

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

VANESSA CRISTINA LIMA FERREIRA

ADIPOCINAS: ASPECTOS BIOQUÍMICOS NA OBESIDADE

BELO HORIZONTE  
2014

VANESSA CRISTINA LIMA FERREIRA

## ADIPOCINAS : ASPECTOS BIOQUÍMICOS NA OBESIDADE

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Área de concentração: Análises Clínicas e Toxicológicas

Orientadora: Profa.Dra. Karina Braga Gomes Borges

BELO HORIZONTE

2014

F383a Ferreira, Vanessa Cristina Lima.  
Adipocinas: aspectos bioquímicos na obesidade / Vanessa  
Cristina Lima Ferreira. - 2014.  
29 f.

Orientadora: Karina Braga Gomes Borges.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

1. Obesidade. 2. Tecido adiposo. 3. Inflamação. 4. Bioquímica I. Borges, Karina Braga Gomes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD:612.3



## FOLHA DE APROVAÇÃO

“ADIPOCINAS: ASPECTOS BIOQUÍMICOS NA OBESIDADE”

VANESSA CRISTINA LIMA FERREIRA

Monografia apresentada e aprovada em 26/02/2014 pela Comissão

Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Profa. Dra. Karina Braga Gomes Borges (Orientadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –

UFMG

Michelle Teodoro Alves (Examinadora)

Mestre em Genética – UFMG

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por ter me dado a bênção de realizar mais um sonho.

Aos meus pais José Ferreira das Dores e Eliene de Lima Dourado Ferreira que são meus pilares e exemplos de vida.

Aos meus irmãos amados Ramon Ferreira e Joyce Ferreira.

Ao meu amor Madson Lemos pelo companheirismo e incentivo.

A professora Karina Braga pelo apoio, dedicação e por todo conhecimento passado.

As minhas amigas e companheiras de especialização: Camila, Juma, Leidiane, Paula e Priscila.

## RESUMO

A obesidade é definida como o acúmulo de gordura corporal e é derivada de um desequilíbrio crônico entre a energia gasta e a energia adquirida. Neste desequilíbrio podem estar implicados diversos fatores relacionados com o estilo de vida (dieta e exercício físico), alterações neuroendócrinas, juntamente com um componente hereditário. Atualmente, o tecido adiposo é um dos principais focos das pesquisas em obesidade, devido ao maior entendimento da função biológica desse tecido desde a última década. Já está claro que o tecido adiposo secreta múltiplos peptídeos bioativos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho de revisão foi investigar a relação entre obesidade e adipocinas. Os resultados demonstram que a obesidade está associada a uma inflamação crônica. O aumento da concentração dessas adipocinas promove grande impacto em diversas funções corporais que estão fortemente correlacionadas com doenças crônicas como diabetes, osteoporose, hipertensão e câncer. O aumento da prevalência da obesidade em quase todos os países durante os últimos anos parece indicar que existe uma predisposição ou susceptibilidade genética para a obesidade, sobre a qual atuam os fatores ambientais relacionados com o estilo de vida. Dessa forma, conhecendo os mecanismos bioquímicos da obesidade será possível no futuro encontrar mecanismos eficazes para regular o balanço entre adipogênese e morte de adipócitos e, portanto, a obesidade.

**Termos de indexação:** obesidade, adipocinas, inflamação, bioquímica.

## **ABSTRACT**

The obesity is defined as the accumulation of body fat and is derived from a chronic imbalance between energy expenditure and energy acquired. This imbalance may be implicated in several factors related to lifestyle (diet and exercise), neuroendocrine changes, along with a hereditary component. Currently, adipose tissue is a major focus of research in obesity, due to a better understanding of the biological function of this tissue since the last decade. It is already clear that adipose tissue secretes multiple bioactive peptides called adipokines. Thus, the objective of this review was to investigate the relationship between obesity and adipokines. The results showed that the obesity is associated to chronic inflammation. Increased concentrations of these adipokines promote great impact on various body functions that are highly correlated with diabetes, osteoporosis, hypertension and cancer. The increasing prevalence of obesity in most countries in recent years seems to indicate that there is a genetic predisposition or susceptibility to obesity, which is related to environmental factors regarding lifestyles. Thus, the knowledge of the biochemistry mechanism in obesity will allow to find effective regulation for the balance between adipogenesis and adipocyte death mechanisms, and therefore the obesity.

Index terms: obesity, adipokines, inflammation, biochemistry.

## SIGLAS

DCNT - Doenças Crônicas Não-Transmissíveis

IMC - Índice de Massa Corporal

mRNA - Ácido ribonucléico mensageiro

SNS - Sistema nervoso simpático

IL - Interleucina

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

LDL - Lipoproteína de baixa densidade

DCV - Doença cardiovascular

AT-II - Angiotensina II

MCP-I - Proteína Quimioatraente de Monócitos

AGL - Ácidos graxos livres

LCAGL - Ácidos graxos livres de cadeia longa

TZD - Tiazolidinedionas

DMT2 - Diabetes mellitus tipo dois

SM - Síndrome metabólica

TAB - Tecido adiposo branco

IAM - Infarto agudo do miocárdio



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	09
2. METODOLOGIA.....	10
3. DESENVOLVIMENTO.....	10
3.1 Obesidade.....	10
3.2 Adipocinas.....	13
3.2.1 Leptina.....	14
3.2.2 Interleucina e TNF- $\alpha$ .....	15
3.2.3 PAI-1 e componentes do eixo renina-angiotensina.....	17
3.2.4 AGL (ácidos graxos livres).....	18
3.2.5 Adiponectina.....	18
3.2.6 Resistina.....	19
3.2.7 Visfatina.....	19
3.3 Adipogênese no organismo.....	20
4 CONCLUSÃO.....	24
5 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

## 1. INTRODUÇÃO

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, podendo ter início em qualquer fase da vida. (1) Concomitantemente ao processo de instalação, pode também ocorrer o desenvolvimento de anormalidades metabólicas, como o aumento excessivo de triglicérides, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e glicemia. (1,2) Assim, a obesidade propicia o desenvolvimento de várias Doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT), em especial as cardiovasculares e o diabetes. Conseqüentemente, combater a obesidade e prevenir a instalação de várias co-morbidades associadas tornou-se uma necessidade de saúde pública.

Nas últimas décadas, a sua prevalência aumentou significativamente em todas as faixas etárias, tornando-se uma epidemia global. Além de gerar gastos significativos, nos últimos anos a obesidade atingiu proporções epidêmicas, tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, estando associada à taxas elevadas de mortalidade. (2,3) Mais de 1 bilhão de adultos em todo o mundo apresentam sobrepeso e no mínimo 300 milhões de pessoas são obesas. (3) A obesidade é uma doença crônica crescente que afeta indivíduos de todas as idades e grupos socioeconômicos. (3) Possui causa multifatorial, dentre elas estão a genética, o desequilíbrio entre ingestão alimentar e gasto energético por meio de atividade física, os fatores endócrinos, os mecanismos adaptativos associados às desordens e aos tratamentos nutricionais, farmacológicos e comportamentais, podendo esses fatores atuar de forma isolada ou concomitantemente. (3)

Até recentemente, o papel da gordura no desenvolvimento da obesidade e suas conseqüências foi considerado passivo. O tecido adiposo, por muitos anos, foi visto somente como local de reserva energética, protetor contra choques e isolante térmico. (4) Entretanto, após a descoberta de inúmeras substâncias secretadas pelos adipócitos, dentre elas hormônios e citocinas, denominadas adipocinas, esse tecido passou a ser visto como órgão dinâmico e suas funções inflamatória e endócrina foram evidenciadas. (5)

Diante do papel do tecido adiposo no controle metabólico do nosso organismo, este trabalho objetivou uma revisão bibliográfica sobre os aspectos bioquímicos das adipocinas a fim de elucidar a importância destes biomarcadores no contexto da obesidade. (5)

## **2. METODOLOGIA**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica empregando combinações das seguintes palavras-chave: *inflamação, tecido adiposo, obesidade, polimorfismos, adipocinas*, e seus correspondentes em inglês, nas bases científicas eletrônicas: SCIENCE DIRECT, MEDLINE, PUBMED e SciELO, abrangendo os anos de 1999 a 2013, incluindo também os artigos citados naqueles previamente selecionados.

## **3. DESENVOLVIMENTO**

### **3.1 OBESIDADE**

O tecido adiposo humano se subdivide em: tecido adiposo branco (TAB) e marrom (TAM). O TAB armazena energia na forma de triglicerídeos e participa da regulação do balanço energético mediante processos de lipogênese e lipólise. Localiza-se periféricamente nas regiões subcutânea e visceral. (6) Ele é composto por adipócitos, células do sistema imune, tecido conjuntivo, nervoso e vascular. Já o TAM, localizado no sistema nervoso central, apresenta função termogênica, é mais vascularizado, possui maior número de mitocôndrias e diminui com a idade. (7)

O TAB é considerado um importante órgão endócrino metabolicamente ativo. Ele expressa e/ou secreta várias substâncias bioativas com ação local ou sistêmica que estão associadas com a obesidade, uma vez que estão envolvidas em processos metabólicos, imunes e neuroendócrinos. (7)

A obesidade se caracteriza pelo acúmulo de tecido adiposo, e é considerada uma doença de prevalência crescente, sendo determinada pela associação de vários fatores: bioquímicos, genéticos, ambientais, culturais, alimentares e emocionais. Atualmente, a obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública em muitos

países, tanto pelo seu impacto na expectativa média de vida, como pela piora na sua qualidade, sendo considerada uma epidemia global integrante do grupo de DCNT. (7,8)

Em estudos de populações, o Índice de Massa Corporal (IMC) (definido pela divisão da massa pelo quadrado da altura, onde a massa está em quilograma e a altura em metros) torna-se medida útil para avaliar o excesso de gordura corporal, sendo consensual admitir que, independentemente do sexo e da idade, adultos com IMC igual ou superior a  $25\text{kg/m}^2$  são considerados como tendo sobrepeso e valores iguais ou superiores a  $30\text{kg/m}^2$  devem ser classificados como obesos. (7) No entanto, a adoção desta classificação de obesidade pode variar de acordo com características específicas populacionais. (7,8)

Segundo pesquisa do Ministério da Saúde, os custos com o tratamento da obesidade grave atingem hoje R\$ 488 milhões por ano. Para isto, foram analisados dados de internação e de atendimento de média e alta complexidade relacionados ao tratamento da obesidade e de suas complicações: dentre elas isquemias do coração, cânceres e diabetes. (8)

Dados ainda do Ministério da Saúde informam que a população adulta vem apresentando alta prevalência de excesso de peso e a obesidade aumentou consideravelmente nos últimos seis anos no Brasil. De acordo com o estudo, a proporção de pessoas acima do peso no Brasil avançou de 42,7%, em 2006, para 48,5%, em 2011. No mesmo período, o percentual de obesos subiu de 11,4% para 15,8%. (9)

O impacto do excesso de peso na saúde dos indivíduos está amplamente demonstrado na literatura científica. As doenças cardíacas, principalmente infarto agudo do miocárdio(IAM), doenças cerebrovasculares, hipertensão, cânceres, como os de cólon, mama e endométrio, desordens músculo esquelético, diabetes mellitus e várias outras enfermidades têm seu risco aumentado substancialmente com o excesso de peso e a obesidade. (9)

Com relação à mortalidade associada à obesidade, Lew e Garfinkel (1979), analisando 336.442 homens e 419.060 mulheres durante 12 anos, encontraram taxas de mortalidade aumentadas em duas vezes para homens e mulheres que estavam com 50% do peso acima do ideal. (10) A obesidade é um fator de risco independente para aumento da mortalidade e especialmente os jovens obesos tendem a morrer antes daqueles que se enquadram na média do peso ideal, caindo por terra, desta forma, o termo "obeso saudável". (11)

A conferência do consenso de 1985 do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos delimitou uma lista de co-morbidades associadas à obesidade que inclui: hipertensão, cardiomiopatia hipertrófica, hiperlipidemia, diabetes mellitus, colelitíase, apneia do sono, hipoventilação, artrite degenerativa e desajustes psicossociais. (11) Duas complicações da obesidade que podem levar ao risco de morte são a coronariopatia e o diabetes mellitus. O ganho de peso após os 18 anos é importante fator preditivo de risco para doença cardiovascular (DCV), havendo já um risco de 1,8 vezes para IAM em mulheres com IMC entre 25 e 29 e ocorrendo aumento significativo para 3,3 quando o IMC > 29. (12)

A associação entre a média de peso corporal e a prevalência do diabetes mellitus tipo 2 é descrita em diversos estudos. (13) O risco de desenvolver diabetes é aumentado em duas vezes nos medianamente obesos, cinco vezes nos moderadamente obesos e dez vezes naqueles com obesidade mórbida. (14) A duração da obesidade também é fator determinante para o aparecimento do diabetes. (14)

As taxas de mortalidade por câncer também estão aumentadas em mulheres obesas com tumores malignos de endométrio (5,4 vezes), vesícula (3,6 vezes), colo uterino (2,4 vezes), ovário (1,6 vezes) e mama (1,5 vezes). Em homens obesos há aumento do risco para os tumores malignos colorreais (1,7 vezes) e de próstata (1,3 vezes). (14) Já com relação aos aspectos psicossociais da obesidade, numerosos relatos discutem a estigmatização dos mesmos, aumentando a possibilidade de desenvolver distúrbios psicossociais. Além disso, existe falta de compreensão das

dificuldades enfrentadas pelos obesos mórbidos, de modo que aproximadamente 80% dos pacientes relataram terem sido tratados de forma desrespeitosa por profissional da área de saúde. (15)

Além da obesidade em si, a distribuição corporal do tecido adiposo também serve como um parâmetro de avaliação de risco. O tipo "maçã" ou andróide, no qual o perímetro abdominal é maior que o perímetro dos quadris, corresponde ao tipo de maior morbimortalidade; e o tipo "pera" ou ginecóide, cujo perímetro abdominal é menor que o dos quadris, é considerado o de menor risco. (15)

### **3.2 ADIPOCINAS**

Como discutido anteriormente, as funções do tecido adiposo incluem: armazenamento de energia, regulação hormonal dos sistemas homeostáticos, termogênese e proteção de impacto, contra as vísceras. (16) Além disso, possui uma função endócrina importante, pois secreta uma variedade de proteínas sintetizadas e liberadas pelos adipócitos, conhecidas como citocinas. As citocinas são definidas como proteínas solúveis sintetizadas por células imunes ou não, que mediam a comunicação intracelular por transmitirem informações às células-alvo, por meio de interações com receptores específicos. Muitas citocinas possuem atividades fisiológicas muito além daquelas originalmente descobertas. (17)

Devido a identificação de novos sinalizadores protéicos secretados pelo tecido adiposo, se fez- se necessário o surgimento de um termo coletivo para identificá-los. O termo inicialmente empregado foi o proposto por Funahashi et al., em 1999, que nomeava tais substâncias como adipocitocinas, termo este ainda amplamente usado. Embora essa nomenclatura tenha seu mérito, ela foi considerada potencialmente confusa, uma vez que existe uma suposição de sugere que as proteínas secretadas pelo adipócito são citocinas, ou citocinas-like. (17)

Atualmente, o termo mais aceito é adipocina, termo universal adotado para descrever a proteína que é secretada (e sintetizada) pelo tecido adiposo. As adipocinas são altamente diversificadas em termos de estrutura protéica e função fisiológica. Elas incluem citocinas clássicas, fatores de crescimento e proteínas sistêmicas complementares; incluem-se também proteínas envolvidas na regulação da pressão arterial, homeostase vascular, metabolismo lipídico, glicídico e angiogênese. (18)

### **3.2.1 Leptina**

A maior parte da leptina do organismo é produzida pelo TAB. Outros órgãos produzem leptina em menor quantidade, como o estômago, placenta e tecido adiposo marrom. (19) A expressão do ácido ribonucléico mensageiro (mRNA) para a leptina é menor em tecido gorduroso visceral do que em tecido subcutâneo em humanos. Tal diversidade de sítios de produção é intrigante, na medida em que a leptina é secretada em pulsos ao longo do dia, como demonstrado em estudos com voluntários saudáveis. (20) O padrão pulsátil e o período de secreção da leptina sugerem que deva existir um mecanismo coordenador da sua produção nestes diferentes sítios onde a proteína é expressa. O pico de secreção da leptina se dá durante a noite em humanos. (20)

A massa total de tecido adiposo do organismo é o fator que mais está associado às concentrações de leptina no sangue. Por extensão, medidas indiretas de gordura corpórea (p.ex. IMC) também estão fortemente relacionadas com a leptina circulante. (21) Porém, diversos mecanismos fisiológicos influenciam a síntese aguda desta adipocina e conseqüentemente, levam a oscilações nas suas quantidades. O jejum prolongado, exercício físico moderado e frio resultam numa diminuição da expressão do gene da leptina e eventual queda nas concentrações plasmáticas da proteína. Já a alimentação após jejum, glicocorticóides e insulina são fatores que estimulam a transcrição do gene e a produção de leptina. (22) Por outro

lado, a ativação do sistema nervoso simpático (SNS), por intermédio dos adrenoreceptores  $\beta$ -3 em modelos animais, leva a uma diminuição da expressão do gene da leptina, principalmente durante o jejum. (22)

Há cinco variantes (*splice variants*) de receptores da leptina (Ob-Ra/e), porém somente o receptor Ob-Rb (forma longa) contém um domínio intracelular que é capaz de transmitir o sinal de ligação com a leptina para dentro da célula. (23) O receptor Ob-Rb faz parte da família de receptores das citocinas, ativando o sistema JAK/STAT de transdução do sinal após sua ligação com a leptina. (24) A forma longa do receptor foi encontrada nos mais diversos órgãos incluindo pâncreas, rim, medula adrenal, placenta, ovários e tecido adiposo. (25) Uma forte expressão do gene do receptor Ob-Rb é vista nos diversos núcleos hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o controle do gasto energético. Técnicas de imunohistoquímica localizaram o receptor também no hipotálamo. (26)

Estas evidências dão crédito à ideia de que os efeitos da leptina sobre o balanço energético são mediados por neurônios desta região. No entanto, ainda não está claro qual o mecanismo de transporte da leptina para dentro do sistema nervoso central (SNC). Uma vez que a variedade Ob-Ra do receptor é encontrada no endotélio capilar de roedores e de humanos, ela pode exercer o papel de transportador ativo da leptina para dentro do cérebro. (27)

Cabe ressaltar que a obesidade da cepa de camundongos db/db é causada por uma mutação no gene do receptor Ob-Rb. (27,28) Estes animais produzem leptina, porém são incapazes de transmitir o sinal de ligação por conta do receptor defeituoso. Esta mutação encontra-se presente também em humanos e está associada à obesidade mórbida nestes indivíduos. (28)

### 3.2.2 Interleucina 6 e TNF- $\alpha$



A Interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e os fatores do complemento B e C3 (adipsina) são adipocinas com função imunológica. São produzidos pelos adipócitos em resposta a estímulos infecciosos ou inflamatórios, contribuindo significativamente para a inflamação sistêmica. (29,30)

As interleucinas (IL), também conhecidas por linfocinas, são proteínas envolvidas na comunicação entre linfócitos. Algumas IL são produzidas por várias células não leucocitárias. As atividades das interleucinas podem ser resumidas em reconhecimento de antígenos estranhos por células T, amplificação da proliferação de células T ativadas, atração de macrófagos e identificação de mecanismos efetivos para fagocitose de microrganismos, e na promoção da eritropoiese. São identificadas por números: IL-1, IL-2, etc. (31,32)

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória, produzido pelo tecido muscular, adiposo e linfóide. Esta citocina reduz a resposta à insulina através da diminuição da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato 1 dos receptores de insulina (IRS-1) e fosforilação específica do receptor da insulina. É também proposta uma ação reguladora da massa de tecido adiposo, através da diminuição da diferenciação dos pré-adipócitos e induz a apoptose (in vitro) e da indução da lipólise (in vitro e in vivo). Está associado à Insulino-Resistência, observando-se valores elevados na obesidade que diminuem com a perda de peso. Pensa-se que o TNF- $\alpha$  produzido pelos adipócitos tenha uma ação autócrina ou parácrina, o que é suportado pelo fato de estratégias terapêuticas anti-TNF- $\alpha$  serem ineficazes no tratamento das alterações do metabolismo da glicose. A produção de TNF- $\alpha$  pelos adipócitos responde pouco à estimulação imune, o que suporta a hipótese de uma função metabólica. (34,35,36)

Já a IL-6 é uma citocina imuno-moduladora com ação pró-inflamatória e endócrina. O tecido adiposo (preferencialmente a gordura visceral) é a principal fonte de IL-6 circulante nos estados não inflamatórios. (36) Também ocorre secreção de IL-6 pelo hipotálamo, o que sugere que esta região desempenha um papel na regulação do

apetite e no gasto energético. (37) Tal como o TNF- $\alpha$ , é atribuído à IL-6 um papel no metabolismo dos lipídios e da glicose, na medida em que inibe a lipoproteína lipase, induz a lipólise e aumenta a captação de glicose. Os seus níveis estão aumentados na obesidade (tanto os séricos como os do tecido adiposo) e diminuem com a perda de peso. (37,38)

### **3.2.3 PAI-1 e componentes do eixo renina-angiotensina**

Há uma forte associação entre obesidade e o risco cardiovascular, dependente, sobretudo, da gordura visceral. (39) A relação causa-efeito é evidenciada pela redução do risco cardiovascular associada à perda de peso e que se traduz na clínica pela redução da pressão arterial, da LDL e do colesterol total. No grupo das moléculas com função cardiovascular, destaca-se o inibidor do ativador do plasminogênio - PAI-1 e componentes do eixo renina-angiotensina que se correlacionam positivamente com a gordura visceral (obesidade central). (40)

O PAI-1 é uma proteína anti-fibrinolítica produzida sobretudo pelo fígado, mas também pelo tecido adiposo, que é a sua principal fonte na obesidade (41) A sua produção é estimulada pela insulina e pelos corticoides. Já a sua expressão gênica é regulada pelos PPAR (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), que são fatores de transcrição da superfamília dos hormônios nucleares, que desempenham um papel na adipogênese, no metabolismo da glicose e dos lipídios. (42)

O PAI-1 está envolvido na patogênese da DCV, sendo um promotor da aterogênese através do aumento da deposição de plaquetas e fibrina na placa ateromatosa em formação. O aumento dos seus níveis está associado ao IAM e trombose venosa profunda. (42,43)

São produzidos ainda pelo tecido adiposo todos os componentes do eixo renina-angiotensina. Os adipócitos expressam receptores da angiotensina II (AT -II). A sua ativação promove a diferenciação do pré-adipócito e induz a lipogênese, o que

sugere um papel na regulação do metabolismo e do peso corporal. (43) Trabalhos recentes demonstram uma ação direta da aldosterona na redução da termogênese, aumento da insulino-resistência, aumento da produção de leptina e da citocina pró-inflamatória Proteína Quimioatraente de Monócitos (MCP-I). (44) Foi igualmente demonstrada a ativação da proliferação endotelial pela AT-II, além da redução dos marcadores inflamatórios associada a estratégias terapêuticas que inibam o eixo renina-angiotensina. (45) Portanto, o aumento da secreção de componentes do eixo renina-angiotensina que se observa na obesidade contribui para a angiogênese, hipertensão e aterogênese. (46)

#### **3.2.4 AGL (ácidos graxos livres)**

Embora não sejam classificados como adipocinas, a maioria dos indivíduos obesos apresentam níveis plasmáticos elevados de AGL, que estão associados à resistência à insulina periférica no músculo por meio da inibição da captação de glicose. O mecanismo envolve o acúmulo intracelular de diacilglicerol e ativação da proteína quinase C. Os AGLs também podem causar resistência hepática à insulina. Eles fazem isso através da inibição da insulina mediada da glicogenólise. (47) Evidências adicionais de que os AGLs são importantes reguladores da adipogênese foram obtidas quando se observou que os AGLs de cadeia longa (LCAGL) podem atuar como reguladores transcricionais de alguns genes relacionados ao metabolismo de lipídeos (47), como é o caso do gene da proteína ligadora de lipídeos do adipócito (ALBP), também chamada de proteína ligadora de ácido graxo do adipócito ( $\alpha$ -FABP) ou proteína aP2. (47,48) Os níveis plasmáticos elevados de AGLs não são só uma das principais causas da resistência à insulina no músculo esquelético e fígado, mas pode, além disso, desempenhar um papel na patogênese da doença arterial coronariana. (48,49,50)

#### **3.2.5 Adiponectina**

A adiponectina é uma proteína de produção específica pelos adipócitos. A sua produção depende do estado nutricional do indivíduo. Os seus níveis encontram-se diminuídos na obesidade e em pacientes que apresentam resistência à insulina. (51)

Esta adipocina apresenta função anti-aterogênica e regula a homeostase dos lipídios e da glicose, uma vez que potencia a ação da insulina no fígado, e reduz a produção de glicose hepática. Além disso, induz a oxidação de gorduras, diminuindo os triglicérides (TG) no fígado e músculo. (52)

A adiponectina possui ação anti-inflamatória resultante da diminuição da produção e inibição da ação do TNF- $\alpha$ , diminuição da produção da IL-6, com consequente indução da produção da IL-10 e antagonista da IL-12. (52,53) Estudos com ratos revelaram reversão da insulino-resistência com a administração de adiponectina, em situações de lipodistrofia e obesidade. (53) Este fato pode sugerir um potencial papel farmacológico da adiponectina como suplemento ou terapêutica de substituição. Vale ressaltar que os anti-hiperglicêmicos da classe das tiazolidinedionas (TZD) aumentam os níveis de adiponectina – outro mecanismo responsável pelo aumento da sensibilidade à insulina associado à utilização destes fármacos. (53,54)

### **3.2.6 Resistina**

A resistina foi inicialmente descoberta no lavado bronco-alveolar de ratos. (55) O seu nome foi escolhido pelo fato de induzir nos mesmos animais a resistência à insulina. Atualmente sabe-se que a sua expressão em adipócitos humanos é reduzida e elevada em monócitos e macrófagos. (55,56) Níveis elevados (em modelos animais) estão associados à insulino-resistência e à inibição da diferenciação de pré-adipócitos. No homem não se reconhece efeito direto na homeostasia da glicose no adipócito, mas sugere-se um papel na insulino-resistência mediada pela inflamação. (64) A utilização de TZD diminui os seus níveis. (56)

### **3.2.7 Visfatina**

A visfatina é produzida primariamente pelo tecido adiposo visceral. É idêntica ao fator de estimulação de colônias de células pré-B, uma citosina que se encontra aumentada no lavado bronco-alveolar de modelos animais de lesão pulmonar aguda e nos neutrófilos de doentes sépticos. A visfatina tem uma ação insulino-mimética *in vitro* e *in vivo*, através da ligação e ativação do receptor da insulina. Tem propriedade tanto sistêmica quanto local, podendo representar mais um elo entre a adiposidade intra-abdominal e a síndrome metabólica(SM). Sua função autócrina/parácrina potencial é a adipogênese. (57)

Em 2005, Fukuhara reportaram que os níveis de visfatina eram mais elevados no tecido adiposo visceral que no tecido adiposo subcutâneo, utilizando várias amostras de tecido adiposo de duas pessoas do sexo feminino. Ainda verificaram que os níveis plasmáticos de visfatina se correlacionavam positivamente com a quantidade de tecido adiposo visceral, ao passo que com o tecido adiposo subcutâneo esta correlação era muito mais fraca. (57)

### **3.3 Adipogênese no organismo**

Do ponto de vista da sua diferenciação, o tecido adiposo era considerado uma estrutura terminal, até meados do século passado – isto é, uma vez concluída a diferenciação, o tecido não mais se renovaria. Contudo, são acumuladas evidências de que essa concepção não está correta. Primeiramente, são inúmeras as demonstrações de que é possível extrair desse tecido células tronco mesenquimais similares a fibroblastos com alta potencialidade de diferenciação. Células fibroblasto-símiles oriundas do tecido adiposo, após estimulação adequada, diferenciam-se, por exemplo, em condrócitos e osteoblastos, além de adipócitos, o que abriu campo de pesquisas com perspectivas imensas. Também foi descrita a recuperação de massa adiposa após lipectomia. (58)

Os autores atribuem a recuperação pós-lipectomia da massa adiposa ao efeito induzido pela desnervação pós-cirúrgica, de modo que o aporte de informação sensorial a respeito do tamanho da massa adiposa para o sistema nervoso central

estaria comprometido, resultando em resposta compensatória neural. Isso só ocorre porque, na região lipectomizada ou lipodesnervada, pré-adipócitos remanescentes se multiplicam e se diferenciam recompondo o tecido. (58,59)

Em estudo recente, Spalding e cols. avaliaram o desenvolvimento do tecido adiposo mediante a determinação do conteúdo de  $^{14}\text{C}$  resultante da contaminação radioativa da atmosfera a partir do pós-guerra, em consequência das duas explosões nucleares. Parte desse radioisótopo se acumulou no tecido adiposo e, pela determinação da radiatividade remanescente no tecido e uma análise matemática complexa, os autores chegaram à conclusão de que o número de adipócitos presentes no TAB se mantém constante ao longo da vida do indivíduo, independentemente de ganho ou perda de peso. Por outro lado, no mesmo estudo, os autores calcularam uma possível taxa de renovação do tecido em seres humanos e concluíram que o tecido adiposo se renova completamente a cada oito ou nove anos. (59) Esses autores mencionam que a renovação do tecido se deve a um balanço entre a geração de novos adipócitos para substituir células mais antigas que entram em processo de apoptose. (59)

Pesquisas feitas em ratos, avaliando o ritmo de desaparecimento de timina- $^{14}\text{C}$  previamente incorporada ao TAB, determinaram que a sobrevida média de uma célula adiposa nesta espécie animal é da ordem de 140 dias (59). Há pouca informação sobre o fenômeno da adipogênese *in vivo*. Embora seja possível induzir a adipogênese em células mesenquimais extraídas do TAB de animais ou mesmo de humanos, não há metodologia padronizada ou estabelecida para se determinar e quantificar o fenômeno *in vivo*. (60)

A obesidade é determinada pelo aumento do tamanho do adipócito e do seu número. A adipogênese pode formar um grande número de novos adipócitos (hiperplasia), que produzem mais adiponectina e menor quantidade de adipocinas inflamatórias. Por outro lado, adipócitos volumosos (hipertrofia) produzem menos adiponectina e mais adipocinas inflamatórias. O aumento do volume dos adipócitos ocasiona uma redução do fluxo sanguíneo com consequente hipóxia e infiltração de macrófagos. As citocinas produzidas pelos macrófagos (tais como o  $\text{TNF}\alpha$ , o PAI-1,

IL-6, proteína 4 ligadora de retinol, MCP-1 e proteínas de fase aguda) inibem a adipogênese. (60)

Mesmo com a dificuldade de se estudar a adipogênese *in vivo*, considerando-se que a renovação do tecido adiposo implica na substituição de adipócitos mortos por novas células, o processo da morte celular (apoptose) é muito bem estudado e demonstrado (60). O conhecimento da fisiologia do tecido adiposo e das relações entre as taxas de adipogênese e de apoptose do tecido é fundamental para que seja estabelecida a gênese da obesidade. A compreensão da dinâmica entre adipogênese e apoptose do tecido adiposo permitirá interferir, por meio de tratamento medicamentoso e da dieta, no desenvolvimento da obesidade e complicações metabólicas, reduzindo o potencial risco de lesão cardíaca, vascular e neural. (61)

O excesso de AGL circulantes é forte indutor de resistência periférica à ação da insulina, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de DM2 e de SM. Considerando que o TAB armazena e fornece ácidos graxos conforme as necessidades energéticas do organismo, sua participação no controle do fluxo desses metabólitos é extremamente importante para o organismo. (61)

O tecido adiposo protege os outros órgãos e tecidos do acúmulo ectópico de gordura e da consequente lipotoxicidade que esse fenômeno provoca. A lipotoxicidade, por sua vez, é uma causa importante de resistência à insulina. A geração de novas células adiposas pode atuar como mecanismo de atenuação desse quadro, pois aumenta a celularidade sem acúmulo exacerbado de gordura. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo se apresenta hipertrofiado. Paralelamente, a obesidade cursa com alto grau de atividade inflamatória, especialmente no próprio tecido adiposo. Muitas das citocinas pró-inflamatórias geradas nesse tecido, pela infiltração de macrófagos ou pela produção dessas pelo próprio adipócito, causam resistência à insulina nesse tecido, limitando sua função. (62)

O equilíbrio entre a atividade hiperplásica e hipertrófica do tecido adiposo determina o número de células nesse tecido. Na obesidade, o predomínio de células

hipertrofiadas reduz o fluxo sanguíneo, o que leva, em última instância, à hipóxia neste tecido, à inflamação e à infiltração de macrófagos. Ocorre ainda diminuição da capacidade tamponante de lipídeos com consequente deposição ectópica de gordura nos demais tecidos. Esse fato, somado à produção anormal de adipocinas, é responsável pelos distúrbios associados à obesidade, como, por exemplo, a resistência à insulina. (62,63)

Adipócitos hipertrofiados são produtores importantes de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL6, IL1 $\beta$ , resistina, MCP1) ao mesmo tempo que apresentam limitação na capacidade de sintetizar e liberar a adiponectina que, conforme dito anteriormente, é o mais potente sensibilizador endógeno da insulina. A estimulação da adipogênese *in vivo* pode substituir células adiposas hipertrofiadas por adipócitos jovens, menores e com maior capacidade de produzir adiponectina em detrimento das adipocinas pró-inflamatórias. Até que ponto seria benéfico propiciar que a hiperplasia (ou adipogênese) se sobrepusesse à hipertrofia das células? Células jovens produzem mais adiponectina, mas a hiperplasia também é um evento que leva à obesidade. Por outro lado, esse recrutamento celular é lento e diminui com a idade, mas o organismo tende a manter constante o número de células, ou seja, à medida que células novas vão sendo recrutadas, células “envelhecidas” hipertrofiadas são substituídas. De qualquer forma, essas células recém-diferenciadas amadurecem, hipertrofiam-se e passam a assumir característica oposta. Com a hipertrofia dos adipócitos, adviria a obesidade, e os efeitos benéficos da adipogênese são perdidos. Não se trata de descartar a ideia de ativar a adipogênese com objetivos terapêuticos, mas apenas de se ponderar sobre a sua importância. (62,63,64)

Há situações em que sua estimulação pode ser extremamente benéfica. É o caso de síndromes lipodistróficas. Outras situações como o envelhecimento se desenvolvem com uma forte atenuação da capacidade adipogênica dos pacientes. Aí, também, a terapia pró-adipogênica poderia ser benéfica para a saúde. (64,65)



## 4 CONCLUSÕES

Com este trabalho concluímos que:

- 1) O aumento de TNF- $\alpha$  leva ao aumento da produção de citocinas, aumento da lipólise e diminuição da captação de glicose, causando resistência à insulina.
- 2) Quando a IL-6 encontra-se aumentada, há aumento da lipólise e da resistência à insulina.
- 3) Os níveis de PAI-1 e componentes do eixo renina-angiotensina estão diretamente relacionados ao IMC, e seu aumento está associado com o risco de diabetes mellitus tipo 2 e doenças cardiovasculares.
- 4) A leptina possui efeitos pró-inflamatórios, aumenta a produção de citocinas, a adesão e a fagocitose em macrófagos, além de estimular a proliferação das células T, levando ao aumento da competência imunológica.
- 5) A resistina contribui para a resistência à insulina.
- 6) A adiponectina possui ação anti-inflamatória e aumenta a sensibilidade à insulina, além de atenuar a progressão da aterosclerose.
- 7) Os níveis plasmáticos de visfatina parecem estar correlacionados positivamente com a obesidade.

Diante deste estudo, conclui-se que, com o grande número de artigos publicados, a literatura científica hoje nos fornece uma melhor compreensão do processo metabólico na obesidade, no entanto, muitos mecanismos envolvidos ainda precisam ser esclarecidos. Dessa forma, pesquisas nesse campo devem ser incentivadas para melhor embasamento das medidas de promoção à saúde, prevenção e tratamento da obesidade e suas co-morbidades.

## 5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-<http://www.abeso.org.br/pagina/261/diretrizes.shtml>- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA.

2-[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/9905/162/doencas-ligadas-a-obesidade-custam-r\\$-488-milhoes.html](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/9905/162/doencas-ligadas-a-obesidade-custam-r$-488-milhoes.html)- MINISTÉRIO DA SAÚDE – BRASIL.

3-Francischi RPR, *et al.* Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr* 2000; 13(1):17-28.

4-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 2000.[WHO Technical Report Series, 894].

5- Glaner MF. Tendência secular do crescimento físico e índice de massa corporal em escolares. *R Min Educ Fís* 1998;(6)2:59-69.

6-Blair DF, Haines LW. Mortality experience according to build at higher durations. *Society of Actuaries*. 1966; 18:35-46.

7.-Stevens J, Cai J, Pamuk ER, *et al.* The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med*. 1998; 338(1):1-7.

8-Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, *et. al.* Obesity as an independent risk factor in gross obesity. *Circulation*. 1983; 67:968-977.

9-NIH Consensus Development Conference. *Ann Int Med*. 1985; 103:147-151.

10-Willett WC, Manson JE, Stamfer MJ, *et.al.* Weight, weight change and coronary heart disease in women. Risk within the "normal" weight range. *Jama*. 1995; 273:461-5.

11-Rimm AA, Werner LH, Bernstein R, *et.al.* Disease and obesity in 73, 532 women. *Obesariat Med*. 1972; 1:77-84.

12-Report of the United States National Commission on Diabetes to the Congress of the United States. U.S. Department of Health, Education and Welfare 1975.

13-Kuczmarski RJ. Prevalence of overweight and weight gain in the United States. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55:495S-502S.

14-Maddox GL, Leiderman JV. Overweight as a social disability with medical implications. *J Med Ed.* 1968; 44:214-20.

15- Mafra D, Farage NE. O papel do tecido adiposo na doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2006;28(2):108-113.

16-Weir DW, Stewart J. *Imunologia Básica Aplicada.* 8 Ed. Revinter, 2002, p. 356.

17-Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004;92:347-55.

18-Bado A, Levasseur S, Attoub S, *et al.* The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998;394:790-3.

19-Cinti S, Frederich RC, Zingaretti MC, *et al.* Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology* 1997;138:797-804.

20-Hube F, Lietz U, Igel M., *et al.* Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. *Horm Metab Res* 1996;28:690-3.

21-Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, , *et al.* Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997;3:575-9.

22-Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-5.

23-Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263-71.

24-Touw IP, De Koning JP, Ward AC , *et al.* Signaling mechanisms of cytokine receptors and their perturbances in disease. *Mol Cell Endocrinol* 2000;160:1-9.

25-Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, Morton NM, Davenport M. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 1997;46:313-6.

26-Hoggard N, Hunter L, Duncan JS , *et al.* Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:11073-8.

27-Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4144-8.

28-Mercer JG, Hoggard N, Williams LM , *et al.* Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996;387:113-6.

29-Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N , *et al.* Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998;18:559-72.

30-Vaisse C, Halaas JL, Horvath CM, *et al.* Leptin activation of Stat3 in the hypothalamus of wild-type and *ob/ob* mice but not *db/db* mice. *Nat Genet* 1996;14:95-7.

31-Banks WA, Kastin AJ, Huang W, *et al.* Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996;17:305-11.

32-Lee GH, Proenca R, Montez JM, et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996;379:632-5.

- 33-Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- 34-PRINS JB: Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(4):639-651.
- 35-FANTUZZI G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):911-919.
- 36-TRAYHURN P, WOOD IS: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1078-1081.
- 37-GREGOIRE FM: Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(11):997-1002.
- 38-BERG AH, SCHERER PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96(9):939-949.
- 39-XU H, BARNES GT, YANG Q et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112(12):1821-30.
- 40-SZAPARY PO, BLOEDON LT, SAMAHA FF et al: Effects of Pioglitazone on Lipoproteins, Inflammatory Markers, and Adipokines in Nondiabetic Patients with Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 2006; 26(1): 182-8
- 41-DREVON CA: Fatty acids and expression of adipokines. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740(2):287-292
- 42-STUMVOLL M, GOLDSTEIN BJ, VAN HAEFTEN TW: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46
- 43-MITCHELL M, ARMSTRONG DT, ROBKER RL, et al.: Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005;130(5):583-597

- 44-Dicker A, Le Blanc K, Aström G, *et al.* Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. *Exp Cell Res.* 2005;308(2):283-90.
- 45-Shi H, Bartness TJ. White adipose tissue sensory nerve denervation mimics lipectomy-induced compensatory increases in adiposity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289(2):R514-R520.
- 46-Klyde BJ, Hirsch J. Isotopic labeling of DNA in rat adipose tissue: evidence for proliferating cells associated with mature adipocytes. *J. Lipid Res.* 1979;20(6):691-704.
- 47-Murano I, Barbatelli G, Parisani V, *et al.* Dead adipocytes, detected as crown-like structures (CLS), are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *J Lipid Res.* 2008;49(7):1562-8
- 48-Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav.* 2008;94(2):206-18.
- 49-Lijima K, Yoshizumi M, Ako J, *et al.* Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;247(2):353-6.
- 50-Spalding KL, Arner E, Westermark PO, *et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008;453(7196):783-7.
- 51-Fonseca-Alanis MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, *et al.* O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq. Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(2):216-29.
- 52-Guimarães DED, Sardinha FLC, Mizurini DM, *et al.* Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. *Rev Nutr.* 2007; 20(5):549-59.
- 53-Florez JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003;4:257-91.

- 54-Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science*. 2001;293(5535):1673-7.
- 55- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature*. 2002;420:333-6.
- 56-Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Publishing Group*. 2006;6:772-83.
- 57- Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2792-800.
- 58- Costa JV, Duarte JS. Tecido adiposo 18. e adipocinas. *Acta Med Port* 2006;19(3):251-256.
- 59- Juge-Aubry CE, Meier CA. Immunomodulatory actions of leptin. *Mol Cell Endocrinol* 2002;194(1-2):1-7.
- 60- Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Wolk R, et al. Independent association between plasma leptin and c-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004;109(18):2181-2185.
- 61- Curat CA, Wegner V, Sengenès C , *et al.* Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia*. 2006 Apr;49(4):744-7.
- 62- Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9.
- 63- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M , *et al.* A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*. 2005 Jan 21;307(5708):426-30.
- 64- Haider DG, Schindler K, Schaller G, *et al.* Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Apr;91(4):1578-81.

65- Sandeep S, Velmurugan K, Deepa R , *et al.* Serum visfatin in relation to visceral fat, obesity, and type 2 diabetes mellitus in Asian Indians. *Metabolism.* 2007 Apr;56(4):565-70.