

## **Leptina e adiponectina: papel dos hormônios nos processos metabólicos e impactos na sua desregulação**

**Leptin and adiponectin: role of these hormones in metabolic processes and its deregulation**

**Leptina y adiponectina: papel de las hormonas en los procesos metabólicos e impactos en su desregulación**

Recebido: 17/12/2021 | Revisado: 02/01/2022 | Aceito: 26/01/2022 | Publicado: 27/01/2022

**Kaellen Haab Dos Santos Pinho<sup>†</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1774-452X>

Universidade Potiguar, Brasil

e-mail: [kaellen.haab18@gmail.com](mailto:kaellen.haab18@gmail.com)

**Maria Joseane De Paiva<sup>†</sup>**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-5384>

Universidade Potiguar, Brasil

e-mail: [joseanypaiva@hotmail.com](mailto:joseanypaiva@hotmail.com)

**Raffael Azevedo De Carvalho Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9353-4113>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

e-mail: [raffael.azevedo@gmail.com](mailto:raffael.azevedo@gmail.com)

### **Resumo**

O tecido adiposo é uma fonte importante de energia para o corpo humano, bem como das principais adipocitocinas com ação pró e anti-inflamatória, como leptina e adiponectina, respectivamente. O comportamento destes hormônios são alterados com o excesso de tecido adiposo. Em concentrações normais, a leptina desempenha efeitos de inibir o apetite, aumentar a oxidação dos ácidos graxos, diminuir a glicose e reduzir a gordura corporal. Na obesidade a concentração de leptina aumenta, mas não há ligação com seu receptor, LEPR. A adiponectina em concentrações normais, apresenta atividades como sensibilização à insulina, oxidação dos ácidos graxos presentes nos músculos, órgãos e vasos sanguíneos, ações mediadas pelos receptores AdipoR1, AdipoR2, T- caderina e vias de sinalização. Este hormônio apresenta um padrão de expressão oposto à leptina, estando reduzido em indivíduos obesos. As funções desses dois hormônios são desreguladas em indivíduos obesos, uma vez que, apresentam inflamação crônica no tecido adiposo, decorrente de excesso de citocinas pró-inflamatórias, ceramidas, ácidos graxos saturados, espécies reativas de oxigênio (EROs), disfunção mitocondrial e adipócitos necróticos. Estes fatores, contribuem para um ambiente de baixa qualidade sistêmica, consequentemente, provoca irregularidade no sistema endócrino facilitando o desenvolvimento de doenças associadas, como doenças cardiovasculares, cânceres, diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa e aterosclerose. O objetivo deste trabalho é mostrar o impacto da desregulação dos hormônios supracitados em indivíduos obesos, a partir da revisão da literatura atual sobre o assunto.

**Palavras-chave:** Tecido adiposo; Leptina; Adiponectina; Obesidade; Desregulação.

### **Abstract**

The adipose tissue is an important energy source for the human body. It is also a critical source of biomolecules with pro and anti-inflammatory functions, known as adipocytokines, such as leptin and adiponectin, respectively. These hormones suffer variations in activity along with adipose tissue excess. Normal concentrations of leptin inhibits appetite, decreases blood sugar, increases fatty acid oxidation, and therefore, decreases body fat. Obese individuals shows high leptin concentration, but no ligand-receptor activity. Adiponectin, in normal concentrations, shows insulin sensibilization, oxidation of muscular, vascular and other organs fatty acids, by the adiponectin receptors 1 and 2 (adipoR1 and adipoR2), cadherin-T and signalling pathways. This hormone has an opposite expression pattern than leptin, being underexpressed in obese individuals. Both hormones are deregulated in obese individuals, showing several chronic inflammation signals on adipose tissue, such as mitochondrial dysfunction, excess of saturated fatty acids, etc. All these factors corroborate to a low quality systemic environment, inducing endocrine system failures, which contributes development of cardiovascular diseases, cancer, type 2 diabetes, hepatic steatosis, and atherosclerosis. The objective of this work is to show the impact of leptin and adiponectin deregulation in obese individuals through systematic literature review.

**Keywords:** Adipose tissue; Leptin; Adiponectin; Obesity; Deregulation.

## Resumen

El tejido adiposo es una importante fuente de energía para el cuerpo humano. También es una fuente fundamental de biomoléculas con funciones pro y antiinflamatorias, conocidas como adipocitoquinas, como la leptina y la adiponectina respectivamente. Estas hormonas experimentan variaciones en su actividad, junto con el exceso del tejido adiposo. Concentraciones normales de leptina inhiben el apetito, disminuyen el azúcar en sangre, incrementan la oxidación de ácidos grasos y, por lo tanto, disminuyen la grasa corporal. Los individuos con obesidad muestran altas concentraciones de leptina, pero no actividad receptora ligand. La adiponectina, en concentraciones normales, muestra sensibilidad a la insulina, oxidación de los ácidos grasos musculares, vasculares y de otros órganos, por medio de los receptores de adiponectina 1 y 2 (adipoR1 y adipoR2), cadherina-T, y las vías de señalización. Esta hormona tiene un patrón de expresión opuesto al de la leptina, al estar subexpresada en individuos con obesidad. Ambas hormonas no se encuentran reguladas en individuos obesos, lo que muestra varias señales crónicas de inflamación en el tejido adiposo, como la disfunción mitocondrial, el exceso de ácidos grasos saturados, etc. Todos estos factores se corresponden con una baja calidad del medioambiente sistémico, lo que induce fallos en el sistema endócrino, que contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes de tipo 2, esteatosis hepática y aterosclerosis. El objetivo de este trabajo es mostrar el impacto de la desregulación de la leptina y la adiponectina en individuos con obesidad, por medio del análisis sistemático de bibliografía.

**Palabras clave:** Tejido adiposo; Leptina; Adiponectina; Obesidad; Desregulación.

## 1. Introdução

O tecido adiposo é cada vez mais reconhecido como o maior órgão endócrino do corpo capaz de secretar diversas adipocinas, citocinas e quimiocinas que estão envolvidas no metabolismo energético e na imunidade (Deng, Lyon, Bergin, Caligiuri & Hsueh, 2016). Sabe-se que essas proteínas secretadas coletivamente, chamadas adipocitocinas, podem apresentar vínculo fisiopatológico entre aumento da adiposidade e alterações cardiometabólicas (Frühbeck et al., 2017). Segundo Kita e colaboradores, até o momento foram identificados diversos fatores derivados de adipócitos que desempenham um papel na manutenção da homeostase da glicose, dos lipídios e da energia, cada um deles contribuindo para a comunicação dentro dos adipócitos e comunicação interorganizacional entre o tecido adiposo e outros tecidos envolvidos na manutenção da homeostase metabólica, como músculo, coração, fígado, ilhotas pancreáticas, rins e cérebro (Kita, Maeda & Shimomura, 2019). A propriedade do tecido adiposo branco e os efeitos regulatórios dos hormônios adipocitários no metabolismo energético têm demonstrado claramente um papel ativo na manutenção da homeostase energética (Lee & Shao, 2014). O principal sítio de produção da leptina é no tecido adiposo branco, embora sua expressão também exista em outros tecidos, como no tecido muscular e estomacal (Zhang & Chua, 2018). A produção da leptina é proporcional a quantidade de gordura corporal. Este hormônio apresenta atividade na regulação neuroendócrina, na saciedade, na homeostase energética e entre outros (Frühbeck et al., 2017).

A adiponectina é uma glicoproteína expressa quase exclusivamente no tecido adiposo. Entretanto, pode ser secretada pelo endotélio, no qual exerce ações vasoprotetoras (Katsiki, Mantzoros & Mikhalidis, 2017). Sua concentração plasmática atua de forma benéfica aumentando a sensibilidade à insulina e exercendo ações anti-inflamatórias (Katsiki, Mantzoros & Mikhalidis, 2017). Em indivíduos obesos ou com síndrome metabólica (SM) a concentração plasmática da adiponectina apresenta-se em forma reduzida (Frühbeck et al., 2017).

O tecido adiposo exerce seus efeitos endócrinos liberando adipocitocinas que atuam como mensageiros químicos comunicando-se com outros órgãos para controlar uma série de sinais metabólicos (Choi, Doss & Kim, 2020). Sob condições fisiológicas, o peso corporal humano é regido por um equilíbrio entre a ingestão de energia e despesa. Nesse sentido, a ingestão excessiva de calorias sem o ajuste adequado das calorias utilizadas nas atividades diárias ou resultante de metabólico hormonal adverso, contribui para o desenvolvimento da obesidade (Haider & Larose, 2019). O excesso de adiposidade favorece o desenvolvimento de alterações cardiometabólicas, como diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia, levando ao aumento da morbidade. Essas alterações metabólicas frequentemente se agrupam em um distúrbio conhecido como SM, contribuindo para

a morbimortalidade cardiovascular (Frühbeck et al., 2017). O aumento incessante da obesidade está se tornando uma crise global. Indivíduos obesos correm um risco maior de desenvolver condições crônicas de saúde grave, incluindo vários tipos de cânceres que demonstram piores resultados com a obesidade (Deng et al., 2016). Os fatores ambientais e de estilo de vida, ao contrário de defeitos genéticos hereditários, possuem uma prevalência na regulação de 90–95% de todos os cânceres. Esses fatores combinados, conduziu a Associação Médica Americana reconhecer a obesidade como uma doença crônica no ano de 2013 (Deng et al., 2016). Os principais fatores que ligam a obesidade aos distúrbios metabólicos são a lipólise excedente do tecido adiposo, a síntese de adiponectina prejudicada e a secreção excessiva do tecido adiposo (Torre-Villalvazo et al., 2018). Outro fator, é a maior circulação de ácidos graxos livres circulantes, favorecendo o acúmulo de lipídios em órgãos como fígado, músculo esquelético e ilhotas pancreáticas, consequentemente causando dano tecidual por lipotoxicidade (Torre-Villalvazo et al., 2018). Uma doença muito presente em pessoas obesas é a diabetes. A Federação Internacional de Diabetes estima que 25% da população adulta no mundo todo sofre de síndrome metabólica, o que é comum, e está aumentando nas sociedades industrializadas (Frühbeck et al., 2017).

A prevalência da obesidade volta a crescer no Brasil, é o que aponta a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), de 2018, do Ministério da Saúde. Sobre esse índice, houve aumento de 67,8% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018. Diante desse percentual, o Ministério da Saúde registrou percentual considerável de brasileiros com excesso de peso, apresentando 55,7% da população. Em 2018, o crescimento da obesidade no Brasil foi maior entre os adultos de 25 a 34 anos e 35 a 44 anos em relação ao percentual no ano de 2006, que a prevalência foi maior entre a faixa etária de 18 a 24 anos. Em 2018 o excesso de peso apresentou ser mais comum entre os homens, mas as mulheres apresentaram obesidade ligeiramente maior (Penido, 2019).

O objetivo deste trabalho é fazer um levantamento da literatura atual, em artigos experimentais e de revisão, sobre o impacto da desregulação da leptina e APN em indivíduos obesos, e as complicações que podem causar.

## **2. Metodologia**

O presente artigo é uma revisão integrativa qualitativa, a qual representa uma sistematização dos resultados adquiridos de forma ordenada e abrangente sobre um determinado tema. Aliada à revisão integrativa, a metodologia qualitativa permite que exista um contato direto com o objeto a ser estudado, sua descrição e posterior interpretação dos fatos apurados na pesquisa (Ercole, Melo & Alcoforado, 2014).

No estudo foram incluídos 44 artigos publicados a partir de 2010 até a presente data, utilizando os seguintes descritores: leptin, adiponectin, obesity in young adults, leptin metabolism, adiponectin metabolism e fat hormones regulation of metabolism. Como critério de inclusão, foram utilizados artigos de pesquisas originais, dados governamentais e revisões de literatura na língua inglesa. Como critérios de exclusão, desconsiderados capítulos de livros, resumos em congresso, editoriais, cartas e outros formatos de texto.

## **3. Resultados e Discussão**

### **3.1 O tecido adiposo**

O tecido adiposo é um dos tecidos que compõe o organismo humano. Esse tecido tem como característica o armazenamento de moléculas energéticas em forma de triacilgliceróis e outros lipídios por células especializadas do tecido conjuntivo, os adipócitos. A estrutura do tecido adiposo é constituída por adipócitos revestidos por lâminas basais e fibras reticulares (Smorlesi, Frontini, Giordano & Cinti, 2012). O tecido adiposo apresenta uma coloração que pode variar entre o

branco e o marrom. O tecido branco constitui a gordura clássica e representa a maioria das células em depósitos adiposos viscerais e subcutâneos. Por outro lado, a alta abundância de citocromos ricos em mitocôndrias dá ao tecido uma aparência marrom, este existe em pequena quantidade e desempenha papel na termogênese (Rutkowski, Stern & Scherer, 2015). Os adipócitos podem mudar de diâmetro quase 20 vezes, apresentando flexibilidade quando comparado a outros tecidos corporais (Murawska-Ciałowicz, 2017). O tecido adiposo branco é notavelmente flexível em termos de armazenamento e liberação de energia respondendo a sinais hormonais e energéticos que se comunicam sistematicamente com efeitos benéficos ou prejudiciais. O tecido adiposo se expande por meio do crescimento das gotículas lipídicas, essa expansão pode ser protetora contra as alterações metabólicas associadas a excesso de ingestão calórica (Rutkowski, Stern & Scherer, 2015). Porém o excesso de lipídios pode ocasionar sobrecarga na célula, e consequentemente, alterações nos adipócitos como presença de EROs, culminando em estresse do retículo endoplasmático. Outro fator é a possibilidade de ocorrer transbordamento lipídico para outros tecidos levando a deposição lipídica ectópica originando parcialmente algumas patologias (Rutkowski, Stern & Scherer, 2015). Alguns estudos efetuados ao longo dos últimos 20 anos têm investigado o papel central dos hormônios leptina e adiponectina na homeostase metabólica energética (Stern, Rutkowski & Scherer, 2016).

### 3.2 Estrutura e função da leptina

A leptina é uma adipocitocina pró-inflamatória descoberta em camundongos obesos nos Estados Unidos da América (EUA) no ano de 1994 pelo grupo de Friedman e colaboradores (Zhang & Chua, 2018). Seu nome deriva da palavra grega *leptos* que significa “magro”. É um hormônio peptídico com peso molecular de 16 KDa, produto do gene *lep* que se encontra no cromossomo 7q31.3 composto por 167 aminoácidos (Zhang & Chua, 2018). A leptina é uma peptídeo produzido principalmente pelo tecido adiposo branco. Porém também é encontrado em uma variedade de tecidos, incluindo placenta, glândula mamária, ovário, músculo esquelético, estômago, hipófise e tecido linfóide (Park & Ahima, 2015). O *splicing* alternativo e processamento pós-traducional do mRNA de *LepR* gera pelo menos cinco isoformas de *LepR* classificadas por letras (*LepRa-e*) (Donato Jr., Frazão & Elias, 2010). Dentre as isoformas, a *LepRb* é considerada a isoforma funcional, pois ao se ligar à leptina, ela induz uma série de cascatas de sinalização intracelular (Donato Jr., Frazão & Elias, 2010). As isoformas *LepRa*, *LepRc* e *LepRd* têm um domínio intracelular curto. Consequentemente, são incapazes de ativar vias intracelulares normalmente recrutadas pela sinalização por *LepRb*, e a *LepRe* não possui domínio transmembranar (Donato Jr., Frazão & Elias, 2010). A meia-vida deste hormônio em seres humanos é cerca de 25 minutos quando na circulação, seja em indivíduos obesos ou magros (Zhang & Chua, 2018). Dentre as suas principais funções destacam-se, a regulação do metabolismo energético, a saciedade alimentar e o estímulo do gasto energético. Este hormônio também atua na redução da glicose plasmática ao diminuir a produção da glicose hepática (Yadav et al., 2013). Além disso, é considerado um biomarcador para gordura corporal que influencia na oxidação lipídica apresentando múltiplas pleiotropias dependendo da expressão do gene em função dos órgãos periféricos e do sistema nervoso central (SNC). As diferentes funções da leptina podem ser benéficas ou maléficas para o organismo, sua ação depende da quantidade produzida e secretada por este hormônio (Guerrero-Garcia et al., 2016).

### 3.3 estrutura e função da adiponectina

A adiponectina (APN) é uma glicoproteína anti-inflamatória descoberta mediante uma clonagem do DNA da APN por Maeda e colaboradores em 1995, um ano após a descoberta da leptina (Fang & Judd, 2018). É uma glicoproteína abundantemente secretada pelos adipócitos. Possui exclusivamente um domínio semelhante ao colágeno com uma propriedade aderente à nectina, o que dá origem a seu nome. (Maeda, Funahashi, Matsuzawa & Shimomura., 2020). Segundo Maeda e

colaboradores, um grupo de pesquisadores identificou uma proteína desconhecida de ligação à gelatina de 28 kDa (GBP28) no plasma humano usando base de gelatina pelo método cromatografia de afinidade. A pesquisa mostrou que a GBP28 é idêntica à APN. Isso explica o motivo pelo qual a APN também ser conhecida por GBP28 (Maeda et al., 2020). A APN possui o peso molecular de 30 kDa, e é codificada pelo gene *ADIPOQ*. Está estruturada em três éxons no cromossomo 3q27. Interessante mencionar que o cromossomo 3q27 foi identificado como uma região portadora de gene de susceptibilidade para o diabetes tipo 2 e síndrome metabólica (Yadav, Kataria, Saini & Yadav, 2013). A APN tem uma sequência primária de 244 aminoácidos, com um domínio globular carboxi-terminal e um domínio colágeno amino-terminal, o que permite formar multímeros. Esses multímeros são compostos por isoformas oligoméricas (Martinez-Huenchullan et al., 2020). Os três complexos oligoméricos da APN secretados na circulação são de baixo, médio, e alto peso molecular (Torre-Villalvazo et al., 2018). Segundo Maeda e colaboradores, as principais formas de APN circulantes são em hexâmero e multímetro (Maeda et al., 2020). A isoforma de baixo peso molecular é um trímero (LMW); o de médio peso molecular é um hexâmero (MMW). As concentrações plasmáticas desta forma podem variar de acordo com o sexo, apresentando-se 5,5 µg/mL em homens e 8,7 µg/mL em mulheres. A terceira forma é o multímetro de alto peso molecular (HMW) (Torre-Villalvazo et al., 2018). A forma multimérica tem ação na captação glicose e oxidação dos ácidos graxos presente no fígado e músculo esquelético (Torre-Villalvazo et al., 2018). Acredita-se que a APN liga-se à três receptores, AdipoR1, AdipoR2 e T-caderina. A T-caderina é uma molécula de adesão celular, possui uma âncora GPI com domínio transmembranar e intracelular (Kita, Maeda & Shimomura, 2019). Apesar de cada vez mais clara a importância da T-caderina, os detalhes moleculares de interações deste receptor com APN ainda são pouco conhecidos por receber relativamente menos atenção do que as interações propostas com AdipoR1 e AdipoR2 (Pascolutti, Erlandson, Burri, Zheng & Kruse, 2020).

A APN tem como função a regulação da oxidação de ácidos graxos resultando em efeitos positivos na homeostase do metabolismo energético (Zazzo et al., 2019). Também possui ação no estímulo de citocinas que agem em processos fisiológicos e fisiopatológicos, inibindo citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6). Além disso, contém propriedades de estimular IL-10, que age protegendo as células de apoptose induzida por citocinas inflamatórias (Yanai & Yoshida, 2019). O mecanismo de inibição e indução de citocinas é realizado pela sinalização de seus receptores AdipoR1 e AdipoR2. O AdipoR1 é altamente expresso no músculo esquelético, e o AdipoR2 sendo mais restrito ao fígado (Fang & Judd, 2018). Estes receptores foram descobertos a partir de células transfectadas com um cDNA do músculo esquelético humano, utilizando um agente recombinante de forma globular da APN (Maeda et al., 2020).

### 3.4 Mecanismos regulatórios da leptina

A leptina é um peptídeo que tem um papel-chave no metabolismo energético. Este hormônio desempenha diversas funções no organismo, como a regulação de peso, apetite, balanço energético e oxidação de ácidos graxos que são oxidados mediante o aumentando a taxa metabólica (Loureiro et al., 2012). Além da participação no metabolismo energético, a leptina participa do sistema imunológico com ação de ativar e regular resposta imune, estimulando linfócitos T e citocinas pró-inflamatórias (Loureiro et al., 2012). Este hormônio também tem um efeito específico nas células invariáveis natutal killer T (iNKT). Estas células são essenciais para aspectos da imunidade, pois sua disfunção ou falha podem levar ao desenvolvimento de doenças autoimunes (Procaccini et al., 2017). As ações da leptina são realizadas mediante a ligação da leptina com seu receptor LEPR, e com a participação de biomoléculas distintas como enzimas, neuropeptídeos e proteínas. Estas biomoléculas agem em conjunto proporcionando efeitos de saciedade, regulação catabólica do metabolismo lipídico e do músculo esquelético. Além disso, a leptina utiliza os ácidos graxos para gerar energia e diminuir o acúmulo lipídico intramuscular (Stern, Rutkowski & Scherer, 2016). Segundo Triantafyllou e colaboradores, a leptina limita a massa total de gordura e o



acúmulo de lipídios nos tecidos não-adipados de maneira específica. No músculo esquelético, tem efeito de aumentar a captação e oxidação de glicose, realizar síntese de glicogênio e formar lactato. No fígado, age reduzindo a gliconeogênese hepática (Triantafyllou, Paschou & Mantzoros, 2016). A ativação da leptina aciona a proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK), para realizar a oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético impedindo o acúmulo de metabólitos lipídicos associados à lipotoxicidade (Park & Ahima, 2015).

A efetividade da leptina no balanço energético é realizada na proporção dos estoques de gorduras fornecendo sobre o estado das reservas lipídicas. Esse desempenho acontece quando o indivíduo apresenta concentrações normais circulante da leptina, resultando a ligação com seu receptor LEPR no cérebro, precisamente na região hipotalâmica para atuar na homeostase energética (Vong et al., 2011). A interação do receptor da leptina ativa principalmente a via de transdução de sinal JAK-STAT3, que é o mais importante regulador da homeostase energética (Triantafyllou, Paschou & Mantzoros, 2016). Secundariamente, as seguintes vias também podem ser ativadas como fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), importante para a regulação da ingestão de alimentos e homeostase da glicose, a via proteínas quinases ativadas por mitógeno (MAPK), que desempenha um papel na regulação da síntese de ácidos graxos (Triantafyllou, Paschou & Mantzoros, 2016), e a AMPK, que apresenta potencial regulador das funções das células  $\beta$  pancreáticas e secreção de insulina (Triantafyllou, Paschou & Mantzoros, 2016). Outro aspecto sobre a leptina é a supressão do seu gene quando exposto a determinadas biomoléculas, como óleo de peixe e ácidos graxos poli-insaturados, estes inibem fortemente a expressão do gene *lep* (Zhang & Chua, 2018).

Em contraste com as ações anti-inflamatórias da APN, a leptina ativa a resposta inflamatória das células induzindo citocinas pró-inflamatórias. Além disso, estudos *in vitro* demonstram que a leptina pode induzir a proliferação de células endoteliais, ativando o vascular endothelial growth factor (VEGF) e outros fatores angiogênicos (Lee & Shao, 2015). Estes efeitos tornam a leptina uma adipocitocina mitogênica, antiapoptótica e pró-inflamatória, todas implicadas na carcinogênese (Lee & Shao, 2015).

A descoberta da leptina trouxe expectativas para o tratamento da obesidade, logo, pesquisadores iniciaram estudos terapêuticos que auxiliam na perda de peso (Farr, Gavrieli & Mantzoros, 2015). Recentemente, a Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA (FAD) aprovou a administração de leptina para o tratamento da lipodistrofia. No Japão, está aprovado desde março de 2013 (Farr, Gavrieli & Mantzoros, 2015). Existem vários experimentos relacionados à terapia com uso da leptina. Um dos experimentos realizados com indivíduos e camundongos obesos apresentando falha congênita resultou uma redução acentuada de ingestão de alimentos, peso corporal e gordura. Por outro lado, em formas comuns de obesidade decorrente de supernutrição e sedentarismo não houve efeito (Park & Ahima, 2015). Neste mesmo experimento pôde-se observar que a grande maioria das pessoas obesas é insensível à hiperleptinemia endógena e tratamento com leptina, indicando existência de resistência à leptina (Park & Ahima, 2015). Além disso, os camundongos com falha total de leptina apresentaram o desenvolvimento de hiperfagia grave, baixa taxa metabólica, obesidade de início rápido associado à alta expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e baixa expressão de pró-opiomelanocortina (POMC) no hipotálamo (Park & Ahima, 2015). Outra terapia realizada com a reposição de leptina por metreleptina reverteu a obesidade mórbida apenas em animais e humanos com falha de leptina, enquanto a administração em indivíduos tipicamente obesos com concentrações elevadas de leptina teve eficácia limitada (Farr, Gavrieli & Mantzoros, 2015). Além disso, outras pesquisas apontam que a eficácia parece aumentar quando a leptina é coadministrada. várias combinações foram testadas até agora. Contudo, a combinação de pramlintida / metreleptina foi uma das mais promissoras (Farr, Gavrieli & Mantzoros, 2015).

### 3.5 Mecanismos regulatórios da adiponectina

A APN é uma das adipocitocinas mais abundantes secretada pelos adipócitos, está presente na circulação de indivíduos saudáveis em concentrações muito altas, apresentando aproximadamente 0,05% das proteínas plasmáticas totais em concentrações que variam de 3 a 30 µg/mL (Engin, 2017). Apesar da abundância da APN, as concentrações circulantes deste hormônio apresentam-se de forma variada. As variações estão relacionadas com as condições de saúde (Maeda et al., 2020). A concentração plasmática de APN é influenciada por alguns fatores que regulam a expressão da transcrição do mRNA e a secreção de proteínas. Entre os fatores de transcrição, o receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PPAR-γ) foi identificado como o potenciador mais forte da APN até o momento. Os agonistas PPAR-γ, conhecidos como sensibilizadores de insulina, demonstraram aumentar significativamente as concentrações plasmáticas de APN. Os agonistas do PPAR-γ também possuem o potencial de prevenir a aterosclerose, em parte por meio de elevações nas concentrações de APN (Maeda et al., 2020). A APN pode controlar a aterosclerose reduzindo a inflamação, o acúmulo de lipídios e o estresse oxidativo presente nos vasos sanguíneos. (Choi, Doss & Kim, 2020). A APN também atua como supressor de morte celular, promovendo diretamente resultados antidiabéticos e antiateroscleróticos (Funcke & Scherer, 2019). Outras funções da APN são a estimulação da oxidação de lipídios teciduais e circulantes, impedindo complicações como a formação de aneurisma e tumores (Funcke & Scherer, 2019; Loureiro et al., 2012). Ademais, a APN tem atividade no sistema imune, onde participa estimulando a produção da IL-10, que tem como uma de suas funções a inibição de citocinas pró-inflamatórias (Zazzo et al., 2019). Sua propriedade anti-inflamatória resulta da melhora do armazenamento lipídico impedindo acúmulo lipídico ectópico, bem como a proteção dos vasos sanguíneos, coração, pulmão, cólon, e tecidos hepáticos (Fang & Judd, 2018; Stern, Rutkowski & Scherer, 2016).

Embora os hormônios estejam dispersos por toda a corrente sanguínea, eles afetam apenas células alvo que possuem receptores específicos que o reconhecem e se ligam. Os receptores AdipoR1 e AdipoR2 desencadeiam as principais vias de sinalização intracelular. O AdipoR1 está firmemente conectado à ativação AMPK que regula a inibição da produção de glicose hepática juntamente com o aumento da oxidação de ácidos graxos (Singh, Choubey, Bora, & Krishna, 2018). Enquanto o AdipoR2 está envolvido principalmente na ativação das vias dos receptores ativado por proliferador de peroxissomo do tipo alfa (PPAR-α). Esta via induz a dissipação de energia, aumentando a oxidação de ácidos graxos, inibe a inflamação e o estresse oxidativo, controlando a regulação do metabolismo glicêmico, lipídico, inflamação e estresse oxidativo (Singh et al., 2018). A via PPAR-α também aumenta o consumo de energia, diminui o conteúdo de triglicerídeos no fígado e nos músculos esqueléticos, e aumenta a sensibilidade à insulina (Yadav et al., 2013). A sensibilidade à insulina acontece a medida que a APN inibe a TNF-α, a inflamação sistêmica e a concentração de ácidos graxos presente no músculo esquelético e fígado (Fang & Judd, 2018). Além disso, a APN tem a capacidade de fosforilar a proteína adaptadora fosfotirosina, interagindo com o domínio PH e zíper de leucina 1 (APPL1). Esta proteína desempenha propriedades de sensibilização à insulina no fígado e nos outros tecidos alvo deste hormônio ao promover interação com os receptores da insulina (Fang & Judd, 2018). Visto que, a APN desempenha papéis versáteis em muitos órgãos via interação com os receptores AdipoR1 e AdipoR2, no fígado, a APN suprime fortemente gliconeogênese hepática, enquanto melhora a utilização de nutrientes no músculo esquelético (Wang & Scherer, 2016). Estudos in vitro revelaram que ambas as isoformas dos receptores de APN podem mediar o aumento da fosforilação das vias AMPK e PPAR-α pela ligação da adiponectina, ativando assim a oxidação de ácidos graxos e captação de glicose (Yadav et al., 2013).

A T-caderina é altamente expressa no sistema cardiovascular, em particular nas células musculares lisas e nas células endoteliais em todos os tipos de vasos sanguíneos (Pascolutti et al., 2020). Este receptor tem papel potencial para a revascularização induzida pela de APN (Choi, Doss & Kim, 2020). A T-caderina liga-se especificamente as formas MMW e

HMW da APN (Wang & Scherer, 2016). A APN exerce algumas propriedades anti-inflamatórias de potencial significativo para doenças cardiovasculares, incluindo a redução de recrutamento de linfócitos nas lesões ateroscleróticas, regulação da proteína c-reativa (PCR) e inibição da TNF- $\alpha$  (Woodward, Akoumianakis & Antoniades, 2017). Além de desempenhar efeitos cardioprotetores suprimindo o remodelamento cardíaco patológico, a APN reduz o estresse oxidativo do miocárdio através da regulação negativa do óxido nítrico sintase induzível (iNOS). Esta ação protege contra lesão de isquemia-reperfusão (Woodward, Akoumianakis & Antoniades, 2017). No endotélio vascular, a APN ativa o óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) para promover a produção de óxido nítrico (NO) com a finalidade de proteção vascular e relaxamento do endotélio (Choi, Doss & Kim, 2020). O aumento da produção de NO através da ativação da eNOS reduz o risco de vasoconstrição, pois o NO bloqueia a formação de placas de gordura e a apoptose endotelial (Choi, Doss & Kim, 2020).

### 3.6 Efeitos da leptina na saciedade

A necessidade fisiológica de comer durante o balanço energético negativo é uma função primitiva de sobrevivência mediada pelo hipotálamo. Em contraste, o desejo de consumir alimentos atraentes surge de circuitos e regiões de recompensa mesolímbica no córtex orbitofrontal que regulam a ingestão alimentar com base na sensação do paladar, olfato, textura e visão (Lean & Malkova, 2016). A leptina foi reconhecida por sua ação proeminente de poder sinalizar o estado energético do estoque lipídico dos adipócitos para o hipotálamo mediante as conexões neuronais da leptina com seu receptor LEPR. A sinalização tem efeito no controle da ingestão de alimentos, no gasto energético e no peso corporal quando a concentração da leptina está em valores normais (Stern, Rutkowski & Scherer, 2016). A leptina interage com o sistema dopaminérgico mesolímbico, com efeito de modular o impulso alimentar. Logo, os neurônios na área tegmental ventral (VTA) expressam a resposta de LEPRb ligado diretamente à leptina, resultando na supressão do impulso alimentar (Zhang & Chua, 2018). Outra atividade da leptina é sua ação com os neurônios que expressam neuropeptídeos, neurotransmissores e precursores que aumentam (orexígeno), ou diminuem (anorexígenos) a ingestão alimentar (Zhang & Chua, 2018). O mecanismo de supressão alimentar é realizado com a interação do receptor LEPRb no núcleo arqueado (ARC) mediante circuitos neurais complexos para controlar a ingestão de alimentos e gasto energético (Park & Ahima, 2015). Os neurônios anorexígenos sintetizam POMC e transcrito regulado por cocaína e anfetaminas (CART), ao mesmo tempo, inibe os neurônios orexigênicos que sintetizam proteína relacionada à agouti (AgRP) e NPY (Park & Ahima, 2015). Nesse contexto, em concentrações normais, a leptina se liga a seu receptor e ativa o precursor POMC gerando estímulo no hipotálamo para inibir o apetite. Fatores como hábito alimentar saudável e controle de peso corporal auxiliam no equilíbrio calórico e na expressão do gene *lep* (Zhang & Chua, 2018). Similarmente, a potencialização do hormônio colecistocinina (CCK) mediado pela leptina também inibe a ingestão de alimentos, mas na obesidade esse efeito é interrompido (Lean & Malkova, 2016). Adicionalmente, a leptina no hipotálamo exerce atividade de contrabalancear o efeito da grelina, que é o principal hormônio orexigênico (Triantafyllou, Paschou & Mantzoros, 2016). O papel fisiológico da leptina acontece de acordo com o tecido adiposo tendo supressão em pessoas magras. Entretanto, quando o conteúdo normal de gordura corporal é restaurado, a leptina é novamente secretada (Lean & Malkova, 2016). Além disso, durante o jejum a concentração circulante de leptina diminui rapidamente, essa diminuição leva o aumento da expressão de AgRP, NPY e suprime o POMC e CART aumentando a ingestão de alimentos (Park & Ahima, 2015).

### 3.7 Adiponectina nos processos antiinflamatórios

A APN é um hormônio com atividade anti-inflamatória que age amenizando ou inibindo processos inflamatórios, visto que a APN apresenta capacidade de ativar a ceramidase intracelular inibindo efeitos de ceramidas com ação pró-



inflamatória (Fantuzzi, 2013). Um grande número de estudos com roedores e humanos demonstrou que a APN possui propriedades anti-inflamatórias em várias doenças, incluindo diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), e doenças cardiovasculares (Fang & Judd, 2018). Este hormônio é regulado positivamente no músculo esquelético humano em resposta a estímulos inflamatórios (Engin, 2017). Logo, a regulação da inflamação acontece quando o sistema imune direciona a diferenciação e função dos macrófagos. A APN executa a inibição da ação dos macrófagos 1 (M1), ao mesmo tempo, estimula a proliferação de macrófagos 2 (M2). Sabe-se que os M2 bloqueiam a resposta inflamatória e promovem o metabolismo oxidativo (Choi, Doss & Kim, 2020). Além disso, os M2 agem na expressão de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (Wang & He, 2018). Pessoas com hipoadiponectinemia são mais suscetíveis a efeitos das citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$ , e IL-6 proporcionando um ambiente que facilita a tumorigênese (Lee et al., 2016). Estudos recentes mostraram que a APN, nas formas ativa de hexâmeros e multímeros, acumulam-se em tecidos, como coração, endotélio vascular e músculo esquelético, por meio da interação com a T-caderina (Kita, Maeda & Shimomura, 2019). A T-caderina é uma molécula de adesão celular, possui uma âncora GPI com domínio transmembranar e intracelular (Kita, Maeda & Shimomura, 2019). Esta molécula facilita o acúmulo de APN nos corpos multivesiculares, um subtipo de endossomo no qual são gerados exossomos. Desse modo, a APN estimula o exossomo também secretado pelo tecido adiposo, para influenciar o metabolismo de todo o corpo (Kita, Maeda & Shimomura, 2019). Em decorrência destes fatores, a APN exerce uma ampla gama de efeitos benéficos no sistema cardiovascular por exercer propriedades anti-inflamatórias, antiapoptóticas, antioxidantes e vasodilatadoras (Woodward, Akoumianakis & Antoniadis, 2017). Evidências recentes indicam que a APN protege vários órgãos e células de maneiras multifuncionais. No entanto, como e por qual motivo a adiponectina atua como um agente multifuncional e como molécula protetora, permanecem incertos. Porém um mecanismo único e básico pode explicar essas propriedades da APN, visto que, sua concentração circulante é marcadamente mais alta do que os hormônios clássicos e citocinas (Maeda et al., 2020).

### **3.8 Efeitos da desregulação da leptina na obesidade**

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo aumento do número de adipócitos (hiperplasia) e tamanho celular (hipertrofia). Isso ocorre, devido vários fatores, como ampla oferta de alimentos e mudanças no estilo de vida (Lee & Shao, 2014). Durante a obesidade, a sobrecarga de nutrientes acarreta hipertrofia crônica dos adipócitos, disfunção mitocondrial e estresse oxidativo no retículo endoplasmático. Estes fatores aumentam a sinalização e secreção de citocinas pró-inflamatórias, morte celular, e desregulação da função endócrina na qual vincula-se a capacidade de armazenamento (Deng et al., 2016). Os adipócitos são a fonte predominante de APN e leptina, duas adipocitocinas altamente expressas que têm efeitos opostos na função celular imune. A leptina apresenta múltiplos efeitos pró-inflamatórios que aumentam após exposição a excesso de nutriente, pois tem ação na estimulação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, IL-12 e TNF- $\alpha$  por células imunes inata. Além disso, a leptina aumenta a produção de EROS e a secreção de leucotrieno B4 (Deng et al., 2016). Fatores originários do tecido adiposo inflamado estão implicados no aumento do risco de câncer associado à obesidade (Deng et al., 2016). A obesidade reflete na desregulação da leptina nos obesos porque a proporção que o tecido adiposo se expande apresentando supernutrição crônica e excesso de peso, ocasiona um alto volume de produção e secreção deste peptídeo. O aumento anormal sucede o desenvolvimento de hiperleptinemia e resistência à leptina (Deng et al., 2016; Lee et al., 2015). Apesar dos indivíduos obesos apresentarem alta concentração circulante de leptina, há falta de ligação dessa adipocitocina com seu receptor LEPR impedindo uma possível retroalimentação com o SNC (hipotálamo). Além da alta concentração de leptina de forma não ligada nos indivíduos obesos, a resistência à leptina também é decorrente da inflamação crônica induzida principalmente pela produção elevada de IL-6 e TNF- $\alpha$ . (Zhang & Chua, 2018). A resistência a este hormônio contribui para o

acúmulo de gordura no fígado, devido a redução de oxidação hepática, resultando na peroxidação lipídica que é uma reação em cadeia dos ácidos graxos provocada por EROs, contribuindo para comorbidades associadas (França et al., 2013). Visto que, as citocinas são mensageiros químicos apresentando função de induzir, liberar, e expressar genes com atividades fisiológicas e fisiopatológicas de órgãos agindo de forma complexa, na obesidade, algumas citocinas pró-inflamatórias são tidas como marcadores quando encontradas na circulação em volumes aumentados, como IL-6, TNF- $\alpha$ , e leptina. Estas também são conhecidas por induzir resistência à insulina (Heredia, Gómez-Martínez & Marcos, 2012). Outro fator na obesidade, é a diminuição das células *invariant natural killer* (iNKT), considerada um subtipo de linfócitos T que se correlaciona com a infiltração de células do sistema imune. Estudos relatam que a leptina tem efeito específico sobre as células iNKT, essas células são enriquecidas no tecido adiposo humano e em murino, mas com o aumento da obesidade, o número de iNKT diminui correlacionando-se com a infiltração de macrófagos com efeito pró-inflamatório (Procaccini et al., 2017). De acordo com Procaccini e colaboradores, estas células são capazes de diminuir a gordura corporal, triglicerídeos, leptina e melhorar a sensibilidade à insulina (Procaccini et al., 2017).

### 3.9 Efeitos da desregulação da adiponectina na obesidade

A hipertrofia existente nos adipócitos dos indivíduos obesos causam resistência à insulina associada à obesidade e síndrome metabólica (Engin, 2017). Nessa situação, as pessoas obesas apresentam um estado altamente inflamatório induzido pela infiltração de células inflamatórias no tecido adiposo, especialmente os macrófagos ativados (Yanai & Yoshida, 2019). Com isso, existe um aumento na produção da IL-6, TNF- $\alpha$ , proteína quimioatraente monocitária-1 (MCP-1), lipocalina-2 e resistina. Essas citocinas têm atividade na indução da aterosclerose e na redução acentuada da APN (Yanai & Yoshida, 2019). A prevalência da síndrome metabólica é maior em indivíduos com concentração de APN menor que 4,0  $\mu\text{g/mL}$  do que naqueles com uma concentração superior a 4,0  $\mu\text{g/mL}$ . (Engin, 2017). Pessoas obesas apresentam hipoadiponectinemia associado a resistência à insulina (Fang & Judd, 2018; Stern, Rutkowski & Scherer, 2016). Além disso, a hipoadiponectinemia viabiliza a disfuncionalidade fisiológica dependente deste hormônio. Logo, interfere na proteção dos vasos sanguíneos e na efetividade da lipólise. Essa redução apresenta um papel crucial na patogênese da obesidade e doenças associadas, especialmente as doenças cardiovasculares (Yanai & Yoshida, 2019). Além do mais, a hipoadiponectinemia associada ao diabetes está relacionado à falha da biogênese mitocondrial, no qual torna o coração das pessoas diabéticas mais sensível à disfunção miocárdica podendo haver lesão aguda e infarto do miocárdio (Yan et al., 2013). A redução da expressão da APN observado em pacientes obesos também tem sido relacionada ao aumento do risco de aparecimento de tumores. Vários estudos demonstram que além da APN comportar ações nas respostas metabólicas, como regulação do metabolismo energético e sensibilidade à insulina, também tem implicações pleiotrópicas no câncer. (Zazzo et al., 2019). Embora os dados da literatura sobre o papel da APN na carcinogênese sejam conflitantes, a hipótese mais reconhecida é que a APN tenha um papel protetor com efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e pró-apoptóticos. Esses fatores evitam o desenvolvimento e a progressão de várias neoplasias malignas, como câncer de mama, cólon, próstata, fígado e endometrial (Zazzo et al., 2019).

Segundo Heredia e colaboradores, clinicamente a gordura visceral é mais prejudicial que a subcutânea no que se refere no desenvolvimento de distúrbios metabólicos decorrente da falha do funcionamento de órgão com função endócrina, como o pâncreas e o tecido adiposo (Heredia, Gómez-Martínez & Marcos, 2012). As complicações e surgimento de doenças associadas à obesidade estão diretamente ligadas à ausência de funções da APN e citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13, pois são responsáveis por desempenhar papel importante na homeostase do tecido adiposo. Em especial, a IL-10 que modula e sinaliza a insulina através dos receptores da insulina IRS1 e IRS2 (Guzik, Skiba, Touyz & Harrison, 2017). Desse modo, a falta da APN impacta negativamente na distribuição adequada do hormônio insulina que participa

juntamente com a APN conduzindo processos metabólicos (Zazzo et al., 2019). Em indivíduos obesos, os adipócitos hipertrofiados causam resistência à insulina e síndrome metabólica ocasionando a diminuição da expressão do mRNA dos receptores da APN. Isto resulta no decréscimo da ligação do AdipoR1 e AdipoR2 com a APN. Consequentemente, ocorre resistência à APN juntamente com a resistência à insulina formando um ciclo vicioso (Engin, 2017).

Geralmente a obesidade é acompanhada por concentrações elevadas de ácidos graxos circulantes, em particular, os ácidos graxos saturados (AGS), como o palmitato que apresenta efeito negativo na obesidade e na atividade da APN (Karki et al., 2011). De acordo com Karki e colaboradores, o palmitato inibe a secreção de APN após 3 horas de incubação. Outra observação, é o fato do palmitato poder entrar dentro da célula (matriz mitocondrial) e se converter em produtos lipídicos como o palmitoil-CoA, diacilglicerol ou ceramida. Estes compostos induzem múltiplas respostas celulares como ativação da proteína quinase C, estimulação da produção de EROS e estresse no retículo endoplasmático, coletivamente, geram lipotoxicidade (Karki et al., 2011). A exposição de adipócitos a espécies reativa de oxigênio, como peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), sucede em redução da expressão do gene codificador da APN, *ADIPOQ* (Woodward, Akoumianakis & Antoniadis, 2017). As análises clínicas demonstram que APN multimérica é a forma ativa que exerce mais efeitos pleiotrópicos. Entretanto, quando apresenta-se de forma reduzida ou prejudicada no plasma são associadas a várias doenças, como obesidade, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2 e aterosclerose (Kita, Maeda & Shimomura, 2019).

#### 4. Considerações Finais

Diante do exposto pôde-se observar o quão participativo e importante são os hormônios leptina e APN para a homeostase energética do organismo, pois mostram efetividade em processos fisiológicos e fisiopatológicos. De fato, estes dois hormônios apresentam-se de forma irregular na obesidade. No entanto, dados sugerem que a leptina não se limita apenas a estes fatores. A leptina também está envolvida no uso terapêutico. Contudo, mais pesquisas sobre leptina e mediadores moleculares são necessários para desenvolver terapias de sensibilização da leptina direcionada à obesidade. A falta das ações anti-inflamatória da APN devido a hipoadiponectinemia, juntamente com as ações pró-inflamatórias decorrentes da hiperleptinemia, presente nos indivíduos obesos, impacta na suscetibilidade ao desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade.

#### Referências

- Choi, H. M.; Doss, H. M. & Kim, K. S. (2020). Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, [S. l.], 21(4), DOI: [10.3390/ijms21041219](https://doi.org/10.3390/ijms21041219).
- De Heredia, F. P.; Gómez-Martínez, S.; Marcos, A. (2012). Chronic and degenerative diseases: Obesity, inflammation and the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, [S. l.], 71(2), 332–338. DOI: [10.1017/S0029665112000092](https://doi.org/10.1017/S0029665112000092).
- Deng, T., Lyon, C. J., Bergin, S., Caligiuri, M. A., & Hsueh, W. A. (2016). Obesity, Inflammation, and Cancer. In *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 11(1), 421–449. *Annual Reviews*. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>
- Di Zazzo, E., Polito, R., Bartollino, S., Nigro, E., Porcile, C., Bianco, A., Daniele, A., & Moncharmont, B. (2019). Adiponectin as Link Factor between Adipose Tissue and Cancer. In *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4), 839. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20040839>.
- Donato Jr., J., Frazão, R., & Elias, C. F. (2010). The PI3K signaling pathway mediates the biological effects of leptin. In *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* (54(7), 591–602). FapUNIFESP (SciELO). <https://doi.org/10.1590/s0004-27302010000700002>.
- Obesity and Lipotoxicity. (2017). In A. B. Engin & A. Engin (Orgs.), *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5>
- Engin A. (2017) Adiponectin-Resistance in Obesity. In: Engin A., Engin A. (eds) *Obesity and Lipotoxicity*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 960. Springer, Cham.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. de, & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Integrative review versus systematic review. In *Reme: Revista Mineira de Enfermagem* 18(1), GN1 Genesis Network. <https://doi.org/10.5935/1415-2762.20140001>

- Fang, H., & Judd, R. L. (2018). Adiponectin Regulation and Function. In *Comprehensive Physiology* (p. 1031–1063). Wiley. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>
- Fantuzzi, G. (2013). Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. In *Cytokine*, 64(1), 1–10. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.06.317>
- Farr, O. M., Gavrieli, A., & Mantzoros, C. S. (2015). Leptin applications in 2015. In *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 22(5), 353–359. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000184>
- França, B. K., Melo Alves, M. R., Silveira Souto, F. M., Tiziane, L., Freire Boaventura, R., Guimarães, A., & Alves, A., Jr. (2013). Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. In *GE Jornal Português de Gastrenterologia*, 20(5), 199–206. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.jpg.2013.04.002>
- Frühbeck, G., Catalán, V., Rodríguez, A., Ramírez, B., Becerril, S., Salvador, J., Portincasa, P., Colina, I., & Gómez-Ambrosi, J. (2017). Involvement of the leptin-adiponectin axis in inflammation and oxidative stress in the metabolic syndrome. In *Scientific Reports*, 7(1), Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06997-0>
- Funcke, J.-B., & Scherer, P. E. (2019). Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. In *Journal of Lipid Research*, 60(10), 1648–1697. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1194/jlr.R094060>
- Guerrero-García, J. de J., Carrera-Quintanar, L., López-Roa, R. I., Márquez-Aguirre, A. L., Rojas-Mayorquín, A. E., & Ortuño-Sahagún, D. (2016). Multiple Sclerosis and Obesity: Possible Roles of Adipokines. In *Mediators of Inflammation*, 2016, 1–24. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2016/4036232>
- Guzik, T. J., Skiba, D. S., Touyz, R. M., & Harrison, D. G. (2017). The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. In *Cardiovascular Research*, 113(9), 1009–1023. Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>
- Haider, N., & Larose, L. (2019). Harnessing adipogenesis to prevent obesity. In *Adipocyte*, 8(1), 98–104. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/21623945.2019.1583037>
- Karki, S., Chakrabarti, P., Huang, G., Wang, H., Farmer, S. R., & Kandror, K. V. (2011). The Multi-Level Action of Fatty Acids on Adiponectin Production by Fat Cells. In S. Gaetani (Org.), *PLoS ONE*, 6(11), e28146. Public Library of Science (PLoS). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028146>
- Katsiki, N., Mantzoros, C., & Mikhailidis, D. P. (2017). Adiponectin, lipids and atherosclerosis. In *Current Opinion in Lipidology*, 28(4), 347–354. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000431>
- Kita, S., Maeda, N., & Shimomura, I. (2019). Interorgan communication by exosomes, adipose tissue, and adiponectin in metabolic syndrome. In *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 4041–4049. American Society for Clinical Investigation. <https://doi.org/10.1172/jci129193>
- Lean, M. E. J., & Malkova, D. (2015). Altered gut and adipose tissue hormones in overweight and obese individuals: cause or consequence? In *International Journal of Obesity*, 40(4), 622–632. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.220>
- Lee, B., & Shao, J. (2013). Adiponectin and energy homeostasis. In *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15(2), 149–156. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9283-3>
- Lee, C. H., Woo, Y. C., Wang, Y., Yeung, C. Y., Xu, A., & Lam, K. S. L. (2014). Obesity, adipokines and cancer: an update. In *Clinical Endocrinology*, 83(3), 147–156. Wiley. <https://doi.org/10.1111/cen.12667>
- Loureiro, C.; Pinto, A. M.; Muc, M.; Pereira, S. V.; Angelo, F.; Todo-Bom, A. (2012). Valores de resistina, adiponectina e leptina em doentes com asma e excesso de peso. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 20(2), 121–128.
- Maeda, N., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., & Shimomura, I. (2020). Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. In *Atherosclerosis*, 292, 1–9. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.021>
- Martinez-Huenchullan, S. F., Tam, C. S., Ban, L. A., Ehrenfeld-Slater, P., McLennan, S. V., & Twigg, S. M. (2020). Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise. In *Metabolism*, 102, 154008. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154008>
- Murawska-Ciałowicz, E. (2017). Adipose tissue - morphological and biochemical characteristic of different depots. *Postepy Hig Med Dosw*, [S. 1.], 71, 466–484). <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1239875>.
- Park, H.-K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. In *Metabolism*, 64(1), 24–34. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
- Pascolutti, R., Erlandson, S. C., Burri, D. J., Zheng, S., & Kruse, A. C. (2020). Mapping and engineering the interaction between adiponectin and T-cadherin. In *Journal of Biological Chemistry*, 295(9), 2749–2759. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1074/jbc.ra119.010970>
- Penido, A. (2019). Brasileiros atingem maior índice de obesidade nos últimos treze anos. Ministério da Saúde. <http://saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45612-brasileiros-atingem-maior-indice-de-obesidade-nos-ultimos-treze-anos>.
- Procaccini, C., La Rocca, C., Carbone, F., De Rosa, V., Galgani, M., & Matarese, G. (2017). Leptin as immune mediator: Interaction between neuroendocrine and immune system. In *Developmental & Comparative Immunology*, 66, 120–129. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.dci.2016.06.006>
- Rutkowski, J. M., Stern, J. H., & Scherer, P. E. (2015). The cell biology of fat expansion. In *Journal of Cell Biology*, 208(5), 501–512. Rockefeller University Press. <https://doi.org/10.1083/jcb.201409063>

- Singh, A., Choubey, M., Bora, P., & Krishna, A. (2018). Adiponectin and Chemerin: Contrary Adipokines in Regulating Reproduction and Metabolic Disorders. In *Reproductive Sciences*, 25(10), 1462–1473. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1177/1933719118770547>
- Smorlesi, A., Frontini, A., Giordano, A., & Cinti, S. (2012). The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. In *Obesity Reviews*, 13, 83–96. Wiley. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2012.01039.x>
- Stern, J. H., Rutkowski, J. M., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, Leptin, and Fatty Acids in the Maintenance of Metabolic Homeostasis through Adipose Tissue Crosstalk. In *Cell Metabolism*, 23(5), 770–784. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.04.011>
- Torre-Villalvazo, I., Bunt, A. E., Alemán, G., Marquez-Mota, C. C., Diaz-Villaseñor, A., Noriega, L. G., Estrada, I., Figueroa-Juárez, E., Tovar-Palacio, C., Rodríguez-López, L. A., López-Romero, P., Torres, N., & Tovar, A. R. (2018). Adiponectin synthesis and secretion by subcutaneous adipose tissue is impaired during obesity by endoplasmic reticulum stress. In *Journal of Cellular Biochemistry*, 119(7), 5970–5984. Wiley. <https://doi.org/10.1002/jcb.26794>
- Triantafyllou, G. A., Paschou, S. A., & Mantzoros, C. S. (2016). Leptin and Hormones. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 45(3), 633–645. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2016.04.012>
- Vong, L., Ye, C., Yang, Z., Choi, B., Chua, S., Jr., & Lowell, B. B. (2011). Leptin Action on GABAergic Neurons Prevents Obesity and Reduces Inhibitory Tone to POMC Neurons. In *Neuron*, 71(1), 142–154. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.028>
- Wang, T., & He, C. (2018). Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. In *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 44, 38–50. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.10.002>
- Wang, Z. V., & Scherer, P. E. (2016). Adiponectin, the past two decades. In *Journal of Molecular Cell Biology*, 8(2), 93–100. Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjw011>
- Woodward, L., Akoumianakis, I., & Antoniadis, C. (2016). Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. In *British Journal of Pharmacology*, 174(22), 4007–4020. Wiley. <https://doi.org/10.1111/bph.13619>
- Yadav, A., Kataria, M. A., Saini, V., & Yadav, A. (2013). Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. In *Clinica Chimica Acta*, 417, 80–84. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.12.007>
- Yan, W., Zhang, H., Liu, P., Wang, H., Liu, J., Gao, C., Liu, Y., Lian, K., Yang, L., Sun, L., Guo, Y., Zhang, L., Dong, L., Lau, W. B., Gao, E., Gao, F., Xiong, L., Wang, H., Qu, Y., & Tao, L. (2013). Impaired mitochondrial biogenesis due to dysfunctional adiponectin-AMPK-PGC-1 $\alpha$  signaling contributing to increased vulnerability in diabetic heart. In *Basic Research in Cardiology*, 108(3). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s00395-013-0329-1>
- Yanai, H., & Yoshida, H. (2019). Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. In *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1190. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20051190>