

O papel das adipocitocinas leptina e adiponectina no desenvolvimento da obesidade

Adipokines leptin and adiponectin role in the obesity development

Nayane do Santos Brito Silva

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, E-mail: nayanebritto@yahoo.com

Camila Ferreira Bannwart Castro

Centro Universitário Sudoeste Paulista – UniFSP e Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, E-mail: cfbannwart@yahoo.com.br

Resumo: Devido as crescentes taxas de obesidade e sobrepeso na população, foram realizados estudos, os quais descobriram e identificaram diversas substâncias, denominadas adipocitocinas, secretadas pelos adipócitos, atribuindo ao tecido adiposo a função de órgão endócrino. As adipocitocinas desempenham um importante papel na homeostasia do balanço energético, sensibilidade a insulina, repostas imunológicas e doenças cardiovasculares. A leptina é uma proteína com 167 aminoácidos, e é predominantemente produzida pelo tecido adiposo branco e, em relação proporcional direta a massa corporal desse tecido, este hormônio desempenha uma função muito importante na regulação da ingestão alimentar e no gasto energético. Seu efeito se dá através da sua ligação com receptores específicos (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, ObRf) encontrados no núcleo arqueado do hipotálamo, ativando ou inibindo neurotransmissores orexígenos, que aumentam, ou anorexígenos, que diminuem a ingestão alimentar, controlando assim a ingestão de alimentos, a fome/saciedade e o peso corporal. Diferentemente da leptina, quando ocorre um aumento das células adiposas, há uma diminuição na produção da adiponectina, mesmo sendo este um hormônio produzido predominantemente por esse tecido, suas principais funções estão relacionadas com a diminuição dos níveis séricos de glicose e redução da resistência insulínica, a sua ação se dá através da sua ligação com os receptores AdipoR1, expresso principalmente no músculo esquelético e AdipoR2, expresso principalmente no fígado. Diante disso, esse trabalho visou descrever o papel da leptina e da adiponectina sobre o balanço energético e a ação insulínica no organismo.

Palavras-chave: Obesidade, Leptina, Adiponectina

Abstract: Due to the increasing rates of obesity and overweight in the population, studies were carried out, which discovered and identified several substances, called adipokines, secreted by adipocytes, attributing to adipose tissue an endocrine organ function. Adipokines plays an important role in homeostasis of energy balance, insulin sensitivity, immune responses and cardiovascular diseases. Leptin is a protein with 167 amino acids and produced predominantly by white adipose tissue and in direct proportion to the body mass of this tissue. This hormone plays a very important role in the regulation of food intake and energy expenditure, its effect is through (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObR, ObRf) found in the arcuate nucleus of the hypothalamus, activating or inhibiting orexigenic, or anorexigenic, neurotransmitters that decrease food intake, thereby controlling food intake, hunger/ satiety and body weight. Unlike leptin, when there is an increase in adipose cells, there is a decrease in the adiponectin, production, although it is a hormone produced exclusively by this tissue. Its main functions are related to the decrease of serum glucose levels and reduction of insulin resistance, Its action occurs through its binding to the AdipoR1 receptors, expressed mainly in the skeletal muscle and AdipoR2, expressed mainly in the liver. Among them, this paper aims to describe a literature review about leptin and adiponectin role on the energy balance and insulin action in the body.

Keywords: Obesity, Leptin, Adiponectin

Recebido em 19/04/2019

Aprovado em: 14/07/2019



INTRODUÇÃO

Considerada um dos maiores causadores de danos à saúde pública da atualidade, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade é definida como o acúmulo excessivo ou anormal de gordura em um indivíduo. De acordo com a OMS, em 2008 cerca de 1,5 bilhões de adultos apresentavam sobrepeso, e destes mais de 200 milhões de homens e aproximadamente 300 milhões de mulheres eram obesos. OMS (2011a). No Brasil, cerca de metade da população adulta apresenta sobrepeso, enquanto 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade (BRASIL, 2010).

Durante muito tempo foi atribuído ao tecido adiposo apenas a função de armazenador de gordura. Contudo, as crescentes taxas de sobrepeso e obesidade observadas na população resultou na intensificação de estudos que buscam caracterizar as modificações do tecido adiposo durante a instalação e manutenção da obesidade. Estes estudos permitiram a identificação de fatores secretados pelos adipócitos, atribuindo uma função endócrina ao órgão. Este papel foi-lhe atribuído devido a sua capacidade de produzir e secretar diversas substâncias bioativas, denominadas adipocitocinas, como a leptina, a adiponectina, e o fator de necrose tumoral – α (TNF- α) (ROSA et al., 2013a).

Pesquisas demonstram que as adipocitocinas desempenham importantes funções na resposta imunológica, inflamação, metabolismo da glicose, sensibilidade à insulina, hipertensão, adesão celular, crescimento e função vascular, arteriosclerose, adipogênese, crescimento, metabolismo lipídico, e na regulação do apetite e saciedade (BLÜHER, 2014).

A leptina, cuja denominação é derivada da palavra grega “leptos” que significa “magro” (ROSA et al., 2013b), é predominantemente produzida pelo tecido adiposo, mas pode também ser expressa em outros tecidos como placenta, estômago e músculo esquelético (MARCELLO, 2015a). A leptina é um hormônio extremamente importante na regulação da ingestão alimentar e o aumento de peso corporal. Ela avisa ao cérebro sobre as reservas de gordura corporal, mantendo o equilíbrio entre o ganho e o gasto energético. (PARDO, 2005a).

A adiponectina é uma adipocitocina que possui propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas (MARCELLO, 2015b). Segundo Meier & Gressner (2004), as suas principais funções estão relacionadas com a diminuição nas concentrações séricas da glicose e redução de resistência insulínica.

A inflamação crônica de baixo grau, decorrente da obesidade, provoca uma diminuição na produção da adiponectina, anti-inflamatória, e aumento na produção da leptina, pró-inflamatória, existindo uma associação direta com os níveis de insulina. Assim, os níveis de adiponectina encontram-se reduzidos em indivíduos obesos e está inversamente relacionada com os níveis de leptina (PARDO, 2005b).

O acúmulo de gordura corporal é ocasionado pelo desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, um problema de solução aparentemente simples, porém evidências recentes mostram que,

apesar do pensamento intuitivo comum de que o ato de comer seja voluntário, o balanço energético é controlado por um complexo sistema biológico comandado pelo sistema nervoso central (SNC) (FRIEDMAN, 2004). Segundo Lee (2011a), falhas nesse sistema podem levar ao surgimento e agravamento da obesidade.

A homeostasia do balanço energético é controlada no SNC através de conexões neuroendócrinas, onde hormônios periféricos circulantes, como a leptina e a insulina, sinalizam populações de neurônios específicos, situados em sua maior parte no hipotálamo, a respeito dos estoques de gordura do organismo, levando a respostas apropriadas para a manutenção desses estoques (LEE; VELLOSO, 2012).

Recentemente, o tecido adiposo recebeu a função de órgão endócrino e, com isso, muitas pesquisas em relação às adipocitocinas foram destacadas na literatura. O presente trabalho visa enfatizar o papel da leptina e da adiponectina na obesidade e regulação da homeostase da glicose.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo constituiu-se de uma revisão narrativa da literatura sobre o papel da leptina e da adiponectina no balanço energético e na ação insulínica no organismo, realizado no período de janeiro a dezembro de 2018. Foi feito um levantamento bibliográfico de artigos científicos selecionados a partir de bancos de dados do Scielo, Pubmed e Portal Periódicos Capes. Também foram realizadas consultas a livros e periódicos presentes no Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dados epidemiológicos da obesidade

Por séculos o acúmulo de peso foi considerado como símbolo de saúde, fartura e beleza (LEITE et al., 2009). Porém, Hipócrates (460-377 aC), considerado o pai da medicina moderna, foi o primeiro a observar que era mais comum a morte súbita em pessoas obesas do que magras (ROMAN, 2011).

Definida pela OMS como o acúmulo excessivo de gordura, que pode resultar em danos à saúde do indivíduo, a obesidade é considerada hoje uma doença crônica multifatorial, caracterizada pela hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos (LEE, 2011b).

Atualmente é um dos principais problemas de saúde pública, pois de acordo com a OMS, em 2008 cerca de 1,5 bilhão de adultos apresentavam sobrepeso, e destes mais de 200 milhões de homens e aproximadamente 300 milhões de mulheres eram obesos. (OMS, 2011b). No Brasil, aproximadamente metade da população adulta possui excesso de peso, enquanto 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam obesidade. Desde 1974, observou-se que a prevalência de excesso de peso aumentou quase três vezes em homens adultos e de quase duas vezes em mulheres adultas. Nesse mesmo período, a obesidade

está mais de quatro vezes elevada no sexo masculino e em mais de duas vezes no sexo feminino e em crianças e adolescentes em idade escolar o excesso de peso demonstra prevalência em 30% (BRASIL, 2010; ANJOS; SILVEIRA, 2017).

Sua prevalência vem crescendo ano após ano em todo o mundo, e esta já é considerada como uma epidemia mundial. Informações do relatório *World Health Statistics*, da OMS, mostram que a obesidade está presente em 12% da população mundial e é a causa de morte de 2,8 milhões de pessoas por ano. O continente americano é o responsável pela maior parcela de obesos do mundo, 26% da população adulta, enquanto apenas 3% da população do sudoeste asiático é obesa. Estimou-se que em 2015 aproximadamente 2,3 bilhões de adultos teriam sobrepeso e mais de 700 milhões seriam obesos (OMS, 2012).

A obesidade pode favorecer o desenvolvimento de doenças como o diabetes mellitus do tipo 2 e distúrbios hemodinâmicos, além disso o indivíduo obeso por desenvolver outros problemas de ordem psico-social, contribuindo para que a obesidade seja considerada um grave problema de saúde pública (BARBIERI; MELLO, 2012).

Etiologia da obesidade

A principal causa da obesidade e do excesso de peso é um desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas. (DUNCAN et al., 2012). A alta acessibilidade e o baixo custo de alimentos saborosos e de grande densidade calórica, associado com uma menor realização de atividades físicas, fizeram com que a prevalência da obesidade aumentasse em grandes proporções (SWINBURN et al., 2011).

Hoje em dia a obesidade é considerada uma doença complexa, pois envolve interações complexas entre a herança genética, hormônios, diferentes fatores sociais e ambientais, como sedentarismo e hábitos alimentares pouco saudáveis (CHAN; WOO, 2010, ZHAO; GRANT, 2011).

Um estudo realizado com roedores demonstrou uma relação entre a obesidade e a alteração das funções metabólicas e endócrinas do tecido adiposo. Em indivíduos obesos há uma maior expressão de genes que codificam as adipocitocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , interleucina 6 (IL-6), leptina e outras. Além da redução da sensibilidade à insulina após exposição a uma dieta de ganho de peso (SIPPEL et al., 2014).

A obesidade é associada com um estado de baixo grau de inflamação crônica (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ et al., 2011), e ocorre devido a um acúmulo excessivo da camada de tecido adiposo, é considerada uma doença epidemiológica crescente, que pode levar à predisposição a outras patologias (REIS, 2014).

Tecido adiposo

O tecido adiposo é formado pelos tecidos adiposos viscerais e subcutâneo, os quais apresentam características metabólicas diferentes, devido a sua

localização. O tecido adiposo visceral é mais ativo metabolicamente, promove mais lipólise e liberação de ácidos graxos, possui maior resistência à insulina e secreta uma maior quantidade de adipocitocinas pró-inflamatórias, este encontra-se localizado principalmente na região abdominal. Já o tecido adiposo subcutâneo está situado na região glúteo-femural e abdominal (PORTER et al., 2009).

Durante muito tempo foi atribuído ao tecido adiposo apenas a função de armazenador de gordura. Contudo, as crescentes taxas de sobrepeso e obesidade observadas na população, têm resultado na intensificação de estudos que buscam caracterizar as modificações do tecido adiposo durante a instalação e manutenção da obesidade. Estes estudos permitiram a identificação de fatores secretados pelos adipócitos que conferem uma função endócrina ao órgão. Este papel foi-lhe atribuído devido a sua capacidade de produzir e secretar diversas substâncias, denominadas adipocitocinas, como a leptina, a adiponectina, e o fator de necrose tumoral - α (TNF- α) (ROSA et al., 2013c). A importância da função endócrina do tecido adiposo é destacada pelas consequências metabólicas do seu excesso ou deficiência (MACHADO, et al., 2015a).

Local de síntese e região cromossômica da leptina

O termo Leptina vem do grego “Leptos” que significa magro, a leptina foi a primeira adipocitocina identificada, contém 167 aminoácidos, com peso molecular de 16 KDa, codificado pelo gene *ob*, que se localiza no cromossomo 7 em humanos, é expressa principalmente nos adipócitos, tanto de seres humanos quanto de roedores (PRADO, 2009). É produzida predominantemente pelo tecido adiposo branco, embora outros tecidos, como placenta, estômago e músculo esquelético, também a sintetizam, em menor quantidade (MACHADO et al., 2015b).

Fisiologia da leptina

A leptina é um hormônio extremamente importante na regulação da ingestão alimentar e do gasto energético. Após atravessar a barreira hematoencefálica, a leptina atua no hipotálamo estimulando o gasto energético e a redução do apetite. Ela informa ao cérebro sobre as reservas de gordura corporal, estabelecendo o equilíbrio do balanço energético. Portanto, se os níveis de leptina estiverem baixos, o apetite será estimulado e o gasto energético limitado e se os níveis de leptina estiverem elevados, o apetite é reduzido e o gasto energético estimulado (PELLEYMOUNTER et al., 1995).

Esse processo é considerado uma das principais funções da leptina no organismo humano. Esse mecanismo de regulação ocorre a partir de um feedback negativo, onde o sinal aferente da leptina chega ao SNC inibindo a expressão do gene da leptina. Em decorrência disso, as concentrações de leptina controlam a ingestão de alimentos, a fome/saciedade e o peso corporal (MEIRA et al., 2009).

Humanos obesos apresentam níveis altos de leptina, há exceções descritas na literatura, onde a obesidade se deu pela ausência de leptina ocasionada pela mutação no gene *ob*, similarmente as pesquisas realizadas com camundongos. Porém na grande maioria dos casos a leptina se encontra elevada, o que sugere uma resistência a mesma. Estudos recentes demonstram que essa resistência está associada com irregularidades na ativação do seu receptor e em seu transporte através da barreira hemato-encefálica. Indivíduos que apresentam resistência à insulina e obesidade visceral apresentam concentrações menores de receptores de leptina e menor razão entre leptina ligada ao receptor e leptina livre (PARDO, 2005c).

Além de seus efeitos neuroendócrinos, a ação da leptina já foi observada em outros órgãos e tecidos, como os pulmões, rins, fígado, intestino, pele, estômago, coração, baço e outros órgãos. Isso inclui a ação direta da leptina na regulação de células imunes, células beta pancreáticas, adipócitos, células musculares e sanguíneas. Deste modo, a leptina age como fator endócrino e parácrino na regulação da puberdade e reprodução, afetando as funções maternas e fetais, modificando a sensibilidade à insulina no músculo e no fígado, prevenindo a deposição ectópica de lipídeos, e também na associação dos sistemas endócrino e imune da reparação da pele (GIRASOL, 2009).

Evidências crescentes sugerem que além da regulação da homeostasia energética, a leptina também desempenha um papel fundamental no metabolismo da glicose. Estudos realizados com camundongos deficientes de leptina demonstraram que estes são caracterizados com resistência à insulina e diabetes (MORTON; SCHWARTZ, 2011).

Visto que o SNC desempenha um papel fundamental na mediação da maioria das ações da leptina sobre a homeostase energética, deduziu-se que as diminuições da glicose decorrente dos efeitos da leptina são mediadas pelo cérebro. Em decorrência disso, pesquisas mostraram que a administração de leptina diretamente no cérebro em doses que não tem nenhum efeito quando administrado periféricamente normaliza os níveis de glicose no sangue de modelos de roedores insulino dependentes (FUJIKAWA, 2010).

Receptores de leptina

Os efeitos da leptina são desencadeados através da sua ligação com receptores específicos. Seis isoformas diferentes desse receptor foram identificadas (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe e ObRf), as seis formas são codificadas por um único gene presente no locus 1p31 do cromossomo 1 em humanos (UNGER et al., 1999).

A leptina interage com os receptores presentes no SNC, tal como em outros tecidos periféricos. O receptor ObRb é muito expresso em todo o SNC, principalmente no hipotálamo. A ligação da leptina a esse receptor ativa vias de sinalização que desencadeiam os efeitos centrais e periféricos da leptina (KELESIDIS et al., 2010). Sendo assim, a capacidade da leptina de se ligar ao seu receptor e

mediar a transdução de sinal depende da sinalização do receptor ObRb, que é a isoforma mais significativa na mediação de sua ação (WADA et al., 2014).

A ação da leptina no hipotálamo ocorre especificamente no núcleo arqueado, ativando e/ou inibindo neurotransmissores que aumentam (orexígenos) ou diminuindo (anorexígenos) a ingestão alimentar, dessa forma, controlando os mecanismos de ingestão de alimentos e gasto energético (RIBEIRO et al., 2007).

Local de síntese e região cromossômica da adiponectina

A adiponectina é uma proteína com 244 aminoácidos formada por quatro domínios distintos: uma sequência de peptídeo sinal amino-terminal, uma sequência variável, um domínio de colágeno e um domínio globular carboxi-terminal, com massa molecular de 30 kDa, o seu gene é codificado no locus 3q27 do cromossomo 3 em humanos. O gene da adiponectina possui três éxons com o códon inicial no éxon 2 e o códon final no éxon 3 (TAKAHASHI et al., 2000).

Acreditava-se que a adiponectina era sintetizada exclusivamente pelo tecido adiposo, no entanto alguns estudos sugerem que ela também seja produzida em outros tecidos, como os cardiomiócitos (PETTO, 2015a).

Ao contrário da maioria das proteínas sintetizadas pelos adipócitos, a sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta, e seus níveis estão diminuídos em indivíduos e roedores obesos ou resistentes à insulina. Isso sugere que indivíduos com concentrações maiores de adiponectina estão menos propensos ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 quando comparados com indivíduos que possuem concentração reduzida (SPRANGER et al., 2003).

Fisiologia da adiponectina

Ao contrário das outras substâncias produzidas pelo tecido adiposo, a adiponectina tem ação anti-inflamatória e antiaterogênica, além de estar relacionada com a diminuição das concentrações séricas de glicose e redução da resistência insulínica (COSTA et al., 2011). Estudos também demonstram ação antineoplásica e cardio protetora. (WHITEHEAD, 2010).

A adiponectina age no fígado reduzindo a sua síntese lipídica e produção de glicose, reduzindo assim os níveis séricos de glicose e ácidos graxos livres, também há uma redução de triglicérides e oxidação de gorduras, aumentando a dissipação energética no músculo esquelético (TOMAS et al., 2002).

Pesquisas demonstraram uma relação entre a adiponectina e a sensibilidade a insulina. Em 2001, um estudo realizado por Yamauchi demonstrou que a adiponectina administrada em roedores lipodistróficos aumenta a fosforilação de tirosina, ocasionando um aumento na sensibilidade da insulina (YAMAUCHI, 2001).

Há ainda uma correlação negativa entre os níveis de adiponectina e triglicérides e uma correlação positiva entre as concentrações de adiponectina e os níveis da Lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 (HOTTA et al., 2000).

A adiponectina apresenta também potentes propriedades anti-inflamatórias, sendo capaz de influenciar a proliferação de células e regular o equilíbrio das células e moléculas anti-pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-10, macrófagos, células T, células NK, tendo em vista sempre controlar a inflamação (YOKOTA et al., 2000).

Nos dos últimos anos, estudos têm demonstrado que em algumas enfermidades, dentre elas, as desordens metabólicas e cardiovasculares estão relacionado com baixas concentrações plasmáticas de adiponectina. Investigações epidemiológicas com base em diferentes grupos étnicos tem frequentemente documentado estreita relação entre os baixos níveis de adiponectina e o desenvolvimento de quase todas as fases da doença vascular (KIZER, 2013).

Receptores de adiponectina

As funções das adiponectina são mediadas por dois tipos receptores específicos: o AdipoR1 e o AdipoR2 (PETTO et al., 2015b). A APPL1 e APPL2 são duas outras moléculas que participam da via de sinalização da adiponectina (LIU et al., 2017). A APPL1 é uma molécula importante capaz de potencializar a via de sinalização da insulina e da leptina. Porém, a APPL2 tem ação contra regulatória da APPL1, inibindo-a e impedindo a associação APPL1/AdipoR1, inibindo assim a ação da adiponectina (WANG et al., 2009).

Ambos receptores são capazes de reconhecer a adiponectina de forma parecida, entretanto, tais receptores apresentam funções tecido-específico, sendo o AdipoR2 importante para as respostas hepáticas, e o AdipoR1 apresenta respostas a níveis centrais e musculares (COMBS; MARLISS, 2014).

CONCLUSÕES

Nos últimos anos, o tecido adiposo foi identificado como órgão endócrino, desempenhando um papel fundamental na produção de fatores capazes de influenciar variados processos metabólicos e fisiológicos. Dentre esses fatores, o presente trabalho enfatizou o papel da leptina e a adiponectina, cujas funções exercem efeitos sobre o balanço energético e a ação insulínica. A leptina atua na sinalização de reservas de gordura, conferindo ao indivíduo sensação de fome ou saciedade, enquanto os níveis de adiponectina, diferentemente dos outros fatores secretados pelos adipócitos, diminuem à medida que o tecido adiposo do indivíduo aumenta. A função desse hormônio pró-inflamatório está relacionada com a diminuição das concentrações séricas de glicose e redução da resistência insulínica. Portanto, indivíduos obesos e com excesso de peso apresentam maior secreção das adipocitocinas pró-inflamatórias e menor

produção das adipocitocinas anti-inflamatórias, caracterizando a obesidade como uma inflamação crônica, promovendo impacto negativo em diversas funções do organismo.

REFERÊNCIAS

ANJOS, L. A., SILVEIRA, W. D. B. Nutritional status of schoolchildren of the National Child and Youth Education Teaching Network of the Social Service of Commerce (Sesc), Brazil, 2012. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 22, n.5, p. 1725-1734, maio 2017.

BARBIERI, A. F., MELLO, R. A. Conexões: revista da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, Campinas, v. 10, n. 1, p. 121-141, jan./abr. 2012.

BLÜHER, M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular metabolism*. Munchen. v.3, n.3, p.230-240, jun de 2014.

BRASIL, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: Despesas, rendimento e condições de vida. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.

CHAN, R. S. M.; WOO, J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 7, n. 3, p. 765–83, mar. 2010.

COMBS, T. P.; MARLISS, E. B. Adiponectin signaling in the liver. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, v. 15, n. December 2013, p. 137–147, 2014

COSTA, M. C.; BRITO, L. L.; BARBOSA, P. J. B.; LESSA, I. Adiponectina e baixo risco cardiometabólico em obesos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.55, n.2, 2011.

DUNCAN, B. B. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: Prioridade para enfrentamento e investigação. *Revista de Saúde Pública*, v. 46, n.1, p. 126–134, 2012.

FRIEDMAN, J. M. Modern science versus the stigma of obesity. *Nature Medicine*. v.10, n.6, p.563-569, 2004.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 12, n. 5, p. 3117–32, jan. 2011.

FUJIKAWA, T. et al. Leptin therapy improves insulin-deficient type 1 diabetes by CNS dependent mechanisms in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. v.107, p.17391–17396, 2010.

GIRASOL, A. A sinalização celular da leptina através da tirosina quinase Fyn. Tese. Faculdade de ciências

- medicas da universidade estadual de campinas, Campinas, 2009.
- HOTTA, K. et al. Plasma concentration of a novel specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.20, p.1595-1599, 2000.
- PETTO, J et al. Adiponectina: Caracterização, Ação Metabólica e Cardiovascular. *Internacional Journal of Cardiovascular Sciences*, 2015.
- PRADO W. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. *Rev Bras Med Esporte*. v.15, n.5, 2009.
- KELESIDIS, T. et al.. Narrative review: the role of leptina in human physiology: emerging clinical applications. *Annals of internal medicine*, Philadelphia. v.152, n.2, p.93-100, jan de 2010.
- KIZER J. R.. et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. v.98, n.1, p.255-263, 2013.
- LEE, S. V. S. Reversibilidade parcial de alterações na função cerebral após perda de peso em humanos obesos. Tese. Faculdade de ciências medicas da universidade estadual de Campinas, Campinas, 2011.
- LEE, S. V. S., VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. v.56, n.6, p.341-350, 2012.
- LEITE, L. D., ROCHA, E. D. M., NETO-BRANDÃO, J. Obesidade: Uma doença inflamatória. *Revista Ciência e Saúde*. v.2, n.2, p.85-95, 2009.
- LIU, Z. et al. APPLs: More than just adiponectin receptor binding proteins. *Cellular Signalling*, 2017.
- MACHADO, W., MONTEIRO, E. R., PINTO, V. S. Leptina e exercício físico: Mecanismos para o controle do peso corporal. *Revista Brasileira de prescrição e fisiologia do exercício*. v.9, n.54 p.471-480, julho/agosto de 2015.
- MARCELLO, M. A. Estudo molecular da adiponectina, grelina, leptina e resistina: Estabelecendo as ligações entre a obesidade e o câncer de tireoide. Tese. Faculdade de ciências medicas da universidade estadual de Campinas, Campinas, 2015.
- MEIER, U., GRESSNER, A. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptina, Ghrelin, adiponectin and resistin. *Clinical Chemical*. v.50, n.9, p.1511-1525, 2004.
- MEIRA, T. B., MORAES, F. L., BOHME, M. T. S. Relações entre leptina, puberdade e exercício no sexo feminino. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. v.15, n.4, 2009.
- MORTON, G. J., SCHWARTZ, M. W. Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiological Reviews*. v.91, p.389-411, 2011.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. OBESIDADE E EXCESSO DE PESO. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. Acesso em: 2 de outubro de 2011.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. World Health Statistics. p.35-36, 2012.
- PARDO, I. M. C. G. Estudo das adipocitoquinas (leptina e adiponectina) do cordão umbilical: Relação com o crescimento perinatal. Tese. Faculdade de ciências medicas da universidade estadual de Campinas, Campinas, 2005.
- PELLEYMOUNTER, M. A. et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. v.269, p.540-543, 1995.
- PORTER, S. A. et al. Abdominal subcutaneous adipose tissue: a protective fat depot. *Diabetes Care*. v.32, p.1068-1075, 2009.
- REIS P, RICHTER D. A influência da mídia na obesidade infantil brasileira: uma análise sob a ótica da proteção integral. *Semin Int Demandas Sociais e Políticas Públicas na Soc Contemp*, 2014.
- RIBEIRO, S. M. L. SANTOS, Z. A.; SILVA, R. J.; LOUZADA, E. DONATO-JUNIOR, J.; TIRAPEQUI, J. Leptina: aspectos sobre o balanço energetico, exercício físico e amenorreia do esforço. *Arq Bras Endocrinol Metab*. v.51, n.1, p.11-24, 2007.
- ROMAN, E. A. F. R. Modulação do metabolismo muscular da glicose pela ação hipotalâmica da leptina. Tese. Faculdade de ciências medicas da universidade estadual de Campinas, Campinas, 2011.
- ROSA, G. et al. Tecido adiposo, hormônios metabólicos e exercício físico. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*. v.6, n.2, p. 78-84, 2013.
- SIPPELA, C. et al. Processos inflamatórios da obesidade. *Revista de Atenção à Saúde*. v.12, n.42, p.48-56, 2014.
- SPRANGER, J. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. v.361, n.9353, p.226-228, 2003.
- SWINBURN, B. A. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. v.378, n.9793, p.804-814, 2011.
- Rev. Bra. Edu. Saúde, v. 9, n.3, p. 70-76, jul-set, 2019.

TAKAHASHI, M. et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord.* v.24, p.861-868, 2000.

TOMAS, E. et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* v.99, p.16309-16313, 2002.

UNGER, R.H., ZHOU, Y.T., ORCI, L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* v.96, n.5, p.2327-2332, 1999.

WADA, N. et al. Leptin and its receptors. *Journal of Chemical Neuroanatomy.* New York. v.61-62, p.191-199, nov. 2014.

WANG, C. et al. Yin-Yang regulation of adiponectin signaling by APPL isoforms in muscle cells. *Journal of Biological Chemistry,* v. 284, n. 46, p. 31608–31615, 2009.

WHITEHEAD, J. P., RICHARDS, A. A. Adiponectin. In: Leff T, Granneman JG, editors. *Adipose Tissue in Health and Disease.* Detroit, USA: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. p. 201- 320, 2010.

YAMAUCHI, T. et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* v.7, p.941-946, 2001.

YOKOTA, T. et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* v.96, n.5, p.1723-1732, 2000.

ZHAO, J., GRANT, S. F. Genetics of childhood obesity. *Journal of Obesity,* 2011.