

A FUNÇÃO ENDÓCRINA DO TECIDO ADIPOSEO

THE ENDOCRINE FUNCTION OF ADIPOSE TISSUE

Wagner de Jesus Pinto*

RESUMO

Atualmente considera-se o tecido adiposo como uma estrutura dinâmica, envolvida em muitos processos fisiológicos e metabólicos, que produz e libera uma grande variedade de peptídeos ativos conhecidos pelo nome genérico de adipocinas, que atuam exercendo efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos. Além disso, expressa inúmeros receptores que lhe permite responder a sinais aferentes oriundos de órgãos endócrinos e também do sistema nervoso central. Em 1987, o tecido adiposo foi identificado como o maior sítio de metabolização de hormônios esteroides, subsequentemente, em 1994, reconheceu-se o tecido adiposo como um órgão endócrino, sendo a leptina um de seus primeiros produtos de secreção identificados. Além da leptina, outras substâncias biologicamente ativas foram sendo isoladas, tais como adiponectina, resistina, TNF- α , interleucina-6, dentre outros. As adipocinas oriundas do tecido adiposo modulam diversos parâmetros metabólicos, tais como controle da ingestão alimentar, balanço energético e sensibilidade periférica à insulina, por exemplo. Assim, a secreção alterada de adipocinas por parte do tecido adiposo pode ter efeitos metabólicos complexos, podendo apresentar relações com o processo fisiopatológico da obesidade, disfunções endoteliais, inflamações, aterosclerose e diabetes melito. O entendimento dos processos moleculares que ocorrem no adipócito pode nos prover novas ferramentas para o tratamento de condições fisiopatológicas, como, por exemplo, a síndrome metabólica, obesidade e diabetes melito. Descritores: tecido adiposo; adipocinas; sistema endócrino.

ABSTRACT

Currently it is considered the adipose tissue as a dynamic structure involved in many physiological and metabolic processes, produces and releases a variety of active peptides known by the generic name of adipokines that act performing endocrine, paracrine and autocrine. Furthermore, numbers expressed receptors that respond allows the afferent signals from endocrine organs, and also central nervous system. In 1987, the adipose tissue has been identified as the major site of metabolism of steroid hormones, thereafter, in 1994, it was recognized as an endocrine organ and the leptin being an early secretory products identified. In addition other biologically active substances were being isolated, such as adiponectin, resistin, TNF- α , interleukin-6 and others. The adipokines derived from adipose tissue modulate many metabolic parameters such as control of food intake, energy balance and peripheral insulin sensitivity, for example. Thus,

the altered secretion of adipokines by adipose tissue may have metabolic effects may present complex relations with the pathophysiological process of obesity, endothelial dysfunction, inflammation, atherosclerosis and *Diabetes mellitus*. The understanding of the molecular processes occurring in the adipocytes may provide new tools for the treatment of pathophysiological conditions such as, for example, metabolic syndrome, obesity and *diabetes mellitus*. Key-words: adipose tissue; adipokines; endocrine system.

INTRODUÇÃO

Historicamente o tecido adiposo sempre foi visto como um mero reservatório energético.¹ Contudo, recentemente, o conceito do tecido adiposo como um órgão endócrino ganhou destaque nos últimos anos, assumindo papel central no controle do metabolismo e interagindo com órgãos e sistemas no organismo.^{2,3}

Sua interação com o organismo pode ser comprovada através da grande gama de substâncias que atuam sobre esse tecido, estimulando ações tais como: adipogênese, secreção de substâncias, sítio de metabolização de hormônios esteroides sexuais e resposta frente à estimulação de hormônios através da expressão de uma grande gama de receptores de membrana, citosólicos e nucleares (Tabela 1).

O tecido adiposo sintetiza e libera uma grande quantidade de substâncias peptídicas e não peptídicas denominadas adipocinas, compreendem: a) proteínas relacionadas à resposta imunológica - interleucina 6 (IL-6); b) fatores de crescimento - fator transformador de crescimento β (TGF- β); proteínas da via alternativa do sistema complemento (adipsina). Existem ainda adipocinas envolvidas no controle da pressão arterial (angiotensinogênio); da coagulação sanguínea (inibidor do ativador de plasminogênio¹ (PAI-1); controladores da homeostase glicêmica (adiponectina, resistina, visfatina, leptina); substâncias envolvidas com a angiogênese - fator de crescimento endotelial vascular (VEGF),³ dentre várias outras como mostra o Quadro 1. A primeira adipocina descoberta foi a leptina, em 1994.¹

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 16, n. 3, p. 111 - 120, 2014

* Professor do Depto. de Ciências da Saúde e Educação Física da Universidade Federal do Acre. Mestrado e Doutorado em Biologia Funcional e Molecular (UNICAMP).

Recebido em 20/4/2013. Aceito para publicação em 8/10/2013.

Contato: wagner.wjp@gmail.com

Tabela 1. Receptores para hormônios expressos no tecido adiposo

Receptores para "hormônios tradicionais"	Insulina
	Glucagon
	TSH
	Gastrina
	Angiotensina II
Receptores nucleares	Glicocorticóides
	Vitamina D3
	Hormônios tireoideanos
Receptores para citocinas	Androgênios
	Estrogênios
	Progestógenos
Receptores para citocinas	Leptina
	IL-6
	TNF α
	Adrenoceptores β 1, β 2, β 3, α 1, α 2

Fonte: Adaptado de Kershaw e Flier⁴

Quadro 1. Adipocinas proteicas e não proteicas sintetizadas e liberadas pelo tecido adiposo branco

Substância	Efeito biológico
Leptina	Informa o SNC sobre os estoques energéticos.
Adiponectina	Aumenta a sensibilidade à insulina, é anti-inflamatório e antiaterogênico.
Resistina	Aumenta a resistência à insulina.
TNF- α	Tem função lipolítica, aumenta o consumo de energia e reduz a sensibilidade tissular à insulina.
Interleucina-6	Pró-inflamatório, lipolítico e reduz a sensibilidade tissular à insulina.
Adipsina	Ativa a via alternativa do complemento.
ASP	Estimula a síntese de triacilgliceróis no tecido adiposo branco.
Angiotensinogênio	Precursor da angiotensina II, atua no controle em longo prazo da pressão arterial.
PAI-1	Inibe a ativação do plasminogênio, bloqueando a fibrinólise.
Fator tecidual	Iniciador da cascata da coagulação.
VEGF	Estimula a angiogênese no tecido adiposo branco.
Visfátina	Insulinomimético, sintetizado predominantemente pela gordura visceral.
Monobutirina *	Vasodilatador e indutor da neoformação vascular.
TGF- β	Regula uma série de processos no tecido adiposo branco, entre os quais a proliferação de pré adipócitos, diferenciação, desenvolvimento e apoptose de adipócitos.
IGF-1	Estimula a proliferação e diferenciação de adipócitos.
HGF	Estimula a proliferação e diferenciação de adipócitos.
MIF	Imunoregulador com ação parácrina no tecido adiposo branco.
LLP ⁺	Enzima que atua na hidrólise dos triacilgliceróis de lipoproteínas (VLDL e quilomícrons).
CETP ⁺	Atua na transferência de ésteres de colesterol entre lipoproteínas.
Apo-E ⁺	Componente proteico das lipoproteínas, especialmente VLDL.
Prostaglandinas	Reguladores de diversos processos celulares com destaque para os processos inflamatórios, coagulação sanguínea, ovulação e secreção ácida gástrica.
Estrógenos *	Sintetizado pela ação da enzima aromatase, sendo a principal fonte estrogênica em homens, e em mulheres após a menopausa.
Glicocorticóides *	Sintetizados pela ação da enzima 11-hidroxicsteróide desidrogenase tipo II, que, converte cortisona em cortisol no tecido adiposo branco.
Apelina	Ações biológicas ainda pouco elucidadas, relacionadas ao controle dos estoques energéticos corpóreos.

ASP-Proteína estimuladora de acilação; CETP-Proteína de transferência de ésteres de colesterol; HGF-Fator de crescimento de hepatócitos; IGF-1-Fator de crescimento insulina-símile-1; LLP-lipase lipoprotéica; MIF-fator de inibição de migração de mastócitos; PAI-1-inibidor de ativação do plasminogênio; SNC-sistema nervoso central; TGF- β -fator transformador de crescimento β ; TNF- α -fator de crescimento tumoral α VEGF-fator de crescimento endotelial vascular; VLDL-lipoproteína de densidade muito baixa.

* Substâncias de natureza não protéica.

+ Proteínas sem ação hormonal.

O tecido adiposo

Existem dois tipos que são classificados em função da estrutura de suas células, localização, coloração, vascularização e funções: tecido adiposo marrom (TAM) e tecido adiposo branco (TAB).³ O TAM encontra-se praticamente ausente em indivíduos adultos, mas está presente em fetos e recém-nascidos, e seus adipócitos são menores que os adipócitos do TAB (30 - 40 μm e 60 - 100 μm , respectivamente). O citosol dessas células apresenta várias inclusões lipídicas e seu aspecto marrom deve-se à grande presença de citocromo oxidase em suas células.⁶ A principal função do TAM é gerar calor, e isso é possível graças a uma proteína denominada proteína desacopladora (UCP) ou termogenina. Essas proteínas compõem uma família de proteínas bombeadoras de prótons localizadas na membrana mitocondrial interna⁷ e têm função de translocação dos prótons e elétrons do espaço intermembranar para a matriz mitocondrial, dissipando o gradiente de prótons através da membrana interna da mitocôndria e gerando calor ao invés de ATP.⁸

O TAB tem como principal função armazenar lipídeos na forma de triacilgliceróis. Quando jovem, o adipócito apresenta múltiplas gotículas lipídicas em seu citosol e nessa condição é classificado histologicamente como tecido adiposo multilocular. Contudo, à medida que amadurece, as múltiplas gotículas lipídicas se coalescem para formar uma única inclusão citossólica que ocupa todo o citosol da célula, correspondendo a 80% a 95% da massa celular; nesta condição, o tecido adiposo é denominado tecido adiposo unilocular. A grande inclusão lipídica desloca o núcleo e as organelas celulares para a periferia, de modo que essas têm que se acomodar em uma delgada porção de citosol.³ Os adipócitos podem alterar seu tamanho em função da quantidade de triacilgliceróis acumulados em seu citosol e quando comparados a eritrócitos e fibroblastos, por exemplo, são centenas e, às vezes, milhares de vezes maiores que essas células.³

O TAB tem distribuição generalizada pelo organismo, atua como protetor contra choques mecânicos, envolvendo tecidos e órgãos sem comprometer sua integridade funcional, é excelente isolante térmico e, finalmente, é o maior reservatório energético do organismo, tendo capacidade de armazenar 200.0000 a 300.0000 kcal em indivíduos adultos não obesos. Isso é possível porque, ao contrário do glicogênio, os triacilgliceróis são armazenados na forma anidra, o que permite maior armazenamento energético em pequenos espaços físicos.⁹

O TAB pode ser classificado segundo sua distribuição em: tecido adiposo subcutâneo (TAS) e tecido adiposo visceral (TAV). O TAS concentra-se no abdômen, abaixo da pele e regiões femoral e glútea, enquanto o TAV situa-se junto às

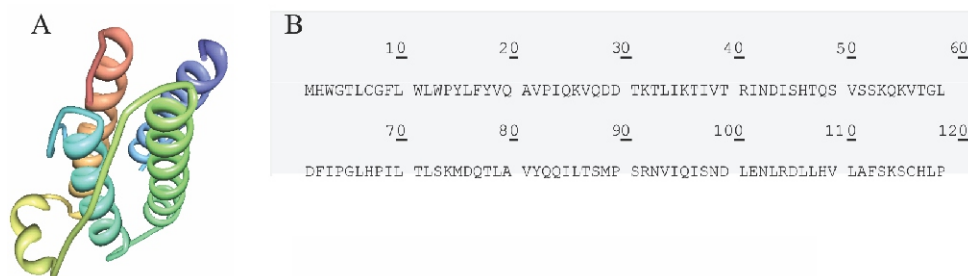
vísceras, compondo a gordura visceral.³ O TAV e o TAS mostram certas diferenças e especificidades no que tange à função e até ao metabolismo, por exemplo, os adipócitos viscerais respondem melhor ao efeito lipolítico induzidos pelas catecolaminas e são mais resistentes ao efeito antilipolítico induzido pela insulina. Isso explica por que a remoção de lipídeos é mais resistente nas porções femoral e glútea (tecido adiposo subcutâneo). Ao que parece o TAV é mais sensível às catecolaminas por apresentar maior quantidade de beta adrenoceptores ($\beta 1$ e $\beta 2$).³

Leptina

Leptina quer dizer “fino, magro, delgado” (*Leptos* = Fino), é uma proteína composta por 167 resíduos de aminoácidos, pesa 16kDa (Figura 1), seu gene apresenta três éxons e dois íntrons e localiza-se no cromossomo 7q31.3.³ A descoberta da leptina deu-se em 1994 pelo grupo do Dr. Friedman da Rockefeller University, que mostrou que a leptina é um produto do gene *ob/ob* e apresenta homologia estrutural similar às moléculas de citocinas.¹⁰ De fato, camundongos pertencentes à cepa *ob/ob*, ou seja, animais incapazes de produzir leptina são três vezes mais obesos que as cepas selvagens.¹¹ Experimentos posteriores mostraram que camundongos *ob/ob* perdiam peso quando o sangue de camundongos selvagens lhes era aplicado, demonstrando, assim, que leptina presente no sangue das cepas selvagens era capaz de modular o metabolismo dos anormais *ob/ob* fazendo-os perder peso.¹²

A homologia encontrada em genes de camundongos e seres humanos é de 84%.⁸ O tecido adiposo branco é a maior fonte de síntese de leptina, embora ela seja sintetizada em menor escala em outros órgãos também, tais como estômago, placenta e tecido adiposo marrom.^{13,14} O tecido adiposo subcutâneo sintetiza leptina em maior quantidade quando comparado com o tecido adiposo visceral¹⁵ e a secreção da leptina é pulsátil, apresentando ritmo circadiano, sendo o pico de secreção durante a noite (Figura 2), e as refeições não influenciam significativamente as suas concentrações no plasma.^{2,16}

A quantidade de tecidos adiposos tem sido relacionada como principal fator determinante da leptinemia, correlacionada em estudos com a massa total de gordura e o índice de massa corpora.¹⁷ Diversos mecanismos fisiológicos têm impacto na síntese aguda de leptina, por exemplo, jejum, exercício físico moderado e baixa temperatura conduzem à diminuição da expressão do gene da leptina e, conseqüentemente, redução da leptinemia.^{18,19} Em contrapartida, a ingestão alimentar após jejum, glicocorticoides e insulina são fatores que aumentam a transcrição do gene da leptina e, portanto, suas concentrações no plasma.²⁰



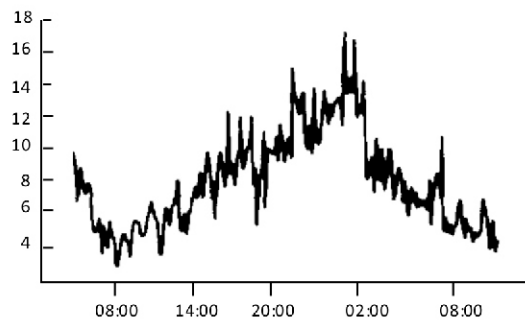


Figura 2. Padrão de secreção de leptina ao longo de 24 horas. Note que o pico de secreção ocorre no período noturno. A secreção de leptina obedece a um padrão pulsátil.

Fonte: Licínio *et al.*, Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat. Med* 1997;3:575-9.16

A estimulação simpática através de receptores $\beta 3$ promove redução dos níveis plasmáticos de leptina, de modo que é coerente supor que grande parte do efeito da redução de leptina plasmática durante o jejum deva-se ao efeito do sistema nervoso autonômico simpático, que exerce ação lipolítica no tecido adiposo.¹⁷ O hipotálamo é o principal sítio de ação da leptina, apresentando neurônios sensíveis a ela nos núcleos dorsal e ventromedial, de modo que a leptina controla a saciedade e o balanço energético. De fato, observou-se redução de substância orexinogênicas na presença de leptina, tais como neuropeptídeo Y, melanocortina e galanina, com concomitante aumento dos níveis de peptídeos anorexígenos hipotalâmicos, como, por exemplo, hormônio de liberação de corticotrofina (CRH), peptídeo-glucagon-símile-1 (GLP1) e pró-opiomelanocortina (POMC), conduzindo à redução da ingestão alimentar e, consequentemente, da massa de tecido adiposo.²²

O tecido adiposo também expressa receptores para leptina, sugerindo, assim, uma função autócrina e parácrina da leptina. Nos adipócitos, a leptina é capaz de aumentar a densidade de mitocôndrias no interior das células, tornando-a capaz de oxidar grandes quantidades de lipídeos; de fato, adipócitos sob estímulo da leptina são capazes de depletar cerca de 95% de sua massa lipídica.⁵

Além disso, diversos estudos também mostram a presença de receptores de leptina em outros tecidos e órgãos, como, por exemplo, fígado, músculos esqueléticos, coração, pâncreas, placenta, dentre outros.^{5,23}

Esses receptores pertencem à classe I dos receptores de citocinas e, atualmente, três tipos de receptores de leptina foram identificados: longo (ObRb), curto com quatro isoformas (ObRa, ObRc, ObRd e ObRf) e solúvel (ObRe).⁵

Somente a forma longa do receptor de leptina (ObRb) apresenta um domínio citossólico capaz de transduzir o sinal da leptina,¹⁶ e esse receptor está relacionado com o metabolismo energético. O receptor sofre dimerização e liga-se a duas moléculas de leptina que formam um complexo ativador da janus cinase 2 (Jak2) que, por sua vez, insere grupos fosfato em si mesmo (autofosforilação) e também no receptor de leptina. O receptor fosforilado se liga ao fator de transcrição STAT que, após a sua fosforilação pela Jak2 dimeriza-se, deslocando-se para o núcleo onde induz a expressão de genes, tais como os envolvidos na beta-oxidação, proteínas desacopladoras e peptídeos envolvidos no controle da ingestão alimentar.⁵ O bloqueio da sinalização da leptina é mediado pela ativação das fosfatases PTP-1B e SOCS-3, que interferem com a fosforilação da Jak2. Estas proteínas são altamente expressas na obesidade induzida por

elevado consumo de gordura, o que conduz à redução da ação da leptina, resultando em resistência ao hormônio.²⁴ A concentração de leptina está diretamente relacionada com a adiposidade e alterações do peso corporal, testes de imunocitoquímica mostram que a leptina está presente somente em adipócitos maduros e não em pré-adipócitos.⁵ No interior dos adipócitos a leptina permanece em vesículas e, após a ingestão alimentar os grânulos contendo leptina, são extrusos lançando o hormônio no plasma.

A hiperleptinemia durante a obesidade está frequentemente associada com a resistência tissular à leptina, uma condição em que a capacidade de armazenamento de gordura é aumentada e taxa de oxidação reduzida.⁵ No fígado, a sinalização da leptina provoca aumento da expressão do gene PPARa (*Peroxisome Proliferator-activated Receptor*), o que induz a transcrição de RNAm para enzimas oxidantes de lipídeos. Assim, a hiperleptinemia associada com a resistência à leptina leva à esteatose hepática e ao acúmulo ectópico de lipídeos no músculo esquelético, coração e pâncreas.²⁵ Portanto, a resistência à leptina é uma condição importante que ajuda a explicar a disfunção dos adipócitos e sobrecarga lipídica em tecidos não adiposos.²⁵ De fato, pessoas idosas apresentam níveis mais baixos de substâncias anorexígenas e redução da propriedade da leptina em desencadear a síntese de enzimas envolvidas na oxidação de lipídeos, o que explica as altas concentrações de triacilgliceróis no fígado e demais tecidos não adiposos.²⁶

Adiponectina

A adiponectina é uma proteína quase que exclusivamente sintetizada pelo tecido adiposo, tem peso molecular de aproximadamente 30kDa, composta por 247 resíduos de aminoácidos codificado pelo gene apM1 presente no braço longo do cromossomo 3 (3q27).²⁷ A adiponectina apresenta semelhança estrutural com os colágenos dos tipos VIII e X e também com o fator C1q do sistema complemento, é formada por quatro domínios a saber: I) sequência sinal, aminoterminal; II) região variável; III) domínio colágeno símile e IV) domínio globalar carboxiterminal.²⁸ Estudos de cristalografia com raios X mostram que o fragmento globular é a porção da molécula que apresenta função biológica e alta homologia estrutural com o fator de necrose tumoral alfa (TNF α).²⁷

Experimentos conduzidos em animais de laboratório mostraram que o domínio globular é tão eficiente quanto a molécula completa em reduzir níveis plasmáticos de glicose e ácidos graxos livres.

Após ser sintetizada, a porção colágeno símile da adiponectina sofre uma série de modificações bioquímicas, o que resulta em oito isoformas.²⁷ De fato, diversas modificações químicas em resíduos de aminoácidos foram identificadas, tais como, sítios de O-glicosilação e hidroxilação em vários resíduos de lisina, prolina e treonina em resíduos de lisina e prolina (Figura 3). Especula-se que essas modificações estruturais na molécula de adiponectina sejam essenciais para sua função biológica.^{29,30} As moléculas de adiponectina tendem a se associar através de seu domínio globular, dando origem a trímeros. No plasma não são encontrados monômeros de adiponectina; esses parecem estar confinados ao ambiente interno do adipócito.³¹ A adiponectina circula no plasma em altas concentrações, aproximadamente três vezes superior à maioria dos níveis plasmáticos dos demais hormônios, e de fato compõem cerca de 0,01% do total de proteínas plasmáticas. No sangue ela está presente em formas diversas, múltiplas de três monômeros, dando origem, então, a trímeros, de baixo peso molecular (forma LMW), hexâmeros, de peso molecular médio (forma MMW), e dodecâmeros de forma de alto peso molecular ricos em pontes dissulfeto (HMV)³² (Figura 3). Demonstrou-se que a forma de alto peso molecular da adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina e, em contraste com a leptina, sua concentração plasmática é menor em indivíduos obesos e em mulheres quando comparadas com homens; e em diabéticos e hipertensos quando comparados com normotensos e euglicêmicos.^{28,32}

Em relação às diferenças nas concentrações de adiponectina em homens e mulheres, alguns autores defendem o papel de esteroides sexuais nessa regulação.²⁷ De fato, em ratos ovariectomizados os níveis de adiponectina não se alteram, enquanto em ratos machos castrados os níveis deste hormônio aumentam e só baixam com a administração de testosterona.³³ A adiponectina é secretada seguindo um padrão pulsátil ultradiano e mostra variações diurnas, reduzindo à noite, seguindo-se de aumento pela manhã. O ritmo circadiano da adiponectina é quase idêntico ao do cortisol, e sua secreção é modulada por diversos hormônios, sendo moduladores positivos a insulina, GH e IGF-1, enquanto agonistas β -adrenérgicos, glicocorticoides, prolactina e somatotropina atuam como reguladores negativos.^{34,35}

TNF- α

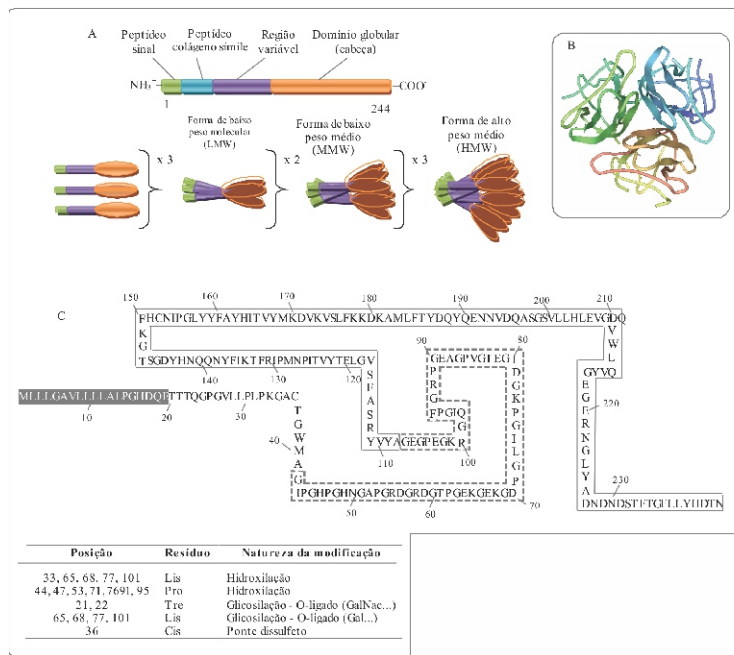
Trata-se de uma citocina, inicialmente descrita como uma endotoxina capaz de necrose tumoral, no entanto, foi demonstrado que o TNF- α é idêntico à caquexina, uma substância secretada por macrófagos “in vitro”. O TNF- α é na verdade uma

proteína transmembrânica de 26Da que sofre cisão para dar origem a um peptídeo de 17Da, sua forma biologicamente ativa que, por sua vez, exerce seus efeitos interagindo com duas formas de receptores, tipo I e tipo II, expressos por adipócitos.³⁷ Embora inicialmente relacionado à caquexia, o TNF- α agora tem sido implicado na fisiopatologia da obesidade e na resistência à insulina.³⁶ De fato, foi demonstrado que a expressão do TNF- α encontra-se aumentada em indivíduos obesos e que a deleção do gene responsável pela síntese de TNF- α aumenta a sensibilidade à insulina em indivíduos obesos.

Diversos efeitos metabólicos envolvendo o TNF- α têm sido amplamente discutidos. Em verdade, essa substância atua regulando a expressão gênica em tecido metabolicamente relevante como é o caso do tecido adiposo e do fígado.³⁴ No tecido adiposo, o TNF- α causa os seguintes efeitos genéticos: a) supressão de genes relacionados à síntese de proteínas responsáveis pelo armazenamento de ácidos graxos não esterificados e na captação de glicose; b) causa repressão de genes relacionados à transcrição de fatores ligados à adipogênese e lipogênese, ao mesmo tempo em que modifica a expressão de diversos fatores liberados por adipócitos, tais como adiponectina e IL-6.³⁶

No fígado, o TNF- α também reprime a expressão de genes envolvidos na transcrição de RNAm para proteínas relacionadas à captação de glicose e também para enzimas envolvidas na oxidação de ácidos graxos ao mesmo tempo em que aumenta a expressão de genes relacionados à síntese “de novo” ácidos graxos.³⁷

O TNF ainda interfere na sinalização da insulina, mediado pela ativação de serina cinases que promovem fosforilação dos resíduos de serina anexos ao receptor de insulina e condição essencial para a cessação do sinal intracelular da insulina. Concomitante a esse efeito, também promove *down regulation* dos receptores de insulina aumentando sua degradação intracelular.³⁸ Além disso, o TNF- α também pode interferir na sinalização da insulina de forma indireta, já que promove aumento da concentração sérica de ácidos graxos não esterificados, os quais têm se mostrado aumentar a resistência à insulina em diversos tecidos.³⁷ Dessa forma, enquanto o TNF- α afeta claramente muitos processos metabólicos, a contribuição relativa de efeitos endócrinos diretos pode ser menos significativa quando comparada com os efeitos indiretos decorrente das respostas autócrinas e parácrinas mediadas pelos ácidos graxos não esterificados ou outra substância derivada do tecido adiposo.



Fonte: Modificado de: Michael K. Badman and Jeffrey S. Flier. The Adipocyte as an Active Participant in Energy Balance and Metabolism. *Gastroenterology*. 132: 2103-2115, 2007.

Figura 3. Em “A,” estrutura das isoformas de adiponectina presentes no organismo. A união de moléculas de adiponectina dá origem às formas de médio e alto peso molecular observadas no plasma. Em “B” estrutura espacial da adiponectina obtida através do *Protein Data Bank*. PDB: 4DOU. Em “C” sequência de resíduos de aminoácidos que formam a molécula de adiponectina. O trecho mostrado em linhas descontinuas refere-se à sequência colágeno similar. O trecho marcado em cinza refere-se ao peptídeo sinal. As caixas em linhas cheias mostram o domínio C1q similar. A tabela mostra os resíduos de aminoácidos que sofreram modificações químicas durante a síntese da adiponectina bem como a natureza dessas modificações químicas.

Interleucina 6

A interleucina 6 (IL-6) é uma citocina com efeito pró-inflamatório, sintetizada tanto pelos macrófagos quanto pelos adipócitos.³⁹ A IL-6 circula no plasma em muitas formas glicosiladas cujo peso molecular varia de 22 a 27Da. O receptor de IL-6 (IL-6-R) é homólogo ao da leptina e pode estar presente no citosol, sua forma solúvel de aproximadamente 50Da ou ancorado à membrana plasmática cujo peso molecular é de cerca de 80Da.³⁹ No tecido adiposo, tanto a IL-6 quanto seu receptor são expressos pelos adipócitos e também pela matriz do tecido adiposo. A expressão e a liberação de IL-6 por parte do tecido adiposo é três vezes maior quando comparada com o tecido adiposo não visceral.⁴⁰

Em contraste com o TNF- α , a IL-6 circula no plasma em altas concentrações, e seus níveis plasmáticos, bem como sua expressão por parte do tecido adiposo, são positivamente correlacionados com a obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina. Além desses efeitos, foi demonstrado que a administração de IL-6 em doses fisiológicas em pessoas não obesas leva à lipólise, independentemente dos efeitos mediados por hormônios catabólicos como é o caso das catecolaminas e do glucagon.³ Esse efeito é decorrente da inibição da enzima lipase lipoproteica concomitante ao aumento da liberação de ácidos graxos livres e glicerol. A resistência à insulina ocorre em função de a IL-6 aumentar a taxa de gliconeogênese hepática.³ A perda de peso conduz tanto à redução plasmática de IL-6 quanto sua expressão gênica.⁴¹

Um papel regulador da adipogênese foi atribuído à IL-6, uma vez que sua expressão é aproximadamente duas vezes e meia maior em pré-adipócitos do que em adipócitos maduros.⁴² Embora a obesidade em si constitua um fator de risco para o desenvolvimento do diabetes tipo I e da doença cardiovascular, demonstrou-se que níveis plasmáticos aumentados de IL-6 pode prevenir tais doenças crônicas degenerativas.⁴¹ Nos tecidos periféricos, a IL-6 reduz os efeitos da insulina por meio da diminuição da expressão dos receptores para esse hormônio e também das proteínas envolvidas na cascata de sinalização intracelular da insulina. Além disso, a IL-6 reduz a secreção de adiponectina e a adipogênese. Tais efeitos periféricos da IL-6 estão de acordo com achados epidemiológicos que sustentam efeitos da IL-6 na promoção da obesidade e resistência à insulina.³⁹ A avaliação dos efeitos não periféricos da IL-6 sugere mecanismos mais complexos, por exemplo, os níveis de IL-6 no cérebro são negativamente correlacionados à massa corpórea em indivíduos com sobrepeso, sugerindo deficiência dessa citocina no sistema nervoso central de indivíduos obesos. A administração de IL-6 a ratos experimentais aumenta o gasto energético, promovendo redução da gordura corpórea de fato. Ratos com deleção específica de IL-6 desenvolvem obesidade e distúrbios metabólicos associados, que são revertidos pela administração de IL-6 de substituição, o que sugere que a IL-6 está envolvida na prevenção dessas condições ao invés de ser o agente causador das mesmas.

Proteína quimiotática derivada de macrófagos e monócitos (MCP-1)

A obesidade é uma condição associada à infiltração de macrófagos no tecido adiposo.³⁶ Macrófagos ativados são capazes de secretar fatores inflamatórios, tais como TNF- α e IL-6, que atuam na resistência tissular à insulina. Atualmente reconhece-se que o tecido adiposo tem a propriedade de expressar, sintetizar e secretar uma quimiocina inflamatória chamada proteína quimiotática derivada de macrófagos e monócitos (MCP-1). Essa substância é capaz de recrutar monócitos e direcioná-los até o sítio da inflamação.³⁹

As quimiocinas fazem parte de uma família especializada de citocinas, que atuam como potentes mediadores ou reguladores da inflamação, pela habilidade de recrutar e ativar subpopulações específicas de leucócitos.

O gene da MCP-1 localiza-se no cromossomo 17, a MCP-1 pertence a uma família composta por pelo menos quatro membros (MCP-1, 2, 3 e 4).⁴³ A sequência de resíduos de aminoácidos e a estrutura das MCP's são mostradas na figura 4. A MCP-1 humana é composta por 76 resíduos de aminoácidos e apresenta peso molecular de 13KkDa, e compreende três domínios distintos: a) um domínio N-terminal altamente flexível, onde está presente uma ponte dissulfeto entre duas

cisteínas; b) uma alça longa que conduz a três folhas beta pregueadas; c) uma alça em α -hélice que se sobrepõem à folha beta.⁴³ Sabe-se que em roedores obesos os níveis de MCP-1 estão aumentados, sugerindo que a MCP-1 medeia a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, contribuindo para as anormalidades metabólicas observadas na obesidade, tais como a resistência à insulina.

De fato, culturas de adipócitos incubados com MCP-1 mostram que esta reduz a captação de glicose induzida pela insulina e também o grau de fosforilação dos resíduos de tirosina presentes na subunidade beta do receptor de insulina, indicando que a MCP-1 atua diretamente na redução da resposta insulínica.⁴⁴ A molécula de MCP-1 também inibe o crescimento e a diferenciação de adipócitos através da redução da expressão de genes envolvidos com a adipogênese.⁴⁴ Em roedores obesos demonstrou-se que a MCP-1 está associada ao aumento de monócitos na circulação.⁴⁵ A administração periférica de MCP-1 promove aumento e acúmulo de monócitos em artérias que passam a interagir com a camada íntima do vaso, de modo que esses achados sustentam a hipótese de que a MCP-1 pode estar relacionada à gênese da placa de ateroma.⁴⁴

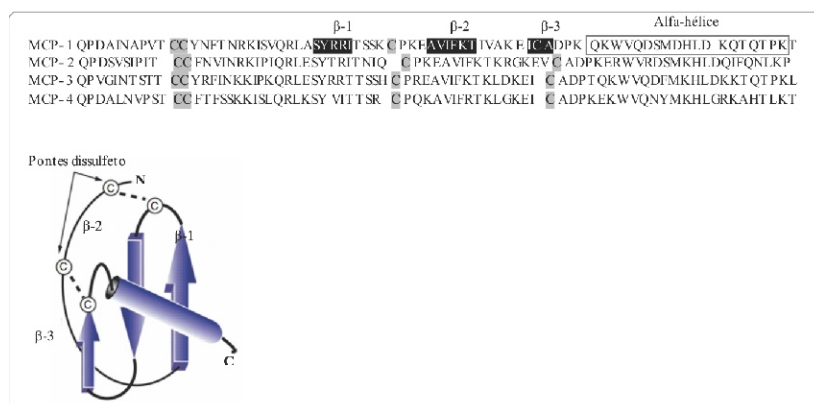


Figura 4. Em "A" sequência dos resíduos de aminoácidos que formam as quatro MCP's. O destaque em cinza indica os resíduos de cisteína capazes de formar pontes dissulfeto enquanto que o destaque em negro refere-se às regiões beta pregueadas, já a porção inserida na caixa refere-se à única alfa hélice presente na molécula. Em "B" estrutura espacial da MCP-1, note que as estruturas beta pregueadas formam uma chave grega que está presente aliás na estrutura de todas as moléculas de MCP e atua na estabilização das pontes dissulfeto.

PAI-1

O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) é uma proteína membro de 50kDa da família das serpinas, é codificada por um gene presente no braço longo do cromossomo 7 (locus q 2.1), é composto por 1.858 pares de bases e apresenta 402 resíduos de aminoácidos⁴⁶ (Figura 5). O PAI-1 está envolvido na fibrinólise; ele se liga aos ativadores do plasminogênio relacionados ao processo fibrinolítico causando sua inibição.

Os ativadores de plasminogênio são sistemas de enzimas proteolíticas importantes não apenas para a fibrinólise, mas também para a remodelação da matriz extracelular, e têm sido implicados em vários processos normais e patológicos, incluindo alterações no processo ovulatório, angiogênese, distúrbios trombóticos e hemorrágicos, as doenças do tecido conjuntivo, neoplasia e sepse. O PAI-1 é liberado, sobretudo, pelos macrófagos e pelo endotélio vascular. Contudo, os adipócitos são capazes de secretá-lo em grande quantidade

principalmente em indivíduos obesos.²

Diversos autores defendem a correlação positiva entre elevados níveis plasmáticos de PAI-1 e morbidades como, por exemplo, aterosclerose, hiperinsulinemia, síndrome metabólica e diabetes melito tipo 2.^{2,3,39} Assim, uma vez que de fato o PAI-1 encontra-se aumentado em indivíduos obesos, a correlação entre a obesidade e as doenças cardiovasculares passa a ser mais clara, já que elevados níveis plasmáticos de PAI-1 correspondem à fibrinólise defeituosa aumentando, assim, a propensão à agregação plaquetária, predispondo à aterosclerose e à trombose.^{2,47}

De fato os níveis plasmáticos de PAI-1 estão estreitamente relacionados com a adiposidade visceral. A perda de peso e tratamento com antidiabéticos orais, tais como metformina e tiazolidinedionas reduzem de forma efetiva a concentração plasmática de PAI-1.⁴⁸

O TNF- α contribui de forma positiva para os aumentos plasmáticos de PAI-1 observados na obesidade e na resistência à insulina.⁴⁷ Esse efeito é confirmado em experimentos com camundongos nocaute para o gene PAI-1, submetidos a dietas hiperlipídicas. Nesses animais, o ganho de peso é menor, o gasto energético tende a ser maior e esses animais mostram

maior sensibilidade periférica à insulina.⁴⁹ Esses efeitos são também observáveis nos camundongos Ob/Ob, que mostram melhoria de seus parâmetros metabólicos.³⁹ Dessa forma, o PAI-1 pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade e resistência à insulina, podendo ainda ser uma conexão causal entre a obesidade e a doença cardiovascular.

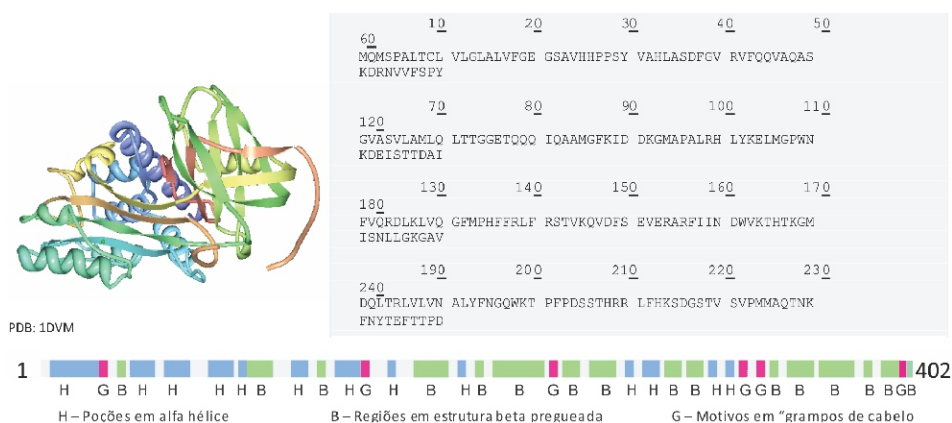
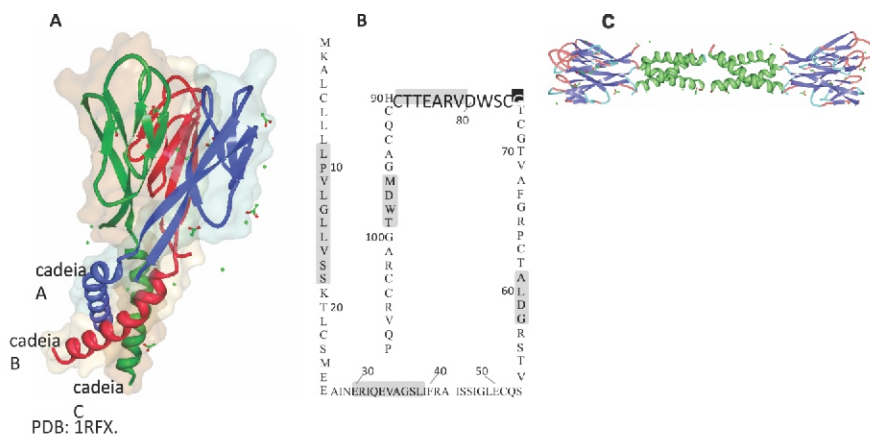


Figura 5. Estrutura do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1). Em “A” conformação espacial do PAI-1 obtido por meio do *Protein data Bank*. Em “B” a sequência de resíduos de aminoácidos que formam a proteína e em “C” os motivos em alfa hélice, beta pregueado e estruturas em “grampo de cabelo” que estão presentes no PAI-1. A extensão de cada uma dessas conformações espaciais é mostrada pelo tamanho das caixas.

Resistina

A resistina é assim chamada em função de sua capacidade de promover resistência à insulina. Trata-se de uma adipocina de 12kDa cujo gene encontra-se no cromossomo 19 e pertencente à família das proteínas ricas em cisteína, genericamente denominadas “moléculas semelhantes à resistina” (*RELM-resistin like molecules*) encontradas em locais de inflamação.⁴⁹ Similarmente ao TNF- α e a IL-6, a resistina é uma proteína com propriedades pró-inflamatórias secretada por monócitos e adipócitos. Estruturas cristalinas de moléculas de resistina revelam uma composição incomum de várias subunidades que são unidas por interações não covalentes, e cada subunidade compreende uma porção rica em estruturas beta pregueadas (carboxiterminal), seguidas de um único domínio em alfa-hélice que forma a porção aminoterminal.⁵¹ Os segmentos em alfa hélice das moléculas de resistina associam-se para formar hexâmeros (Figura 6). O domínio globular de resistina contém cinco pontes dissulfeto, sugerindo que as pontes dissulfeto são estruturas altamente conservadas na molécula. A resistina é expressa especificamente no tecido adiposo branco e com maior intensidade nos pré-adipócitos do que em adipócitos maduros, e suas concentrações são mais elevadas no plasma de indivíduos obesos e diabéticos. De fato, culturas de adipócitos tratados com resistina recombinante mostram que esta interfere na captação de glicose mediada pela insulina nessas células; em contrapartida, anticorpos anti-resistina reverte esse efeito.³⁹ É ainda capaz de regular os mecanismos de diferenciação dos adipócitos através de *feedback* negativo, ou seja, o aumento do consumo energético limita a formação de novos adipócitos.⁴⁹ A administração de resistina a “camundongos normais” causa resistência à insulina, e culturas de adipócitos submetidos à exposição a doses de resistina apresentam redução da sua capacidade de captação de glicose.⁵¹ Estudos mostram que a resistina está mais presentes em indivíduos portadores de obesidade mórbida do que em indivíduos controles.⁵³ Sua expressão é similar tanto no tecido adiposo subcutâneo

quanto no tecido adiposo visceral, contudo, reconhece-se que os níveis de resistina são quinze vezes mais elevados no tecido adiposo abdominal do que na gordura subcutânea, o que poderia explicar o aumento do risco para desenvolvimento do diabetes tipo dois presentes nos indivíduos portadores de obesidade central.^{3,52} Embora esses estudos apontem para uma estreita relação da resistina com a obesidade e a resistência à insulina outros autores mostram resultados conflitantes. Atualmente, tem sido proposto que a resistina, é uma citocina pró-inflamatória, de modo que a resistina, assim como as adipocinas, pode contribuir para distúrbios metabólicos diretamente ou através de processos inflamatórios. Em seres humanos, os resultados permanecem contraditórios, e várias questões ainda permanecem em aberto. De fato, numerosos estudos epidemiológicos em humanos não obtiveram sucesso em provar de forma clara e consistente a relação entre a expressão da resistina no tecido adiposo humano, níveis plasmáticos de resistina e adiposidade, e também a relação entre resistina e resistência à insulina.⁵⁴ Estudos indicam que a resistina não está claramente associada com a obesidade e resistência à insulina em seres humanos, uma vez que não há diminuição dos níveis séricos de resistina, apesar da redução no peso e da melhoria da sensibilidade tissular à insulina encontradas em pacientes obesos mórbidos e portadores de síndrome metabólica.⁵⁴ Tampouco foi obtida associação consistente entre resistina e medidas de adiposidade ou resistência à insulina, ou com glicose plasmática em jejum, ou com a maioria dos parâmetros lipídicos analisados, exceto negativamente com colesterol HDL.⁵⁵ Em outro estudo, os níveis de resistina foram associados com a obesidade, mas não com resistência à insulina.⁵⁶ Finalmente, maiores estudos são necessários para elucidar o verdadeiro papel da resistina e suas relações na fisiopatologia da obesidade, resistência à insulina e outros processos fisiológicos, metabólicos e fisiopatológicos.



Os resíduos destacados em negro formam motivos em “grampo de cabelo” (*turn*). As pontes dissulfeto estabelecem-se entre os resíduos: 51↔104; 63↔103; 72↔89; 74↔91; 78↔93. O resíduo 22 forma uma ponte intercadeia. Em “C”, um hexâmero de resistinas.

Figura 6. Estrutura espacial e topologia da resistina. Em “A” projeção em espacial da molécula de resistina as diferentes tonalidades formam as cadeias A, B e C respectivamente. Em “B” resíduos de aminoácidos que formam a resistina, os resíduos de 1 a 18 indicam o peptídeo sinal. As regiões destacadas representam os resíduos que se arranjam em alfa hélice enquanto que os demais resíduos de aminoácidos organizam-se em motivos beta pregueados.

Obs.: figuras em cores disponíveis na versão *on-line* desta revista (<http://revistas.pucsp.br/rfems>).

CONCLUSÕES

O tecido adiposo não se limita à síntese e secreção das adipocinas que foram aqui discutidas, mas está envolvido na liberação de muitas outras substâncias com efeitos biologicamente relevantes. De fato, a proteína estimulante de acilação (*ASP-acylation stimulating protein*) apresenta efeito extremamente significativo na adipogênese, por estimular o ancoramento de GLUT4 na membrana do adipócito, a síntese de glicerol-3-fosfato e o aumento da cinética da enzima diacilglicerol aciltransferase envolvida na síntese de triacilgliceróis. Paralelamente a esses efeitos, a ASP inibe a lipólise no interior do adipócito. Estudos mostraram que o adipócito é uma das poucas células que dispõem de capacidade bioquímica completa para a síntese de angiotensina II e que apresenta em sua membrana a subunidade AT₁ do receptor de angiotensina II, envolvido na maior parte das respostas desencadeadas por esse peptídeo. De fato, demonstrou-se que os níveis de angiotensinogênio são cerca de 60% mais elevados no tecido adiposo do que no fígado, até então considerado a maior fonte dessa molécula.

REFERÊNCIAS

- Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1847-56.
- Wajchenberg BL. Tecido Adiposo como Glândula Endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44/1: 13-20.
- Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Jornal de Pediatria*. 2007;83:5 (Supl) 192-203.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2548-56.
- Vázquez-Vela MEF, Torres N, Tovar AR. White Adipose Tissue as Endocrine Organ and Its Role in Obesity. *Archives of Medical Research*. 2008; 39: 715-728.
- Curi R, Pompéia C, Miyasaka Ck, Procópio J. Entendendo a gordura: os ácidos graxos. São Paulo: Manole, 2002.
- Tadashi Kitahara A, Ha-Sheng Li, A. Carey D. Balaban, ABC - Localization of the mitochondrial uncoupling protein family in the rat inner ear. *Hearing Research*. 2004; 196: 39-48.
- Boschini R.P, Garcia Júnior JR. Regulação da expressão gênica das UCP2 e UCP3 pela restrição energética, jejum e exercício físico. *Rev. Nutr*. 2005; 18(6):753-764.
- Stryer L. *BIOQUÍMICA*. 4ª ed, Guanabara Koogan, 2011.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372:425-32.
- Coleman D, Humme KP. The influence of genetic background on the expression of the obese (ob) gene in the mouse. *Diabetologia*. 1973;9:287-29.
- Coleman DL. Effects of parabiosis on obese with diabetes and normal mice. *Diabetologia*. 1973;9:294-298.
- Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC, De Matteis R, Flier JS, Lowell BB. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138:797-804.
- Bado A, Levasseur S, Attoub S, Kermorgant S, Laigneau JP, Bortoluzzi MN, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394:790-793.
- Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res*. 1996; 28: 690-693.
- Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, Cizza G, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat. Med*. 1997;3: 575-579.
- Banks WA, Lebel CR. Strategies for the delivery of leptin to the CNS. *J Drug Target*. 2002; 10(4): 297-308.
- Trayhurn P, Thomas ME, Duncan JS, Rayner DV. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett*. 1995;368:488-490.
- Hermisdorff HHM, Vieira MAQM, Monteiro JBR. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. *Rev Nutr*. 2006;19(3):369-79.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature*. 1995; 377:527-529.

21. Hermsdorff, HHM, Vieira MAQM, Monteiro JBR. Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. *Rev. Nutr.* 2006; 19(3):369-379.
22. Kalra SP, Dube MG, Pu OS, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine* Ver. 1999; 20: 68-100.
23. Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J Clin Invest.* 2007; 117: 2860 e2868.
24. Cheng A, Uetani N, Simoncic PD, Chaubey VP, Lee-Loy A, McGlade CJ, et al. Attenuation of leptin action and regulation of obesity by protein tyrosine phosphatase 1B. *Dev Cell.* 2002; 2: 497-503.
25. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:398 e403.
26. Wang ZW, Pan WT, Lee Y, Kakuma T, Zhou YT, Unger RH. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of aging. *FASEB J.* 2001; 15:108-114.
27. Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2008; 42 (1): 17-33.
28. Adamkac M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.* 2013; 33:2-13.
29. Wang Y, Xu A, Knight C, Xu LY, Cooper GL. Hydroxylation and glycosylation of the four conserved lysine residues in the collagenous domain of adiponectin: potential role in the modulation of its insulin-sensitizing activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 19521-19529.
30. Sargin H, Sargin M, Gozu H, Orcun A, Baloglu G, Ozisik M, et al. Is Adiponectin level a predictor of nonalcoholic fatty liver disease in nondiabetic male patients? *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5874-7.
31. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003; 26: 2442-50.
32. Fisher M, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, McTernan PG, Scherer PE, et al. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia.* 2005; 48: 1084-1087.
33. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nageratani H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocytederived protein. *Diabetes* 2002; 51: 2734-41.
34. Delporte ML, Funahashi T, Takahashi M, Matsuzawa Y, Brichard SM. Pre- and post-translational negative effect of beta-adrenoceptor agonists on adiponectin secretion: in vitro and in vivo studies. *Biochem J.* 2002; 367: 677-85.
35. Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004; 23: 963-74.
36. Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14: 447-455.
37. Ruan H, Miles PD, Ladd CM, Ross K, Golub TR, Olefsky JM, Lodish HF. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor: implications for insulin resistance. *Diabetes.* 2002; 51: 3176-3188.
38. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003; 27(3):S53-S55.
39. Erin E. Kershaw and Jeffrey S. Flier. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004; 89(6):2548-2556.
40. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004; 145:2273-2282
41. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Ver.* 2003; 24:278-301.
42. Chan JL, Heist K, DePaoli A, Veldhuis JD, Mantzoros CS. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to shortterm starvation in healthy men. *J Clin Invest.* 2003; 111:1409-1421.
43. Satish L. Deshmane, Sergey Kremlev, Shohreh Amini, Bassel E. Sawaya. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research.* 2009; 29 (6):313-26.
44. Sartipy P, Loskutoff DJ 2003 Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100:7265-7270
45. Takahashi K, Mizuarai S, Araki H, Mashiko S, Ishihara A, Kanatani A, Itadani H, Kotani H. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. *J Biol Chem.* 2003; 278:46654-46660
46. Stout, T.J.; Graham, H.; Buckley, D.I.; Matthews, D.J. Structures of Active and Latent PAI-1: A Possible Stabilizing Role for Chloride Ions. *Biochemistry.* 2000; 39(29), 8460-8469.
47. Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* 2003; 1:1575-1579.
48. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Ver.* 2002; 3: 85-101.
49. Carvalho MHC, Colaço AL, Fortes ZB. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2006; 50: 304-312.
50. Ma LJ, Mao SL, Taylor KL, Kanjanabuch T, Guan Y, Zhang Y, Brown NJ, Swift LL, McGuinness OP, Wasserman DH, Vaughan DE, Fogo AB. Prevention of obesity and insulin resistance in mice lacking plasminogen activator inhibitor 1. *Diabetes.* 2004; 53:336-346.
51. Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, Scherer PE, Shapiro L. "Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones". *Science.* 2004; 5674: 1154-8.
52. Caroline Bulcão, Sandra Roberta G. Ferreira, Fernando M.A. Giuffrida, Fernando Flexa, Ribeiro-Filho - The New Adipose Tissue and Adipocytokines. *Current Diabetes Reviews.* 2006; 2(1): 19-28.
53. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin/fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-202.
54. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med.* 2003; 81:218-226.
55. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Wang HJ, Lin CC. Serum resistin level among healthy subjects: relationship to anthropometric and metabolic parameters. *Metabolism.* 2005; 54:471-5.
56. Pagano C, Marin O, Calcagno A y cols. Increased serum resistin in adults with prader-willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4335-40.