

---

## Adipocinas e sua relação com a obesidade

---

### *Adipokines and its relation with obesity*

Nágila Isleide da Silva<sup>1</sup>, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho<sup>2</sup>, Graziela Torres Blanch<sup>3</sup>, Wilson de Melo Cruvinel<sup>4</sup>,  
Clayson Moura Gomes<sup>5</sup>

1,2,3,4,5 Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário, Goiânia-GO. CEP 74605-010.

**Resumo:** a obesidade comumente é associada com outras doenças como: hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo II, cardiovasculares e inflamação crônica. Estudos demonstram o tecido adiposo (TA) como um órgão endócrino capaz de influenciar a homeostase energética e hemodinâmica, além de ter papel importante na resposta inflamatória. O termo adipocina é utilizado para nomear peptídeos bioativos sintetizados e secretados por adipócitos. O interesse em estudar essas proteínas teve início com a descoberta da leptina e suas diversas funções, hoje já sabemos que o TA secreta outros hormônios, proteínas de fase aguda, quimiocinas, fatores hemostáticos e hemodinâmicos e fatores de crescimento. Este trabalho teve por objetivo estudar os principais grupos de adipocinas visando uma maior compreensão de seus mecanismos de ação, das finalidades e influências no desenvolvimento da obesidade e estado de inflamação crônica. Foi observado que essas adipocinas em desequilíbrio promovem impacto em diversas funções corporais, alterando a ingesta alimentar, sensibilidade à insulina, resposta imune, angiogênese, pressão arterial, metabolismo lipídico e balanço energético. Dessa maneira se faz necessária uma compreensão dos efeitos do tratamento como atividade física, nutrição, aspecto psicológico e clínica sobre o controle hormonal e de citocinas, a fim de se desenvolver terapias mais eficazes, diminuindo as complicações da obesidade.

**Palavras-chave:** Adipocinas. Leptina. Adiponectina. Resistina. Obesidade.

**Abstract:** the obesity is commonly associated with other diseases such as hypertension, diabetes mellitus type II, cardiovascular and chronic inflammation. Studies revealed adipose tissue (AT) as an endocrine organ capable of influencing the energy and hemodynamic homeostasis, and play an important role in the inflammatory response. The adipokine term is used to name bioactive peptides synthesized and secreted by adipocytes. The interest in studying these proteins began with the discovery of leptin and its various functions, today we know that the TA secret other hormones, acute phase proteins, chemokines, hemostatic and hemodynamic factors and growth factors. This study aims to investigate the major adipokines groups seeking a greater understanding of their mechanisms of action, its purposes and influences the development of obesity and chronic state of inflammation. It was observed that these imbalance adipokines have a impact on several body functions, altering dietary intake, insulin sensitivity, immune response, angiogenesis, blood pressure, lipid metabolism and energy. Thus, a understanding of the effects of treatment such as physical activity, nutrition, psychological and clinical aspects on hormonal and cytokine control is necessary in order to develop more effective therapies, reducing the complications of obesity.

**Keywords:** Adipokines. Leptin. Adiponectin. Resistin. Obesity.

---

DOI 10.18224/evs.v46i1.7179

Autor correspondente: claysonmoura@yahoo.com.br

Recebido: fevereiro, 2017 | Aceito: junho, 2019 | Publicado: setembro, 2019



Este artigo está licenciado com uma Licença Creative Commons. Atribuição Sem Derivações 4.0 CC BY-NC-ND.

## Introdução

A obesidade consiste em uma doença caracterizada pela complexidade e abrange tanto fatores socioeconômicos como psicológicos, contemplando todas as faixas etárias. Esta síndrome pode ser causada por fatores isolados ou associados, incluindo os de origem genética, fisiológica, metabólica e ambiental. Em 2016, 39 % da população adulta, definido por pessoas com idade igual ou superior a 18 anos estava acima do peso. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o sobrepeso e a obesidade como um acúmulo excessivo de gordura corporal e os classifica a partir do Índice de Massa Corpórea (IMC), onde os valores entre 25,0 e 29,9 são considerados sobrepeso e acima de 30,0 se enquadram como obesidade <sup>1,2</sup>.

A obesidade comumente é associada com outras doenças tais como: hipertensão arterial, diabetes mellitus (DM) tipo II, doenças cardiovasculares e estado de inflamação crônica. Desde 1980 até o ano de 2014 a população mundial caracterizada como obesa quase dobrou em número nos países industrializados <sup>3,4</sup>.

Estudos demonstram o TA como um órgão endócrino capaz de influenciar a homeostase energética e hemodinâmica, além de ter papel importante na resposta inflamatória. Estes fatos têm despertado a atenção de pesquisadores em compreender como o corpo humano reage com o ganho de peso <sup>5</sup>.

O presente artigo visa relacionar o papel das adipocinas na obesidade com suas funções endócrinas e inflamatórias e efeitos sistemáticos em algumas das principais doenças metabólicas.

## Materiais e métodos

Neste estudo foi realizada uma revisão da literatura, utilizando, como instrumento de pesquisa, artigos, livros e publicações científicas nacionais e internacionais, no que concerne à temática da relação entre as principais adipocinas: leptina, adiponectina, resistina, grelina, ASP, PAI – I, TNF –  $\alpha$ , IL – 6, proteína C reativa, etc. A pesquisa utilizou as principais bases de dados, como: Medline, Periódico da Capes, Scielo e PubMed com os termos de indexação leptina, adiponectina, resistina, grelina, ASP, PAI – I, TNF –  $\alpha$ , IL – 6, proteína C reativa, obesidade, adipócitos e adipocinas. Nosso estudo propôs o desenvolvimento

de figuras esquemáticas para melhor compreensão do leitor.

## 1. Características do tecido adiposo

Formado principalmente por adipócitos, o TA constitui-se também de matriz de tecido conjuntivo, fibroblastos, estroma vascular, fibras nervosas, células da imunidade inata e pré adipócitos. Nos mamíferos o TA pode ser dividido em dois tipos: tecido adiposo branco (TAB) ou tecido unilocular e tecido adiposo marrom (TAM) ou tecido multilocular. Sendo que o TAB é responsável por estocar energia em forma de triglicerídeos (TG), em uma única grande gota lipídica que abrange cerca de 85 % do total da célula, estando presente em maior quantidade e de forma difusa por todo o organismo, envolvendo ou até mesmo infiltrando-se por quase toda extensão subcutânea, por órgãos e vísceras ocas. Enquanto que o TAM está ligado a regulação da temperatura corporal, presente principalmente em fetos e recém-nascidos estando quase ausente em adultos (Figura 1). Dentre as diversas atribuições do TA existe também a função endócrina onde o termo adipocina é utilizado para nomear peptídeos bioativos sintetizados e secretados por este tecido. O interesse em estudar essas proteínas teve início com a descoberta da leptina (LEP) e suas diversas funções, hoje já sabemos que o TA secreta outros hormônios, proteínas de fase aguda, citocinas, quimiocinas, fatores hemostáticos e hemodinâmicos e até mesmo fatores de crescimento <sup>6</sup>.

## 2. Proteínas envolvidas no balanço energético

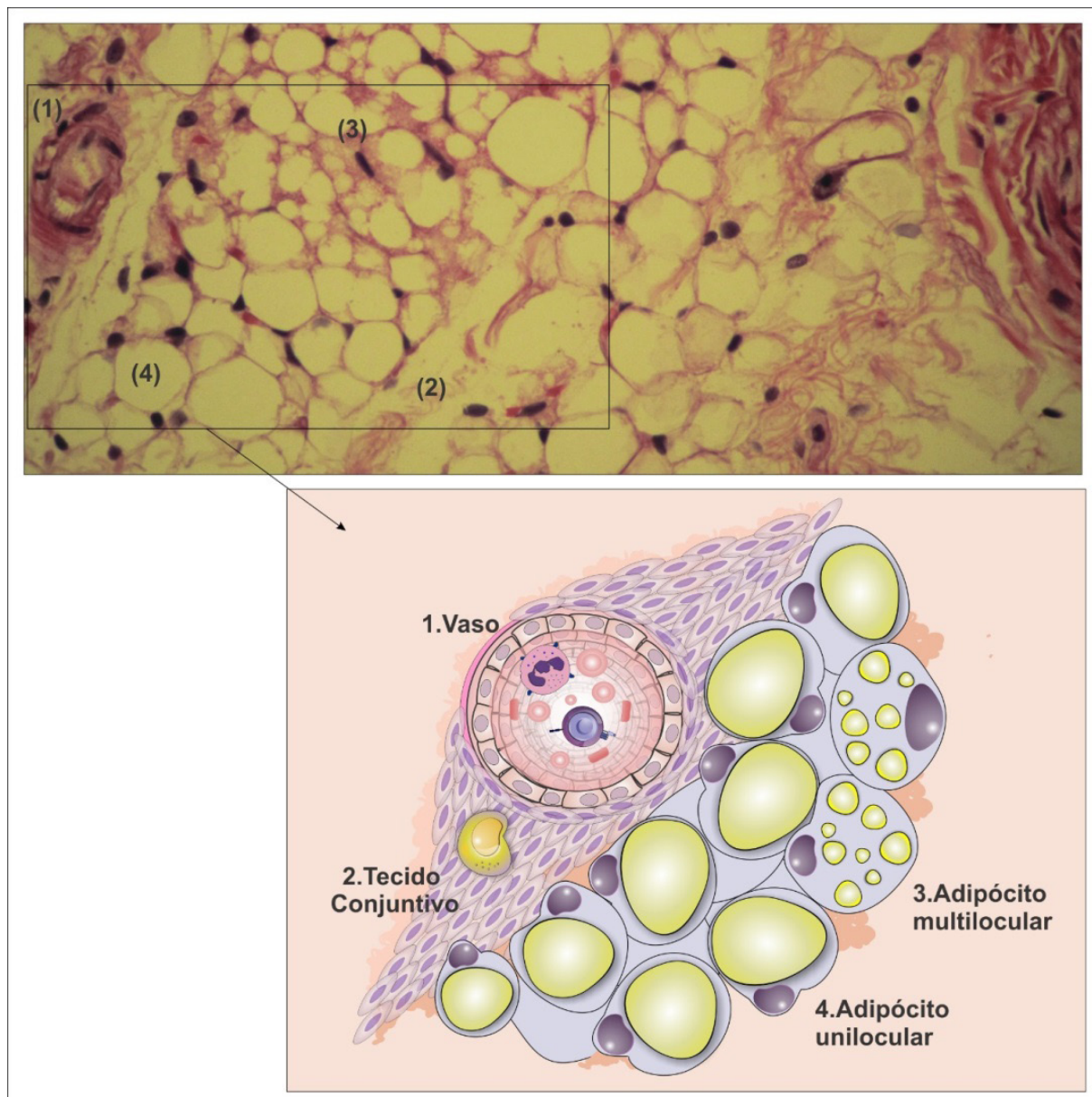
### 2.1 Leptina (LEP)

A leptina é um hormônio composto por 167 aminoácidos produzido principalmente pelo TAB. Os níveis de LEP circulantes no sangue estão positivamente ligados ao valor do IMC. Seu pico de secreção acontece durante a noite e às primeiras horas da manhã, com meia-vida plasmática de meia hora e aumentos transitórios durante a refeição do indivíduo. A LEP está associada com o sinal de saciedade <sup>7</sup>. A sequência primária de aminoácidos dos receptores da LEP indica semelhança e pode pertencer a família de cadeia longa de citocinas helicoidais, tais como a interleucina 2 (IL– 2), interleucina 12 (IL-12) e fator estimulador de

colônias de granulócitos (*G-CSF*), isso justifica a forte relação entre a leptina e a resposta inflamatória<sup>8</sup>.

É possível observar deficiência de LEP em humanos em algumas situações como lipodistrofias, amenorreia hipotalâmica, anorexia nervosa e deficiência

congenita de LEP. A consequência dessa ausência ou produção insuficiente de LEP acarreta em resistência à insulina, hiperglicemia, dislipidemia e distúrbios endócrinos.



**Figura 1.** Características histológicas do tecido adiposo unilocular e multilocular. 1. Vaso sanguíneo: possui função de nutrir o tecido adiposo. 2. Tecido conjuntivo: possui função de suporte estrutural para o tecido adiposo. 3. Adipócito multilocular: ligado a regulação da temperatura corporal, atinge cerca de 60 µm de diâmetro, presente principalmente em fetos e recém-nascidos estando quase ausente em adultos, caracteriza-se pela presença de inúmeras gotículas lipídicas dispersas no citoplasma em diversos tamanhos, sendo o citoplasma relativamente abundante, núcleo ligeiramente esférico. 4. Adipócito unilocular: possui um diâmetro médio de 90-100 µm, responsável por estocar energia em forma de TG, em uma única grande gota lipídica que abrange cerca de 85 % do total da célula, deslocando o núcleo, citoplasma e demais organelas para a periferia celular.

Uma forma de LEP sintética já está sendo usada em humanos, entretanto esta terapêutica em indivíduos que já possuem essa proteína de forma endógena parece não ser significativamente eficaz, isso se justifica pela provável resistência as ações da LEP que possivelmente estariam presentes <sup>9</sup>.

## 2.2 Adiponectina (ADP)

A adiponectina (ADP) foi descrita primeiramente em 1995, tratando-se de uma proteína composta por 244 aminoácidos, sendo produzida e secretada exclusivamente pelos adipócitos. Uma característica importante dessa adipocina é que ela está presente no plasma vinte vezes mais que a LEP, representando cerca de 0,01% das proteínas plasmáticas totais em adultos saudáveis. Geralmente é encontrada em níveis maiores em mulheres do que em homens. Acredita-se que essa diferença se dá pela influência do estrogênio na produção da ADP. Os mecanismos envolvidos na regulação da ADP pelo estrogênio ainda não estão claros <sup>10</sup>.

Existe uma correlação inversa entre os níveis desse hormônio e o risco em desenvolver obesidade, resistência à insulina, doenças cardiovasculares e estado inflamatório, atribuindo a ADP como fator de proteção contra essas doenças. De forma oposta à maioria das adipocinas, a ADP se encontra em níveis diminuídos em indivíduos obesos <sup>11</sup>.

A ADP tem a função de regular a expressão de citocinas induzindo a produção de IL-10, IL-1 e inibindo TNF- $\alpha$ , tendo portanto um efeito antiinflamatório que contribui para a proteção contra os efeitos do estresse na doença metabólica e na obesidade <sup>12</sup>.

Um estudo conduzido com adultos chineses reafirma que a obesidade se torna um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e que a ADP encontra-se em teores baixos no plasma destes indivíduos <sup>13</sup>.

## 2.3 Resistina (RES)

A resistina é secretada principalmente por adipócitos, sendo a gordura visceral do TAB a maior fonte secretora, podendo essa liberação ser até 15 vezes maior do que a liberada pela gordura subcutânea <sup>14</sup>. A denominação decorre do fato de ocasionar resistência à ação da insulina.

A RES é encontrada em altos níveis em obesos, sendo considerada uma molécula pró inflamatória e que está relacionada a complicações do diabetes, estando envolvida também na proliferação dos adipócitos e angiogênese. Esse peptídeo está envolvido no processo inflamatório por ser um forte regulador de IL-6 e TNF- $\alpha$ , induzindo a secreção dessas citocinas, provavelmente pela ativação do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). O aumento de sua secreção a priori, parece ser influenciado diretamente pela insulina, bem como com o aumento da idade do indivíduo <sup>15</sup>.

Um estudo recente demonstrou que o aumento dos níveis plasmáticos de RES agrava as alterações encontradas em doenças hepáticas gordurosas não alcoólicas e que também desempenha um papel importante na patogênese da resistência à insulina no próprio fígado <sup>16</sup>.

## 2.4 Visfatina

A visfatina é produzida principalmente pelo tecido adiposo visceral, sendo que sua expressão parece ser regulada por citocinas que aumentam a sensibilidade de insulínica como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6 <sup>17</sup>.

Essa proteína tem papel na resposta inflamatória de forma inibindo a apoptose de polímeros nucleares, modulando a expressão de metaloproteinases em monócitos pela ativação de NF- $\kappa$ B e também é importante na regulação da glicemia, pois trata-se de um insulínomimético capaz de emitir comandos de sinalização celular.

Observou-se também que a visfatina aumenta o depósito de gordura visceral estimulando a síntese de TG e o acúmulo de pré adipócitos e pode estar relacionada a síndrome metabólica, portanto, possui efeitos pleiotrópicos de modo que aumenta a sensibilidade insulínica, porém contribui para a obesidade <sup>18</sup>.

Um estudo de 2017 relacionou o aumento dos níveis plasmáticos de visfatina com a aterosclerose e DM2, sugerindo que esta adipocina está diretamente ligada a patogênese destas complicações da obesidade <sup>19</sup>.

## 3. Fator Adipocitário Induzido pelo Jejum (FIAF)

O fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF) é produzido por células do intestino, fígado e tecido adiposo, agindo na inibição da lipoproteína li-

pase (LPL), enzima essa que tem função de hidrolisar TG em ácidos graxos e glicerol, o FIAF possui papel importante na adiposidade<sup>20</sup>. O FIAF também foi associado a níveis baixos de glicose sanguínea, além de possuir papéis na angiogênese, foi proposto que essa proteína é capaz de inibir a apoptose de células endoteliais<sup>21</sup>.

### 3.1 Adipsina (Fator D)

A adipsina (fator D) é uma proteína pertencente a via alternativa do sistema complemento, o que atribui a mesma uma função pró inflamatória, sendo secretada principalmente pelo tecido adiposo, é essencial na formação da ASP (proteína estimulante da ascilação). Os níveis dessa proteína encontram-se aumentados no tecido subcutâneo, o que indica que a sua produção e secreção se dá em maior quantidade nesse tecido do que no tecido visceral. Estímulos imunológicos e inflamatórios são capazes de induzir a secreção de adipsina e esse aumento também está presente em condições de obesidade<sup>22</sup>.

### 3.2 Proteína Estimulante da Ascilação (ASP)

A ASP é produzida pelo TA a partir de 3 proteínas da via alternativa do complemento: C3, adipsina e fator B, que interagem extracelularmente para produzi-la. Esta proteína por sua vez aumenta a esterificação de ácidos graxos em glicerol promovendo a síntese de TG, bem como o transporte de glicose nos adipócitos, aumentando assim o armazenamento de gordura total. Sendo, portanto associada a obesidade, diabetes e doença cardiovascular (DCV)<sup>23</sup>. Afirma-se também que ausência de ASP resulta em uma diminuição do TA, associada à diminuição de TG e de massa corporal<sup>24</sup>.

## 4. Fatores Hemostáticos e Hemodinâmicos

### 4.1 Omentina

A omentina é secretada principalmente pelo tecido adiposo visceral. Esta proteína possui diversos papéis fisiológicos, sendo associada a vasodilatação, regulação dos níveis plasmáticos de insulina e inibição da resposta inflamatória vascular induzida por TNF- $\alpha$ <sup>25</sup>. Observou-se

uma relação inversa entre essa proteína com obesidade e resistência insulínica, o que confere a ela um fator de proteção a esses estados clínicos. Tem sido proposto que a omentina poderia ser um marcador ainda melhor do que ADP para desenvolvimento de doenças coronarianas estando diminuída no plasma sanguíneo nessa condição patológica, o mesmo ocorre para o diabetes e o desenvolvimento de resistência à insulina<sup>26</sup>.

### 4.2 Apelina (APLN)

A apelina parece estar envolvida na proliferação de células endoteliais e também possui influência na pressão arterial com efeito vasoconstrictor, exercendo ação sobre a glicemia de forma que aumenta a secreção de insulina e a absorção de glicose pelo tecido adiposo e músculo esquelético possuindo portanto relação também com o controle do estoque energético<sup>27</sup>.

### 4.2 Inibidor do Ativador de Plasminogênio-I (PAI-I)

Atribui-se ao PAI-I a função primordial de inibidor fisiológico da fibrinólise, na medida em que possui a capacidade de inibir o precursor da plasmina, cuja ação no processo de rompimento das redes de fibrina evita a formação de trombos<sup>28</sup>. A deficiência do sistema de fibrinólise faz parte das complicações vasculares na obesidade. No indivíduo obeso a principal fonte de PAI-I é o TAB, destacando-se o visceral. Um estudo comprova que a síntese de PAI-I no tecido adiposo é estimulada pela insulina e por TNF- $\alpha$ , o que ocasiona o aumento de PAI-I em sujeitos obesos e resistentes a insulina. Portanto o PAI-I promove a formação de trombos e ruptura das placas aterogênicas instáveis em sujeitos obesos, ocasionando as principais e mais graves complicações da obesidade. O adipócito pode induzir também a produção de fator tecidual, responsável por converter protrombina em trombina, o que também promove a formação de trombos<sup>29</sup>.

### 4.3 Angiotensinogênio (AGT)

O angiotensinogênio (AGT), secretado principalmente pelo fígado, pode ser secretado também pelo TA levando a ativação do clássico sistema renina-angiotensina-aldosterona, portanto causando um aumento da pressão arterial comumente observado na obesi-

dade. No tecido adiposo branco a angiotensina II induz a produção de prostaciclina que está envolvida na diferenciação de pré adipócitos em adipócitos maduros 30.

#### 4.4 Hecpidina

hepcidina é uma proteína que está fortemente ligada a homeostasia do ferro e por possuir atividade antimicrobiana se encontra aumentada em estados inflamatórios. Existe uma correlação entre os níveis de hepcidina e os valores de IMC, acredita-se que esse aumento na produção desse hormônio está relacionado diretamente ao aumento da hipóxia e diminuição da oxigenação tecidual, bem como a estados de inflamação crônica em indivíduos acima do peso 31.

### 5. Fatores de Crescimento e Expansão Tecidual

#### 5.1 Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tem importante papel na regulação e no desenvolvimento vascular, sendo que o seu aumento propicia a angiogênese. O gene que transcreve o VEGF é capaz de codificar diferentes isoformas sendo que essas podem possuir 121, 145, 165, 189 e 206 resíduos de aminoácidos. O VEGF é o fator angiogênico que se destaca na angiogênese do próprio tecido adiposo, por meio de dois receptores de tirosina quinases: VEGFR1 e VEGFR2. Através desses receptores o VEGF liga-se a células endoteliais induzindo a angiogênese, a permeabilidade vascular e inibindo a apoptose 32.

#### 5.2 Fator de Crescimento Neural (NGF)

O fator de crescimento neural (NGF) é uma neurotrofina que está envolvida na regeneração de nervos periféricos. Os níveis de NGF estão aumentados em caso de lesão de nervos e também na presença de interleucinas como a IL-1. O NGF trabalha na proliferação e diferenciação de neurônios, levando a uma reparação dos nervos lesados. Essa neurotrofina também é secretada pelo tecido adiposo, estando aumentada na obesidade e em doenças autoimunes, exerce influência no balanço energético e ingesta alimentar controlando o metabolismo da glicose e de lipídeos 33.

### 5.3 Monobutirina

A monobutirina é um lipídeo simples com propriedades angiogênicas que é secretado por adipócitos no processo de diferenciação de pré adipócitos em adipócitos maduros e em condição de lipólise. A monobutirina também tem sido associada a um aumento da vasodilatação e neoformação vascular 34.

## 6. Fatores Associados à Resposta Imune

### 6.1 Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )

O TNF- $\alpha$  é uma citocina que compõe a resposta imune inata, normalmente secretado por monócitos, macrófagos, linfócitos T e B, células NK e por neutrófilos, podendo também ser secretado pelo tecido adiposo. Essa citocina possui um amplo efeito, incluindo a indução de apoptose, citotoxicidade, ativação e diferenciação dos monócitos, aumento da atividade parasiticida e bactericida dos macrófagos, além de favorecer a migração leucocitária a partir do aumento de moléculas de adesão 35.

Enquanto adipocina, primeiramente foi associada a resistência à insulina, sendo que sua produção é influenciada positivamente por TG e ácidos graxos. A ausência de expressão de TNF- $\alpha$  tem efeito protetor quanto ao desenvolvimento de resistência insulínica em estudo realizado em murinos 36.

Um estudo recente associou obesidade, hipertensão e TNF- $\alpha$ , concluindo que essa proteína pró-inflamatória estava em maior concentração no plasma de mulheres hipertensas e obesas, do que em mulheres que eram apenas hipertensas 37.

### 6.2 Interleucina-6 (IL-6)

A interleucina-6 (IL-6) também produzida em maiores quantidades por células da imunidade inata, quando secretada pelo tecido adiposo pode representar de 10 a 30% dos teores circulantes totais. O aumento dessa citocina pode induzir a síntese hepática de TG, contribuindo portanto com a hipertrigliceridemia na obesidade visceral, exercendo também uma relação entre a aterosclerose e o processo inflamatório 38.

Essa citocina está positivamente relacionada ao aumento de massa corpórea e inversamente à sensibi-

lidade insulínica. Alguns dos principais moduladores de expressão de IL-6 pelo TA são: TNF- $\alpha$ , glicocorticoides e catecolaminas. Indivíduos com DCV possuem teores circulantes elevados de IL-6, sugerindo fator de interligação entre essa citocina e formação de aterosclerose e inflamação subclínica na obesidade. Observou-se também que existe correlação inversa entre IL-6 e HDL (*High Density Lipoprotein*)<sup>39</sup>.

Sabe-se que IL-6 tem forte relação à resistência à insulina, pois inibe os receptores desse hormônio por meio de autofosforilação, bloqueando, portanto, a ação do mesmo no tecido. Paralelamente, estudo em roedores demonstra que na deficiência de IL-6 pode ocorrer uma indução à obesidade e intolerância à glicose e que a administração intracerebroventricular dessa interleucina pode diminuir a gordura corporal. Esses resultados sugerem que a IL-6 pode agir de formas diferentes, dependendo da sua concentração orgânica, influenciando o peso corporal, homeostase energética e a sensibilidade insulínica<sup>40</sup>.

### 6.3 Interleucina 1 Beta (IL-1 $\beta$ )

A interleucina 1 Beta (IL-1 $\beta$ ) é produzida principalmente por macrófagos e monócitos, podendo ser produzida também por células endoteliais, linfócitos T e TA. A IL-1 $\beta$  é capaz de induzir inflamação sistêmica a partir da ativação da ciclooxigenase-2. Essa citocina encontra-se elevada em indivíduos obesos e observou-se que a sua secreção é maior por macrófagos infiltrados no tecido adiposo e menor por adipócitos<sup>39</sup>. A IL-1 $\beta$  tem sido associada a resistência insulínica, além de ter efeitos na adipogênese inibindo a diferenciação de pré adipócitos em adipócitos. Juntamente com o TNF- $\alpha$ , a IL-1 $\beta$  induz a produção de IL-6 por células musculares e aumenta a expressão de macrófagos, fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), esses eventos associados estão relacionados ao processo inflamatório encontrado na formação de placas ateroscleróticas<sup>41</sup>.

### 6.4 Interleucina 10 (IL-10)

A interleucina 10 (IL-10) é produzida principalmente por células T auxiliares, linfócitos B, monócitos, macrófagos e também pelo TA<sup>42</sup>. De forma contrária as outras citocinas já citadas, a IL-10 tem uma ação anti-inflamatória, inibindo a ação da TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-

8, levando, portanto, a um menor recrutamento de macrófagos para o tecido. A IL-10 age em conjunto com a ADP, com o objetivo de neutralizar os efeitos inflamatórios ocasionados pela obesidade. Os níveis de IL-10 estão aumentados em indivíduos que não possuem síndrome metabólica (SM)<sup>43</sup>.

### 6.5 Interleucina 17 (IL-17)

A interleucina 17 (IL-17) é uma citocina pró inflamatória produzida pelos linfócitos T principalmente. No tecido adiposo é produzida e secretada por células T infiltradas e está envolvida na adipogênese e na diferenciação de pré adipócitos a adipócitos. Por possuir propriedade inflamatória a IL-17 também está envolvida na formação da aterosclerose, além de estar relacionada a hipertensão e à resistência insulínica<sup>44</sup>.

### 6.6 Interleucina 18 (IL-18)

A produção de interleucina 18 (IL-18) é induzida por outras citocinas como a IL-1 $\beta$ , IL-8 e TNF- $\alpha$ , sendo também capaz de induzir a produção das mesmas. A IL-18 está fortemente ligada ao processo de formação da placa aterosclerótica. É uma proteína com a habilidade de quimiotaxia para células T, de forma que consegue atraí-las para dentro da placa aterosclerótica e induz a produção de metaloproteinases, tornando, portanto, a capa fibrosa da placa mais vulnerável a permeabilidade de outras células. Níveis aumentados de IL-18 foram associados a SM independentemente a resistência insulínica e obesidade<sup>45</sup>.

## 7. Quimiocinas

### 7.1 CCL2 e CCL5

Um estudo foi capaz de relacionar 34 tipos de quimiocinas que podem ser secretadas pelo tecido adiposo e que estão envolvidas no recrutamento de células do sistema imune para a expansão do tecido, demonstrando também que a expressão dessas quimiocinas acontece principalmente pela ativação de NF- $\kappa$ B<sup>46</sup>. A CCL2 é responsável pelo recrutamento de monócitos e é produzida principalmente por macrófagos e células endoteliais. Os níveis séricos dessa proteína encontram-se elevados na presença de ate-

rosclerose e a resistência insulínica. Já a CCL5 parece estar envolvida na infiltração de macrófagos e resistência insulínica <sup>47</sup>.

### 7.1 CXCL8 e CXCL10

A CXCL8 é produzida e secretada principalmente por células do sistema imune como, podendo também ser produzida em menores quantidades pelo TA. Sendo considerada uma proteína pró inflamatória

capaz de ativar a metaloproteinases, que está envolvida na configuração do tecido adiposo, atuando em sua expansão e no recrutamento de neutrófilos para este tecido <sup>47</sup>. A CXCL10 enquanto adipocina é predominantemente secretada por adipócitos maduro estando envolvida na infiltração de células T para o tecido e com o desenvolvimento de resistência insulínica. As concentrações séricas de CXCL10 estão correlacionadas positivamente com o DM tipo II e com o IMC <sup>48</sup>.

Quadro 1: Tipo de adipocina e suas respectivas funções fisiopatológicas

Adipocina	Função Fisiopatológica
Leptina	Regulação da fome (sinal de saciedade)
Adiponectina	Efeito antiaterosclerótico, redução da resposta inflamatória do endotélio e estimulação da angiogênese
Resistina	Resistência insulínica
Visfatina	Insulinomimético, atua na inibição da apoptose de polimorfos nucleares e estimula síntese de triglicéride
Fator Adipocitário Induzido Pelo Jejum (FIAF)	Inibe lipoproteína lipase
Adpsina/Fator D	Induz a resposta inflamatória e é importante na composição da proteína estimulante da ascilação (ASP)
Complemento C3	Precursor da proteína estimulante da ascilação (ASP)
Proteína Estimulante da Ascilação ASP	Induz a síntese de triglicérides
Angiotensinogênio	Eleva a pressão arterial e induz a diferenciação de pré adipócitos em adipócitos
Omentina	Vasodilatação e inibição da resposta inflamatória mediada por fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )
Apelina	Induz proliferação endotelial
Fator Tecidual	Induz formação de trombos
Hepcidina	Aumento da hipóxia e diminuição da oxigenação tecidual
Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)	Induz angiogênese
Fator de Crescimento Neural (NGF)	Regeneração de nervos periféricos
Monobutirina	Induz angiogênese e vasodilatação
Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )	Induz resistência insulínica, perda de peso e anorexia
Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ )	Induz resistência insulínica, perda de peso e anorexia
Interleucina -1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	Induz resistência insulínica e inibe a diferenciação de pré adipócitos em adipócitos
Interleucina -10 (IL-10)	Ação antiinflamatória
Interleucina (IL-17)	Induz adipogênese e formação de aterosclerose
Interleucina -18 (IL-18)	Induz formação de placas ateroscleróticas
Proteína C Reativa (PCR)	Aumenta o risco para o desenvolvimento de doenças coronarianas Induz expressão de inibidor do ativador de plasminogênio (PAI – I)
Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF- $\beta$ )	
Lipocalina - 2	Induz a resposta inflamatória
CCL2/Proteína Quimiotática de Monócitos (MCP1)	Recrutamento de monócitos
CCL5	Infiltração de macrófagos e resistência insulínica
CXCL8	Expansão do tecido e recrutamento de neutrófilos
CXCL10	Infiltração de células T e resistência insulínica

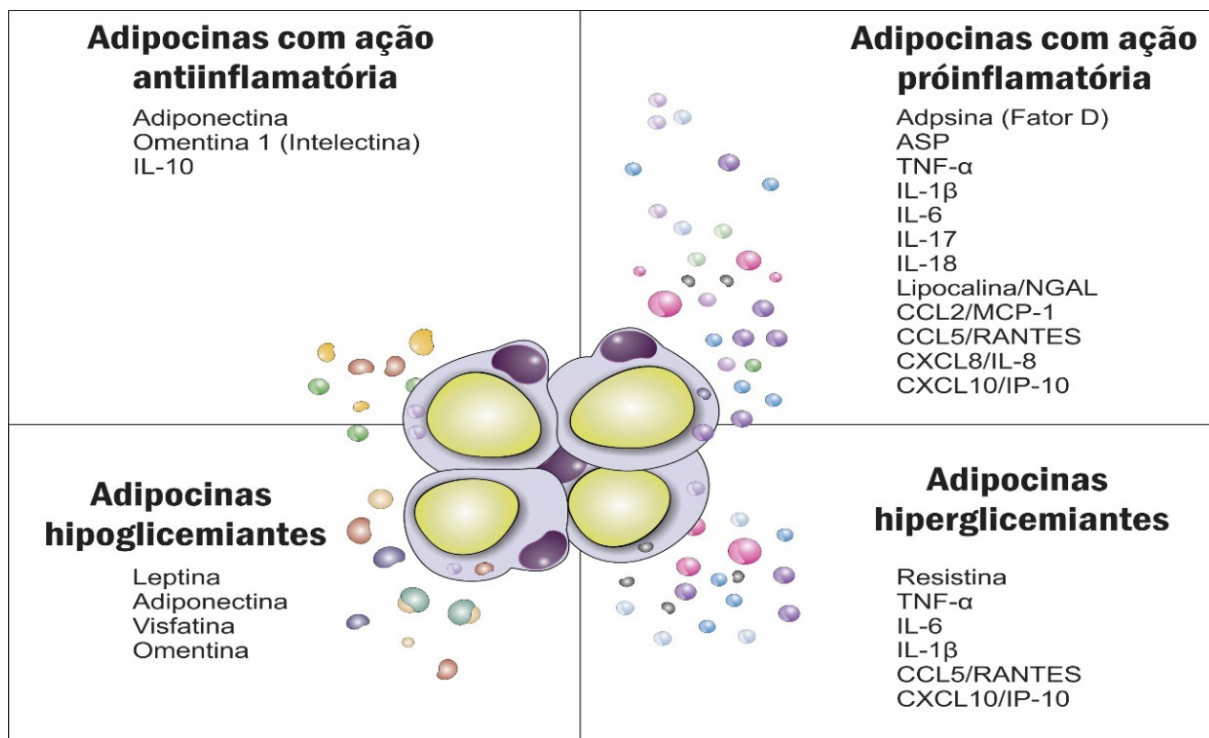


**Discussão**

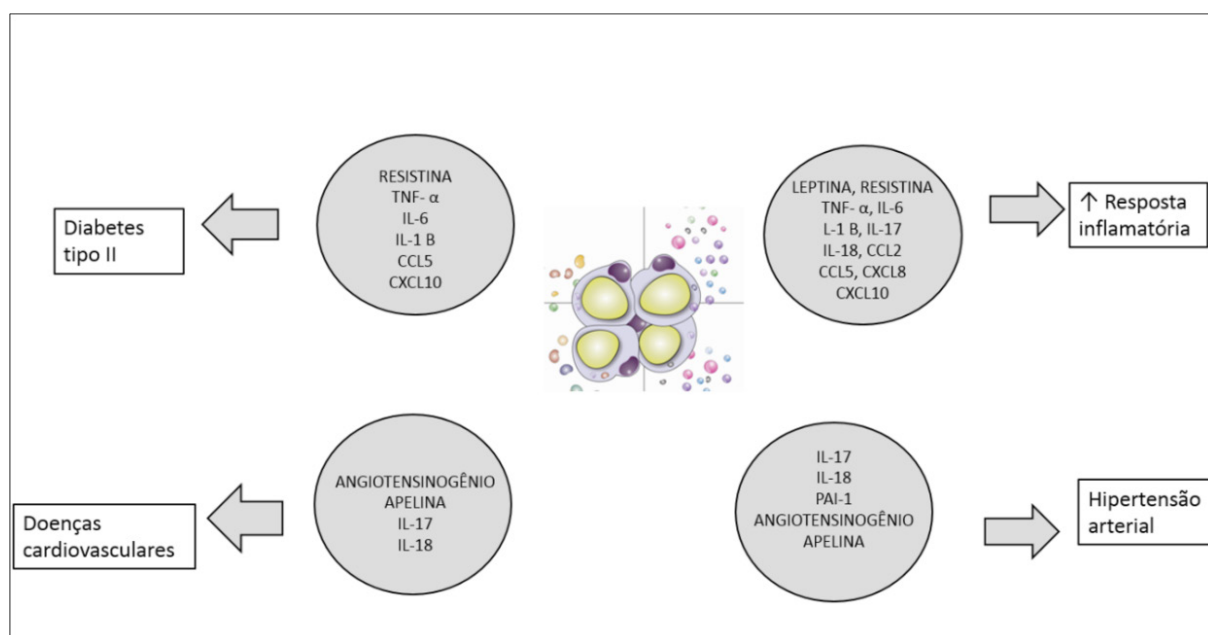
Atualmente são conhecidas cerca de 50 diferentes moléculas produzidas e / ou secretadas pelo tecido adiposo <sup>49</sup>. Com a descoberta das adipocinas o TA tornou-se um dos principais focos de pesquisa em relação ao desenvolvimento da obesidade, sendo que observou-se que as diferentes respostas a um mesmo tratamento para esta podem estar relacionadas a características celulares desse tecido. Pesquisas vem sendo desenvolvidas com o propósito de se conhecer a maneira como isso acontece do ponto de vista molecular e hormonal e a inter-relação destes mecanismos com

o sistema nervoso central, visando compreender essa <sup>5,49,50</sup>.

Essas adipocinas em desequilíbrio promovem grande impacto em diversas funções corporais, alterando a ingesta alimentar, sensibilidade à insulina, resposta imune e angiogênese, pressão arterial, metabolismo lipídico e o balanço energético (figura 2 e figura 3). Dessa maneira se faz necessária uma maior compreensão dos efeitos do tratamento como atividade física, nutrição, aspecto psicológico e clínica sobre o controle hormonal e de citocinas, a fim de se desenvolver terapias mais eficazes, diminuindo portanto as complicações da obesidade <sup>7,49,51</sup>.



**Figura 2.** Adipocinas e suas influências sistêmicas. FIAF: fator adipocitário induzido pelo jejum; ASP: proteína estimulante da ascilação; TNF- : fator de necrose tumoral alfa; PAI-I: inibidor do ativador de plasminogênio I; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; NGF: fator de crescimento neural; IL-6: interleucina 6; IL - 1 : interleucina 1 beta; IL-10: interleucina 10; IL-17: interleucina 17; IL-18: interleucina 18; PCR: proteína c reativa; NGAL: lipocalina associada à gelatinaseneutrofílicaMCP-1: proteína quimiotática de monócitos; RANTES: Regulada sob ativação expressa e secretada por células T normais; IL-8: interleucina 8; IP-10: proteína 10 induzida por interferon.



**Figura 3.** Adipocinas e correlacionadas com doenças secundárias. TNF- : fator de necrose tumoral alfa; PAI-I: inibidor do ativador de plasminogênio I; IL-6: interleucina 6; IL - 1 : interleucina 1 beta; IL-10: interleucina 10; IL-17: interleucina 17; IL-18: interleucina 18; PCR: proteína c reativa; CCL2 /MCP-1: proteína quimiotática de monócitos; IL-8: interleucina 8; CXCLQ10/IP-10: proteína 10 induzida por interferon.

## Referências

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global Health Observatory (GHO)*. Acesso em 17/09/2018. Disponível em: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/obesity\\_adults/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/)
2. ISRAEL, P.; LIRA, C. DE. 2013. Prevalence of abdominal obesity and associated factors among individuals 25 to 59 years of age in Pernambuco State , Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 29 (2): 313–324.
3. PINEHIRO, A.R.O., FREITAS, S.F.T & CORSO, A.C.T. 2004. An epidemiological approach to obesity. *Revista de Nutrição* 17(4): 523–533.
4. CAO, H. 2014. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *The Journal of endocrinology* 220 (2): 47–59.
5. WAJCHENBERG, B. L. 2000. Tecido adiposo como glândula endócrina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 44 (1): 13-20.
6. PROENCA, A R. G.; SERTIE, R. A L.; OLIVEIRA, A C.; et al. 2014. New concepts in white adipose tissue physiology. *Brazilian journal of medical and biological research* 47 (3): 192–205.
7. KRYSIAK, R.; HANDZLIK-ORLIK, G. & OKOPIEN, B. 2012. The role of adipokines in connective tissue diseases. *European journal of nutrition* 51 (5): 513–28.
8. PAZ-FILHO, G.; WONG, M. L. & LICINIO, J. 2011. Ten years of leptin replacement therapy. *Obesity Reviews* 12: 501.
9. FDA. U.S. 2014. Food and Drug Administration. *FDA approves Myalept to treat rare metabolic disease*. Acesso em: 19/09/2018 Disponível em: <https://nordiclifescience.org/fda-approves-myalept-to-treat-rare-metabolic-disease/>
10. IGNACIO, D. L. & TAMAR, G. P. 2009. Regulação da massa corpórea pelo estrogênio e pela atividade física. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 53(3): 310-317.
11. KIM, J. Y.; AHN, S. V.; YOON, J. H.; et al. 2013. Prospective study of serum adiponectin and incident metabolic syndrome: The ARIRANG study. *Diabetes Care* 36(6): 1547–1553.
12. SILVEIRA, M.R., FROLLINI, A. B., VERLENGIA, R., & CAVAGLIERI, C.R. 2009. Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico Correlation between obesity, adipokines and the immune system.

- Revista Brasileira Cineantropometria Desempenho Humano* 11(4):466-472
13. SUPRIYA, R; TAM, B.T; YU, A.P; LEE, P.H; LAI, C.W; CHENG, K.K; YAU, S.N; CHAN, L.W; YUNG, B. Y; SHERIDAN, S; SIU, P.M. 2018. Adipokines demonstrate the interacting influence of central obesity with other cardiometabolic risk factors of metabolic syndrome in Hong Kong Chinese adults. *Plos One* 13(8):1–20.
  14. OLIVER, P.; PICÓ, C.; SERRA, F. & PALOU, A. 2003. Resistin expression in different adipose tissue depots during rat development. *Molecular and Cellular Biochemistry* 252(1-2):397–400.
  15. ZHANG, L.; CURHAN, G. C. & FORMAN, J. P. 2010. Plasma resistin levels associate with risk for hypertension among nondiabetic women. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 21(7):1185–1191.
  16. Surgery R & Surgery L. 2017 Expression of resistin in the liver non - alcoholic fatty liver disease of patients with non-alcoholic fatty disease. *Polish Journal Pathology* 68(3):225–33.
  17. SETHI, J. K. & VIDAL-PUIG, A. 2005. Visfatin: The missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends in Molecular Medicine* 11(8):344-7.
  18. ARNER, P. 2006. Visfatin--a true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91(1):121-127
  19. Yang W, Li Y, Wang J-Y, Han R & Wang L. 2018. Circulating levels of adipose tissue-derived inflammatory factors in elderly diabetes patients with carotid atherosclerosis: a retrospective study. *Cardiovascular Diabetology* 17(1):75
  20. BÄCKHED, F.; DING, H.; WANG, T.; et al. 2004. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101(44):15718–15723.
  21. KIM, I.; KIM, H. G.; KIM, H.; et al. 2000. Hepatic expression, synthesis and secretion of a novel fibrinogen/angiopoietin-related protein that prevents endothelial-cell apoptosis. *The Biochemical journal* 346(3):603–610.
  22. IKEOKA, D.; MADER, J. K. & PIEBER, T. R. 2010. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Revista da Associação Médica Brasileira* 56(1):116–121.
  23. CIANFLONE, K.; MASLOWSKA, M. & SNIDERMAN, A. D. 1999. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions. *Seminars in cell & developmental biology* 10(1):31–41.
  24. MUNKONDA, M. N.; LAPOINTE, M.; MIEGUEU, P.; et al. 2012. Recombinant acylation stimulating protein administration to C3-/- mice increases insulin resistance via adipocyte inflammatory mechanisms. *PloS one* 7(10):46883.
  25. PAN, H.-Y.; GUO, L. & LI, Q. 2010. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice* 88(1):29–33.
  26. SOUZA B, C. M. DE; YANG, R. Z.; LEE, M. J.; et al. 2007. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56(6):1655–1661.
  27. DRAY, C.; KNAUF, C.; DAVIAUD, D.; et al. 2008. Apelin Stimulates Glucose Utilization in Normal and Obese Insulin-Resistant Mice. *Cell Metabolism* 8(5):437–445.
  28. JUHAN-VAGUE, I. & ALESSI, M. C. 1997. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thrombosis and Haemostasis* 78:656–660.
  29. FONSECA-ALANIZ, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C. & LIMA, F. B. 2006. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 50(2):216–229.
  30. NÉGREL, R.; GAILLARD, D. & AILHAUD, G. 1989. Prostacyclin as a potent effector of adipose-cell differentiation. *The Biochemical journal* 257(2):399–405.
  31. BEKRI, S.; GUAL, P.; ANTY, R.; et al. 2006. Increased Adipose Tissue Expression of Hepcidin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterology* 131(3):788–796.
  32. MATSUMOTO, T. & CLAESSESON-WELSH, L. 2001. VEGF receptor signal transduction. *Science's STKE : signal transduction knowledge environment* 112:21

33. CHALDAKOV, G. N.; FIORE, M.; HRISTOVA, M. G. & ALOE, L. 2003. Metabotropic potential of neurotrophins: implication in obesity and related diseases? *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 9(10):19–21.
34. HALVORSEN, Y. D. C.; BURSELL, S. E.; WILKISON, W. O.; et al. 1993. Vasodilation of rat retinal microvessels induced by monobutyrin: Dysregulation in diabetes. *Journal of Clinical Investigation* 92(6):2872–2876.
35. HOTAMISLIGIL, G. S.; SHARGILL, N. S. & SPIEGELMAN, B. M. 1993. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science (New York, N.Y.)* 259 (5091): 87–91.
36. ESTEVES, D.; GUIMAR, D.; SARDINHA, C.; et al. 2007. Adipokines : a new view of adipose tissue. *Revista de Nutrição* 20(5):549–559.
37. Supriya R, Yung BY, Yu AP, Lee PH, Lai CW, Cheng KK, et al. 2018. Adipokine profiling in adult women with central obesity and hypertension. *Frontiers in Physiology* 9:1–9
38. BASINSKA, K., MARYCZ, K., SMIESZEK & NICPON, J. 2015. The production and distribution of IL-6 and TNF- $\alpha$  in subcutaneous adipose tissue and their correlation with serum concentrations in Welsh ponies with equine metabolic syndrome. *Journal of Veterinary Science* 16(1):113–120.
39. FAIN, J. N. 2006. Release of Interleukins and Other Inflammatory Cytokines by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily due to the Nonfat Cells. *Vitamins and Hormones* 74:443-77.
40. HAJER, G. R.; HAEFTEN, T. W. & VISSEREN, F. L. J. 2008. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European heart journal*, v. 29(24):2959–71.
41. VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. D. C. G.; COSTA, N. M. B.; et al. 2008. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 52(3):537-549
42. CHOI, K. M.; RYU, O. H.; LEE, K. W.; et al. 2007. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice* 75(2):235–240.
43. MOCELLIN, S.; PANELLI, M. C.; WANG, E.; NAGORSEN, D. & MARINCOLA, F. M. 2003. The dual role of IL-10. *Trends in Immunology* 24(1):36-43.
44. OHSHIMA, K.; MOGI, M.; JING, F.; et al. 2012. Roles of interleukin 17 in angiotensin II type 1 receptor-mediated insulin resistance. *Hypertension*. 59:493–499.
45. HUNG, J.; MCQUILLAN, B. M.; CHAPMAN, C. M. L.; THOMPSON, P. L. & BEILBY, J. P. 2005. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25(6):1268–1273.
46. JUNG, U. J. & CHOI, M.-S. 2014. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International journal of molecular sciences* 15(4):6184–223.
47. TOURNAIRE, F.; ROMIER-CROUZET, B.; LEE, J. H.; et al. 2013. Chemokine Expression in Inflamed Adipose Tissue Is Mainly Mediated by NF- $\kappa$ B. *Plos One*, 8(6):1–9.
48. HERDER, C.; BAUMERT, J.; THORAND, B.; et al. 2006. Chemokines as risk factors for type 2 diabetes: Results from the MONICA/KORA Augsburg study, 1984–2002. *Diabetologia* 49(5):921–929.
49. LOFRANO, M. C.; OYAMA, L. M.; DÂMASO, A. R.; et al. 2009. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias : Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 15:378–383.
50. FUENTES, E.; FUENTES, F.; VILAHUR, G.; BADIMON, L. & PALOMO, I. 2013. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. *Mediators of inflammation* 2013:136584.
51. CAO, H. 2014 b. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *The Journal of endocrinology* 220(2):47–59