse respeito foi feito por Bissada e colaboradores em 1977, que demonstraram, por meio de análise histopatológica, que o periodonto de ratos Zucker obesos exibia maior reabsorção óssea alveolar quando comparados a ratos não obesos (PERLSTEIN *et al*, 1977). Outra evidência não menos importante, desta vez em humanos, vem de uma metanálise que incluiu cinquenta e sete populações originárias de estudos independentes, sugerindo aumento de um terço na prevalência de obesidade entre indivíduos com doença periodontal (6). A rede de mecanismos fisiopatológicos interdependentes ligando essas duas doenças ainda não está bem esclarecida, porém alguns aspectos já podem ser apontados.

Como dito, ambas as enfermidades são caracterizadas por um processo inflamatório crônico e de baixa intensidade. A inflamação pode se manifestar tanto local quanto sistemicamente, tendo sua origem, tanto no tecido adiposo quanto no periodontal, mediante a produção de citocinas proinflamatórias, as quais são mutuamente compartilhadas. Este parece ser o mecanismo central que media essa inter-relação.

A ideia do tecido adiposo se constituir em um locus de inflamação é algo relativamente recente. Por muitos anos foi pensado ser um órgão inerte, mas atualmente é considerado um órgão endócrino complexo e metabolicamente ativo, que secreta numerosos fatores imunomoduladores. Os adipócitos secretam bioativas chamadas adipocinas, as quais atuam como moléculas de sinalização para o fígado, músculo e endotélio (PERLSTEIN *et al*, 1977). Nos indivíduos adultos a forma histológica predominante é o tecido adiposo branco (TAB) (Fig. 3). Este, desempenha importantes funções fisiológicas, como por exemplo a manutenção da homeostase energética e metabólica. Um adulto saudável pode conter trinta e cinco bilhões de adipócitos, revelando a sua imensa capacidade de armazenar energia. O citoplasma de uma única célula é capaz de conter entre 0,4 a 0,6 μg de triglicerídeos (TG). Considerando que 1 (uma) grama de gordura

contém em média 9 Kcal, esse montante representa um estoque de mais de 100.000 Kcal (OUCHI *et al*, 2011).

Figura 3. O tecido adiposo branco unilocular



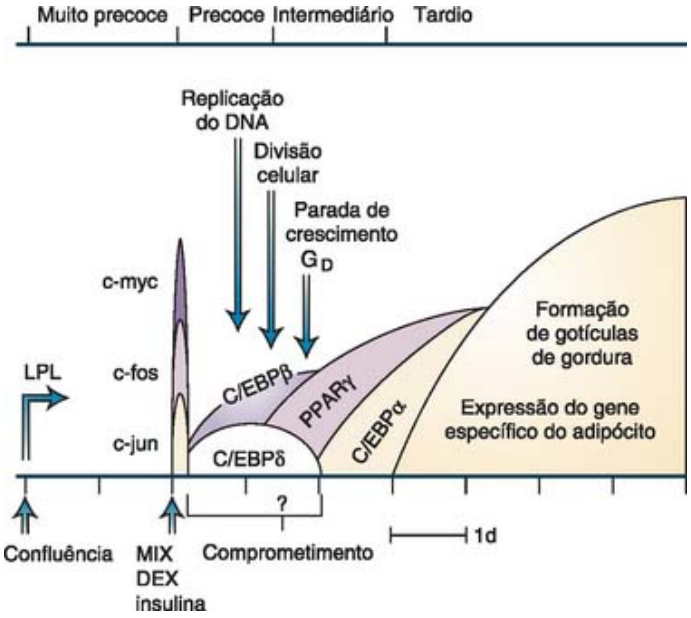
Fonte: Willinas *Textbook of Endocrinology*

No entanto, essa capacidade de armazenamento não é fixa. Como a relação consumo/gasto de energia é variável ao longo do tempo em um mesmo indivíduo, o TAB precisa ser dotado de enorme plasticidade, modificando-se de acordo com as variações da ingesta e da demanda calórica. Em um estado de acentuado consumo calórico, de forma que resulte em um balanço energético positivo, as células gordurosas têm a capacidade de aumentar o seu volume, acomodando maior quantidade de gordura no seu citoplasma (hipertrofia), e também de multiplicar o número de células de sua população (hiperplasia). Ambos processos são considerados adaptativos e destinados à materialização e acomodação do excesso de energia consumida HOTAMISLIGIL *et al*, 1995 ; HIRSCH *et al*, 1970). A propriedade hiperplásica é uma importante forma de expansão do tecido adiposo e ocorre graças à capacidade, inerente a esse tecido, de recrutar células tronco mesenquimais (CTM), residentes no próprio parênquima estroma-vascular, comprometendo-as com a diferenciação adipocítica e subsequente geração de novos adipócitos maduros. Tal fenômeno, denominado adipogênese, é regulado pelos adipócitos *in situ* que, à medida que se hipertrofiam, secretam fatores parácrinos (hormônios e citocinas) induzindo a

conversão das CTM em pré-adipócitos para posterior diferenciação em células adultas, providas de todo o aparato genético-proteico necessário ao desempenho de suas funções (TANG *et al*, 2012).

A adipogênese, particularmente a fase correspondente à diferenciação terminal, inclui uma série de processos transcricionais que culminam na ativação de proteínas de ligação CCAAT/*Enhancer-biding proteins* (C/EBP) e do *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPARγ), a pedra angular na regulação do processo (Fig. 4). O primeiro passo envolve a indução temporária de CEBPβ e CEBPδ, que acabam por impulsionar diretamente a expressão de C/EBPα e PPARγ (PELLEGRINELLI *et al*, 2016). Esses receptores nucleares atuam sinergicamente para ativar o programa de maturação de adipócitos. Quando ativados, C/EBPα e PPARγ, induzem e mantêm a expressão dos principais genes adipogênicos, resultando na síntese de fatores ou hormônios proteicos essenciais, tais como *Glucose Transporter-4* (GLUT4), A*dipocyte Fatty Acid-Binding Protein 2* (AP2), Adiponectina e Leptina, todos necessários para o desempenho da função adipocitária, traduzida por elevada capacidade plástica, expandindo-se ou se retraindo, de acordo com a direção do balanço energético e adequada sensibilidade à insulina (RACITI *et al*, 2017).

Figura. 4: Progressão da diferenciação do pré-adipócito com alterações subsequentes nas características celulares. São mostrados os estágios distintos de diferenciação (muito precoce, precoce, intermediário e tardio). C/EBP, CCAAT/proteína permissiva da ligação; DEX, dexametasona; LPL, lípase lipoproteica; MIX, metilisobutilxantina; PPAR, receptor do peroxissomo proliferado ativado.



Fonte: Ntambi JM, Kim Y-C. Adipocyte differentiation and gene

Nesse sentido a insulina é um hormônio fundamental para a fisiologia do adipócito, uma vez que atua promovendo a adipogêsese e a captação de glicose sanguínea (LEFTEROVA et al, 2008). A maior parte dos TG estocados no citoplasma da célula gordurosa são formados a partir da captação de ácidos graxos circulantes, contidos no núcleo hidrofóbico de apolipoproteínas, com função transportadora, especificamente das VLDL (Very Low Density Lipoproteins) e dos quilomícrons (QM). Essas partículas lipoproteicas são formadas, respectivamente, no fígado e no intestino, a última como resultado da absorção de gorduras pela célula epitelial intestinal. A enzima Lipoproteína Lipase (LPL), cuja atividade é regulada principalmente pela Insulina, tem atuação essencial neste cenário, tendo a responsabilidade de hidrolisar esses grupamentos moleculares. Localizada na superfície endotelial dos capilares, libera os ácidos graxos (AG) do núcleo das VLDL e dos QM, possibilitando a sua interiorização pelo adipócito. Uma vez no citoplasma os AG são reconvertidos em TG, tomando parte das gotículas lipídicas. Outra fonte de TG para a célula adiposa provém da captação de glicose pelos GLUT-4, localizados na membrana plasmática. Quando dentro da célula, parte das moléculas de glicose é convertida em glicose-6-fosfato e, posteriormente a uma cascata de reações enzimáticas, a energia liberada é utilizada para a síntese de TG. Esse processo, incluindo a produção celular dos GLUT-4, também é insulino-dependente (BARBARA *et al*, 2000).

Fundamentada a importância da insulina para a plasticidade do tecido adiposo, torna-se óbvio que, caso esse tecido não responda adequadamente às ações desse hormônio (resistência à insulina), a adipogênese estará direta e indiretamente comprometida ou, melhor dizendo, a sua capacidade de expansão estará limitada diante de um balanço energético positivo. Nessa conjuntura, se os TG não puderem ser apropriadamente acomodados no tecido gorduroso haverá deposição em outros tecidos, originalmente não adequados para o estoque de lípides (ectopia gordurosa), como por exemplo fígado, pâncreas, músculo esquelético, pericárdio e músculo cardíaco.

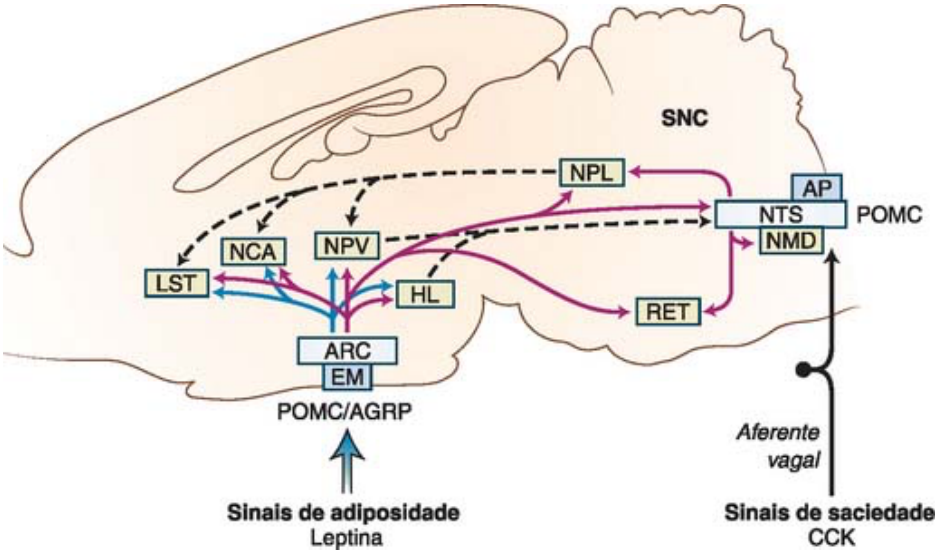
Além da insulina, a adiponectina é outro fator essencial à adequada função adipocitária. Consiste em uma proteína abundante no plasma, produzida exclusivamente pelo adipócito, que concentra propriedades anorexigênicas e

antiinflamatórias. Atua também preservando e aumentando a sensibilidade à insulina. Estruturalmente, é homóloga ao Fator de Necrose Tumoral-alfa TNF-α, mas, do ponto de vista funcional, inibem-se mutuamente. A expressão de adiponectina é suprimida pela Interleucina-6 (IL-6), uma importante citocina inflamatória. As seguintes características conferem à adiponectina a propriedade de atuar sobre a inflamação: controla negativamente a expressão de Proteína C Reativa (PCR); inibe a indução de monócitos, a expressão de moléculas de adesão endoteliais e a transformação de macrófagos em macrófagos ativos; reduz a expressão de TNF-α em macrófagos e a proliferação de células musculares lisas; diminui a expressão da molécula de adesão da célula vascular 1 (VCAM1) via factor nuclear kappa B (Nfκβ), entre outras (GHABEN *et al*, 2019). A concentração sérica da adiponectina é inversamente proporcional ao tecido adiposo visceral (WILLIAMS *et al*, 2017) e é provável que o processo inflamatório crônico, resultante da expansão da gordura intra-abdominal, iniba a secreção de adiponectina, agravando a inflamação e a resistência à insulina. A redução de peso com perda de gordura intra-abdominal restaura os níveis plasmáticos de adiponectina. A adiponectina também tende a proteger o adipócito contra as alterações metabólicas e plásticas resultantes da disfunção do receptor de insulina que pode ocorrer em virtude da excessiva expansão gordurosa (OUCHI *et al*, 2003).

Uma série de sistemas complexos, neurais e hormonais, mantêm a homeostase energética para que energia suficiente esteja disponível e o peso corporal permaneça estável. A regulação da ingesta calórica e da taxa metabólica basal pelo sistema nervoso central, e a interação deste com os diferentes tecidos corporais, especialmente com o tecido adiposo, é crucial para esse processo. Circuitos centrais no cérebro dependem de sinais periféricos que indicam níveis de saciedade e reservas de energia. Nesse sentido, tem destaque entre as adipocinas, a Leptina. Sua importância é reconhecida, não somente por ter sido a primeira adipocina a ser descoberta (teve seu gene clonado em 1994) (OUCHI *et al*, 2003), mas também pelo seus efeitos antiobesogênicos. Algumas de suas ações representam mecanismos fundamentais, dispostos pelo tecido gorduroso, para manter o equilíbrio energético. É na verdade um hormônio peptídico secretado na proporção em que o tecido adiposo se expande e, portanto, reflete a

quantidade de massa gorda corporal. Entre outras ações, tem a propriedade de atuar no sistema nervoso central reduzindo a ingesta calórica e aumentando o gasto energético basal (WAJCHENBERG *et al*, 2000). É particularmente relevante no núcleo arqueado (ARC), região hipotalâmica crítica na mediação das ações de sinais metabólicos, mas que também responde à Insulina e à Grelina (hormônio produzido pelas células gástricas com propriedades orexigênicas) (PARK *et al*, 2004). Em camundongos, lesões do ARC resultam em obesidade e hiperfagia (OLNEY et al, 1969). A proximidade desse núcleo com a eminência mediana, e o fato de não estar totalmente isolado da circulação sistêmica pela barreira hematoencefálica, significa que está estrategicamente posicionado para integrar um número de sinais periféricos que controlam a ingestão de alimentos (Figura 5). Essencialmente, existem duas populações neuronais no ARC implicadas na regulação da alimentação. Uma delas aumenta a ingestão de alimentos e co-expressa o neuropeptídeo Y (NPY) e a Proteína Relacionada ao *Agouti* (AgRP). A outra população co-expressa o Transcrito Regulado pela Cocaína e Anfetamina (CART) e a pró-opiomelanocortina (POMC), inibindo a ingestão de alimentos. As projeções neuronais dessas duas populações comunicam-se com outras áreas hipotalâmicas envolvidas na regulação do apetite, como Núcleo Paraventricular (PVN), Núcleo Dorsal Medial (DMN) e Área Hipotalâmica Lateral (LHA) (BOURET *et al*, 2004) (Figura 5). A clivagem da POMC produz peptídeos de melanocortinas (principalmente α-MSH) que exercem seus efeitos por meio da ligação a receptores específicos (MC3-R e MC4-R). A deleção direcionada do MC4-R em camundongos resulta em hiperfagia, gasto energético reduzido e obesidade. AgRP é o antagonista endógeno no MC3-R e MC4-R, sugerindo que os neurônios melanocortinérgicos podem exercer uma inibição “tônica” na alimentação e permitir maior gasto de energia, que é diminuída após o antagonismo do AgRP, resultando, em última análise, em estimulação da alimentação e uma menor taxa metabólica. A Leptina despolariza diretamente os neurônios POMC e hiperpolariza os neurônios AgRP/NPY (Fig. 5) (COWLEY *et al*, 2001), ações que explicam, ao menos parcialmente, seu efeito antiobesogênico.

Figura 5. Estruturas cerebrais envolvidas na homeostase energética. Modelo para os sinais adipostáticos de longo prazo e para os sinais agudos de saciedade pelos neurônios do núcleo arqueado e tronco cerebral, respectivamente. Em azul: neurônios responsivos à leptina; em amarelo: núcleos contendo neurônios MC4-R que podem servir para integrar os sinais adipostáticos; em rosa: alguns órgãos *circum ventriculares* envolvidos na homeostase energética; setas vermelhas: projeções POMC; setas azuis: projeções AgRP. *LST*, Leito do núcleo da estria terminal; *NCA*, núcleo central da amídala; *NPV*, núcleo paraventricular do hipotálamo; *HL*, área hipotalâmica lateral; *NPL*, núcleo parabraquial lateral; *AP*, área postrema; *NMD*, núcleo motor dorsal do vago.



Fonte: Adaptado de Fan W, et al. Cholecystokinin-mediated supression of feeding involves the brainstem melanocortin system. Nat Neurosci 2004;7:355-336.

Esses mecanismos se constituem nos principais modelos fisiológicos conhecidos, utilizados pelo organismo para a manutenção da homeostase energética e da composição tecidual corporal. Além disso, são fundamentais para evitar o estresse metabólico e o consequente adoecimento sistêmico, representado por enfermidades de cunho inflamatório como Obesidade, *Diabetes mellitus* tipo 2 e doença cardiovascular.

No entanto, se a ingesta hipercalórica se perpetua, o tecido adiposo se expande excessivamente, e assume uma versão patológica, resultando em ganho descontrolado de peso e obesidade (CONE *et al*, 2005). Um adulto obeso pode quadruplicar o seu número de adipócitos (125 bilhões), cada um deles contendo duas vezes mais lipídios (0,8-1,2 µg de triglicerídeos) (OUCHI et al, 2011). Essas células inevitavelmente atingem um limite ao qual a pressão anabólica não pode mais ser atendida, devido às limitações de expansão da célula e do tecido. Nessa condição, o TAB, inclusive no compartimento subcutâneo, pode tornar-se

plasticamente limitado, não conseguindo se expandir além de um determinado ponto, resultando em desvio de TG para fora do tecido gorduroso e seu consequente depósito em várias vísceras (WILLIAMS et al, 2017).

A hipertrofia do adipócito é o principal mecanismo de resposta plástica ao balanço energético positivo no adulto e o seu tamanho se correlaciona positivamente com complicações metabólicas, como resistência à insulina (RI) e Diabetes mellitus tipo2 (DM2) (SPALDING *et al*, 2008). Na verdade, as células adiposas se constituem numa população heterogênea quanto ao quesito volume, configurando uma distribuição bimodal baseada no tamanho celular. Medidas microscópicas revelaram um pico de pequemos adipócitos, com cerca de 25μm de diâmetro, e um pico de grandes adipócitos com ∼50μm (MACLAUGHLIN *et al*, 2014). Adipócitos grandes, excessivamente hipertrofiados, são disfuncionais e mostram uma desregulação da secreção de adipocitocinas, tais como (TNF-α), IL-6, Interleucina-8 (IL-8) e *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) (HENNINGER *et al*, 2014). Aumento no tamanho dos adipócitos é acompanhado por recrutamento de macrófagos e por uma taxa elevada de apoptose (JERNAS *et al*, 2006). Isso ocorre porque adipócitos maiores exibem uma secreção alterada de quimioatraentes que promovem a infiltração desses e de outros tipos celulares. Macrófagos são residentes habituais do parênquima do TAB, onde normalmente manifestam o fenótipo *M2*, com propriedades antiinflamatórias. Esse fenótipo, em associação com células T reguladoras, são capazes de manter a secreção de uma cascata de mediadores antiinflamatórios que contribuem para a manutenção da sensibilidade à insulina nos adipócitos e inibem a desregulação e a inflamação do tecido adiposo (LUMENG et al, 2007). No entanto, quando o TAB se expande a partir de um determinado limite, especialmente se avolumando no compartimento visceral, um cenário imunometabolicamente hostil se configura. Isso ocorre porque o tecido adiposo aí localizado demonstra um comportamento funcionalmente distinto daquele observado no tecido subcutâneo. Além de apresentar uma plasticidade hiperplásica mais limitada, há um predomínio ainda maior da hipertrofia. Esse quadro é então caracterizado por um influxo massivo de monócitos ao redor dos adipócitos necróticos, onde se diferenciam em macrófagos pró-inflamatórios *M1*. Os macrófagos que assumem esse fenótipo secretam uma variedade de citocinas inflamatórias, além do montante já

secretado pela própria célula gordurosa hipertrofiada, contribuindo para intensificar ainda mais a inflamação local e sistêmica e a RI. Ademais, ocorre liberação de quimiocinas, substâncias químicas capazes de recrutar a próxima onda de monócitos circulantes. Além dos macrófagos, muitas outras células imunológicas (células dendríticas, mastócitos, neutrófilos, células B e células T) também residem no tecido adiposo visceral, desempenhando um papel adicionalmente importante no desenvolvimento de inflamação e RI (LUMENG *et al*, 2007).

A inflamação, por meio das citocinas, torna-se sistêmica, afetando a homeostase de órgãos e tecidos distantes (CINTI *et al*, 2005). Desta forma, a associação entre OB e DP pode ser compreendida sob a luz dessas considerações, pautadas na imunomediação e na resistência à insulina (HAASE *et al*, 2014 ; DESPRÉS *et al*, 2008). Citocinas inflamatórias produzidas no ambiente gorduroso podem atingir e agravar o processo inflamatório preexistente no periodonto. Essas citocinas são capazes de estimular os osteoclastos a se diferenciarem por meio da expressão do ativador do receptor do fator nuclear kappa-B ligante (RANKL), aumentando a reabsorção óssea. Além disso, o TNF-$\propto$ atua recrutando células polimorfonucleares de neutrófilos (PMN) e intensificando a resposta imune do hospedeiro. Tais fenômenos contribuem para a cronicidade e a progressividade da DP (DESPRÉS *et al*, 2008).

Por outro lado, a DP também representa um foco inflamatório. Consiste em um grupo de condições que afetam os tecidos de suporte dentário: a gengiva, o ligamento periodontal, o cemento e o osso alveolar. Representa o resultado de infecção persistente e inflamação em resposta a patógenos locais (MARCHETTI *et al*, 2012).

Compreendidas sob esse prisma, DP e OB compartilham um processo inflamatório sistêmico, persistente e de baixo grau (BULLON et al, 2009 ; CDCP, 2019). Indivíduos obesos, assim como aqueles acometidos por DP, apresentam níveis circulantes aumentados de marcadores inflamatórios. É portanto, razoável pensar que haja uma via dupla caracterizando essa inter-relação, na qual não somente o processo inflamatório gerado no tecido adiposo agrava a DP, mas também as citocinas produzidas no periodonto inflamado alcançam o tecido

adiposo e participam, em algum grau, das alterações morfofuncionais aí instaladas, agravando a RI e as demais complicações metabólicas (BENJAMIN *et al*, 2010).

Embora a Obesidade, como sabemos, represente um risco aumentado para DM2, DCV e outras comorbidades, existe um grupo de pacientes obesos, mais comumente representado por mulheres, que não pode ser incluído neste contexto. Diferentemente da maioria dos obesos, nos quais ocorre predomínio de gordura no compartimento intra-abdominal, esses indivíduos respondem ao ganho de peso por meio da expansão do tecido adiposo subcutâneo (TASC), em especial na região gluteofemoral (OBF). O TASC é provido de uma maior capacidade plástica ou adaptativa, conseguindo acomodar maior quantidade de gordura que o tecido adiposo visceral (TAV). São indivíduos que, a despeito do IMC elevado, não desenvolvem DCV ou complicações metabólicas com a mesma frequência daqueles com Obesidade Visceral (OBV) (MARCENES *et al*, 2013 ; IDF, 2006), sendo denominados por muitos autores como "obesos metabolicamente saudáveis" (OMBS). Também não apresentam ISC significativa e, portanto, não podem ser enquadrados nas características descritas para os pacientes com predomínio da expansão da gordurosa intra-abdominal (visceral) (JUNG *et al*, 2017).

A maioria dos estudos que analisaram a associação entre OB e DP, não considerou a regionalização de gordura na avaliação dos indivíduos obesos (36). Esse aspecto tem grande importância, pois indivíduos com OBF, como descrito anteriormente, tem um comportamento imuno-metabólico distinto daqueles com OBV.

O presente estudo tem especial relevância por considerar essa regionalização desse tecido, analisando pacientes obesas com distribuição de gordura subcutânea e intra-abdominal, com a finalidade de descartar a influência da gordura subcutânea sobre a evolução da DP. O estudo teve como hipótese que indivíduos com OBF, por não desenvolverem ISC significativa, não demonstrariam associação com DP.

2. OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar, nas mulheres obesas, se a maior predominância de gordura no compartimento intra-abdominal (gordura visceral) se associa mais robustamente com DP, quando comparada ao predomínio de gordura no compartimento glúteo-femoral (gordura subcutânea).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

a. Analisar a condição periodontal nesses três grupos de mulheres, relacionado-a aos seguintes parâmetros:

- Índice de Massa Corporal (kg/m²);
- Circunferência da cintura (cm);
- Relação entre a circunferência da cintura (cm) e circunferência do quadril (cm);
- Percentual de gordura corporal total e gordura visceral determinadas pela Impedância Bioelétrica.

b. Verificar se a severidade da doença da DP é maior nos indivíduos com OBV em relação à OBF.

3. MATERIAIS E MÉTODOS:

Uma análise transversal foi realizada comparando trinta e nove mulheres com idade entre vinte e quarenta anos. Vinte e cinco eram obesas [Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 e <40 kg / m²] e catorze tinham peso normal (IMC ≥ 18,5 e <25 kg / m²), as quais serviram como grupo controle (CON). Todas eram usuárias do Sistema Único de Saúde (SUS) do município de Santo Antônio do Aracanguá-SP, cidade situada na região noroeste do estado de São Paulo, com uma população estimada equivalente a 8.356 pessoas (IBGE, 2017). Todas

eram regularmente atendidas pela equipe médica e odontológica municipal, como parte da Estratégia Saúde da Família. Entre as obesas, quinze apresentavam OBV, de acordo com o valor resultante obtido pela razão entre a circunferência da cintura (C) e a circunferência do quadril (Q) (cm) (C/Q > 0,85), e dez portadoras de obesidade gluteofemoral (OBF) (C/Q ≤ 0,85). Foram obedecidos os seguintes critérios de exclusão: diabetes mellitus (DM), tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas, climatério ou pós-menopausa, cirurgia plástica na região do quadril, abdome ou tórax, uso de contraceptivos orais e doenças inflamatórias crônicas. Amostra de sangue para avaliação laboratorial foi coletada na primeira semana do ciclo menstrual. Todas as participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido concordando em participar da pesquisa. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista - FOA / UNESP (CAAE: 72005317.5.0000.5420), de acordo com os critérios da Resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa com seres humanos. A avaliação antropométrica foi realizada com as participantes vestindo roupas leves e descalças. A obesidade foi definida pelo IMC igual ou superior a 30 kg/m² (RHEE *et al*, 2018). O peso foi medido em balança eletrônica (Filizola® - São Paulo, Brasil) e a estatura medida por um estadiômetro portátil. A distribuição da gordura corporal foi caracterizada pela relação C/Q, medida por uma fita métrica. A medida da C foi feita com a fita posicionada confortavelmente na linha média, localizada entre a última costela palpável e o ápice da crista ilíaca, em posição ortostática, com a leitura sendo registrada no final da expiração. A medida do quadril foi realizada no lado da pessoa, que estava em pé com os braços ao lado do corpo e dos pés juntos, colocando a fita em torno das nádegas em um plano horizontal, no nível em que os glúteos atingem sua amplitude máxima. As medidas foram tomadas após jejum noturno de pelo menos oito horas, a fim de minimizar a influência do conteúdo gástrico na medida da C. Cada calibração foi repetida duas vezes; quando a diferença entre eles era menor que 1 cm, a média foi calculada. Se a diferença excedesse 1cm, as medidas foram repetidas (LAMSTER *et al*, 2017). Uma amostra de sangue foi coletada, após um período de jejum de 8 e 12 horas, e a concentração de glicose foi determinada usando técnica automatizada. A insulinemia foi medida por radioimunoensaio - RIA (insulina Coat-a-Count, Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA EUA).

O HOMA-IR (Avaliação do Modelo Homeostático) foi calculado pela seguinte fórmula: [Glicose em jejum (mmol / L) x Insulina em jejum (μU / mL)] / [22,5], com valor normal menor que 2,71, e serviu para quantificar a resistência a insulina (FLEGAL *et al*, 2013). O status do periodonto foi avaliado pelo Índice Periodontal Comunitário (ICP) (WHO, 2015). Um único examinador conduziu as avaliações. A boca foi dividida em sextantes e foram avaliados seis locais de cada um dos seguintes dentes: 17, 16, 11, 26, 27, 47, 46, 31, 36, 37. O código mais alto foi registrado de acordo com os seguintes critérios: 0 (saudável), 1 (sangramento gengival após sondagem), 2 (presença de cálculo sub ou supragengival), 3 (bolsa periodontal com 4-5 mm) e 4 (bolsa periodontal com pelo menos 6 mm). As participantes do estudo foram classificadas em: periodonto saudável (ICP = 0), gengivite (ICP = 1 ou 2) ou periodontite (ICP = 3 ou 4). Complementarmente, todas as participantes foram submetidas a uma análise direta da impedância bioelétrica (Z), com oito eletrodos (tetrapolar) e duas frequências diferentes (20kHz, 100kHz, InBody®120) para obter um parâmetro representativo da quantidade de gordura intra-abdominal (Porcentagem de Gordura Visceral - GV%) e Percentual de Gordura Corporal Total (GT%) (GELONEZE *et al*, 2000 ; MS, 2000). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk. O ICP, a condição periodontal dos sextantes, o índice HOMA-IR, a idade e o IMC foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas. As razões GT%, GV%, relação GV% / GT%, relação C/Q e C foram analisadas pela análise de variância, seguida do teste de Tukey para comparações múltiplas. O teste de correlação de Spearman foi utilizado para analisar a correlação entre o escore ICP e os seguintes parâmetros: IMC, GT%, GV%, relação GV%/GT%, HOMA-IR e relação C/Q. O nível de significância foi de 5%.

4. RESULTADOS

Nenhuma diferença foi observada quanto à idade e à relação GV% / GT% entre os grupos. O IMC, GT%, GV% e C foram significativamente maiores ($p < 0,05$) nos grupos OBF e OBV em relação ao grupo controle (Tabela 3). O grupo OBV apresentou um valor C significativamente maior em relação ao grupo OBF (p

<0,05). A relação C/Q foi significativamente menor (p <0,05) nos grupos CON e OBF quando comparado ao grupo OBV. Não houve diferença entre IMC, GT% e GV% entre os grupos OBF e OBV (Tabela 3).

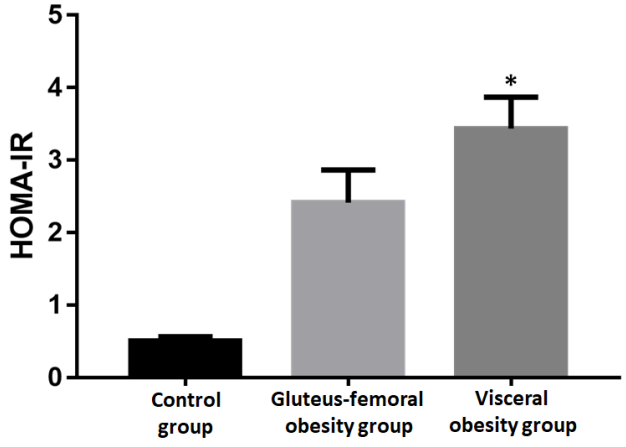
Tabela 3. Idade, IMC, GT%, GV%, relação GV% / GT%, relação C/Q e C.

Variáveis	Controle	OBF	OBV
Idade (anos)	26.43 ± 2.66	26.10 ± 2.13	28.18 ± 2.41
IMC (Kg/m²)	22.04 ± 0.47	33.95 ± 1.33 *	34.56 ± 1.24 *
GT%	33.44 ± 1.53	47.57 ± 1.29 *	44.81 ± 1.40 *
GV%	16.66 ± 0.74	22.24 ± 0.58 *	22.03 ± 0.58 *
GV% / GT%	0.49 ± 0.01	0.46 ± 0.01	0.49 ± 0.01
C/Q	0.73 ± 0.03	0.79 ± 0.01	0.95 ± 0.01 *#
C (cm)	68.64 ± 2.20	93.00 ± 3.40 *	110.10 ± 2.68*#

Valores são apresentados como média ± erro padrão da média. n = número de pacientes. *p <0.05 comparado ao grupo controle; #p <0.05 comparado ao grupo OBF

O grupo OBV apresentou um índice HOMA-IR significativamente maior (p = 0,0002) que o grupo controle. Nenhuma diferença foi observada no índice HOMA-IR do grupo OBF em relação aos outros grupos (Figura 6).

Figura 6. Avaliação do índice HOMA-IR. Valores apresentados como média ± erro padrão da média. * p <0.05 comparado ao grupo controle.



Fonte: do autor.

Os pacientes do grupo OBV tiveram um número significativamente menor (p = 0,0174) de sextantes saudáveis em comparação ao grupo controle. Um número significativamente maior (p = 0,0162) de sextantes com sangramento gengival no grupo OBV também foi observado em relação ao grupo controle. O grupo OBF não mostrou diferença nessas variáveis em relação aos outros grupos. Não houve diferença no número de sextantes com presença de cálculo dentário ou bolsa periodontal entre os grupos (Tabela 4).

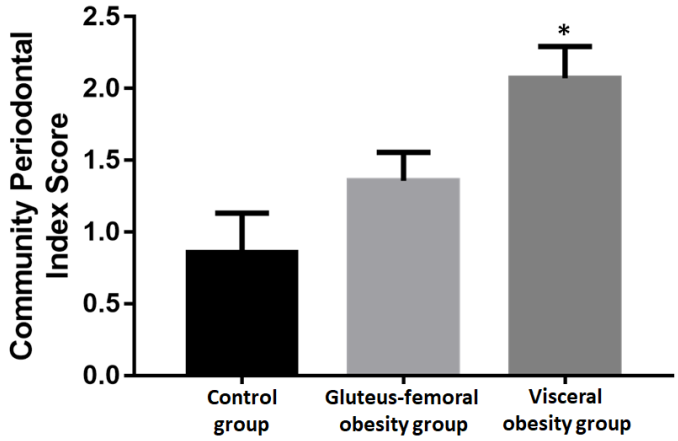
Tabela 4. Número médio de sextantes por paciente de acordo com o estado periodontal avaliado pelo Índice Periodontal Comunitário.

Condição Periodontal	CON (n = 14)	OBF (n = 10)	OBV (n = 15)
Gengiva saudável	5.00 ± 0.36	4.07 ± 0.46	3.43 ± 0.39 *
Sangramento à sondagem	0.57 ± 0.29	0.79 ± 0.28	1.57 ± 0.29 *
Cálculo Dental	0.43 ± 0.20	1.14 ± 0.33	0.79 ± 0.24
Bolsa Periodontal (4-5mm)	0.07 ± 0.07	0.07 ± 0.07	0.43 ± 0.20

Valores são apresentados como média ± erro padrão da média. n = número de pacientes. *p<0.05 comparado ao grupo controle.

A média do IPC foi significativamente maior (p = 0,0045) no grupo OBV do que no grupo controle. Não houve diferença no grupo OBF quando comparado aos outros grupos (Figura 7).

Figura 7. Avaliação da condição periodontal pelo IPC do grupo controle (n = 14), grupo OBF (n = 10) e grupo OBV (n = 15). Valores são apresentados como média ± erro padrão da média. n = número de pacientes. * p <0.05 comparado ao CON.



Fonte: do autor

Houve correlação positiva significativa entre o escore do IPC e GV% (p = 0,0300), HOMA-IR (p = 0,0173), C/Q (p = 0,0004) e C (p = 0,0082) (Tabela 5).

Tabela 5. Análise da correlação entre o IPC e IMC, GT%, GV%, relação GV%/GT%, HOMA-IR, relação C/Q and C.

Variáveis	Teste de correlação de Spearman (r)	p-value
IMC	0.26	0.15
% GT	0.22	0.23
% GV	0.39	0.03*
% GV / %GT	0.28	0.13
HOMA-IR	0.43	0.02*
C/Q	0.59	0.0004*
C	0.54	0.01*

*p<0,05

5. DISCUSSÃO

O estudo demonstrou que as mulheres com obesidade visceral, apresentaram maior IPC em relação às mulheres com peso normal (CON). Por outro lado, nessa mesma análise, as mulheres com obesidade subcutânea não apresentaram diferença quando comparadas ao grupo controle. Esses mesmos resultados também foram observados com relação ao HOMA-IR.

Apesar de não ter sido possível verificar diferença entre os dois grupos de mulheres obesas (OBV e OBF), os dados acima merecem destaque, uma vez que aponta diferenças, na dependência do modelo de regionalização do tecido adiposo, sobre a saúde periodontal e a sensibilidade à insulina, ou seja, fortalece o conceito de que a gordura intra-abdominal, mas não a subcutânea, pode agravar tanto a DP como a RI. Sabemos que a gordura visceral tem sua expansão acompanhada por um aumento de citocinas proinflamatórias, responsáveis pela instauração de um amplo cenário imuno-metabólico que pode, afora outros efeitos, exacerbar a DP. Já indivíduos obesos com regionalização da gordura preferencialmente no compartimento subcutâneo (OBF) não demonstram aumento desses agentes proinflamatórios. Na verdade, esses indivíduos costumam apresentar características metabólicas fenotipicamente opostas àquelas demonstradas pelos indivíduos OBV. Em parte, isso ocorre por apresentam concentrações plasmáticas elevadas de Adiponectina, uma adipocina com importante propriedade antiinflamatória (AHI *et al*, 2015). Considerando que a associação entre OB e DP tem como base a inflamação crônica, essas diferenças, pertinentes à distribuição da gordura corporal, podem justificar, ao menos parcialmente, os resultados obtidos no presente estudo.

As diferenças individuais quanto às medidas de higiene oral, bem como o acesso diferenciado aos serviços odontológicos, poderiam se fundar como motivos de vieses de seleção no estudo, diminuindo a validade dos resultados alcançados. Porém, as pacientes foram selecionadas a partir de uma população homogênea, com adequada acessibilidade aos serviços de saúde, que inclui busca ativa de problemas odontológicos na comunidade pela equipe de saúde da família e disponibilidade de cuidados odontológicos, particularmente voltados para a prevenção de doenças bucais. Além do mais, foi aplicado um questionário qualitativo de avaliação de higiene oral a todas as participantes por um único entrevistador, o que reduziu a chance de ocorrer heterogeneidade na seleção das participantes.

De forma global, as mulheres obesas (OBF e OBV) tiveram as medidas antropométricas (IMC; C; C/Q) e parâmetros de bioimpedância (%GT e %GV) significativamente diferentes daqueles apresentados pelo CON, confirmando a excessiva adiposidade corporal dessas mulheres em relação às mulheres magras.

Não houve diferença entre os grupos quanto à relação %GV / %GT, parâmetro que representa a proporção de gordura visceral em relação à quantidade de gordura corporal total. Em uma primeira análise, seria esperado que indivíduos OBV apresentassem esse parâmetro aumentado quando comparados aos indivíduos com peso normal, ou mesmo àqueles indivíduos OBF. No entanto, o real valor da impedância bioelétrica para determinar a quantidade de tecido adiposo visceral (TAV) permanece controverso e ainda não foi bem estabelecido entre diferentes populações e grupos étnicos. Browning e colaboradores descobriram que as estimativas da análise de impedância

bioelétrica estavam mais correlacionadas com a gordura abdominal total do que com a gordura abdominal visceral (BROWNING *et al*, 2010), o que reduz a sua especificidade como método diagnóstico para OBV. Existem vários métodos para quantificar o TAV porém, ainda há controvérsia com relação a qual teria mais acurácia em uma análise comparativa. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são métodos de referência para medir o TAV, porém ambos são onerosos e expõem o paciente aos efeitos da radiação. A DEXA (Dual Energy X-Ray Absortiometry) é um método com boa acurácia, mas não está facilmente disponível e, além disso, estudos são necessários para estabelecer sua na estimativa de mudanças longitudinais do TAV (FANG H *et al*, 2018). A aferição da circunferência da cintura e a bioimpedânciometria são métodos indiretos para a quantificação do TAV, porém são baratos e de fácil execução sendo, por isso muito, muito utilizados para fins clínicos e científicos. Apesar de alguns estudos terem sugerido que a bioimpedância poderia melhor analisar a quantidade de gordura visceral em comparação à C (EICKEMBERG *et al*, 2011 ; BROWNING *et al*, 2010), outro estudo encontrou o oposto (PARK *et al*, 2016).

De qualquer forma, C é considerada um bom parâmetro para a avaliação da obesidade visceral por estabelecer boa correlação com a RM, sendo recomendada, consensualmente, por várias organizações para o rastreamento de risco de doença metabólica e cardiovascular (BERKER *et al*, 2010 ; HAMER *et al*, 2017). Com base nos dados disponíveis na literatura, pode-se inferir que estudos populacionais de grande porte e multi-étnicos sejam necessários para demonstrar se a análise abdominal por meio da impedância bioelétrica é consistentemente superior à C para estimar o TAV entre as populações.

As mulheres com OBV apresentaram maior valor de HOMA-IR em comparação às mulheres magras (grupo controle), confirmando a presença de resistência à insulina (RI) nas mulheres com obesidade visceral. Embora nenhuma diferença estatisticamente significativa tenha sido observada entre os dois grupos de mulheres obesas (OBV *e* OBF), o valor de HOMA-IR do grupo OBF não diferiu daquele encontrado no grupo CON, sugerindo que esse grupo é, de certa forma, mais insulino-sensível em relação ao grupo OBV. Este grupo, além de concentrar mais gordura visceral, apresenta RI em maior magnitude.

O HOMA-IR tem sido utilizado como importante método laboratorial para identificar e quantificar a RI em diversos estudos, devido à sua correlação positiva e altamente significativa com o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (GOMEZ-AMBROSI *et al*, 2018), método considerado padrão-ouro para a avaliação qualitativa e quantitativa de RI (IDF, 2006). RI pode ser compreendida como um estado patológico complexo de resposta celular inapropriada ao hormônio insulina em células dependentes, representadas principalmente pelos adipócitos (SAMUEL *et al*, 2016). O tecido adiposo visceral não somente contribui para o desenvolvimento e manutenção da RI como também sofre suas consequências. Em primeira mão, num microambiente insulino-resistente, concorre para a RI não somente liberando excessivamente TNF-α, como já mencionado, mas também outras adipocinas inflamatórias, como o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), angiotensinogênio e hormônios esteróides ativos, como o estrogênio e o cortisol. Todas essas substâncias atuam sobre os mecanismos que regem a interação da insulina com seu receptor, enfraquecendo as vias sinalizatórias intracelulares e comprometendo a resposta dos diferentes tecidos às ações da insulina (KAHN *et al*, 2000). Além disso, o estresse oxidativo

e a RI estão intimamente relacionados. O aumento e liberação de radicais livres, juntamente com a redução de antioxidantes em adipócitos viscerais hipertrofiados também têm sido relatado em muitos estudos que ressaltaram a presença de biomarcadores de dano oxidativo, como malonaldeído, proteínas carbonilas, hidroperóxidos, produtos de oxidação de proteínas, 3-nitrotirosina, produtos finais de glicação avançada, metabólitos de carboidratos e 8−hidroxi−2−deoxiguanosina (FURUKAWA *et al*, 2017).

Por outro lado, o tecido adiposo submete-se às consequências do microambiente RI principalmente por ter sua capacidade de estoque de gorduras reduzida. Isso ocorre basicamente por dois mecanismos. O primeiro refere-se à menor atividade da LPL, enzima regulada pela insulina, cuja atividade já foi discutida nesse texto. O segundo diz respeito à menor geração de Transpostador de Glicose-4 (GLUT-4) no meio intracelular, devido ao enfraquecimento da resposta do adipócito à insulina. Essa proteína tem a função de transportar a glicose extracelular para o citoplasma, a fim de ser utilizada como energia para as funções celulares ou ser hidroxilada e armazenada como TG. Tanto a limitação da função da LPL, como a redução da captação de glicose pelos adipócitos, restringem a capacidade adaptativa do tecido adiposo, sua principal função biológica, às variações da ingesta calórica, favorecendo a ocorrência de hiperlipemia e de depósito ectópico de gordura, fenômeno causador da lipotoxicidade sistêmica (KUSMINSKI et al, 2009).

A RI, acompanhada pelos seus diversos desdobramentos metabólicos, é a pedra angular para o estabelecimento da SM. Uma associação de DP e SM tem sido sugerida e dados demonstram que as chances de periodontite

aumentam com o número de componentes clínicos e laboratoriais da SM presentes em um indivíduo.

Essas observações trazem mais clareza aos resultados obtidos no presente estudo, o qual demonstrou que mulheres OBV, além de apresentarem pior condição periodontal, avaliada pelo IPC, também apresentaram valor de HOMA-IR mais elevado. Esse achado confirma uma menor sensibilidade à insulina nessas mulheres, sugerindo que o mecanismo de exacerbação da DP está ligado à condição imunometabólica que acompanha a RI nessas pacientes. O fato de não ter sido encontrada diferença significativa entre o HOMA-IR das mulheres OBF e o CON, infere que o predomínio da gordura subcutânea não esteve associado à RI ou aos seus efeitos deletérios nessas mulheres, independentemente do IMC.

Quanto à avaliação bucal, desta vez baseada na análise em separado de seus componentes clínicos, observamos que as pacientes com OBV apresentaram menor número de sextantes com gengiva saudável e maior número de sextantes com sangramento na sonda do que as mulheres magras. Este achado sugere a existência de uma influência negativa do grau de adiposidade sobre a saúde periodontal. Da mesma forma, nenhuma diferença foi encontrada nos resultados dessas mesmas avaliações entre os dois subgrupos de mulheres obesas. No entanto, as pacientes com OBF não apresentaram diferenças no número de sextantes com gengiva saudável ou com sítios de sangramento gengival em relação ao grupo controle e, ademais, houve uma tendência das mulheres com OBF apresentarem uma melhor condição periodontal, avaliada pelo IPC, em comparação com mulheres OBV, reforçando, mais uma vez, a hipótese

de que o acúmulo de gordura visceral pode estar mais negativamente associado à DP do que o acúmulo de gordura subcutânea.

Vivekananda e colaboradores (2019) realizaram um estudo avaliando 60 indivíduos com obesidade visceral (relação C/Q > 0,90) submetidos a um programa de redução de peso e foram capazes de observar uma diminuição nos níveis séricos de TNF-α, associada a um aumento nos níveis de adiponectina, com melhora concomitante nos parâmetros clínicos de DP.

A produção excessiva de citocinas inflamatórias pelos adipócitos viscerais e por células imunes infiltradas no tecido gorduroso pode acentuar a periodontite (WOLF *et al*, 1998 ; D'AJUTO *et al*, 2008 ; FUKUI *et al*, 2012). Por outro lado, sabemos que a gordura subcutânea não constitui uma fonte produtora de citocinas pró-inflamatórias. De fato, um de seus produtos secretórios, como anteriormente descrita, é a adiponectina, hormônio com efeitos metabólicos benéficos (WILLIAMS *et al*, 2017). O desenho do presente estudo não permite estabelecer uma relação causal entre as duas doenças, especialmente com relação à hipótese de que possa ocorrer um agravamento da obesidade e da RI pela DP. No entanto, em uma provável "via reversa", como o periodonto inflamado também se afirma como fonte de citocinas para a circulação sistêmica, a DP poderia, pelo menos teoricamente, agravar a OB e acentuar as alterações típicas da Síndrome Metabólica (GELONEZE et al, 2002). O TNF-α parece desempenhar um papel central neste contexto. Além de reduzir a resposta celular à insulina, limitando diretamente os efeitos metabólicos desse hormônio, essa citocina interfere na adipogênese, diminuindo a expressão do fator de transcrição PPARγ e da proteína C/EBPα, elementos essenciais para o recrutamento de células mesenquimais e o seu consequente comprometimento com a linhagem

adipocitária, gerando adipócitos maduros, capazes de armazenar lipídios e interagir de forma fisiológica com o sistema imunológico. A limitação da capacidade de armazenamento do tecido adiposo favorece a deposição ectópica de gordura, principalmente no fígado, coração e pâncreas, acentuando as alterações metabólicas na Obesidade Visceral (BYRNE *et al*, 2014 ; DEFRONZO *et al*, 1979 ; KOO *et al*, 2018).

Ainda considerando a "via reversa", a alteração da regulação central do apetite, por meio da inflamação hipotalâmica, tem sido associada à ISC. A ativação elevada de importantes mediadores inflamatórios, como a JNK e a IkB quinase (IKK) ocorre rapidamente após o consumo de uma dieta rica em gordura, mesmo antes do ganho de peso significativo. Essa ativação das vias inflamatórias hipotalâmicas resulta no desacoplamento da ingestão calórica e no gasto de energia, promovendo excessos e mais ganho de peso. Além disso, esses processos inflamatórios contribuem para a resistência à insulina associada à obesidade e a deterioração do metabolismo da glicose por meio de funções alteradas do neurocircuito (JAIS *et al*, 2017).

Estudos de intervenções prospectivas são necessários para melhor esclarecer os aspectos fisiopatológicos envolvidos na ligação entre as duas doenças, especialmente no que diz respeito à possível influência da DP sobre a OB e a RI.

Quando todos os pacientes foram analisados em conjunto, o IPC correlacionou-se positivamente com a porcentagem de gordura visceral, HOMA-IR, relação C/Q e circunferência da cintura, reforçando a associação da DP com parâmetros antropométricos e laboratoriais indicativos de acúmulo de gordura visceral.

Não houve correlação significativa da DP com o IMC. De fato, esse parâmetro, apesar de correlacionar-se positivamente com a taxa de mortalidade, não é capaz de refletir a regionalização de gordura, e muito menos o efeito desta sobre a homeostase metabólica. Avalia apenas o peso corporal total, de forma inespecífica, em relação à altura. Diferentemente do IMC, a medida da circunferência da cintura pode melhor espelhar a regionalização da adiposidade e, indiretamente, os efeitos deletérios da gordura visceral sobre o metabolismo das gordura e dos carboidratos (LAMSTER *et al*, 2017). É considerada um marcador clínico de acúmulo de gordura visceral.

Poucos estudos longitudinais examinaram a inter-relação entre obesidade visceral e DP. Nenhum deles distinguiu, na análise comparativa, indivíduos obesos quanto à regionalização de gordura, no que diz respeito à prevalência e severidade da DP. Três estudos observacionais prospectivos encontraram uma associação temporal entre a obesidade e o desenvolvimento subsequente de DP. Um desses estudos considerou a distribuição da gordura corporal, e não o IMC como exposição, demonstrando que o aumento de 1% na relação C/Q foi associado a um aumento de 3% no risco de desenvolver perda do ligamento periodontal, perda óssea alveolar e progressão da profundidade da bolsa à sondagem durante todo o experimento (XU et al, 1999). Dois estudos de intervenção descobriram que a resposta ao tratamento periodontal não invasivo foi melhor entre os magros do que entre os obesos, enquanto outros três estudos não encontraram diferenças significativas (GORMAN *et al*, 2012 ; VIVEKANANDA *et al*, 2019). No entanto, tais estudos são heterogêneos, uma vez que diferentes definições e parâmetros foram utilizados pelos autores, bem como avaliações periodontais distintas.

As questões discutidas no presente estudo são de extrema relevância clínica, uma vez que lidam com duas doenças de alta prevalência e de forte impacto socioeconômico. Os profissionais de saúde devem estar atentos a essa associação e abordá-los concomitantemente, reforçando a necessidade do trabalho multiprofissional na avaliação e tratamento desses indivíduos.

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, o presente estudo reforça dados prévios da literatura associando Obesidade com DP, sugerindo que tal associação pode não ocorrer em todos os obesos, mas principalmente naqueles com acúmulo de gordura intra-abdominal.

7. REFERÊNCIAS

AHL S *et al.* Adiponectin Levels Differentiate Metabolically Healthy vs Unhealthy Among Obese and Nonobese White Individuals. **J Clin Endocrinol Metab.** 2015; 100(11):4172-80.

ALLISON DB *et al*. Annual deaths attributable to obesity in the United States. **JAMA**. 1999; 282:1530-1538.

AZEVEDO A *et al.* The metabolic syndrome in Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome, R. Soares and C. Costa, Eds., pp. 1–19, Springer Science, Nerw York, NY, USA, 2009.

KAHN *et al*. Obesity and insulin resistance. **J Clin Invest.** 2000; 106(4):473-481.

BARNES S *et al.* The Epidemic of Obesity and Diabetes. **Tex Heart Inst J.** 2011; 38(2): 142–144.

BENJAMIN W *et al*. Association Between Chronic Periodontal Disease and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Periodontol.** 2010; 12:1708–24.

BELLER AS. Fat and Thin: A Natural History of Obesity. New York, NY, Farrar, Strauss & Giroux, 1977.

BERCKER D *et al*. Compatibility of different methods for the measurement of visceral fat in different body mass index strata. **Diagn Interv Radiol** 2010; 16:99–105.

BOURET SG *et al*. Formation of projection pa- thways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding beha- vior in mice. **J Neurosci.** 2004; 24(11):2797-805.

BRAY GA *et al.* Obesity: the disease. **J Med Chem** 2006; 49: 4001–4007.

BRAY GA *et al.* Improving long-term weight loss maintenance: can we do it? **Obesity** 2015; 23:2–3.

BRAY GA. Is sugar addictive? **Diabetes** 2016; 65:1797–1799.

BROWNING LM *et a*l. Mugridge O, Chatfield MD, et al. Validity of a new abdominal bioelectrical impedance device to measure abdominal and visceral fat: comparison with MRI. **Obesity** 2010; 18:2385 – 2391.

BULLON P *et al*. Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? **J Dent Res** 2009; 88: 503–518.

BYRNE CD *et al.* Targher G. Ectopic fat, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol.** 2014; 34(6):1155-61.

CHADWICK J et al. Medical Works of Hippocrates. **Blackwell Scientific**, Boston, MA (1950), p. 154.

CHALASANI N et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: **Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology** 2018; 67(1):328-357.

COMUZZIE AG *et al.* Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. **J Mol Med** 2001;79:57-70.

COWLEY MA *et al.* Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. **Nature.** 2001; 411:480-484.

CONE RD *et al.* Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nat Neurosci.** 2005; 8:571-578.

CINTI S *et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. **J. Lipid. Res.** 2005; 46:2347–2355.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDCP). Available from: Available from http://www.cdc.gov/oral- health/periodontal_disease/.

D'AJUTO *et al.* Association of the metabolic syndrome with severe periodontitis in a large U.S. population-based survey. **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 93: 3989–3994.

DESPRÉS JP et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2008; 28:1039-49.

DEFRONZO R *et al.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **Am J Physiol** 1979; 237:E214 E223.

EICKEMBERG M *et al.* Bioimpedância elétrica e sua aplicação em avaliação nutricional. **Rev Nutr Campinas** 2011; 24(6):883-893.

FLEGAL KM et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. **JAMA** 2013; 309(1):71-82.

FOGEL RW *et al.* The Escape from Hunger and Premature Death, 1700-2100. Cambridge, UK, Cambridge University Press, 2004.

FURUKAWA S *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Invest** 2017; 114(12):1752–1761.

FUKUI N *et al.* Periodontal status and metabolic syndrome in middle-aged Japanese. **J Periodontol** 2012; 83: 1363–1371.

GELONEZE B *et al.* Laboratory and diagnostic evaluation of insulin resistance. **Atheros** 2002; 13(2):42-49.

GELONEZE B *et al.* Standardization of insulin tolerance test in Brazilian population. **Diabetes Res Clin Pract.** 2000; 50(Suppl1):S102.

GHABEN AL et al. Adipogenesis and metabolic health. **Nat. Rev. Mol. Cell Biol.** 2019; 20:242–258.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE collaborative network (GBD). Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015).

GOMEZ-AMBROSI J *et al.* Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. **Clin Nutr** 2018; 37:580–589.

GORMAN A *et al.* Overweight and obesity predict time to periodontal disease progression in men. **J Clin Periodontol** 2012; 39:107-114.

HAASE J *et al.* Local proliferation of macrophages in adipose tissue during obesity-induced inflammation. **Diabetologia** 2014; 57:562–571

HAMER M *et al.* Normal-Weight central obesity and risk for mortality. **Ann. Intern. Med** 2017; 166:917–918.

HENNINGER AM *et al.* Adipocyte hypertrophy, inflammation and fibrosis characterize subcutaneous adipose tissue of healthy, non-obese subjects predisposed to type 2 diabetes. PLoS ONE 2014, 9, e105262.

HIRSCH J *et al.* Cellularity of obese and non-obese human adipose tissue. Fed Proc. 1970; 29:1516-1521. **Williams TRATADO DE Endocrinologia,** | Kronenberg, Henry M., Melmed, Shlomo, Polonsky, Kenneth S., Larsen, P. Reed,https://www.evolution.com.br/epubreader/9788535246131.

HOTAMISLIGIL S *et al.* Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance **J Clin Invest.** 1995; 95(5):2409-2415.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - 2017 (IBGE). https://www.ibge.gov.br.

IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. **Internacional Diabetes Federation** 2006.

JAIS A *et al.* Hypothalamic inflammation in obesity and metabolic disease. **J Clin Invest.** 2017; 127(1):24-32.

JERNAS *et al.* Separation of human adipocytes by size: Hypertrophic fat cells display distinct gene expression. **FASEB J.** 2006; 20:1540–1542.

JUNG CH *et al*. Metabolically healthy obesity: a friend or foe? **Korean J Intern Med.** 2017; 32(4): 611–621.

KAHN B. *et al.* Obesity and insulin resistance. **J Clin Invest** 2000; 106(4):473–481.

KEITH SW *et al.* Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. **Int J Obes** 2006; 30:1585–1594.

KING LK *et al.* Obesity & osteoarthritis. **Indian J Med Res.** 2013; 138(2):185–193.

KOO HS *et al.* Prevalence and Risk Factors for Periodontitis Among Patients with Metabolic Syndrome. **Metab Syndr Relat Disord.** 2018; 16(7):375-38.

KUSMINSKI CM *et al.* Diabetes and apoptosis: lipotoxicity. **Apoptosis.** 2009;14(12): 1484-95.

LAKKIS D *et al.* Response to periodontal therapy in patients who had weight loss after bariatric surgery and obese counterparts: a pilot study. **J Periodontol** 2012; 83:684-689.

LAMSTER IB *et al*. Periodontal disease and the metabolic syndrome. **Int Dent J.** 2017; 67(2):67-77.

LEFTEROVA MI *et al.* New developments in adipogenesis. **Trends Endocrinol Metab** 2009; 20(3):107–114.

LEFTEROVA MI *et al.* PPARγ and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome- wide scale. **Genes Dev** 2008; 22:2941–2952.

LUMENG CN *et al.* Obesity induces a phenotypic switching adipose tissue macrophage polarization. **J. Clin. Investig.** 2007; 117:175–184.

MACEDO IC *et al.* The influence of palatable diets in reward system activation: a mini review. **Adv Pharmacol Sci** 2016; 2016:1-8.

MANOLOPOULOS KN *et al.* Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. **Int J Obes** 2010; 34(6):949-59.

MARCENES W *et al.* Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis. **J Dent Res** 2013 92:592–597.

MARCHETTI E *et al.* Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. **Nutr Metab** (Lond) 2012; 9:88.

McLAUGHLIN T *et al.* Subcutaneous adipose cell size and distribution: Relationship to insulin resistance and body fat. **Obesity** 2014; 22:673–680.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Projeto SB2000 - Condições de Saúde Bucal da População Brasileira no ano 2000. A Doença Periodontal pg. 34-38.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS). Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e nos Distrito federal em 2017. VIGITEL BRASIL; Brasília-DF 2017.

MONTEIRO R *et al.* Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. **Mediators Inflamm.** 2010; 2010:289645.

MOSS M *et al*. Salt, Sugar Fat: How the Food Giants Hooked Us. Random House: New York, 2013; p. 132.

OLNEY JW *et al.* Brain lesions, obesity, and other disturbances in mice tre- ated with monosodium glutamate. **Science** 1969; 164(880):719-21.

OUCHI N *et al.* Obesity, adiponectin and vascular inflamatory disease. **Curr Opin Lipidol** 2003; 14:561-6.

OUCHI N *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nat Rev Immunol** 2011; 11:85–97.

OXFORD ENGLISH dictionary, CD version 2.01, New York, NY, Oxford University Press, 2001.

PARK KG *et al.* Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area. **J Diabetes Complicat** 2016; 30:343 – 349.

PARK KG *et al.* Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. **Diabetes Res Clin Pract** 2004; 63:135-42.

PELLEGRINELLI V *et al.* Adipose tissue plasticity: How fat depots respond differently to pathophysiological cues. **Diabetologia** 2016; 59:1075–1088.

PERLSTEIN MI *et al.* Influence of obesity and hypertension on the severity of periodontitis in rats. **Oral Surg Med Oral Pathol** 1977; 43:707-19.

RACITI GA *et al*. Specific CpG hyper-methylation leads to Ankrd26 gene down-regulation in white adipose tissue of a mouse model of diet-induced obesity. **Sci. Rep.** 2017; 7:43526.

RHEE EJ *et al.* Being Metabolically Healthy, the Most Responsible Factor for Vascular Health. **Diabetes Metab J.** 2018; 42(1):19-25.

RODRIGUES MN *et al*. Estimativa da gordura corporal medinate equipamentos de bioimpedância, dobras cutâneas e pesagem hidrostática. **Rev Bras Med Esporte** 2001; 7(4):125-131.

SAMPEY BP *et al.* Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. **Obesity;** 2011; 19(6):1109–1117.

SAMUEL VT *et al.* The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. **J Clin Invest** 2016; 126(1):12–22.

SPALDING KL *et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans. **Nature** 2008; 453:783–787.

SUVAN J *et al.* Body mass index as a predictive factor of periodontal therapy outcomes. **J Dent Res** 2014; 93:49-54.

TANG Q *et al.* Adipogenesis: From stem cell to adipocyte. **Annu. Rev. Biochem.** 2012; 81:715–736.

VIVEKANANDA L *et al.* Effect of Weight Reduction on the Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-α Levels and the Clinical Parameters of Obese Patients with and without Periodontal Disease. **J Int Soc Prev Community Dent.** 2019; 9(2): 166-171.

WAJCHENBERG BL *et al.* Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr Rev** 2000;21(6):697-738.(11).

WIEGAND S et al. Monogenic and syndromic symptoms of morbid obesity. Rare but important. **Internis**t (Berl). 2015; 56(2):111-2,114-20.

WILLIAMS Tratado de Endocrinologia, Cap. 34 : Controle Neuroendócrino dos depósitos de energia. Reed, https://www.evolution.com.br/epubreader/ 9788535246131.

WILLIAMS Tratado de Endocrinologia, Cap. 36: Distúrbios do Metabolismo de Lipídeos. Reed, https://www.evolution.com.br/epubreader/9788535246131.

WOLF AM *et al.* Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. **Obesity Res.** 1998; 6:97-106.

WOLIN KY *et al.* Obesity and cancer. **Oncologist** 2010;15(6):556-65.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (**WHO**) Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series no. 854. **WHO**: Geneva, 1995.

WORLD OBESITY FEDERATION (**WOF**): Position Statement Obesity Reviews 2017; 18:715–723.

XU H *et al.* Transmembrane tumor necrosis factor (TNF)-α inhibits adipocyte differentiation by selectively activating TNF receptor 1. **J Biol Chem** 1999; 274(37): 26287–26295.