

Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício



ARTIGO DE REVISÃO

Obesity and Inflammatory Adipokines: Practical Implications for Exercise Prescription

Wagner Luiz do Prado¹
Mara Cristina Lofrano²
Lila Missae Oyama³
Ana Raimunda Dâmaso³

1. Escola Superior de Educação Física ESEF/UPE – Recife/Pernambuco.
2. Universidade Federal de São Paulo Unifesp/EPM – São Paulo/São Paulo.
3. Universidade Federal de São Paulo – Departamento de Biociências – Santos/São Paulo.

Endereço para correspondência:

Wagner Luiz do Prado
Universidade de Pernambuco -
Escola Superior de Educação Física
ESEF/UPE
Rua Arnóbio Marques, 310, Santo
Amaro
50100-130 – Recife, PE
E-mail: wagner.prado@upe.br e
wlp_personal@yahoo.com.br

Submetido em: 23/09/2008
Versão final recebida em: 12/04/2009
Aceito em: 24/04/2009

RESUMO

A obesidade é uma doença complexa de etiologia multifacetada, com sua própria fisiopatologia, comorbidades e capacidades desabilitantes. Aceitar a obesidade como uma doença é fundamental para o seu tratamento. Atualmente, o tecido adiposo é um dos principais focos das pesquisas em obesidade, devido a uma revolução no entendimento da função biológica desse tecido desde a última década. Já está muito claro que o tecido adiposo branco secreta múltiplos peptídeos bioativos, denominados adipocinas (proteínas sintetizadas e secretadas pelo tecido adiposo). Dessa forma, o objetivo deste trabalho de revisão foi investigar a relação entre obesidade e adipocinas inflamatórias, buscando discutir o papel do exercício físico no tratamento dessa patologia. Os resultados demonstram que uma das mais importantes descobertas das pesquisas recentes em obesidade é o conceito de que ela é caracterizada por uma inflamação crônica. Dentre todas as adipocinas, sem dúvida, a IL-6, o TNF- α , a leptina (pró-inflamatórias) e a adiponectina (anti-inflamatória) vêm recebendo atenção especial da literatura especializada. O aumento da concentração dessas adipocinas promove grande impacto em diversas funções corporais que estão fortemente correlacionadas com doenças cardiovasculares. Uma vez que a obesidade é considerada uma doença inflamatória e o exercício físico modula de forma direta tais processos, é essencial que tenhamos como um dos objetivos principais de nossos programas de exercícios físicos a melhora da resposta inflamatória de obesos.

Palavras-chave: tecido adiposo, sistema imunológico, metabolismo lipídico, inflamação.

ABSTRACT

Obesity is a complex disease with a multifaceted etiology with its own physiopathology, co-morbidities and disabling capacities. It is crucial that obesity is acknowledged as a disease in order to treat it. Nowadays, the adipose tissue is the main focus of obesity research due to the improvement in the last decade on biological function of this tissue. It is now clear that white adipose tissue release a large amount of bioactive peptides called adipokines (which are proteins synthesized and released by adipose tissue). Thus, the aim of this review was to investigate the relationship between obesity and inflammatory adipokines, trying to discuss the role of physical exercise in the treatment of this pathology. The results have shown that one of the most important recent discoveries is the concept that obesity is characterized by a chronic inflammation state. Among all adipokines, IL-6, TNF- α , leptin (pro-inflammatory) and adiponectin (anti-inflammatory), have received special attention from the specialized literature. High concentration of these adipokines promotes impact in several body functions, which is strongly linked with cardiovascular diseases. Since obesity is considered an inflammatory disease, and exercise directly modulates this process, it is essential that one of the main aims of exercise therapies is the improvement of the inflammatory response of obese individuals.

Keywords: adipose tissue; immunological system; lipid metabolism; inflammation.

INTRODUÇÃO

O *Stedman's Medical Dictionary* (2000)⁽¹⁾ define doença como: 1. Interrupção, cessação, ou desordem na função corporal, sistêmica ou orgânica; 2. Uma entidade mórbida caracterizada usualmente por pelo menos dois dos três critérios: agentes etiológicos reconhecidos; grupo de sinais e sintomas identificados; ou consistentes alterações anatômicas; 3. Literalmente, doença é o oposto de saúde, onde algo está errado na função corporal.

A obesidade claramente se encaixa na definição acima, sendo reconhecida oficialmente como doença desde 1985⁽²⁾. Marti e Martinez (2001)⁽³⁾ definem obesidade como uma condição patológica acompanhada por acúmulo excessivo de gordura quando comparada com valores previstos para dada estatura, gênero e idade. Conway & René (2004)⁽⁴⁾ categoricamente afirmam que a obesidade é uma doença

complexa de etiologia multifacetada, com sua própria fisiopatologia, comorbidades e capacidades desabilitantes. Aceitar a obesidade como uma doença é fundamental para o seu tratamento.

O tecido adiposo atualmente é um dos principais focos das pesquisas em obesidade, a partir de uma revolução no entendimento da função biológica desse tecido desde a última década⁽⁵⁾. As diferentes respostas aos diversos tratamentos da obesidade podem estar relacionadas com as características celulares do tecido adiposo⁽⁶⁾.

O tecido adiposo está localizado em diversos sítios anatômicos (depósitos múltiplos), que coletivamente foram chamados por Cinti (1999)⁽⁷⁾ como órgão adiposo. É composto por dois compartimentos principais: subcutâneo (anterior e posterior) e por diversos depósitos viscerais, porém, existem ainda depósitos adiposos especializados como linfonodos, adipócitos mamários e células-mãe da medula óssea⁽⁸⁾.

É importante considerar que existe uma grande especialização fisiológica e heterogeneidade de células adiposas dependendo da localização do tecido. O órgão adiposo é composto por dois citotipos funcionalmente distintos – o tecido adiposo marrom (TAM) e o tecido adiposo branco (TAB).

Em decorrência de estudos recentes (últimos 12 anos), com a descoberta da propriedade do TAB de secretar substâncias com importantes efeitos biológicos, grande importância foi atribuída ao seu papel endócrino. Desde então, um novo conceito sobre a função biológica desse tecido vem amadurecendo, consolidando a ideia de ele não ser apenas um mero estocador de energia, um protetor mecânico e/ou um regulador da temperatura corporal, mas sim um órgão dinâmico envolvido em uma variada gama de processos metabólicos e fisiológicos que serão abordados a seguir.

Tecido adiposo como órgão secretor

Nos últimos anos, o tecido adiposo tem sido identificado como um órgão secretor, pois produz e libera vários fatores peptídicos e não-peptídicos. Novas pesquisas vêm sendo desenvolvidas com o intuito de investigar os principais mecanismos moleculares e hormonais e a inter-relação destes com o sistema nervoso central, visando compreender a regulação entre o consumo e o gasto energético⁽⁹⁾.

Quantitativamente, as mais importantes secreções do tecido adiposo são os ácidos graxos, que são liberados durante períodos de balanço energético negativo (particularmente o jejum). Em adição, várias outras moléculas lipídicas são secretadas pelas células de gordura; entre elas podemos incluir as prostaglandinas (derivadas de gorduras poli-insaturadas) sintetizadas pelo próprio TAB, bem como o colesterol e o retinol, que não são sintetizados no adipócito, porém são estocados e liberados por esse tecido⁽⁵⁾.

Indubitavelmente, o desenvolvimento de sofisticadas técnicas moleculares tem contribuído para a identificação dos produtos secretados pelo TAB⁽¹⁰⁾. Atualmente já está muito claro que o TAB secreta múltiplos peptídeos bioativos, que não influenciam apenas a função adipocitária (função autócrina e parácrina), mas também afetam várias vias metabólicas por meio da circulação sanguínea. Cada adipócito produz uma pequena quantidade de substâncias. Porém, como o tecido adiposo pode ser considerado o maior órgão do corpo, o *pool* desses fatores produz um grande impacto nas funções corporais⁽¹⁰⁻¹²⁾.

As adipocinas

Tais substâncias anteriormente citadas eram conhecidas como citocinas. As citocinas são definidas como proteínas solúveis sintetizadas por células imunes ou não, que mediam a comunicação intracelular por transmitirem informações às células-alvo, via interações com receptores específicos. Muitas citocinas possuem atividades fisiológicas muito além daquelas originalmente descobertas⁽¹³⁾.

Como o número de sinalizadores proteicos secretados pelo tecido adiposo aumentou rapidamente, se fez necessário o surgimento de um termo coletivo para identificá-los. O termo inicialmente empregado foi o proposto por Funahashi *et al.*, em 1999, que nomeava tais substâncias como adipocitocinas, termo este ainda amplamente usado. Embora essa nomenclatura tenha seu mérito, ela foi considerada potencialmente confusa, uma vez que existe uma suposição de que as proteínas secretadas pelo adipócito são citocinas, ou citocinas-like.

Atualmente, o termo mais aceito é adipocina e não se refere apenas a proteínas que pertencem ao mesmo grupo funcional, mas conforme recomendado por Trayhurn e Wood (2004)⁽¹⁴⁾: Adipocina é um termo universal adotado para descrever a proteína que é secretada (e sintetizada) pelo tecido adiposo, sendo esta proteína uma citocina ou não.

As adipocinas são altamente diversificadas em termos de estrutura proteica e função fisiológica. Elas incluem citocinas clássicas, fatores de

crescimento e proteínas sistêmicas complementares; incluem-se também proteínas envolvidas na regulação da pressão arterial, homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico e angiogênese.

Vale ressaltar que atualmente mais de 50 diferentes moléculas já foram catalogadas. A primeira proteína identificada foi a lipase lipoproteica, seguida pela adipisina (meados da década de 1980). Entretanto, o grande avanço do entendimento do tecido adiposo como órgão secretor se deu em 1994 com a descoberta da leptina⁽¹⁵⁾. Uma das mais importantes descobertas das pesquisas recentes em obesidade é o conceito de que ela é caracterizada por uma inflamação crônica, paralelamente às demais complicações⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Dessa forma, o objetivo deste trabalho de revisão foi investigar a relação entre obesidade e adipocinas inflamatórias, buscando discutir o papel do exercício físico no tratamento dessa patologia.

Obesidade e inflamação

A origem desse conceito apoia-se no fato de que o nível circulante de muitas citocinas e proteínas de fase aguda associadas à inflamação apresenta-se elevado em pacientes obesos. Os adipócitos secretam várias citocinas e proteínas de fase aguda que, direta ou indiretamente, elevam a produção e circulação de fatores relacionados com a inflamação^(5,20).

Existem evidências demonstrando que o estado inflamatório pode ser devido à resistência à ação da insulina e outras desordens associadas à obesidade, como hiperlipidemia e síndrome metabólica⁽¹⁶⁾. Acredita-se que a inflamação seja uma consequência da obesidade; porém, Das (2001)⁽¹⁷⁾ sugeriu que a obesidade é de fato o resultado de uma doença inflamatória.

Nesse sentido, a questão central a ser respondida é qual a origem dos marcadores inflamatórios na obesidade. Existem três possibilidades: a primeira é aquela que reflete a produção e liberação a partir de órgãos que não o adiposo, principalmente o fígado (e células imunes). A segunda explicação é que o TAB secreta fatores que estimulam a produção de marcadores inflamatórios pelo fígado e outros órgãos⁽¹⁶⁾. A terceira possibilidade é que os próprios adipócitos são uma fonte imediata de alguns, ou muitos, desses marcadores inflamatórios. Assim, o aumento do nível circulante desses marcadores inflamatórios reflete uma produção aumentada da massa adiposa branca. Existe também, como era de se esperar, a possibilidade de haver uma combinação dessas três situações⁽¹⁴⁾.

As citocinas são hormônios proteicos tipicamente conhecidos como mediadores e reguladores de respostas imunes e inflamatórias^(22,23) (figura 1). Outros efeitos, como sensores do balanço energético, têm sido atribuídos às citocinas⁽²⁴⁾. Dentre todas as adipocinas relacionadas com processos inflamatórios, sem dúvida, a IL-6, o TNF- α , a leptina e a adiponectina vêm recebendo atenção especial da literatura especializada e terão suas ações pormenorizadas em seções subsequentes.

Corroborando a importância das adipocinas na mediação das respostas imunes de indivíduos obesos, alguns estudos mostraram que

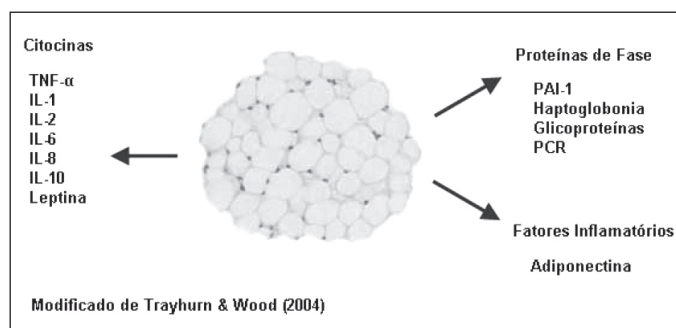


Figura 1. Marcadores inflamatórios e proteínas de fase aguda secretadas pelo tecido adiposo

TNF- α – fator de necrose tumoral- α ; IL – interleucina; PAI-1 – fator de inibição do plasminogênio; PCR – proteína C reativa

baixas concentrações da adipocina anti-inflamatória (adiponectina) estão associadas à ocorrência de diversos tipos de câncer e altas concentrações à inibição do crescimento de tumores⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Adiponectina e leptina são as adipocinas mais abundantes sintetizadas pelo tecido adiposo⁽²⁸⁾, embora existam outras como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), *CC-chemokine ligand 2* (CCL2)⁽²⁹⁾, *visceral adipose-tissue-derived serine protease inhibitor* (vaspin)⁽³⁰⁾ e proteína ligante de retionol 4 (RBP4)⁽³¹⁾.

Leptina

Em 1994 foi clonado o gene da leptina, pelo grupo do Dr. Friedman, da Universidade Columbia de Nova York. Isso desencadeou uma verdadeira revolução na compreensão da biologia da obesidade. A leptina caracteriza-se como um hormônio polipeptídico de 167 aminoácidos, codificado pelo gene *ob*, que é expresso principalmente nos adipócitos, tanto de seres humanos quanto de roedores, e atua como um fator de sinalização entre o tecido adiposo e o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar, o gasto energético e, conseqüentemente, a massa corporal^(15,32). Entretanto, a leptina desenvolve várias outras funções fisiológicas mediadas por pelo menos seis diferentes isoformas de receptores na hematopoiese, atividade gastrointestinal, transporte da placenta, entre outros^(33,34).

Verificou-se que, aparentemente, a leptina possui efeitos específicos na função dos linfócitos-T, através da regulação da proliferação de células envolvidas na resposta imune, tanto inata quanto na adquirida⁽³⁾. Dessa forma, a leptina aumenta a produção de linfocinas pró-inflamatórias⁽³⁵⁾.

A administração de leptina reverteu a imunossupressão durante a fase aguda de privação de alimentos em ratos durante o jejum⁽³⁵⁾. Nesse sentido, tem sido postulado que a desnutrição pode aumentar a taxa de infecção e que a leptina pode promover a recuperação da imunocompetência⁽³⁶⁾. Assim, a leptina é um forte fator mediador do estado nutricional sobre a função imune.

Outro fator importante é o efeito potencial específico da leptina sobre a resposta dos linfócitos-T, regulando a proliferação da *Naive* e memória das células T⁽³⁵⁾. Especificamente, a leptina estimula ou suprime a produção das citocinas, Th1 e Th2, respectivamente⁽³⁷⁾. Esses achados suportam a teoria de a leptina ser o elo entre o estado nutricional e a função celular imune. Nesse sentido, a leptina pode representar um importante alvo da interação imunológica em diversas condições fisiopatológicas.

Matarese *et al.* (2001)⁽³⁷⁾ encontraram que ratos resistentes à encefalomielite autoimune passaram a ser suscetíveis à doença após administração de leptina. O mesmo estudo ainda aponta que a administração de leptina exacerba a vulnerabilidade a doenças, pois aumenta radicalmente a síntese da citocina Th1, a qual produz moléculas que ativam macrófagos que estimulam o crescimento das células T.

Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

O TNF- α é uma citocina com diversas funções imunológicas. Foi inicialmente identificado como um polipeptídico produzido por macrófagos durante infecções, doenças, cânceres, situações estas que contribuem para o desenvolvimento de caquexia. É também caracterizado por sua capacidade de induzir a necrose em células tumorais, de onde advém o nome fator de necrose tumoral⁽³⁸⁾.

A primeira descrição do TNF- α é atualmente conhecida como apenas um dos polipeptídicos da superfamília de 10 ligantes com receptores transmembrânicos glicoproteicos⁽³⁹⁾. Isso é expresso na forma de uma proteína transmembrânica (26Kd) que, quando clivada a 17Kd solúvel, produz a forma biologicamente ativa de TNF- α ⁽¹¹⁾.

O TNF- α apresenta grande diversidade de atividades biológicas, as quais incluem: respostas imunológicas, reações inflamatórias, neovascularização. O TNF- α *per se* é uma citocina pró-inflamatória que pode inibir a proliferação de células tumorais⁽⁴⁰⁾ e promover apoptose celular⁽⁴¹⁾.

Em seres humanos o TNF- α é sintetizado e secretado pelas células do estroma vascular e frações da matriz, incluindo os macrófagos, apesar de ter seu mRNA expresso no tecido adiposo; uma aparente disparidade entre a presença do mRNA e a secreção da proteína é evidente para várias citocinas⁽⁴²⁾. Entretanto, sob condições fisiológicas, o tecido adiposo produz uma quantidade relativamente grande de TNF- α , fato este que o inclui como uma adipocina. Apenas uma parte do TNF- α derivado do tecido adiposo se origina do próprio adipócito; uma considerável parte pode ser secretada por macrófagos infiltrados no tecido, fato este particularmente importante na obesidade⁽²⁸⁾.

Recentemente, Yudkin *et al.* (2005)⁽²¹⁾ sugeriram a hipótese de que a produção de TNF- α pela gordura ao redor da origem arteriolar inibe o estímulo da insulina para a síntese de óxido nítrico, resultando em incontestável vasoconstrição – mecanismo este chamado de “sinalização vasócrina”.

O TNF- α é um potente regulador interno do tecido adiposo, atuando de forma autócrina e parácrina. Influencia vários processos intracelulares, incluindo a apoptose. Parece existir uma hierarquia das citocinas dentro do TAB e o TNF- α desenvolve um papel fundamental relacionado com a produção de várias citocinas e adipocinas⁽⁴⁴⁾. Por exemplo, é o regulador-chave da síntese de IL-6, proteínas de fase aguda e haptoglobina^(45,46).

A quantidade de TNF- α secretada pelo tecido adiposo tem sido alvo de grande debate. O TNF- α produzido pelo tecido adiposo não é secretado na circulação sistêmica (atuação autoparácrina); entretanto, relações entre TNF- α circulante (incluindo os receptores solúveis) e índices de obesidade têm sido reportadas⁽²⁰⁾.

Nesse mesmo sentido, outro fato a ser considerado é que o mRNA de TNF- α no tecido adiposo está positivamente correlacionado com o IMC, porcentagem de gordura corporal e hiperinsulinemia. A redução de massa corporal diminui a concentração circulante dessa adipocina⁽⁴⁷⁾.

Adiponectina

A adiponectina, também conhecida como proteína complementar relacionada com o adipócito (Acrp 30) é o mais abundante fator produzido exclusivamente pelo tecido adiposo de humanos, macacos e ratos, e está envolvida na resposta inflamatória e regulação do balanço energético, desenvolvendo um papel anorexígeno e anti-inflamatório. Essa adipocina também aumenta a sensibilidade à insulina e inibe a inflamação vascular^(11,48). Descrita como uma proteína do tecido adiposo em 1995, a descoberta da adiponectina é atribuída a Maeda *et al.* (1996)⁽⁴⁹⁾, que clonaram o DNA dessa citocina.

Estruturalmente, a adiponectina é homóloga ao TNF- α , é uma proteína de 247 aminoácidos (30Kd) e possui três domínios, incluindo um domínio globular, um sinal de sequência e um domínio colágeno-*like*⁽⁵⁰⁾. Três desses domínios de colágeno assumem uma forma de hélice tripla estável e outros dois domínios formam um “buquê”. Na circulação, a adiponectina existe em duas formas, como um hexômero de baixo peso molecular ou como um hexômero de alto peso molecular⁽⁵¹⁾.

A forma de alto peso molecular é a mais abundante parte intracelular da molécula, enquanto que a parte predominante na circulação é a de baixo peso molecular. A adiponectina possui ações específicas em cada tecido e tais diferenças parecem ser mediadas pela isoforma da molécula bem como pelo receptor ao qual ela se ligará⁽⁵²⁾. Ainda existem divergências sobre a ação específica e a forma dessa proteína. Waki *et al.* (2003)⁽⁵³⁾ demonstraram que a isoforma pesada ativa a AMPK no hepatócito, enquanto que Tsao *et al.* (2003)⁽⁵⁴⁾ reportaram esse efeito apenas no músculo e efetuado pela isoforma de hélice, enquanto que a forma pesada seria responsável pela ativação de outras estruturas não específicas.

Em 2003 foram clonados os receptores da adiponectina (AdipoR1 e AdipoR2); a partir desse fato, as vias de ação intracelular dessa adipocina começaram a se tornar mais elucidadas⁽⁵⁴⁾. Esses dois tipos de recep-

tores, da grande família da proteína G, são encontrados no músculo esquelético, fígado e cérebro⁽⁵²⁾, células β -pancreáticas⁽⁵⁵⁾, macrófagos e lesões ateroscleróticas⁽⁵⁶⁾.

Vários estudos têm investigado a associação entre os níveis de adiponectina e de marcadores inflamatórios em diferentes populações. A resposta anti-inflamatória da adiponectina parece ser mediada pelas concentrações de outras citocinas pró-inflamatórias, mais especificamente a IL-6, o TNF- α e a proteína C reativa (PCR).

Neumeier *et al.* (2006)⁽⁵⁷⁾ relataram que a adiponectina possui efeitos ambíguos, isso porque o alto peso molecular pode exercer efeito pró-inflamatório por induzir a síntese de IL-6, mas o baixo peso molecular atenua a síntese de IL-6 e potencializa a síntese de IL-1RA, favorecendo a ação anti-inflamatória.

A adiponectina e TNF- α se inibem mutuamente; a expressão de PCR é negativamente controlada pela adiponectina; a expressão de adiponectina é suprimida pela IL-6; adiponectina inibe a indução de monócitos, expressão de moléculas de adesão endoteliais e transformação de macrófagos em macrófagos ativos (células esponjosas); 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 Nf κ B⁽⁵⁸⁾.

A adiponectina é uma abundante proteína presente no plasma, em uma variação na faixa de 3-30 μ g/ml e corresponde a aproximadamente 0,01 a 0,05% das proteínas plasmáticas totais⁽⁵⁹⁾.

Ao contrário da grande maioria das adipocinas, a concentração plasmática de adiponectina apresenta-se menor em obesos do que a observada em eutróficos, e grande correlação negativa tem sido encontrada entre adiponectina e IMC, tanto em humanos quanto em animais⁽⁵⁸⁾. O estudo de Arita *et al.* (1999) foi o primeiro caso clínico em humanos que encontrou esse padrão, identificado hoje como hipoadiponectinemia⁽⁵⁹⁾. Mulheres apresentam aproximadamente 40% mais adiponectinemia do que seus pares do gênero masculino; uma possível explicação para esse perfil são as concentrações de andrógenos que inibem a adiponectina⁽⁶⁰⁾. Entretanto, é importante ressaltar que os níveis plasmáticos de adiponectina se elevam após a redução da massa corporal⁽⁶¹⁾.

Implicações práticas

O excesso de tecido adiposo aumenta a produção de muitas adipocinas que promovem grande impacto em diversas funções corporais, como controle da ingestão alimentar e balanço energético, sistema imune, sensibilidade à insulina, angiogênese, pressão arterial, metabolismo lipídico e homeostase corporal, situações estas que estão fortemente correlacionadas com doenças cardiovasculares.

Dessa forma, melhor compreensão dos efeitos do tratamento multidisciplinar (atividade física, nutrição, psicologia e clínica) sobre o controle hormonal e de citocinas é um passo importante para desenvolvermos terapias mais eficientes⁽⁶²⁾.

É fato que as adipocinas podem exercer ações antagônicas no processo inflamatório. Existem as tipicamente pró-inflamatórias, sendo estas as interleucinas: IL-1, IL-6, IL-8, o TNF α e aquelas produzidas por células Th1 (IL-2 e interferon- γ)^(22,23), leptina e resistina⁽⁶³⁾. Por outro lado, as adipocinas com ação anti-inflamatória são: o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra), o fator de crescimento de transformação- β (TGF- β), as citocinas produzidas por células Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10)^(22,23) e a adiponectina^(57,64,65). Um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias pode induzir respostas inflamatórias ou de hipersensibilidade (alergias)^(22,23).

Nesse sentido, Prado (2007)⁽⁶⁶⁾ verificou as alterações em adipocinas pró e anti-inflamatórias frente a um modelo multidisciplinar para redução de massa corporal em adolescentes obesos. Com a redução do tecido adiposo, verificada frente ao tratamento multidisciplinar, houve uma tendência de redução dos níveis de TNF- α após tratamento de curto prazo. No entanto, após 24 semanas, os valores dessa citocina foram normalizados, comparando-se meninos ao grupo eutrófico.

De todas as citocinas inflamatórias, o fator de necrose tumoral foi o primeiro a ter sua expressão gênica identificada no TAB de roedores, estando notadamente elevada em modelos de obesidade⁽⁶⁷⁾. A partir desse ponto, o TNF- α começou a ser considerado um possível mediador molecular entre a obesidade e a resistência à insulina. Essa citocina tem sido largamente examinada em sua relação com a ação da insulina e múltiplos efeitos têm sido descritos, incluindo a inibição da via de sinalização do receptor de insulina^(44,67). De fato, a neutralização do TNF- α solúvel melhora a resistência à ação da insulina em ratos obesos⁽⁴⁴⁾.

Dados da literatura são controversos. Nesse sentido, observou-se em um estudo que a concentração circulante de TNF- α diminuiu com a redução da massa corporal⁽⁶⁸⁾; outros falharam, assim como nós, mais especificamente, em relação ao grupo de meninas, em encontrar essa redução^(69,70).

Essa fraca modulação dos valores de TNF- α em resposta ao emagrecimento apresentada em alguns estudos pode ser parcialmente explicada pela curta meia-vida e pelo fato de o TNF- α ser produzido por várias células do corpo (não somente pelo tecido adiposo)⁽⁷¹⁾. Entretanto, os receptores solúveis sTNFR1 podem refletir a atividade do sistema do fator de necrose tumoral⁽⁷²⁾. Esses receptores solúveis são mais estáveis na circulação e, dessa, forma poderiam refletir melhor a modulação anti-inflamatória da terapia. Nesse sentido, Nicklas *et al.* (2005)⁽⁷⁰⁾ também não demonstraram efeitos significativos da combinação de dieta e exercício sobre os valores de biomarcadores inflamatórios, porém verificaram que a redução da massa corporal diminui os receptores sTNFR1.

O excesso de TNF- α está envolvido no desenvolvimento da resistência à ação da insulina relacionada com a obesidade. Muitos mecanismos podem estar envolvidos nesse efeito do TNF- α de promover resistência à insulina como: o aumento da liberação de ácidos graxos pelos adipócitos; diminuição da síntese e secreção de adiponectina⁽¹¹⁾; e/ou ainda diminuindo a habilidade da insulina de translocar o GLUT4 via fosforilação do substrato do receptor (IRS-1)⁽⁶⁷⁾.

Nicklas *et al.* (2005)⁽⁷⁰⁾ demonstraram que a expressão gênica do TNF- α nos tecidos adiposos (subcutâneo e visceral) é maior em pessoas obesas do que em eutróficos. Dados esses confirmados pelo nosso grupo⁽⁶⁶⁾, uma vez que os indivíduos obesos apresentaram maior concentração circulante de TNF- α do que seus pares com massa corporal normal; entretanto, esse perfil foi atenuado após a intervenção em longo prazo.

Estudos demonstram haver correlação positiva entre a concentração de TNF- α e leptina. Parece que o TNF- α possui um importante papel na regulação das concentrações de leptina, mediando possivelmente a hiperleptinemia na obesidade⁽⁷⁴⁾. Porém, parece existir um diferente padrão de regulação dessa citocina em indivíduos com diferentes graus de obesidade⁽⁷⁵⁾.

Estudos prévios demonstraram que indivíduos com alta concentração de adiponectina são menos suscetíveis a desenvolver diabetes tipo 2 em relação aos que apresentam hipoadiponectinemia^(76,77). Por outro lado, está bem documentado na literatura que os níveis séricos de adiponectina apresentam-se reduzidos em indivíduos obesos; entretanto, os mecanismos para essa diminuição ainda não estão claros⁽⁷⁸⁾.

Um estudo com mulheres obesas submetidas a tratamento multidisciplinar composto por exercício físico, dieta e acompanhamento psicológico encontrou redução de aproximadamente 10% da massa corporal inicial. Essa redução foi associada com concentrações menores de citocinas pró-inflamatórias, aumento de adiponectina e moléculas de adesão vascular e aumento da resposta vascular. Os autores concluíram então que a redução da massa corporal é um método seguro para diminuir o estado inflamatório e modular a disfunção endotelial dessas mulheres obesas⁽⁷⁹⁾.

A adiponectina possui várias funções biológicas, incluindo: antiadipogênica, anti-inflamatória, antiangiogênica e antitumoral⁽⁸⁰⁾. Essa adipocina tem papel importante no câncer e outras patologias associadas à deficiência no sistema imune. Recentemente, foi encontrado que pacientes com vários tipos de câncer (gástrico, no endométrio, próstata e pulmão)

têm baixas concentrações de adiponectina sérica^(25,26). Em ratos com tumor, a administração de adiponectina marcada provocou apoptose de células endoteliais, inibindo o crescimento de tumores⁽²⁷⁾.

A adiponectina possui propriedades antiaterogênicas, através da inibição da adesão de monócitos nas células endoteliais e ativação de células endoteliais através da redução da produção de moléculas de adesão, inibição do TNF- α e do NF- κ B *in vitro*^(11,81,82). *In vivo*, altas concentrações plasmáticas de adiponectina estão associadas a redução do risco de infarto do miocárdio em homens⁽⁸³⁾.

A adiponectina é inversamente proporcional à concentração de PCR⁽⁵⁸⁾. Possui a habilidade de regular negativamente a expressão gênica da PCR no adipócito; por outro lado, a hipoadiponectinemia está associada a altos níveis da PCR⁽⁸⁴⁾. Tanto IL-6 quanto TNF- α contribuem para a produção de PCR no fígado⁽⁸⁵⁾. Nesse sentido, estudos prévios demonstraram que a adiponectina possui a capacidade de regular de forma negativa a secreção dessas citocinas pró-inflamatórias^(61,79).

Adiponectina e TNF- α inibem mutuamente a produção uma da outra no tecido adiposo; dessa forma, a adiponectina se opõe ao efeito inflamatório da TNF- α nas células vasculares^(64,82,86). Assim, a adiponectina pode indiretamente inibir a expressão de IL-6 e PCR (duas potentes citocinas pró-inflamatórias) via inibição da produção de TNF- α ⁽⁵⁸⁾.

Esse efeito anti-inflamatório indireto (via inibição de IL-6 e PCR) parece ser potencializado pelo fato de a adiponectina induzir a produção de IL-10 (citocina anti-inflamatória) e estimular um agonista do receptor de IL-1 (efeito anti-inflamatório)⁽⁸⁷⁾. Além disso, a adiponectina induziu a supressão da capacidade fagocitária em macrófagos⁽⁶⁵⁾ e potencializou a apoptose em monócitos⁽⁵⁷⁾.

A síntese de leptina é estimulada por infecção e por citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, o TNF- α e a IL-6. O aumento nas concentrações de leptina como resultado do aumento dessas citocinas pode contribuir para a anorexia e redução de massa corporal que acompanham as condições inflamatórias⁽⁸⁸⁾.

Nesse contexto, a leptina parece participar de respostas relacionadas com a função imune como: respostas inflamatórias⁽⁸⁹⁾; desenvolvimento e proliferação de células mielóides⁽⁹⁰⁾; células sanguíneas^(91,92); produção de linfocinas pelos linfócitos T⁽³⁵⁾; recuperação da depressão da imunocompetência induzida pelo jejum⁽³⁶⁾; e um papel de proteção contra respostas inflamatórias sistêmicas do TNF- α ⁽⁹³⁾. Além disso, tem sido demonstrado que a leptina pode estimular atividade de macrófagos e células formadoras de colônias de neurotrófilos, aumentando dessa forma a resposta imune⁽⁹¹⁾. A deficiência em leptina produz ainda distúrbios no desenvolvimento do tecido linfóide⁽⁹⁰⁾.

Prado (2007)⁽⁶⁶⁾ encontrou alta concentração circulante de leptina nos adolescentes obesos, de ambos os gêneros. Na América do Sul, Viso Gonzáles *et al.* (2005)⁽⁹⁴⁾ também demonstraram um estado de hiperleptinemia em adolescentes obesos. Em adição, a leptina está

relacionada com o aumento da função de células *natural killers* e ao declínio das concentrações de Th2, favorecendo o desenvolvimento de doenças mediadas pelo sistema imune⁽⁹⁵⁾. Sabe-se que a redução da massa corporal reduz a concentração de leptina^(96,97).

O treinamento físico pode modular a secreção de leptina; entretanto, a redução da massa corporal advinda do exercício parece ser a responsável por essa adaptação mais do que o efeito do exercício propriamente dito⁽⁹⁸⁾. Mulheres obesas, que treinaram durante nove semanas, quatro vezes por semana em esteira ou bicicleta ergométrica, não reduziram a massa adiposa e o nível circulante de leptina, independente do aumento da aptidão física⁽⁹⁹⁾. Entretanto, em mulheres que realizaram exercício aeróbico, 30 a 45 minutos/dia, quatro dias por semana, reduziram a leptina sem alterações na massa gorda dessas voluntárias⁽¹⁰⁰⁾.

Outros pesquisadores também verificaram reduções significativas nos níveis de leptina em programas de longa duração (>12 semanas), reforçando a importância do tempo de intervenção em indivíduos obesos^(101,102). Verificou-se ainda que os efeitos de redução da leptinemia como resultado de restrição calórica também são mediados pela redução da massa adiposa. Dessa forma, a associação de dieta e exercício para redução da massa corporal parece ser a melhor estratégia para reduzir as concentrações plasmáticas desse hormônio.

Esses dados são particularmente importantes, uma vez que a leptina exerce efeitos tipicamente pró-inflamatórios no organismo. Existem evidências de que a leptina pode potencializar o crescimento de várias células cancerosas, incluindo células no pâncreas, ovários, próstata, carcinomas pulmonares e células gástricas⁽¹⁰³⁾. O mesmo estudo ainda sugere uma sequência de reações desencadeadas pela leptina em monócitos e macrófagos de humanos. Nesse modelo, a leptina sinaliza diretamente os receptores OBRb na membrana dos macrófagos, induzindo três processos concomitantes: (1) Ativação da MAPKs (proteína quinase ativada por mitógeno), STAT3 (sinal de tradução e ativação da transcrição) e ativação da ERK (quinase regulada por sinal extracelular); esses eventos resultam na síntese de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-6 e IL-12. (2) A leptina também induz a síntese de óxido nítrico sintetase 2 (NOS2) e, por meio desse mecanismo, ativa as espécies reativas ao oxigênio (ROS), aumentando a função fagocitária dos macrófagos. (3) Induz a ativação, proliferação e migração de monócitos^(104,105).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É justificável a preocupação com a composição corporal de indivíduos obesos; entretanto, está longe de ser o principal objetivo de programas de intervenção com essa população. Uma vez que a obesidade é considerada uma doença inflamatória e o exercício físico modula de forma direta tais processos, é essencial que tenhamos como um dos objetivos principais de nossos programas de exercícios físicos a melhora da resposta inflamatória de obesos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stedman's Medical Dictionary, 27th edn. Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, 2000. Last J (ed.) A Dictionary of Epidemiology. Oxford University Press: New York, 1988.
2. Greenway F, Smith R. The future of obesity research. *Nutrition*. 2000;16:976-82.
3. Marti A, Marcos A, Martinez J. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev*. 2001;2:131-40.
4. Conway B, Rene A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev*. 2004;5:145-51.
5. Trayhurn P. Adipocyte biology. *Obes Rev*. 2007;8(S1):41-4.
6. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev*. 2001;2:239-54.
7. Cinti S. The adipose organ. Milan: Kurtis, 1999.
8. Klaus S. Adipose tissue as a regulator of energy balance. *Curr Drug Targets*. 2004;5:1-10.
9. Tschöp M, Morrison KM. Weight loss at high altitude. *Adv Exp Med Biol*. 2001;502:237-47.
10. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280: E827-47.
11. Ronti T, Lupatelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an up date. *Clin Endocrinol*. 2006;64:355-65.
12. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:216-29.

13. Weir DW, Stewart J. *Imunologia Básica Aplicada*. 8 Ed. Revinter, 2002, p. 356.
14. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004;92:347-55.
15. Zhang Y, Proenca R, Maffie M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
16. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972-8.
17. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*. 2001;17:953-66.
18. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes*. 2001;25:1407-15.
19. Engström G, Hedblad B, Stavenow L, Lind P, Jansson L, Lindgärde F. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with future weight gain. *Diabetes*. 2003;52:2097-101.
20. Bullo M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res*. 2003;11:525-31.
21. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obesity*. 2003;27:525-8.
22. Kelly DA. The use of anti-interleukin-2 receptor antibodies in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2001;5:386-9.

23. Playfair JHL, Lydyard PM. *Imunologia Médica*. Ed. Revinter, Rio de Janeiro, 1999.
24. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.
25. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:466-72.
26. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology*. 2005;65:1168-72.
27. Brakenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovskiy B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:2476-81.
28. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1785-8.
29. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:579-91.
30. Hida K, Wada J, Eguchi J, Zhang H, Baba M, Seida A, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:10610-5.
31. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005;436:356-62.
32. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*. 1995;269:546-9.
33. Marti A, Berraondo B, Martínez JA. Leptin: Physiological actions. *J Physiol Biochem*. 1999;55:43-50.
34. Trayhurn P, Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV. Leptin: fundamental aspects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23:522-8.
35. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394:897-901.
36. Flier JS. Lowered leptin slims immune response. *Nature Med*. 1998;4:1124-5.
37. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, Lord GM, Howard JK, Di Tuoro A, et al. Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2001;166:5909-16.
38. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Absesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004;5:153-65.
39. Gruss HJ. Molecular, structural, and biological characteristics of the tumor necrosis factor ligand superfamily. *Int J Clin Laboratory Res*. 1996;26:143-59.
40. Rozen F, Zhang J, Pollak M. Antiproliferative action of tumor necrosis factor- α on MCF-7 breast cancer cells is associated with increased insulin-like growth factor binding protein-3 accumulation. *Int J Oncol*. 1998;13:865-9.
41. Lee EC, Zhan P, Schallhorn R, Packman K, Tenniswood M. Antiandrogen-induced cell death in LNCaP human prostate cancer cells. *Cell Death Differ*. 2003;10:761-71.
42. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Haptoglobin release by human adipose tissue in primary culture. *J Lipid Res*. 2004;45:536-42.
43. Yudkin JS, Eringa E, Stehouwer CD. 'Vasocrine' signaling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet*. 2005;365:1817-20.
44. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001;60:349-56.
45. Chiellini C, Bertacca A, Novelli SE, Görgün CZ, Ciccarone A, Giordano A, et al. Obesity modulates the expression of haptoglobin in the white adipose tissue via TNF α . *J Cell Physiol*. 2002;190: 251-8.
46. do Nascimento CO, Hunter L, Trayhurn P. Regulation of haptoglobin gene expression in 3T3-L1 adipocytes by cytokines, catecholamines, and PPAR γ . *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;313:702-8.
47. Jellema A, Plat J, Mensink RP. Weight reduction, but not a moderate intake of fish oil, lowers concentrations of inflammatory markers and PAI-1 antigen in obese men during the fasting and postprandial state. *Eur J Clin Invest*. 2004;34:766-73.
48. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to Cq1, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270:26746-9.
49. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 1996;221:286-9.
50. Berg AH, Combs TP, Schere PE. ACRP30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13:84-9.
51. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003;278:9073-85.
52. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protect ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2003;278:2461-8.
53. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, et al. Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J Biol Chem*. 2003;278:40352-63.
54. Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, Hug C, Lee DH, Ruderman NB, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity: different oligomers activate different transduction pathways. *J Biol Chem*. 2003;278:50820-17.
55. Kharroubi I, Rasschaert J, Eizirik DL, Cnop M. Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;312:1118-22.
56. Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B. Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR α , PPAR γ , and LXR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314:151-8.
57. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A, Wehrwein G, Müller-Ladner U, Schölmerich J, et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytes. *J Leukoc Biol*. 2006;79:803-8.
58. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:561-6.
59. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
60. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*. 2002;51:2734-41.
61. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao CL, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3815-9.
62. Mackelvie KJ, Meneilly GS, Dariush E, Wong ACK, Barr SI, Chanoine JP. Regulation of appetite in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:648-54.
63. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J*. 2000;19:4046-55.
64. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*. 2002;8:731-7.
65. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;323:630-5.
66. Prado WL. Efeitos do tratamento multidisciplinar sobre fatores orexígenos, anorexígenos, pró e antiinflamatórios em adolescentes obesos. [Tese de Doutorado]. UNIFESP/EPM; São Paulo, 2007. p.132.
67. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α - direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91.
68. Xenachis C, Samojlik E, Raghuvanshi MP, Kirschner MA. Leptin, insulin and TNF- α in weight loss. *J Endocrinol Invest*. 2001;24:865-70.
69. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. *Obes Res*. 2003;11:1048-54.
70. Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioural treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *CMAJ*. 2005;172:1199-209.
71. Berggren JR, Hulver MW, Houmard JA. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;99:757-64.
72. Bemelmans MHA, Van Tis L, Burman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol*. 1996;16:1-11.
73. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest*. 1994;94:1543-9.
74. Sethi JK, hotamisligil GS. The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Semin Cell Develop Biol*. 1999;10:19-29.
75. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gómez JM, Gutiérrez C, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. *Obes Res*. 2004;12:962-71.
76. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*. 2002;360:57-8.
77. Spranger J, Kroke A, Mohlin M, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361:226-8.
78. Degawa-Yamauchi M, Moss KA, Bovenkerk JE, Shankar SS, Morrison CL, Lelliott CJ, et al. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor α . *Obes Res*. 2005;13:662-9.
79. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*. 2002;105:804-9.
80. Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005;6:13-21.
81. Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, et al. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:765-9.
82. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules; adipocyte-derived plasma protein, adiponectin. *Circulation*. 1999;100:2473-6.
83. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J Am Assoc*. 2004;291:1730-7.
84. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75:235-40.
85. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-71.
86. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida M, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*. 2002;277:37387-91.
87. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316:924-9.
88. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E827-47.
89. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*. 1998;12:57-65.
90. Mikhail AA, Beck EX, Shafer A, Barut B, Gloor JS, Zupancic TJ, et al. Leptin stimulates fetal and adult erythroid and myeloid development. *Blood*. 1997;89:1507-12.
91. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, Handman E, Ng A, Nicola NA, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:14564-8.
92. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sanchez-Margalef V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol*. 1999;194:6-12.
93. Takahashi N, Waelput W, Guisez Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1999;189:207-12.
94. Viso González ME, Solano L, Sánchez A, Portillo Z, Llovera D. Serum leptin in eutrophic and overweight Venezuelan children and adolescents. *Arch Latinoam Nutr*. 2005;55:47-54.
95. Tian Z, Sun R, Wei H, Gao B. Impaired natural killer (NK) cell activity in leptin receptor deficient mice: leptin as a critical regulator in NK cell development and activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;298:297-302.
96. van Rossum EF, Nicklas BJ, Dennis KE, Berman DM, Goldberg AP. Leptin responses to weight loss in postmenopausal women: relationship to sex-hormone binding globulin and visceral obesity. *Obes Res*. 2000;8:29-35.
97. Dâmaso AR, Tock L, Tufik S, et al. Tratamento multidisciplinar reduz o tecido adiposo visceral, leptina, grelina e a prevalência de esteatose hepática não alcoólica (NAFLD) em adolescentes obesos. *Rev Bras Med Esporte*. 2006;5:1-5.
98. Sartorio A, Agosti F, Resnik M, Laforluna CL. Effects of a 3-week integrated body weight reduction program on leptin levels and body composition in severe obese subjects. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:250-6.
99. Kraemer RR, Kraemer JR, Acevedo EO, Hebert EP, Temple E, Bates M, et al. Effects of aerobic exercise in serum leptin levels in obese females. *Eur J Appl Physiol*. 1999;80:154-8.
100. Hickey MS, Houmard JA, Considine RV, Tyndall GL, Midgette JB, Gavigan KE, et al. Gender-dependent effects of exercise training on serum leptin levels in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1997;272:E562-6.
101. Gutin B, Ramsey L, Barbeau P, Cannady W, Ferguson M, Litaker M, et al. Plasma leptin concentrations in obese children: changes during 4-mo periods with and without physical training. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:388-94.
102. Okasaki T, Himeno E, Manri H, Ogata H, Ikeda M. Effects of mild aerobic exercise and mild hypocaloric diet on plasma leptin in sedentary females. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999;26:415-20.
103. Tilg H, Moschen RA. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-83.
104. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*. 2000;11:327-32.
105. Sinha MK, Opentanova I, Ohannesian JP, Kolaczynski JW, Heiman ML, Hale J, et al. Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J Clin Invest*. 1996;98:1277-82.