

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FACIS
CURSO DE MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**CORRELAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA
CORPORAL E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA
DE ADIPOCINAS EM MULHERES SEDENTÁRIAS**

MARCOS REGINI DA SILVEIRA

PIRACICABA

2008

**UNIVERSIDADE METODISTA DE PIRACICABA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE – FACIS
CURSO DE MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA**

**CORRELAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA
CORPORAL E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA
DE ADIPOCINAS EM MULHERES SEDENTÁRIAS**

MARCOS REGINI DA SILVEIRA

Dissertação apresentada para defesa ao
Programa de Pós-Graduação como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em
em Educação Física.

Orientadora: Prof.(a) Dra. CLÁUDIA REGINA CAVAGLIERI

PIRACICABA

2008

MARCOS REGINI DA SILVEIRA

**CORRELAÇÃO ENTRE ÍNDICE DE MASSA
CORPORAL E CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA
DE ADIPOCINAS EM MULHERES SEDENTÁRIAS**

COMISSÃO EXAMINADORA

Profa. Dra. Cláudia Regina Cavaglieri
Universidade Metodista de Piracicaba

Profa. Dra. Rozângela Verlengia
Universidade Metodista de Piracicaba

Profa. Dra. Fúlvia de Barros M. Gobatto
Faculdades Integradas Einstein de Limeira

Piracicaba, 29 de agosto de 2008.

DEDICATÓRIA

*“Dedico esse trabalho aos meus pais
Marcos e Jussara, que em nenhum
momento de minha vida, mediram
esforços para me transformarem no
Homem que sou hoje.”*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus, fonte das minhas forças e de tudo que sou, por estar ao meu lado em todos os momentos.

Agradecer minha família, que é o alicerce da minha vida, e me ensina todos os dias a ter preciosos valores. Meus pais, Jussara e Marcos, e meus irmãos, Lígia e Fábio, grandes exemplos de força e trabalho, muito obrigado por tudo que fizeram e fazem por mim.

A minha orientadora, Cláudia Cavaglieri, pela confiança e fé depositada sobre a minha pessoa e meu trabalho, pela amizade, pela paciência, pelos ensinamentos, e principalmente pela compreensão nos momentos que mais precisei. Muito obrigado de coração!

Ao pessoal do laboratório que com dedicação e alegria não me deixaram desanimar: Anelena, Rodrigo, Diego, André e Gabriel, muito obrigado, contem sempre comigo!

Aos meus amigos de curso, Rafael, Fernando e Aurélio, que me acompanharam nos bons e maus momentos, de tristeza ou de alegria, durante essa importante fase de minha vida. Obrigado e parabéns, aliás, vocês também são MESTRES!

Agradeço, por final, a algumas pessoas especiais a quem recorri nos momentos difíceis: Murphy, Fernanda, Janis, Peterson e Vanessa - vocês fazem parte dessa conquista!

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Diagrama dos fatores etiológicos da obesidade.....	6
Figura 2: Alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas da obesidade..	18
Figura 3: Ação central da leptina no balanço energético.....	26
Figura 4: Condições clínicas e bioquímicas que se associam com a elevação e diminuição das concentrações plasmáticas de adiponectina.....	28

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1: Caracterização da composição corporal de acordo com o IMC.....	10
Quadro 2: Benefícios da perda de 10 kg de peso corporal.....	13
Quadro 3: Índice de significância da comparação das médias circulantes de leptina entre os grupos pesquisados. Diferenças entre os grupos significativamente encontradas: (*) Baixo Peso ≠ Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III; (**) Normal ≠ Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III.....	46
Quadro 4: Índice de significância da comparação das médias circulantes de resistina entre os grupos pesquisados. Diferenças entre os grupos significativamente encontradas: (*) Baixo Peso ≠ Obesidade II e Obesidade III; (**) Normal ≠ Obesidade II e Obesidade III e (***) Sobrepeso ≠ Obesidade III.....	53

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Benefícios da perda de 10 Kg de peso corporal.....	13
Tabela 2: Caracterização da amostra, de acordo com a idade, peso, estatura e IMC, por meio da média e desvio padrão das variáveis apresentadas.....	44
Tabela 3: Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de leptina.....	45
Tabela 4: Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de adiponectina.....	49
Tabela 5: Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de resistina.....	52

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1: Resultado da concentração plasmática de leptina (pg/ml) de cada grupo (G1-G5). Valores expressos pela média \pm desvio padrão, com nível de significância de $p < 0,05$. Diferenças estatisticamente significantes: (a) Baixo Peso \neq Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III; (b) Normal \neq Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III.....	47
Gráfico 2: Correlação positiva entre leptina (pg/ml) e IMC (Kg/m ²). Coeficiente de correlação de 0,701 e índice de significância $< 0,01$	48
Gráfico 3: Resultado da concentração plasmática de adiponectina (pg/ml) de cada grupo (G1-G5). Valores expressos pela média \pm desvio padrão, com nível de significância de $p < 0,05$. Não Houve diferença estatística entre os grupo.....	50
Gráfico 4: Correlação não encontrada entre adiponectina e IMC. Índice de significância $< 0,01$	51
Gráfico 5: Resultado da concentração plasmática de resistina (pg/ml) de cada grupo (G1-G5). Valores expressos pela média \pm desvio padrão, com nível de significância de $p < 0,05$. Diferenças estatisticamente significantes: (a) Baixo Peso \neq Obesidade II e Obesidade III; (b) Normal \neq Obesidade II e Obesidade III e (c) Sobrepeso \neq Obesidade III.....	54

Gráfico 6: Correlação positiva entre resistina (pg/ml) e IMC (Kg/m²).
Coeficiente de correlação de 0,548 e índice de significância
< 0,01.....**55**

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AgRp	Peptídio <i>agouti</i>
AMPK	Adenina monofosfato quinase
DEXA	Absortometria de raio X de dupla energia
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
G3	Grupo 3
G4	Grupo 4
G5	Grupo 5
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-15	Interleucina 15
LHS	Lipase hormônio-sensível
IMC	Índice de Massa Corporal
kg	Kilogramas
m	Metros
MB	Metabolismo Basal
NPY	Neuropeptídeo Y
NOS	Óxido nítrico sintetase
PAI-1	Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PCR	Proteína C Reativa
POMC	Pro-ópio-melanocortina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
SNS	Sistema Nervoso Simpático
SNC	Sistema nervoso central
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TAG	Triacilglicerol
α-MSH	Peptídeos de melanocortina-alfa

RESUMO

O tecido adiposo é um órgão dinâmico que secreta vários fatores, denominados adipocinas. Na obesidade, os depósitos de gordura corporal estão aumentados, apresentando conseqüente elevação na expressão e secreção das adipocinas, proporcionalmente ao maior volume das células adiposas. As adipocinas são peptídeos bioativos secretados pelos adipócitos e são importantes na regulação energética e do sistema imunológico. Assim, o presente estudo visa verificar a influência do Índice de Massa Corporal (IMC) sobre a concentração plasmática das adipocinas: leptina, adiponectina e resistina. Participaram desse estudo 119 mulheres sedentárias com idade entre 18 e 45 anos que foram divididas em cinco grupos de acordo com a classificação do IMC (kg/m^2): G1 – baixo peso, G2 - normal, G3 – sobrepeso, G4 – obesidade I, G5 – obesidade II e G6 – obesidade III. Todas as voluntárias foram submetidas à avaliação antropométrica (peso e estatura para determinação do IMC) e coletas de sangue para posterior dosagens das adipocinas que foi realizada pelo método ELISA. Aplicou-se o teste estatístico ANOVA One Way, seguido de Post Hoc de Bonferroni ($p < 0,05$) e teste de correlação de Pearson (significância $< 0,01$). Foi encontrada diferença significativa para as concentrações de leptina entre os grupos: G3, G4, G5 e G6 em relação ao G1; G3, G4, G5 e G6 em relação ao G2. Não houve diferença significativa entre os grupos pesquisados nas concentrações plasmáticas de adiponectina. Para os resultados de resistina foram encontradas diferenças significantes entre: G5 e G6 em relação ao G1; G5 e G6 em relação ao G2 e G6 em relação ao G6. Houve correlação positiva entre as concentrações plasmáticas de leptina e resistina e o aumento do IMC. Assim, concluiu-se com esse estudo que o IMC influencia proporcionalmente nos índices circulantes de leptina e resistina em mulheres sedentárias.

Palavras chave: obesidade, índice de massa corporal, adipocinas, leptina, adiponectina e resistina.

ABSTRACT

The adipose tissue is a dynamic organ that secretes several factors, called adipokines. In the obesity, body fat deposits are increased, presenting eventual elevation in the adipokines expression and secretion, in proportion to the volume of fat cells' increase. Adipokines are bioactive peptides, which are important in the immune system and energy regulation. This study aims to determine the influence of the Body Mass Index (BMI) on some adipokine plasma concentrations: leptin, adiponectin and resistin. One hundred and twelve women, sedentary, aged between 18 and 45 years, participated in the study. They were separated in five groups according to their BMI classification (kg / m^2): G1 – low weight, G2 – normal, G3 - overweight, G4 - obesity I, G5 - obesity II and G6 - obesity III. All volunteers were submitted to an anthropometric review (weight and height to determine the BMI), and blood samples, that were used for a subsequent adipokines's dosage, which were held by ELISA. The statistical test ANOVA, Post hoc Bonferroni ($p < 0.05$) and Pearson's correlation test (significance < 0.01) were applied. Significant differences in the leptin's concentrations were found: G3, G4, G5 and G6 in relation to G1 and G3, G4, G5 and G6 in relation to G2. There was no significant difference between the groups surveyed in the plasma concentrations of adiponectin. Significant differences were found in resistin results: G5 and G6 in relation to G1; G5 and G6 in relation to G2 and G6 in relation to G3. There was a positive correlation between plasma concentrations of leptin, resistin and the increase in BMI. In conclusion, the BMI has a direct influence on the leptin and resistin concentration in sedentary woman.

Key words: obesity, body mass index, adipokines, leptin, adiponectin and resistin.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....	03
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	04
3.1. Obesidade.....	04
3.1.1. Epidemiologia da obesidade.....	04
3.1.2. Etiologia da obesidade.....	05
3.1.3. Morfologia do tecido adiposo.....	08
3.1.4. Critérios de avaliação e classificação da composição corporal.....	09
3.1.5. Conseqüências da obesidade.....	11
3.1.6. Tratamento da obesidade.....	12
3.1.7. Obesidade e sistema imunológico.....	15
3.2. Baixo Peso e Anorexia.....	19
3.3. Adipocinas.....	21
3.3.1. Leptina.....	21
3.3.2. Adiponectina.....	26
3.3.3. Resistina.....	28
3.4. Obesidade, Adipocinas e Sistema Imunológico.....	30
3.4.1. Leptina.....	30
3.3.2. Adiponectina.....	31
3.3.3. Resistina.....	33
4. OBJETIVOS.....	35
4.1. Geral.....	35
4.2. Específicos.....	35
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
5.1. Amostra.....	36
5.2. Anamnese, avaliação antropométrica e classificação de IMC.....	36
5.3. Coleta de sangue.....	37

SUMÁRIO

	Página
5.4. Determinação da concentração sérica de adipocinas.....	37
5.4.1. Cálculo dos resultados das adipocinas.....	38
5.4.2. Materiais utilizado para dosagens das adipocinas.....	38
5.4.3. Protocolo geral ELISA.....	41
5.5. Análise Estatística.....	42
6. RESULTADOS.....	44
6.1. Caracterização da amostra.....	44
6.2. Resultados Leptina.....	45
6.3. Resultados Adiponectina.....	49
6.4. Resultados Resistina.....	52
7. DISCUSSÃO.....	56
8. CONCLUSÃO.....	65
9. REFERÊNCIAS.....	66

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é provavelmente o mais antigo distúrbio metabólico e durante séculos foi vista como sinônimo de beleza, bem-estar físico, riqueza e poder. Estudos relatam a existência desta desordem em múmias egípcias e em esculturas gregas (BLUMENKRANTZ, 1997).

Atualmente, a obesidade é um dos maiores problemas da saúde pública em muitos países, especialmente nos mais industrializados, tanto pelo seu impacto na expectativa média de vida como pela piora na sua qualidade, sendo considerada uma epidemia global (OMS, 2003). Nos últimos anos, este quadro de aumento da prevalência de obesidade populacional também passou a preocupar e atingir países em desenvolvimento, como o Brasil (BERNARDI, 2005).

Dados científicos comprovam a associação da obesidade a outras doenças, como, por exemplo, diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, dislipidemias, aterosclerose e algumas outras formas de câncer, representando, portanto, um grande problema para a saúde (RACETTE; DEUSINGER; DEUSINGER, 2003). Segundo Barros (2004), pesquisas demonstram que a incidência dessas doenças é duas vezes maior em homens obesos e quatro vezes maior entre mulheres obesas, quando comparadas à população normal.

A obesidade se caracteriza pelo acúmulo de tecido adiposo localizado em todo o corpo (SOARES; PETROSKI, 2003; FORMIGUERA; CANTÓN, 2004), e se define como uma doença de prevalência crescente, sendo determinada pela associação de vários fatores: orgânicos, genéticos, ambientais, culturais, alimentares e emocionais (MATOS; ZANELLA, 2002; VILLELA et al., 2004).

O tecido adiposo é conhecido por possuir várias funções, entre elas: armazenamento de energia, regulação hormonal dos sistemas homeostáticos, termogênese e proteção de impacto contra as vísceras. Além disso, tem uma importante função endócrina, pois secreta uma variedade de proteínas sintetizadas e liberadas pelos adipócitos, denominadas adipocinas. Estas

adipocinas têm diferentes funções, como: regulação de apetite e balanço energético, imunidade, sensibilidade à insulina, angiogênese, inflamação e resposta de fase aguda, pressão sanguínea e metabolismo de lipídeos (MAFRA; FARAGE, 2006). Dentre as adipocinas mais conhecidas e estudadas no ambiente científico estão: leptina, adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fatores de crescimento, adipisina, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), angiotensinogênio e fatores de crescimento vascular (TRAYHURN; WOOD, 2004).

Atualmente são muitas as pesquisas envolvendo adipocinas como leptina, adiponectina e resistina, considerando que essas adipocinas possuem relação direta com o tecido adiposo e estão diretamente envolvidas em alterações na resposta imunológica.

O presente estudo teve como objetivo verificar a influência do Índice de Massa Corporal (IMC) sobre os níveis circulantes de adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) em mulheres sedentárias e sua relação com a resposta imunológica. O entendimento desses mecanismos deve auxiliar em futuros tratamentos para o controle da obesidade e prevenção de doenças e riscos associados a ela.

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A obesidade é um dos grandes problemas de saúde mundial e evidências científicas têm comprovado que sua incidência, conseqüências, riscos e doenças associadas a ela têm aumentado cada vez mais.

São muitos os estudos que buscam o melhor entendimento dos mecanismos envolvidos na obesidade, com a finalidade de descobrir qual tipo de tratamento e método de intervenção são mais eficientes para serem utilizados no controle e/ou redução da obesidade, assim como, prevenção e/ou controle das doenças associadas a ela.

Adipocinas como leptina, adiponectina e resistina, estão diretamente envolvidas com o tecido adiposo e, ultimamente, estudos têm observado relação direta dessas adipocinas com a resposta imunológica.

Verifica-se, dessa forma, a importância de se pesquisar a influência do Índice de Massa Corporal na concentração plasmática de adipocinas e suas relações com o sistema imunológico na obesidade, com a finalidade de buscar melhores alternativas de tratamento para a melhora da saúde e qualidade de vida de indivíduos obesos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica terá como primeiro objetivo o enfoque de informações que abordarão alguns conceitos e considerações pertinentes a obesidade e anorexia. Posteriormente, serão enfocados os conhecimentos referentes às adipocinas estudadas. Por último, serão apresentadas e discutidas algumas relações entre obesidade, sistema imunológico e adipocinas.

3.1 OBESIDADE

3.1.1. Epidemiologia da obesidade

A obesidade está sendo considerada uma epidemia mundial, presente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, atingindo indivíduos de todas as idades e grupos sócio-econômicos (POPKIN; DOAK, 1998; RACETTE; DEUSINGER; DEUSINGER, 2003; WHO; 2004). O aumento de sua incidência está distribuído em quase todos os sexos e raças, afetando principalmente a população de 25 a 44 anos (BLUMENKRANTZ 1997).

O excesso de peso atinge cerca de 1/3 da população adulta e apresenta uma tendência cada vez mais crescente nas últimas décadas (MONTEIRO et al., 1995) A Organização Mundial de Saúde estima que haja no mundo mais de 1 bilhão de adultos com sobrepeso [índice de massa corporal – IMC (Kg/m^2) >27], e destes, aproximadamente, 300 milhões são obesos [IMC > 29,9] (WHO; 2003; HOSSAIN; KAWAR; NAHAS, 2007).

No Brasil, a obesidade atinge aproximadamente 40% da população adulta, sendo estimada em 38,6 milhões de pessoas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em conjunto com o Ministério da Saúde (2005). Da população total brasileira, 8,9% dos homens e 13,1% das mulheres são obesos (IBGE, 2004).

De acordo com Lotufo (2000) na década de 70, 2,4% dos homens e 7,0% das mulheres eram obesos. Já na década de 90, observou-se aumento de 6,9% para os homens e 12,5% para as mulheres.

O número de mortes associadas à obesidade tem aumentado em proporções alarmantes. Segundo o Consenso Latino Americano de Obesidade, cerca de 200 mil pessoas morrem por ano devido a doenças associadas ao excesso de peso. Nos Estados Unidos, estima-se que este número seja de 300 mil pessoas (SOUZA et al., 2003) e projeções indicam que não havendo intervenção, a população americana chegará ao ano de 2035 com 90% dos indivíduos com excesso de peso (FISBERG, 2006).

3.1.2. Etiologia da obesidade

Provavelmente a etiologia da obesidade é uma das mais complexas, pois não se trata de uma desordem singular, e sim um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas.

Pode-se afirmar que a mudança dos hábitos nutricionais sofridos pelos efeitos decorrentes da urbanização e industrialização foi determinante para o aumento da incidência da obesidade. O consumo de uma dieta rica em gorduras, chamada de ocidentalizada por Monteiro et al. (2005), com um maior consumo de carnes, leite e derivados, e redução do consumo de frutas, cereais, verduras e legumes, que, aliada à diminuição progressiva da atividade física, resulta no aumento do número de casos de obesidade em todo o mundo (FRANCISCHI et al., 2000).

A obesidade apresenta uma etiologia multifatorial, pois pode ser classificada de duas maneiras (ver figura 1):

- Exógena: influenciada por fatores externos de origens comportamental, dietética e/ou ambiental, que representam em torno de 95% ou mais dos casos (alimentação, estresse e inatividade física) (DÂMASO, 2003);
- Endógena: relacionada a componentes genéticos, neuropsicológicos, endócrinos e metabólicos, que representam aproximadamente 5% dos casos

(genéticos, endócrinos, psicogênicos, medicamentoso, neurológicos e metabólicos) (DÂMASO, 2003).

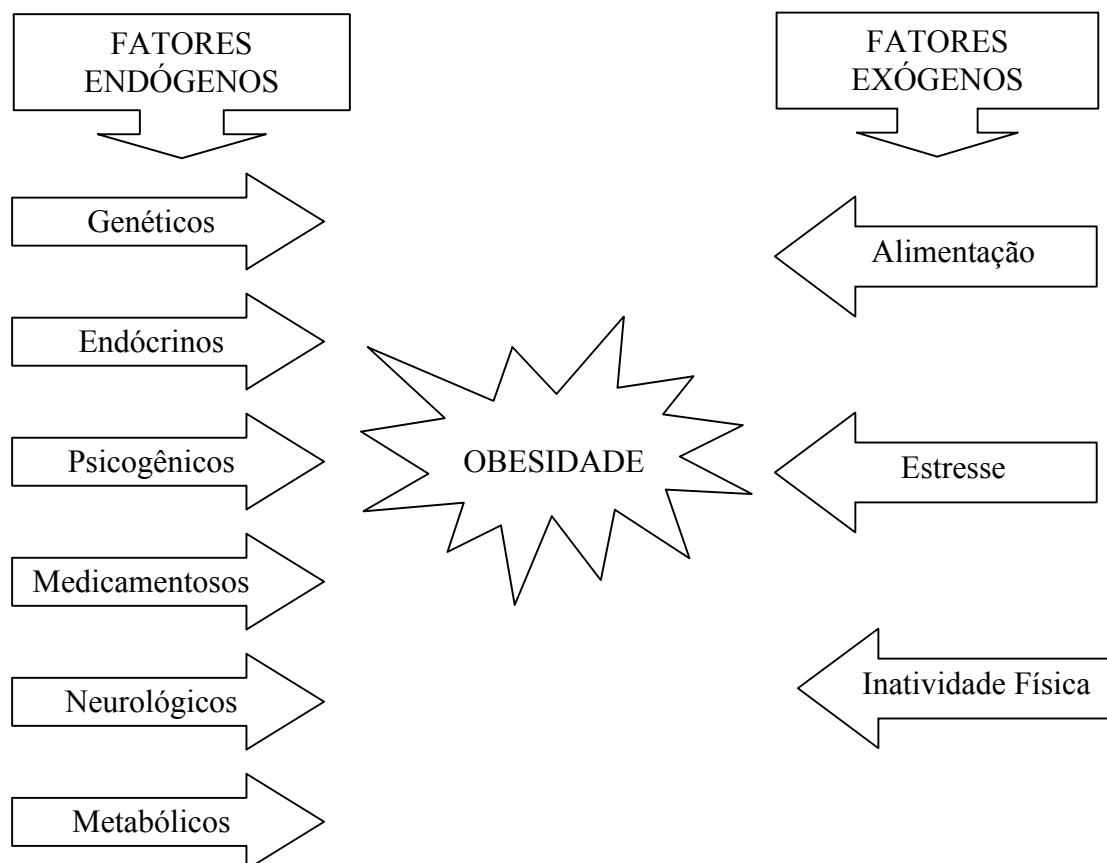


Figura 1: Diagrama dos fatores etiológicos da obesidade.

Fonte: (DÂMASO, 2003).

Segundo Coutinho (1998), os fatores etiológicos da obesidade podem ser descritos como:

- neuroendócrinos – problemas nas glândulas produtoras de hormônios de ordem genética e/ou ambiental;
- desequilíbrios nutricionais - dieta hiperlipídica;
- latrogênica – causada por drogas como os psicotrópicos e corticosteróides ou lesões hipotalâmicas;
- inatividade física – baixo gasto calórico desfavorecendo o equilíbrio metabólico energético;

- obesidade genética – doenças genéticas raras com características disfórmicas.

Durante a infância, o aumento desmedido do ganho gestacional, o desmame precoce e introdução inadequada de alimentos complementares, o emprego de fórmulas lácteas inadequadamente preparadas, distúrbios do comportamento alimentar e inadequada relação familiar, são fatores determinantes para o desenvolvimento da obesidade (FISBERG, 2006). Além disso, outros fatores favorecem o excesso de peso, entre eles, hábitos alimentares errôneos, propensão genética, estilo de vida familiar, condição sócio-econômica, fatores psicológicos e etnia (SOARES; PETROSKI, 2003).

Grundy (1998) destaca em sua revisão que o envelhecimento também está ligado ao ganho de peso, por estar associado a fatores como declínio na taxa metabólica basal em consequência da perda de massa muscular, diminuição na prática de atividades físicas e aumento no consumo alimentar.

A obesidade também pode ser classificada de acordo com o local de deposição de gordura e está associada a diferentes perfis de risco para certas doenças (DÂMASO, 2003):

- obesidade andróide (formato maçã) – é caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo na região abdominal, sobretudo na região intra-abdominal, não só de gordura visceral profunda, mas também de subcutânea. Conhecida como obesidade da parte superior do tronco, exerce grande influência nas anormalidades do perfil glicídico e lipídeo, na resistência a insulina, dos ácidos graxos livres e de seu metabolismo (OLIVEIRA et al. 2006).

- obesidade ginóide (formato pêra) – é caracterizada pelo acúmulo de gordura na região glúteo-femoral, quadril, nádegas e coxa (OLIVEIRA et al. 2006), também conhecida como obesidade da parte inferior do corpo.

Segundo CASTANHEIRA; OLINTO; GIGANTE (2003), a obesidade andróide oferece maior risco à saúde comparada à obesidade ginóide. Pessoas que apresentam elevada adiposidade abdominal apresentam em relação à população normal uma associação maior a fatores de risco cardiovascular como hipertensão arterial, dislipidemias e diabetes (SOUZA et al., 2003).

3.1.3. Morfologia do Tecido Adiposo

A obesidade humana é principalmente caracterizada pela hipertrofia dos adipócitos. No entanto, em indivíduos com obesidade severa, há um grande aumento no número de adipócitos, provavelmente devido ao recrutamento de pré-adipócitos inativos. Estes são células estromais dentro do tecido adiposo que representam células precursoras de adipócitos, pois contêm pequenas gotas de gordura e podem, por estímulo hormonal, transformar-se em adipócitos (WAJCHENBERG, 2000).

O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (TAG) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; GUIMARÃES et al., 2007). Essas células possuem todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese), estocar TAG em períodos em que a oferta de energia é abundante, e para mobilizá-los pela lipólise quando há déficit calórico. A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos tradicionais sistemas neurais e hormonais, e depende das necessidades energéticas do indivíduo (AHIMA; FLIER, 2000).

O sistema nervoso autônomo tem controle direto sobre o tecido adiposo através de seus componentes simpático e parassimpático. A inervação simpática relaciona-se principalmente com as ações catabólicas, tais como a lipólise mediada pelos receptores β -adrenérgicos e a atividade da enzima lipase hormônio-sensível (LHS). Por outro lado, o sistema nervoso parassimpático está envolvido na execução de efeitos anabólicos sobre os depósitos adiposos, como a captação de glicose e de ácidos graxos estimulada pela insulina (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Em seres humanos e mamíferos em geral, existem dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo branco e o tecido adiposo marrom. Ambos são capazes de estocar energia na forma de TAG e hidrolisá-los em ácidos graxos livres e glicerol.

O tecido adiposo é um órgão com várias funções: isolamento térmico, barreira física ao trauma, armazenamento energético e secreção de proteínas e peptídeos bioativos com ação local e à distância (TRAYHURN; WOOD, 2005).

O tecido adiposo marrom apresenta um importante papel na regulação do gasto energético em mamíferos, pois desempenha função termogênica. Já, o tecido adiposo branco, além de desenvolver importante papel na regulação do metabolismo lipídico (DÂMASO, 2003; TRAYHURN; WOOD, 2004), apresenta funções mais abrangentes como a proteção mecânica contra choques e traumatismos externos e um adequado deslizamento entre vísceras e feixes musculares, sem comprometer a integridade e funcionalidade dos mesmos (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

Como órgão secretor, o tecido adiposo apresenta várias particularidades. Encontra-se disperso pelo organismo, em depósitos sem ligação física entre si, cuja atividade secretória é regulada por mecanismos humorais e hormonais, não totalmente esclarecidos (GUIMARÃES et al., 2007, RAVELLI et al., 2007). Nesses depósitos individuais, encontram-se vários tipos celulares (macrófagos, fibroblastos, pré-adipócitos e adipócitos) com atividade secretória variável. As adipocinas, ou produtos secretados pelo tecido adiposo, são também produzidos por outros tecidos, sendo difícil determinar a contribuição do tecido adiposo para os níveis de adipocinas circulantes (COSTA; DUARTE, 2006).

Nos últimos anos o entendimento da função endócrina do tecido adiposo tem sido objeto de grande interesse para cientistas do mundo todo. Acredita-se que uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na secreção de vários fatores, hormônios, citocinas e adipocinas, pelo tecido adiposo, poderá auxiliar no tratamento da obesidade e prevenção de complicações e doenças a esta associadas.

3.1.4 Critérios de avaliação e classificação da composição corporal

São inúmeras as maneiras de se mensurar composição corporal em humanos: bioimpedância elétrica, pesagem hidrostática, dobras cutâneas,

absortometria de raios-X de dupla energia (DEXA), entre outras. Porém, a complexidade e alto custo de alguns desses métodos de avaliação e a não viabilidade de utilização em estudos populacionais, fazem com que as medidas realizadas através de dados antropométricos continuem sendo utilizadas em larga escala.

As medidas antropométricas representadas pelo Índice de Massa Corpórea (IMC), Razão Cintura-Quadril e Circunferência Abdominal representam uma maneira racional e eficiente de se presumir o volume e a distribuição de gordura (CABRERA; JACOB FILHO, 2001).

Considerando as várias maneiras de mensuração da obesidade, o Índice de Massa Corporal, expresso pela equação $[IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}]$, desenvolvido pelo matemático belga Lamber Quetelet, tornou-se o padrão referencial para essa avaliação, tanto em âmbito individual como populacional. (CERCATO et al., 2000; SANTOS, 2007). Dada sua praticidade, simplicidade e elevado grau de confiabilidade na indicação da gordura corporal, correlacionando-se inclusive com medidas diretas, o IMC permite a classificação da massa corpórea em vários níveis (ver Quadro 1), constituindo-se no mais importante índice, dentre vários outros parâmetros antropométricos e clínico-laboratoriais indicativos de obesidade e risco para doenças associadas (RACETTE, DEUSINGER, DEUSINGER, 2003; SANTO; CECCONELLO, 2008).

Quadro 1: Caracterização da composição corporal de acordo com o IMC.

Característica	IMC (Kg/m²)
Desnutrido	< 18,5
Eutrófico	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25 – 29,9
Obesidade Grau I	30 – 34,9
Obesidade Grau II	35 – 39,9
Obesidade Grau III	≥ 40

Fonte: BOUCHARD; BLAIR (1999)

3.1.5. Conseqüências da obesidade

A epidemia da obesidade leva ao aumento do índice de complicações e doenças associadas. As comorbidades da obesidade são graves tanto em relação aos fatores fisiológicos como psico-sociais. Elas incluem anormalidades endócrino-metabólicas (diabetes mellitus, dislipidemias, hipertensão arterial, câncer e outros), problemas mecânicos (osteoartrite, insuficiência respiratória, apnéia do sono, entre outros), e manifestações psicológicas (depressão e baixa auto-estima), além do considerável risco relacionado às doenças cardiovasculares (SCHEEN, 1999; CERCATO et al., 2000; FRANCISCHI, 2000; RACETTE, DEUSINGER, DEUSINGER, 2003; SANTOS, 2006).

O número e a gravidade das complicações associadas à doença progredem linearmente com o aumento do IMC, comprometendo a qualidade e a expectativa de vida do indivíduo. A manifestação mais séria da doença está na obesidade mórbida, caracterizada pelo IMC superior a 40 Kg/m² (REPETTO, 2003; COATES, 2004), e considerada a segunda maior causa de morte, ficando atrás apenas das doenças associadas ao uso do cigarro (KOLANOWSKI, 1997). A obesidade mórbida já corresponde a uma parcela significativa de 3 a 5% da população em nações desenvolvidas (ALVAREZ-CORDERO, 1998).

Durante a infância, os principais riscos para a saúde da criança obesa são a elevação dos triglicerídeos e do colesterol, alterações ortopédicas, pressóricas, dermatológicas e respiratórias. Na maior parte das vezes, as alterações metabólicas são mais evidentes na vida adulta. No adolescente, somam-se a isto todas as alterações do período de transição para a idade adulta, a baixa auto-estima, o sedentarismo, alimentação mal balanceada e a enorme suscetibilidade à propaganda consumista (FISBERG, 2006)

Segundo Soares; Petroski (2003), alguns problemas causados pela obesidade a longo prazo são, contudo, previsíveis: idade óssea avançada, aumento da estatura, menarca precoce, apnéia de sono, hipertensão arterial, hipertrofia cardíaca, morte súbita, epifisiólise da cabeça femural, genu valgo,

osteoartrite, estrias, lesões de pele como dermatites e piodermite, particularmente em região de axilas e inguinal, resistência à insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, esteatose hepática, entre outros.

3.1.6. Tratamento da obesidade

A obesidade deve ser reconhecida como uma enfermidade e tratada como tal. É uma doença de difícil controle, com altos percentuais de insucessos terapêuticos e de recidivas, podendo apresentar sérias repercussões orgânicas e psico-sociais, especialmente nas formas mais graves (TROMBETTA, 2003).

O paciente deve compreender que a perda de peso é muito mais que uma medida estética e visa à redução da morbidade e mortalidade associadas à obesidade. Perdas de 5 a 10% do peso corpóreo são associadas a reduções significativas de pressão arterial, glicemia e valores séricos de lipídios. (NONINO-BORGES, BORGES, SANTOS , 2006). Jung, apud Francischi et al. (2000), ilustram em sua revisão, os benefícios da perda de 10 Kg de peso para a saúde desses indivíduos, por meio da Tabela 1.

Tabela 1: Benefícios da perda de 10 Kg de peso corporal.

Mortalidade	Queda de 20 – 25% da mortalidade total Declínio de 30 – 40% nas mortes por diabetes 40 – 50% nas mortes por neoplasias na obesidade
Pressão arterial	Queda de 10 mmHg na pressão sistólica Diminuição de 20 mmHg na pressão diastólica
Angina	Redução dos sintomas em 91% Aumento de 33% na tolerância ao exercício
Lipídeos	Diminuição de 10% na gordura total Declínio de 15% no LDL-colesterol Diminuição de 30% nos triglicérides circulantes Aumento em 8% no HDL-colesterol
Diabetes	Redução no risco de desenvolvimento de diabetes maior que 50% Diminuição de 30-50% na glicemia de jejum Declínio de 15% em HbA1c

Fonte: Modificado de Jung apud Dâmaso (2003)

Independente da maneira a ser conduzido (dietético, medicamentoso ou cirúrgico), o tratamento da obesidade exige identificação e mudança de componentes inadequados de estilo de vida do indivíduo incluindo mudanças na alimentação e prática de atividade física (PRATI, 2001; SOARES; PETROSKI, 2003; NONINO-BORGES; BORGES; SANTOS, 2006; FISBERG, 2006;).

A utilização do exercício físico tem sido um dos procedimentos mais empregados para o tratamento da obesidade, pois é eficaz no aumento da queima de gordura e diminuição da gordura corporal (FRANCISCHI, 2000; FISBERG et al., 2006). Atividades menos rigorosas e de menor impacto são as mais adequadas para evitar lesões músculo-esqueléticas e doenças cardiorrespiratórias, já que os obesos são mais propensos a esses problemas de saúde (NONINO-BORGES; BORGES; SANTOS, 2006).

Na dieta, mudanças no comportamento alimentar constituem processos ativos nos quais as pessoas têm que se esforçar consideravelmente, já que o planejamento dietético baseia-se no estabelecimento de hábitos relacionados à escolha dos alimentos, adequação do gasto energético e redução da ingestão energética que terão que ser incorporados a longo prazo (BERNARDI; CICHELERO; VITOLLO, 2005). No entanto, dietas que restringem severamente o consumo energético, bem como jejuns prolongados, são cientificamente indesejáveis e perigosos para a saúde, resultando em perdas de grandes quantidades de água, eletrólitos, minerais, glicogênio e outros tecidos isentos de gordura, com mínima redução de massa adiposa (FRANCISCHI, 2000).

O uso de medicamentos no tratamento da obesidade deve sempre auxiliar o processo de mudança de estilo de vida e facilitar a adaptação às mudanças dietéticas. Assim, a farmacoterapia deve servir apenas como auxílio ao tratamento dietético e não como estrutura fundamental do tratamento da obesidade (NONINO-BORGES; BORGES; SANTOS, 2006). Os medicamentos que podem ser utilizados no processo de perda de peso são distribuídos em três grupos: os que diminuem a fome ou modificam a saciedade, os que reduzem a digestão e a absorção de nutrientes e os que aumentam o gasto energético (WHO, 2003).

Segundo Bays (2004), outros medicamentos estão sendo desenvolvidos com o avanço dos estudos e conhecimentos dos mecanismos do controle da fome e da saciedade. Variam desde medicamentos que atuam sobre neurotransmissores, hormônios associados à obesidade (leptina e grelina) e medicamentos que aumentam o gasto metabólico.

Distúrbios psicológicos estão presentes em grande parte dos obesos. Problemas emocionais como a depressão e a ansiedade são geralmente percebidos como conseqüências da obesidade, resultando no aumento do consumo de alimentos. Por isso, a mudança comportamental tem sido usada no tratamento da obesidade, através da educação sobre a etiologia e a fisiopatologia da obesidade; educação alimentar, nutricional e novas técnicas dietéticas; técnicas e monitoramento da atividade física; apoio familiar, social e acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde

(FRANCISCHI, 2000; VASQUES; MARTINS; AZEVEDO, 2004; FISBERG, 2006;).

O mais novo método de intervenção no quadro da obesidade, a cirurgia da obesidade (bariátrica) tem se mostrado uma técnica de grande auxílio na condução clínica de alguns casos de obesidade. A indicação desta intervenção vem crescendo nos dias atuais e baseia-se numa análise abrangente de múltiplos aspectos do paciente.

São candidatos para o tratamento cirúrgico os pacientes com IMC maior que 40 Kg/m² ou com IMC maior que 35 Kg/m² associado à comorbidades como a hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes tipo 2, apnéia do sono, entre outras (FANDIÑO et al., 2004). Para esses pacientes o tratamento cirúrgico representa a terapia mais efetiva, com perda de peso significativa e sustentada, bem como resolução ou melhora das comorbidades (TONETO et al., 2004).

Segundo Toneto et al. (2004) o tratamento cirúrgico não é isento de complicações devido às condições associadas às co-morbidades e dificuldades nas técnicas em se realizar essas operações nesses pacientes.

3.1.7 – Obesidade e sistema imunológico

Recentemente, o tecido adiposo deixou de ser visto apenas como um participante ativo do metabolismo e como simples depósito energético. A produção e liberação de adipocinas ou citocinas inflamatórias pelos adipócitos fizeram a obesidade ser considerada um estado de inflamação crônica (RAJALA; SCHERER, 2003; WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003; BERG; SCHERER, 2005; TRAYHURN; WOOD, 2005; TRAYHURN, 2005; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2006; LOPES, 2007; NIERE; BIGAL, 2007; THAYHURN, 2007).

Os primeiros indícios deste fenômeno aconteceram em 1985, quando um estudo registrou correlação positiva entre a massa corporal e a contagem de leucócitos periféricos (BERG; SCHERER, 2005). Desde então, várias pesquisas têm observado que o aumento do IMC está relacionado com aumento nos níveis de proteínas inflamatórias circulantes.

Indivíduos com IMC $< 18,5\text{Kg/m}^2$ têm baixo peso e risco de doenças; o IMC $< 25\text{Kg/m}^2$ é considerado normal; a faixa entre 25 e $29,9\text{Kg/m}^2$ é denominada pré-obesidade ou sobrepeso e os riscos de complicações ainda são baixos. IMC a partir de 30Kg/m^2 , é considerado obesidade propriamente dita, com a morbidade e a mortalidade aumentadas exponencialmente, sendo a obesidade com IMC $> 40\text{Kg/m}^2$ denominada obesidade grave, mórbida ou ainda obesidade classe III, nas quais ocorre um maior risco de mortalidade por doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, síndrome da apnéia do sono, alguns tipos de cânceres e muitas outras condições patológicas (MANCINI, 2001).

O aumento da resposta inflamatória com o desenvolvimento da obesidade pode ser explicado pelo fato do tecido adiposo branco (pouco vascularizado, comparado com a gordura marrom) formar adipócitos em regiões distantes da vascularização. Sugere, desta maneira, que a hipóxia desse tecido leva à liberação de citocinas inflamatórias e fatores angiogênicos, que possuem a função de aumentar a vascularização local (TRAYHURN; WOOD, 2004).

Macrófagos, células endoteliais e adipócitos, presentes no tecido adiposo, produzem numerosos marcadores inflamatórios circulantes, incluindo fatores pró e antiinflamatórios, fatores de crescimento, citocinas, adipocinas, entre outros, que induzem um estado inflamatório crônico em obesos.

O tecido adiposo branco apresenta uma proporção (10%) razoável de células imunitárias, sendo o macrófago o principal tipo celular. A quantidade de macrófagos no tecido adiposo está diretamente relacionada à adiposidade e ao tamanho do adipócito (CURAT et al., 2004). Além disto, observa-se que os macrófagos do tecido adiposo de indivíduos obesos apresentam aumento de volume (células gigantes) e produção de citocinas, sugerindo que estas células encontram-se mais ativas nesta condição (WEISBERG et al., 2003; THAYHURN, 2007).

Os linfócitos, apesar de não estarem associados diretamente ao tecido adiposo, estão fisiologicamente associados em virtude de sua proximidade com o tecido adiposo visceral que recobre órgãos imunitários, como os linfonodos mesentéricos. De fato, acredita-se que há vias de interação parácrina atuando

entre linfócitos e tecido adiposo adjacente, relacionadas com a liberação de adipocinas (leptina, resistina e adiponectina), porém, necessita-se aprofundar estes estudos (POND, 2003).

Os adipócitos, sensíveis a infecções e sinais de mediadores inflamatórios, detectam a presença de inflamação induzindo a secreção de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda (BERG; SCHERER, 2005). Em consequência aos sinais infecciosos e de inflamação, o tecido adiposo branco expressa e secreta mediadores e moduladores da inflamação, incluindo Proteína C Reativa (PCR), TNF- α , várias interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15), inibidor de ativação do plasminogênio 1 (PAI-1), leptina, adiponectina, resistina, entre outros (BERG; SCHERER, 2005; GREENBERG; OBIN, 2006; GUIMARÃES; GUIMARÃES, 2007; NIERI; BIGAL, 2007; SANTOS, 2007; THAYHURN, 2007) (ver Figura 2).

Estas alterações observadas em indivíduos com adiposidade aumentada têm um efeito sistêmico que incluem complicações metabólicas graves (WELLEN; HOTAMISLIGIL, 2003; TRAYHURN; WOOD, 2005; SANTOS, 2007). Segundo Marti et al. (2001), dados epidemiológicos demonstram que há maior variedade e tipos específicos de doenças infecciosas em indivíduos obesos em comparação com indivíduos magros.

Enquanto a suposição geral é de que a inflamação é consequente à obesidade, foi sugerido que a obesidade é um resultado da doença inflamatória (TRAYHURN; WOOD, 2004). Para melhor entender esse conceito é importante exemplificar a relação do aumento de tecido adiposo com a resistência à insulina. Sabe-se que a resistência a insulina é caracterizada como um estado pró-inflamatório devido à associação com a alta concentração de marcadores inflamatórios. Os defeitos da ação da insulina em alguns tecidos alvos, como músculo, fígado e tecido adiposo levam a um processo inflamatório crônico de baixa intensidade. Dessa forma, vale destacar que não se sabe o que se iniciou primeiro. O que se tem conhecimento é que a relação da resistência à insulina e o processo inflamatório é bidirecional, ou seja, qualquer processo de inflamação crônica induz a resistência à insulina, e a resistência à insulina,

aliada à obesidade central, por sua vez, acentua o processo inflamatório (LOPES, 2007).

Por outro lado, Berg; Scherer (2005) inferem que a perda de tecido adiposo está associada a um decréscimo dos marcadores de inflamação. Essa conclusão reforça a evidência, que além de todos os benefícios à saúde favorecidos pela diminuição de gordura corporal, a diminuição dos sinais inflamatórios também decorrem desse processo.

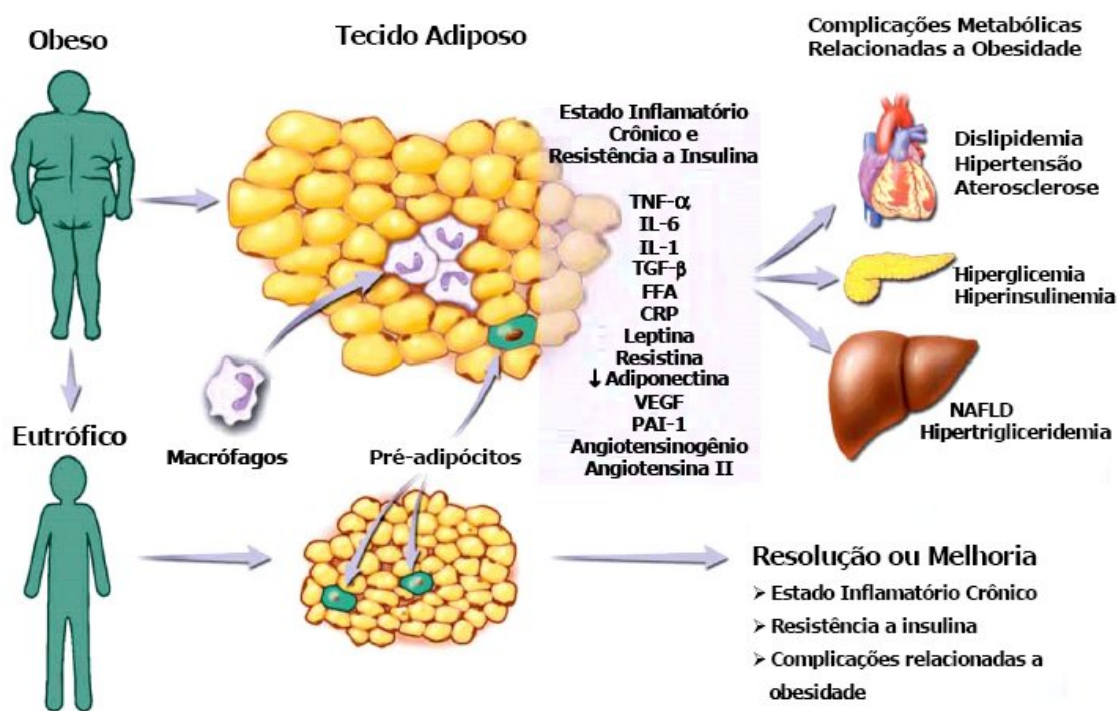


Figura 2: Alterações bioquímicas, fisiológicas e imunológicas da obesidade. Presentes no tecido adiposo de indivíduos obesos, macrófagos, células endoteliais e em menor grau, os adipócitos e outros componentes celulares produzem vários marcadores inflamatórios circulantes entre eles fatores pró e antiinflamatórios, citocinas, fatores de crescimento e proteases que induzem um estado inflamatório crônico e resistência à insulina. Estas alterações vistas em indivíduos com aumentado IMC têm um efeito sistêmico que incluem complicações metabólicas graves e aumentado risco cardiovascular.
Fonte: (SANTOS, 2007).

3.2. BAIXO PESO E ANOREXIA

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2003) indivíduos considerados de baixo peso são aqueles que apresentam Índice de Massa Corporal igual ou inferior a 18,5 Kg/m². O baixo peso se caracteriza por uma redução da massa corporal total (emagrecimento) em relação às faixas e peso corporal total considerado adequado ou normal para a idade e sexo de cada pessoa.

O emagrecimento pode acontecer por causas primárias (alimentares ou psicogênicas) ou secundárias (patologias infecciosas ou não) e também pode ser geneticamente determinado (herança genética).

De acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (2005), o indivíduo de baixo peso que apresente menos que 85% do peso considerado normal para sua idade e altura, ou que seu IMC seja $\leq 17,5$ Kg/m², é considerado anorexo.

A anorexia é um transtorno alimentar que atinge principalmente a população adolescente do sexo feminino. De acordo com Fernandez (2007) cerca de 95% dos casos de transtornos alimentares são registrados em mulheres e a prevalência de anorexia nervosa gira em torno de 2 a 5 % em mulheres adolescentes e adultas jovens.

Esse transtorno apresenta um quadro psicopatológico associado ao medo mórbido de engordar, pela preocupação excessiva com os alimentos e pelo desejo persistente de emagrecer (NUNES et al., 1994). Geralmente a anorexia se inicia com um jejum progressivo e auto-imposto, onde primeiramente não são consumidos alimentos calóricos, estendendo-se posteriormente a outros tipos de alimentos, resultando em uma considerável perda de peso (ALVES, 2006).

A anorexia nervosa apresenta uma etiologia multifatorial, ou seja, é determinada por vários fatores que se relacionam entre si de modo complexo, produzindo e muitas vezes, perpetuando a doença. Fatores psicológicos, sociais, genéticos, culturais, nutricionais, neuroquímicos e hormonais atuam

como predisponentes, desencadeantes ou precipitantes e mantenedores da doença (ALVEZ, 2006; FERNANDEZ, 2007).

Caracterizada como uma síndrome psiquiátrica, a anorexia nervosa pode apresentar conseqüências graves à saúde como desnutrição, insuficiência renal, complicações cardiovasculares, entre outras (FLEITLICH et al., 2000).

Grande parte das complicações clínicas conseqüentes da anorexia nervosa representa mecanismos compensatórios que o organismo manifesta como forma de adaptação à restrição dietética. Entre as complicações relacionadas à anorexia estão: braquicardia, hipotensão, hipotemia, anemia, osteoporose, hipercolesterolemia, hipoglicemia, alterações endócrinas, amenorréia, problemas cardiovasculares, entre outras (NAVA; SARMENTO, 1997; APPOLINÁRIO; CALUDINO, 2000).

Segundo Nava; Sarmiento (1997), algumas alterações laboratoriais são observados em quadros de anorexia: hematológicas (leucopenia, linfocitose relativa), metabólicas (alcalose metabólica, hipoglicemia, hipercolesterolemia) e endócrinas (diminuição das gonadotrofinas e da triiodotironina, aumento do GH e do cortisol).

A leptina é um importante regulador do peso corporal e algumas evidências constataam que os níveis séricos dessa adipocina variam diretamente com os valores de IMC (NEGRÃO et al. 1998). Um estudo realizado por Baranowska (1997) apontou uma diminuição nas concentrações dessa adipocina em indivíduos anoréxicos comparados a grupos controle, de peso normal e de pacientes com obesidade. Por outro lado, em estudos realizados com pacientes anoréxicos que buscavam recuperação de peso, observou-se elevação dos níveis de leptina antes mesmo de atingirem o IMC ideal (HEGEBRAND et al. 1997).

A gravidade das conseqüências da anorexia nervosa são cada vez mais preocupantes. Novos estudos envolvendo anorexia e adipocinas precisam ser realizados com o objetivo de buscar novos caminhos para o tratamento dessa enfermidade, uma vez que as adipocinas possuem relações direta com o sistema imunológico e com a quantidade de tecido adiposo.

3.3. ADIPOCINAS

3.3.1. Leptina

Conhecida atualmente como “hormônio da saciedade” (BENATTI; LANCHA JÚNIOR, 2007), o nome leptina é derivado do grego *leptos*, que significa magro (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; MOTA; ZANESCO, 2007). É um hormônio peptídico formado por 167 aminoácidos e peso molecular de 16 kDa, transcrito a partir do gene *ob*, descritos inicialmente em camundongos. A mutação desse gene, ou sua deficiência, acarreta obesidade severa e diabetes tipo II nesses animais. (NEGRÃO; LICINIO, 2000; RAJALA; SCHERER, 2003; FONSECA-ALANIZ et al.; 2006; MOTA; ZANESCO, 2007).

Esta adipocina mostrou ser capaz de diminuir o peso corporal e a massa de tecido adiposo quando injetado em camundongos obesos (NEGRÃO; LICINIO; 2000; FRACETO et al., 2002).

A leptina é produzida pelo tecido adiposo e também por outros tecidos como placenta, medula óssea, estômago, músculo e talvez no cérebro (FONSECA-ALANIZ, 2006; ROMERO; ZANESCO, 2007). Além disso, é interessante observar que algumas citocinas como TNF- α , IL-1 e IL-6 aumentam a expressão de RNAm para síntese de leptina (LA CAVA et al. 2004; FONSECA-ALANIZ et al., 2006 MOTA: ZANESCO, 2007).

O sistema nervoso central simpático (SNS) tem grande importância na regulação da síntese de leptina e essa, por sua vez, media algumas de suas ações através do SNS. A expressão e secreção de leptina no tecido adiposo são inibidas pela ativação da atividade simpática. Sendo assim, observa-se um mecanismo de *feedback* negativo entre o SNS e a produção de leptina pelo tecido adiposo, uma vez que a leptina age aumentando a atividade do SNS e este age inibindo sua expressão e secreção (RAYNER, 2001).

A leptina age através da ativação de receptores específicos classificados em seis isoformas (OBRa, OBRb, OBRc, OBRd, OBRe e OBRf), que são divididos em longos, curtos e solúveis. Os receptores OBRa, OBRb, OBRc,

OBRd e OBRf, são transmembrânicos, ao contrário do OBRe, que é truncado próximo a essa região (BENATTI; LANCHÁ JR., 2007).

A isoforma OBRe, além de funcionar como proteína solúvel circulante e modular as concentrações estáveis da leptina, é o principal receptor ligante desta no plasma, pois aumenta a leptina disponível na circulação, regulando a sua concentração ativa no plasma (ZHANG et al., 2005; BENATTI; LANCHÁ JR., 2007).

O receptor de leptina de forma longa, o OBRb, realiza a transdução total do sinal de ligação da leptina da célula, pois somente ele contém domínio intracelular (NEGRÃO; LICINIO, 2000). Altas concentrações de OBRb são encontradas nos diversos núcleos hipotalâmicos que são responsáveis pela regulação da ingestão alimentar e controle do gasto energético, o que faz com que esse receptor seja o responsável pelas ações centrais da leptina (FUNAHASHI et al. 2003).

Uma das funções mais claras da leptina é ser um sinal aferente para o sistema nervoso central (SNC) através de uma retroalimentação negativa que inibe a expressão do gene da leptina, e posteriormente, controla a ingestão alimentar, regula o tecido adiposo, peso corporal e apetite (NEGRÃO; LICINIO, 2000; RAJALA; SCHERER, 2003; HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; BENATTI; LANCHÁ JR., 2007).

No hipotálamo, a leptina desenvolve um importante papel na regulação do balanço energético atuando de duas maneiras (ver Figura 3):

- estimulando a expressão de neuropeptídeos (anorexígenos) ligados aos mecanismos de inibição da ingestão alimentar (pro-ópio-melanocortina – POMC e transcrito relacionado à cocaína e anfetamina – CART) e aumento do gasto energético total, através de inervação simpática (NEGRÃO; LICINIO, 2000; FONSECA-ALANIZ et al., 2006; BENATTI; LANCHÁ JR, 2007)

- inibindo a expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo *agouti* (AgRP), envolvidos nos mecanismos de aumento da ingestão alimentar e na redução do gasto energético (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; ROMERO; ZANESCO, 2006; GUIMARÃES et al., 2007)

A mediação da leptina na energia homeostática, ou seja, a liberação e captação energética são controladas pelas vias hipotalâmicas, enquanto outros efeitos são mediados por tecidos periféricos incluindo músculo e células β pancreáticas (BJORBAEK et al., 2004). Quando a concentração de leptina diminui através do jejum ocorre à supressão do eixo- hipotalâmico-pituitário-gonadal sinalizando a fome (EL-HASCHIMI et al., 2000). Uma exposição prolongada ao jejum diminui os níveis plasmáticos de leptina, ao passo que alimentação excessiva aumenta sua concentração. As concentrações de leptina podem aumentar com a presença de TNF- α e estrogênio, e diminuir com ácidos graxos livres e GH (MARGETIC et al., 2002).

Sugere-se que a leptina possui um papel modulador da resposta imune atuando em processos inflamatórios e patologias imuno-mediadas. Em outros tecidos, a leptina possui funções metabólicas importantes como: secreção de insulina pelo pâncreas, produção de glicose hepática no fígado e captação de glicose pelo músculo (LA CAVA et al., 2004).

Nos humanos, a expressão do gene *ob* está relacionada com o tamanho da massa de gordura corporal e é 75% mais alta em mulheres obesas que em homens obesos, o que sugere a influência de hormônios sexuais na sua regulação (KLEINUBING, 2003). Apresenta maiores níveis em mulheres em relação aos homens, mesmo quando comparado com mesma faixa etária e IMC (TILG et al., 2006). Dessa forma, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maior a concentração de leptina produzida e liberada na circulação, uma vez que o percentual de gordura influencia nessa liberação (CONSIDINE et al. 1996; COCK et al., 2003; RAJALA; SCHERER, 2003 GREENBERG; OBIN, 2006; FONSECA-ALANIZ et al. , 2006; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

A distribuição dos compartimentos do tecido adiposo humano também parece contribuir para o mecanismo da regulação da leptina. Nos humanos (diferente dos ratos) a excreção e secreção de leptina são maiores no tecido adiposo subcutâneo do que no tecido adiposo visceral (HUBE et al., 1996; KLEINUBING, 2003; MOTA; ZANESCO, 2007).

Existem vários mecanismos relacionados com a liberação de leptina tais como jejum, glicocorticóides, atividade simpática, insulina, exercício físico e alterações do balanço energético, que podem alterar as concentrações desse hormônio intrinsecamente associadas com a massa gorda (NEGRÃO; LICINIO, 2000). Por outro lado, outros hormônios como os estrógenos, estimuladores, catecolaminas e andrógenos (testosterona) podem atuar inibindo a secreção da leptina (HERMSDORFF; VIEIRA; MONTEIRO, 2006).

Segundo Baltaci et al. (2003) alguns suplementos nutricionais como o zinco podem suprir a deficiência de leptina no organismo. Além disso, alguns hormônios como insulina podem aumentar a concentração de leptina enquanto outros como as catecolaminas e androgênios podem diminuí-la.

Muitos hormônios exibem um ciclo circadiano, o que não é diferente com a leptina, que possui variações ao longo do dia, tendo picos de concentração pela meia-noite em humanos (FRIEDMAN et al., 1998). É liberada em pulsos de aproximadamente 30 minutos. Esse processo, que acontece todos os dias, pode receber influência hormonal, da disponibilidade energética e do tipo de sexo, e também pode ser alterado pelo horário da alimentação e pela composição da dieta. No período entre 8 h e 17 h, em mulheres, foi encontrada a concentração média de $7,63 \pm 1,20 \text{ ng.mL}^{-1}$ e durante a noite, das 23 h às 8 h, de $10,2 \pm 1,70 \text{ ng.mL}^{-1}$ (AGGEL-LEIJSEN, 1999)

A leptina possui outros papéis importantes no organismo como: envolvimento na função reprodutiva, hematopoiese, angiogênese, resposta imune e formação óssea (FONSECA-ALANIZ, 2006). Algumas evidências mostram que a presença circulante elevada de leptina pode estar relacionada com a resistência dessa proteína na obesidade (MAFFEI et al., 1995; NEGRÃO; LICINIO, 2000; DONATO JÚNIOR; PEDROSA; TIRAPEGUI, 2004). Essa resistência pode estar ligada a um defeito no transporte de leptina ao sistema nervoso central (CARO et al., 1996). A resistência ocorre por dois motivos: o transporte saturado de leptina através da barreira hemato-encefálica e anormalidade na ativação do receptor de leptina e transdução de sinal. O cérebro é então, o alvo primário para ação anorexígena da leptina (CONSIDINE et al., 1996).

A descoberta da leptina como um hormônio regulador do peso corporal possibilita encontrar soluções e favorecer as pessoas que têm dificuldade na perda de peso, já que ela leva informações sobre a quantidade de energia armazenada em forma de gordura para o cérebro (sinalizando a saciedade) e também determina mudanças no comportamento alimentar e gasto energético.

Os benefícios terapêuticos do tratamento com leptina, em obesos, ainda são controversos. Estudos verificaram que, com administração exógena de leptina, indivíduos obesos e eutróficos apresentaram perda de peso significativa. Porém, com a administração de leptina em obesos que apresentam resistência a essa adipocina (hiperleptinemia), não houve nenhuma alteração no peso corporal dos voluntários (ROMERO; ZANESCO, 2006).

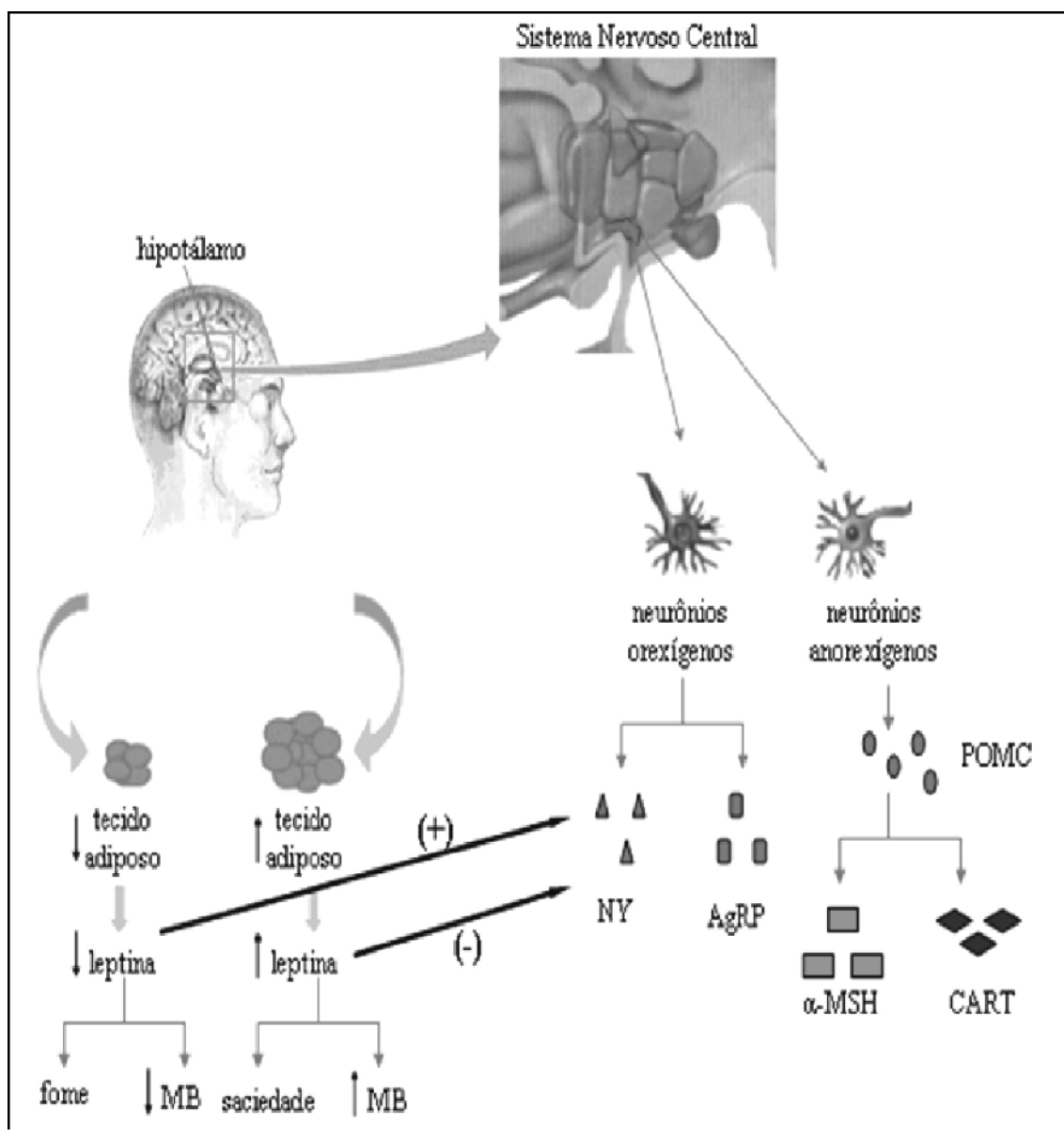


Figura 3: Ação central da leptina no balanço energético.

Abreviaturas: MB – metabolismo basal; NY – neuropeptídeo Y; AgRp – proteína relacionada a agouti; POMC – proteína derivada da proopiomelanocortina; α -MSH – peptídeos de melanocortina; CART – peptídeo derivado da cocaína.

Fonte: (RIBEIRO et al., 2007)

3.3.2. Adiponectina

A adiponectina é uma proteína plasmática de aproximadamente 30 kDa, relativamente abundante, que é secretada especificamente pelo tecido adiposo, sendo sua expressão maior no tecido adiposo subcutâneo do que no visceral.

(COSTA; DUARTE, 2003; RAJALA; SCHERER, 2003; BERGRREN et al., 2005; FAIN et al., 2004; HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; CARVALHO; COLAÇO; FORTES 2006).

Os níveis circulantes dessa adipocina não apresentam grande variação no período pós-prandial, entretanto durante o período noturno ocorre variação nos níveis plasmáticos com diminuição à noite, atingindo nível mínimo pela manhã (GRAVILA et al., 2003). Segundo Fantuzzi et al. (2005), a adiponectina circula em altas concentrações no sangue humano (bem mais alto comparada com a leptina) e possui várias atividades biológicas.

Seus efeitos biológicos não dependem somente dos seus níveis circulantes na corrente sanguínea, mas também da especificidade tecidual e de seus receptores, ADP-R1 e ADP-R2 (FONSECA-ALANIZ, et al., 2007).

A adiponectina aumenta a oxidação muscular dos ácidos graxos e reduz a concentração de glicose plasmática através do adenina monofosfato quinase (AMPK) (YAMAUCHI et al., 2002; COSTA; DUARTE, 2006).

Sua síntese e secreção são reguladas por diversos mecanismos. Ao contrário da maioria das proteínas secretadas pelo tecido adiposo, a expressão de adiponectina diminui à medida que o tecido adiposo aumenta (OUCHI et al., 1999; RAJALA; SCHERER, 2003; COSTA; DUARTE, 2006; GREENBERG; OBIN, 2006; FONSECA-ALANIZ et al., 2006; GUIMARÃES et al., 2007; TRAYHURN, 2007).

Adipócitos pequenos secretam hormônios insulina-sensível, adiponectina, leptina e outros peptídeos. Adipócitos grandes induzidos por uma dieta gordurosa causam diminuição da produção de hormônios insulina sensíveis, resultando em resistência à insulina. Concentrações séricas de adiponectina são menores em indivíduos obesos com estado de resistência à insulina, uma vez que se correlacionam negativamente com a porcentagem de gordura corpórea, tolerância oral de glicose, insulina plasmática em jejum, além de fatores de risco cardiovascular como pressão arterial, colesterol total, LDL colesterol, triglicérides e ácido úrico (ARITA et al., 1999; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006). Por outro lado, foi encontrada correlação positiva com a utilização de glicose durante *clamp* euglicêmico e com níveis HDL-

colesterol (MATSUBARA et al., 2002; MATSUZAWA, 2004). Isso mostra que o declínio da adiponectina acompanhado pelas mudanças apontadas pode estar relacionado ao IMC e massa gorda do indivíduo, ou seja, as concentrações desse hormônio diminuem com a obesidade crescente (GREENBERG; OBIN, 2006). Outros fatores característicos que influenciam na concentração sérica dessa adipocina são sexo, idade e estilo de vida. Mulheres possuem nível de adiponectina circulante maior do que homens (RAJALA; SCHERER, 2003; GREENBERG; OBIN, 2006; TRAYHURN, 2007), o que reflete um efeito androgênico (NISHIZAWA et al., 2002) (ver Figura 4).

Além disso, a adiponectina possui efeitos anti-aterogênicos, ou seja, demonstra a capacidade de inibir a adesão de monócitos ao endotélio vascular, a expressão de moléculas de adesão e também a expressão de TNF- α (GOUDSTEIN et al., 2004).

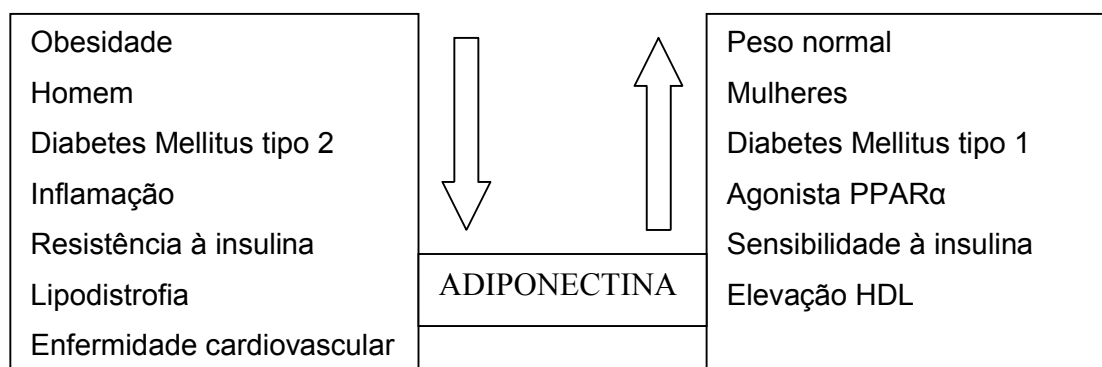


Figura 4: Condições clínicas e bioquímicas que se associam com a elevação e diminuição das concentrações plasmáticas de adiponectina.

Fonte: Modificado de (REYES, 2007)

3.3.3. Resistina

A resistina pertence a uma família de proteínas ricas em cisteína, encontradas em regiões de inflamação, e representa a mais nova das adipocinas, descoberta em 2001 (CARVALHEIRA; ZECCHIN; SAAD, 2002; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

É secretada por monócitos e adipócitos, possuindo cerca de 108 aminoácidos e peso molecular de 12.5 kDa. (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; GUIMARÃES et al., 2007;).

Essa adipocina é expressa especificamente no tecido adiposo branco e sua secreção está fortemente relacionada à resistência à insulina (GUIMARÃES et al. 2007; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006). Sua expressão é 15 vezes maior no tecido adiposo visceral em comparação com o subcutâneo abdominal e glúteo-femoral (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

Segundo alguns autores, em humanos, a expressão de resistina nos adipócitos é reduzida, e elevada nos macrófagos e monócitos, o que sugere um importante papel inflamatório (FANTUZZI et al., 2005; COSTA; DUARTE, 2006).

Os níveis de resistina aumentam na obesidade genética ou induzida por dieta e, portanto, estão ligadas à resistência insulínica associada à obesidade. Seus efeitos no metabolismo da glicose são antagônicos aos da insulina, pois promove resistência a esse hormônio por meio de aumento da glicogênese hepática, tendo rápido efeito sobre este tecido (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

A resistina regula, ainda, a diferenciação do adipócito por meio de mecanismo de retroalimentação negativa que limita a formação do tecido adiposo em resposta a aumento do consumo de energia (WOLF, 2004; COSTA; DUARTE, 2006).

Estudos feitos com roedores obesos demonstraram que a administração de anticorpos anti-resistina diminuem a glicemia e melhoram a sensibilidade à insulina, por outro lado, a administração adicional dessa adipocina resultou em efeitos contrários, como resistência à insulina e diminuição do transporte de glicose induzido pela insulina (JANKE et al., 2002). Ainda assim, alguns autores sugerem que esses mecanismos, relacionados a resistina, precisam ser melhor esclarecidos (YAMAUCHI et al., 2002; STEPPAN et al., 2001).

Para Guimarães et al. (2007), existe uma expectativa de que a identificação do receptor dessa adipocina e das vias de sinalização resultantes

da alta ou baixa expressão de resistina em ratos transgênicos, possibilitem melhor entendimento sobre as funções biológicas dessa adipocina.

É importante ressaltar que em estudos com humanos os resultados ainda não estão totalmente esclarecidos. Não foi identificada a expressão gênica da resistina em humanos magros, enquanto que, em alguns estudos com obesos, ela foi identificada, porém não foi verificado nenhuma correlação com a massa corporal, adiposidade e resistência à insulina (JANKE et al. 2002; SILHA et al., 2003; HEILBRON et al., 2004; IQBAL et al., 2005). Outros estudos, no entanto, demonstraram correlação positiva entre os níveis de resistina circulante e o IMC (AZUMA et al., 2003; DEGAWA-YAMAUCHI, 2003; VENDRELL et al., 2004)

3.4. OBESIDADE, ADIPOCINAS E SISTEMA IMUNOLÓGICO

Não é fácil descrever a unidade funcional das várias adipocinas, porém, pode-se afirmar que muitas dessas adipocinas são ligadas à imunidade e inflamação, uma vez que foram estabelecidos paralelos (relações) entre os adipócitos e as células imunológicas (FANTUZZI et al. 2005; MCGILLIS, 2005; NIERI; BIGAL, 2007; TRAYHURN; WOOD, 2007).

3.4.1. Leptina

Desde os últimos dez anos, estudos relacionam a leptina com o sistema imune, analisando seus efeitos imunomoduladores (ALVEZ, 2006).

A leptina possui efeitos pró-inflamatórios que previnem algumas doenças infecciosas (FANTUZZI, 2005; COSTA; DUARTE, 2006). No sistema imune, a leptina 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 (ALVEZ, 2006; FONSECA-ALANIZ. et al., 2006; LOPES, 2007).

Em monócitos e macrófagos, a leptina aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IL-12, e estimula a ativação de neutrófilos

e a proliferação de monócitos *in vitro* circulantes (FANTUZZI et al., 2005). Óxido nítrico sintetase (NOS) e espécies reativas de oxigênio (ROS), produzidos pela leptina, também induzem a ativação, proliferação e migração de monócitos circulantes.

Essas evidências seriam sempre as mesmas se os modelos de células utilizadas fossem de indivíduos obesos com deficiência genética à leptina, uma vez que por não existir defeitos nos receptores dessa adipocina, as células responderiam da mesma forma ao estímulo externo da leptina. Porém, na forma mais comum da obesidade, onde ocorre hiperleptinemia, causada por deficiência genética associada a uma resistência à leptina, observa-se prejuízos variáveis a resposta imune, dos quais o mais preocupante se refere ao aumento no número de infecções (ALVEZ, 2006).

Nesse contexto, de acordo com Juge-Aubry; Meier (2002) a insensibilidade do receptor de leptina é identificado pelas células T como um estado de deficiência de leptina, o que induz a uma disfunção do sistema imunológico similar à produzida pela desnutrição.

Em experimentos com ratos foi comprovado que os níveis de leptina plasmática são reduzidos quando é induzido um jejum prolongado, tal condição reflete diretamente na redução da função imunológica, com aumento da produção de interleucina 4 (IL-4) e diminuição de CD4 e células T ativadas (FRASER et al., 2000).

Atualmente também está sendo estudada a relação entre IL-15 e a redução de tecido adiposo em ratos. Segundo Alvarez et al. (1998), foi demonstrado que esta interleucina pode influenciar a diminuição dos níveis de leptina circulante, resultando na perda de tecido adiposo.

3.4.2. Adiponectina

Ao contrário de outras adipocinas, a adiponectina possui funções imunológicas antiinflamatórias, pois age como proteção para fatores cardiovasculares e aumenta a sensibilidade à insulina (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; FANTUZZI, 2005).

Algumas citocinas, como IL-6 e TNF- α são poderosos inibidores da secreção e expressão de adiponectina (ALVEZ, 2006). A adiponectina, por sua vez, regula a expressão de várias citocinas pró e antiinflamatórias, produzindo a IL-10 e IL-1, além de suprimir a síntese de TNF- α (COSTA; DUARTE, 2006; TILG et al., 2006; NIERI; BIGAL, 2007). Além disso, inibe também a ativação do fator kB (NF-kB) em células endoteliais e interfere na função de macrófagos (OUCHI et al., 1999). Assim, pode-se destacar que os níveis de adiponectina são inversamente correlacionados com os níveis de alguns mediadores inflamatórios, como IL-6, TNF- α e proteína-C reativa (NIERI; BIGAL, 2007; ALVEZ, 2006).

Existe uma correlação negativa entre adiponectina e proteína C reativa em humanos com aterosclerose. Essa associação negativa fortalece a hipótese da adiponectina como hormônio antagonizador do desenvolvimento de aterosclerose e inflamação vascular. Esse processo acontece, pois a adiponectina inibe a adesão dos monócitos ao endotélio, reduz a diferenciação mielóide, a produção de citocinas pelos macrófagos e a fagocitose (GOLDSTEIN, 2004; ALVEZ, 2006). Inibe, também, a produção e ação de TNF- α e suprime a transformação dos macrófagos em células espumosas (*foam cells*), isto é, a ligação entre inflamação vascular e aterosclerose (FONSECA-ALANIZ. et al., 2007; GUIMARÃES et al., 2007).

A adiponectina, por meio da redução dos níveis de triglicérides no músculo e fígado, reduz a resistência à insulina em ratos obesos. Esse efeito é consequência do aumento de moléculas envolvidas tanto na metabolização de ácidos graxos, quanto na dissipação de energia muscular (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; FONSECA-ALANIZ, 2007). É importante destacar que a resistência à insulina em ratos lipoatróficos foi totalmente revertida com a combinação de ingestão de doses de adiponectina e leptina, mas utilizando essas doses separadamente esse quadro foi apenas parcialmente revertido (CARVALHEIRA; ZECCHIN ; SAAD, 2002).

Essas evidências indicam uma possível utilização terapêutica utilizando a adiponectina em alguns casos de doenças crônicas, principalmente na resistência à insulina e diabetes tipo 2, com o objetivo de prevenir doenças

e/ou diminuir os riscos associados à elas, como aterosclerose, porém mais estudos precisam ser realizados para esclarecer todos os mecanismos envolvidos.

3.4.3. Resistina

Segundo Carvalho (2006), os resultados dos estudos até agora existentes descrevem a resistina como um hormônio secretado pelo tecido adiposo branco e que é induzido durante a adipogênese. É importante ressaltar que, em humanos, a principal fonte de resistina surpreendentemente não é o adipócito, mas os macrófagos e monócitos, o que sugere um importante papel inflamatório. Apesar de expressa e secretada em indivíduos magros, seus níveis estão comumente mais elevados na obesidade (KASER et al., 2003; FONSECA-ALANIZ. et al., 2007).

A resistina possui grande ação aterogênica pelo aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular-1 e antivasculas-1 em células endoteliais vasculares e também pelo aumento da atividade do fator NF-kb, sinalizador para indução de adesão destas moléculas (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004).

Embora a resistina tenha sido primeiramente postulada como contribuinte para a resistência à insulina, cada vez mais evidências indicam também que esta adipocina está envolvida no processo inflamatório. Alguns agentes pró-inflamatórios como TNF- α , IL-6 e lipopolissacarídeos podem regular a expressão do gene da resistina (PANG; LE, 2006).

Um estudo de Kunnari et al. (2006) mostrou que fatores inflamatórios são mais importantes na determinação da concentração plasmática de resistina do que valores da glicose e insulina. A resistina plasmática foi correlacionada com a razão cintura/quadril, leucócitos do sangue, leptina, colesterol e pressão arterial diastólica.

Outra evidência que liga a resistina à inflamação é que os níveis de resistina plasmáticos foram associados com vários marcadores inflamatórios em algumas condições patológicas (PANG; LE, 2006).

Estudos mostram que as pessoas que apresentavam sinais severos de inflamação apresentaram concentrações significativamente mais altas de resistina que indivíduos saudáveis. Nas pessoas com sinais inflamatórios severos, foi encontrada uma correlação positiva entre a resistina e os marcadores inflamatórios (KASER et al., 2003; KASER et al., 2005; OHMORI et al., 2005; PANG; LE, 2006).

O envolvimento da resistina no processo inflamatório crônico, associado à obesidade, constitui hipótese alternativa capaz de justificar a presença dessa proteína, integrante de uma família de proteínas encontradas em regiões inflamatórias, no tecido adiposo de indivíduos obesos (GUIMARÃES et al., 2007).

Foi observado que a resistina apresenta-se acumulada localmente em articulações inflamadas de pacientes que apresentem artrite reumatóide e esse nível está correlacionado com a intensidade da inflamação, definida pela contagem de células sanguíneas intra-articulares e IL-6. Somado a isso, foi encontrado baixo nível de leptina circulante em paciente com artrite reumatóide (PANG; LE, 2006), sugerindo um aumento da produção local dessa molécula no sítio da inflamação (BOKAREWA et al., 2005).

A resistina apresenta potentes propriedades pró-inflamatórias e é capaz de induzir artrite quando injetada em articulações de ratos saudáveis (BOKAREWA et al., 2005, PANG; LE, 2006).

4. OBJETIVOS

4.1. Geral

Verificar a influência do Índice de Massa Corporal (IMC) sobre a concentração plasmática das adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) e discutir, por meio de hipótese, sua relação com a resposta imunológica de mulheres sedentárias.

4.2. Específicos

Caracterizar e comparar a concentração plasmáticas das adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) nas diferentes classificações referentes ao Índice de Massa Corporal (IMC): baixo peso, normal, sobrepeso, obesidade I, obesidade II e obesidade III.

Comparar a relação das adipocinas com o aumento da obesidade e relacioná-las com a resposta imunológica.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Amostra

Participaram do estudo 119 mulheres sedentárias, com idade entre 18 e 45 anos. Foram excluídas do estudo aquelas que apresentavam diabetes, disfunção da tireóide, gestantes, as que utilizam algum tipo de medicamento para controle de peso e praticantes de atividade física regular.

Por meio da realização de uma palestra, todas as participantes foram informadas sobre a proposta do estudo e os demais procedimentos a que seriam submetidas, deixando, assim, livre a participação ou não no estudo. Todas as voluntárias assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 1), no qual comprovaram estar cientes e participantes do estudo em questão.

O pesquisador e seu orientador se comprometeram a garantir integralmente o sigilo dos dados obtidos, sem a divulgação dos nomes dos participantes.

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa – UNIMEP e foi aprovado sob o protocolo nº 81/05, estando de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 2).

5.2. Anamnese, avaliação antropométrica e classificação de IMC

Antes do início das coletas sanguíneas, todas as voluntárias foram submetidas a uma avaliação inicial, através de uma anamnese clínica, que foi aplicada pelo Prof. Dr. Marcelo de Castro César, médico, CRM 71389, especialista em Medicina do Esporte, que participa como pesquisador colaborador deste projeto.

A avaliação antropométrica das voluntárias também foi realizada no início da pesquisa, a partir da qual o Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado

dividindo-se a massa corporal (em quilogramas) pela estatura (em metros) ao quadrado.

Depois de calculado o IMC as participantes foram divididas em seis grupos:

- G1: baixo peso – IMC < 18,5
- G2: normal – IMC entre 18,5 e 24,9
- G3: sobrepeso – IMC entre 25 e 29,9
- G4: obesidade I – IMC entre 30 e 34,9
- G5: obesidade II – IMC entre 35 e 39,9
- G6: obesidade III – IMC \geq 40

Essas avaliações foram realizadas no Laboratório de Pesquisa de Performance Humana do Curso de Educação Física da UNIMEP.

5.3. Coleta de sangue

Todas as coletas sanguíneas foram realizadas no período da manhã, entre seis e oito horas, com todas as participantes estando em jejum de 12 horas.

As amostras de sangue (20 ml) foram obtidas por punção venosa no antebraço em tubos a vácuo com heparina e foram realizadas por um profissional de enfermagem especializado e habilitado para essa função, seguindo todas as normas de biosegurança.

Após coleta de sangue foi separado o plasma e as amostras foram armazenadas em freezer à -70°C para posterior análise.

As coletas de sangue foram realizadas no Laboratório de Performance Humana Aplicado a Bioquímica, Imunologia e Biologia Molecular da UNIMEP.

5.4. Determinação da concentração plasmática das adipocinas

As dosagens das adipocinas estudadas foram realizadas na UNIMEP, no Laboratório de Fisiologia Humana.

A concentração plasmática de leptina, adiponectina e resistina foram determinadas através do método ELISA, seguindo as especificações correspondentes ao Kit (R&D System) para cada uma das adipocinas.

Todos os reagentes necessários para a realização das dosagens foram deixados em temperatura ambiente antes de usá-los.

5.4.1. Cálculo dos resultados das adipocinas

Esses cálculos foram realizados para todas as adipocinas estudadas

Foi calculada a média da leitura de cada em duplicata para cada padrão, controle, amostra e substrato para a média 0 da densidade óptica padrão.

Criou-se uma curva padrão reduzindo os resultados, utilizando um software de computador capaz de gerar quatro parâmetros organizacionais (4-PL) curva-fit. Como alternativa, construiu uma curva padrão enquadrando (marcando) o total de média da absorvância para cada padrão no eixo y contra a concentração do eixo x e desenhou a melhor curva passando entre os pontos no gráfico. Os resultados foram linearizados demarcando o log da concentração de cada adipocina contra o log da densidade óptica e a melhor linha foi determinada por análise de regressão. Esse procedimento produziu um adequado e preciso tamanho dos resultados. As concentrações lidas da curva padrão foram multiplicadas pela diluição realizada nas amostras.

5.4.2. Materiais utilizados para as dosagens das adipocinas:

Todos os materiais descritos abaixo foram fornecidos pelo kit (R & D System).

DuoSet ELISA – Leptina (Anexo 3)

Anticorpo de captura - 720µg/mL de leptina anti-humana de rato reconstituído com 1,0mL de PBS. Depois da reconstituição, armazenou a 2 - 8°C por até 60 dias e alíquotou, armazenando de -20°C a -70°C, em freezer, por até 6 meses. Diluiu para concentração de trabalho a 4,0µg/mL em PBS, sem proteína carreadora.

Anticorpo de detecção – 2,25µg/mL de leptina de rato anti-humana biotilado reconstituído com 1,0mL de reagente diluente. Depois da reconstituição, armazenou a 2 – 8°C por até 60 dias e alíquotou, armazenando de -20°C a -70°C, em freezer, por até 6 meses. Foi diluído para concentração de trabalho a 120ng/mL no reagente diluente.

Padrão – 60ng/mL de leptina de recombinante humano quando reconstituído com 0,5mL de água destilada. Permitiu o padrão descansar por um tempo mínimo de 15 minutos com suave agitação anterior as diluições realizadas. Armazenou o padrão reconstituído a 2 – 8°C por até 60 dias e alíquotou, armazenando a -70°C por até 6 meses. Sete pontos da curva padrão, usando 2 vezes a série de diluição no reagente diluente e o alto padrão de 2000pg/mL, foi recomendado.

Estreptavidina-HRP – 1,0mL do conjugado de estreptavidina-peroxidase. Armazenou a 2 – 8°C por até 60 meses depois do uso inicial. Não foi congelado. Foi diluído para a concentração de trabalho específica no frasco nomeado usando reagente diluente.

Duaset ELISA – Adiponectina (Anexo 4)

Anticorpo de captura - 360µg/mL de adiponectina anti-humana de rato reconstituído com 1,0mL de PBS. Depois da reconstituição, armazenou a 2 - 8°C por até 60 dias e alíquotou, armazenando de -20°C a -70°C, em freezer,

por até 6 meses. Diluiu para concentração de trabalho a 2,0µg/mL em PBS, sem proteína carreadora.

Anticorpo de detecção – 360µg/mL de adiponectina de rato anti-humano biotilado reconstituído com 1,0mL de reagente diluente. Depois da reconstituição, armazenou a 2 - 8°C por até 60 dias e alíquotou, armazenando de -20°C a -70°C, em freezer, por até 6 meses. Diluiu para concentração de trabalho a 2,0µg/mL em PBS, sem proteína carreadora.

Padrão – 75ng/mL de adiponectina de recombinante humano quando reconstituído com 0,5mL de reagente diluente. Permitiu o padrão descansar por um tempo mínimo de 15 minutos com suave agitação anterior as diluições realizadas. Depois da reconstituição alíquotou e armazenou de -20°C a -70°C, em freezer, por até 6 meses. Sete pontos da curva padrão usando 2 vezes a série de diluição no reagente diluente, e o alto padrão de 4000pg/mL foi recomendado.

Estreptavidina-HRP – 1,0mL do conjugado de estreptavidina-peroxidase. Armazenou a 2 – 8°C por até 6 meses depois do uso inicial, sem congelar. Foi diluído para a concentração de trabalho específica no frasco nomeado usando reagente diluente.

Duaset ELISA – Resistina (Anexo 5)

Anticorpo de captura - 720µg/mL de resistina anti-humano de rato reconstituído com 1,0mL de PBS. Depois da reconstituição alíquotou e armazenou de -20°C a -70°C, em freezer, por até 6 meses. Diluiu para concentração de trabalho a 4,0µg/mL em PBS, sem proteína carreadora.

Anticorpo de detecção – 45µg/mL de resistina de rato anti-humano biotilado reconstituído com 1,0mL de reagente diluente. Depois da reconstituição

alíquotou e armazenou de -20°C a -70°C, em freezer, por até 6 meses. Diluiu para concentração de trabalho a 0,25µg/mL no reagente diluente.

Padrão – 30ng/mL de resistina de recombinante humano quando reconstituído com 0,5mL de reagente diluente. Permiteu o padrão descansar por um tempo mínimo de 15 minutos com suave agitação anterior as diluições realizadas. Depois da reconstituição alíquotou e armazenou de -20°C a -70°C, em freezer, por até 6 meses. Sete pontos da curva padrão usando 2 vezes a série de diluição no reagente diluente, e o alto padrão de 2000pg/mL foi recomendado.

Estreptavidina-HRP – 1,0mL do conjugado de estreptavidina-peroxidase. Armazenou a 2 – 8°C por até 6 meses depois do uso inicial, sem congelar. Foi diluído para a concentração de trabalho específica no frasco nomeado usando reagente diluente.

Soluções utilizadas para todas as adipocinas:

PBS: 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 8,1 mM Na₂HPO₄, 1,5 mM NaH₂PO₄. pH 7,2 – 7,4, 0,2µm filtrado.

Tampão de lavagem: 0,05% Tween 20 em PBS, pH 7,2 – 7,4.

Reagente Diluente: 1% BSA5 in PBS. pH 7,2 -7,4, 0,2µm filtrado.

Solução Substrato: 1:1 mistura de reagente colorido A (H₂O₂) e reagente colorido B (Tetrametilbenzidina).

Solução Stop: 2 N H₂SO₄

5.4.3. Protocolo Geral ELISA:

O protocolo geral ELISA foi utilizado para todas as adipocinas.

Preparação do plaqueamento:

Inicialmente, diluiu o anticorpo de captura para concentração de trabalho em PBS sem proteína carreadora, cobrindo os 96 poços da placa

imediatamente com 100 μ L por poço do anticorpo de captura diluído, selando a placa e encubando durante a noite toda em temperatura ambiente. Posteriormente cada poço da placa foi aspirado e lavado com tampão de lavagem, repetindo esse processo duas vezes para um total de três lavagens. Em seguida a placa foi lavada preenchendo cada poço com tampão de lavagem (400 μ L). Após a última lavagem inverteu-se a placa absorvendo os resíduos em papel toalha. Depois o processo de lavagem, bloqueou as placas adicionando 300 μ L de tampão de bloqueio em cada poço, encubando em temperatura ambiente por 1 hora. Passado essa hora foi repetido o processo de aspiração e lavagem da placa.

Procedimento de ensaio:

Foi adicionado 100 μ L das amostras ou padrões no reagente diluente, ou diluente apropriado, por poço, cobrindo com filme e encubando por 2 horas em temperatura ambiente. Após essa etapa a placa foi aspirada e lavada novamente. No próximo passo foi adicionado 100 μ L de solução substrato em cada poço, encubando a placa por 20 minutos em temperatura ambiente protegida da luz. Posteriormente, adicionou 50 μ L de solução stop em cada poço e movimentou levemente a placa para garantir mixagem. Foi determinada a densidade óptica de cada poço imediatamente usando o leitor da microplaca ajustada para 450nm. Subtraiu-se a leitura para 540nm das leituras de 450nm para corrigir as imperfeições ópticas da placa.

5.5. Análise Estatística

Os dados coletados foram analisados estatisticamente através do programa SPSS, versão 13,0, para Windows®. Os resultados foram apresentados em média e desvio padrão.

Para comparação das variáveis entre os diferentes grupos foi realizada análise de variância de uma via (ANOVA), seguindo pelo teste Post Hoc, de Bonferroni. Para essas análises foi utilizado o nível de significância de $p < 0,05$.

Foi utilizado também o teste de correlação de Pearson, para a análise de correlação entre IMC e as adipocinas estudadas, utilizando o índice de significância menor que 0,01.

6. RESULTADOS

6.1. Caracterização da Amostra

A análise descritiva das variáveis idade, peso, estatura e IMC, nos grupos estudados, estão representados na Tabela 2. Dados expressos em média e desvio padrão.

Tabela 2: Caracterização da amostra, de acordo com idade, peso, estatura e IMC. Dados expressos em média e desvio padrão das variáveis apresentadas.

GRUPOS	n (119)	Idade (anos)	Peso (Kg)	Estatura (m)	IMC (Kg/m²)
Baixo Peso	7	30,2 ± 8,1	45,18 ± 8,17	1,60 ± 0,05	17,64 ± 0,93
Normal	46	27,6 ± 6,7	56,84 ± 5,41	1,61 ± 0,05	21,61 ± 1,60
Sobrepeso	21	33,9 ± 7,0	69,69 ± 6,16	1,60 ± 0,06	27,08 ± 1,35
Obesidade I	13	35,2 ± 9,1	83,5 ± 7,25	1,60 ± 0,06	32,54 ± 1,34
Obesidade II	20	34,6 ± 9,1	94,12 ± 8,68	1,60 ± 0,06	36,49 ± 1,18
Obesidade III	12	36,7 ± 6,7	115 ± 15,84	1,59 ± 0,07	45,03 ± 3,47

6.2. Resultados Leptina

Analisando os resultados obtidos com as dosagens de leptina, observou-se maiores concentrações dessa adipocina nos grupos com maior IMC e menores concentrações de leptina nos grupos com menor IMC. A descrição da concentração plasmática de leptina nos grupos estudados encontra-se representada na Tabela 3.

Tabela 3: Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de leptina.

LEPTINA (pg/ml) x 10³		
GRUPOS	Média	Desvio Padrão
Baixo Peso	5,97	2,34
Normal	17,31	7,09
Sobrepeso ^{a,b}	42,30	26,08
Obesidade I ^{a,b}	40,62	14,88
Obesidade II ^{a,b}	49,00	12,29
Obesidade III ^{a,b}	57,67	14,67

Através do teste Post Hoc, de Bonferroni, foi investigada a diferença nas concentrações plasmáticas circulantes de leptina entre os grupos estudados e foi encontrada diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos: (a) G3, G4, G5 e G6 em relação ao G1 e (b) G3, G4, G5 e G6 em relação ao G2. Nas demais comparações não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas (Quadro 3).

Quadro 3: Índice de significância da comparação das médias circulantes de leptina entre os grupos pesquisados. Diferenças entre os grupos significativamente encontradas ($p < 0,05$): (*) Baixo Peso \neq Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III; (**) Normal \neq Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III.

LEPTINA		
Comparação entre os grupos		Significância ($p < 0,05$)
BAIXO PESO	Normal	0,773
	Sobrepeso	0*
	Obesidade I	0*
	Obesidade II	0*
	Obesidade III	0*
NORMAL	Baixo Peso	0,773
	Sobrepeso	0**
	Obesidade I	0**
	Obesidade II	0**
	Obesidade III	0**
SOBREPESO	Baixo Peso	0*
	Normal	0**
	Obesidade I	1,000
	Obesidade II	1,000
	Obesidade III	0,077
OBESIDADE I	Baixo Peso	0*
	Normal	0**
	Sobrepeso	1,000
	Obesidade II	1,000
	Obesidade III	0,073
OBESIDADE II	Baixo Peso	0*
	Normal	0**
	Sobrepeso	1,000
	Obesidade I	1,000
	Obesidade III	1,000
OBESIDADE III	Baixo Peso	0*
	Normal	0**
	Sobrepeso	0,077
	Obesidade I	0,073
	Obesidade II	1,000

O gráfico 1 mostra a concentração média e erro padrão, da variável leptina, em cada grupo investigado, e as diferenças significativas entre os mesmos. Pode-se observar que ocorreram maiores concentrações de leptina nos grupos com maior IMC.

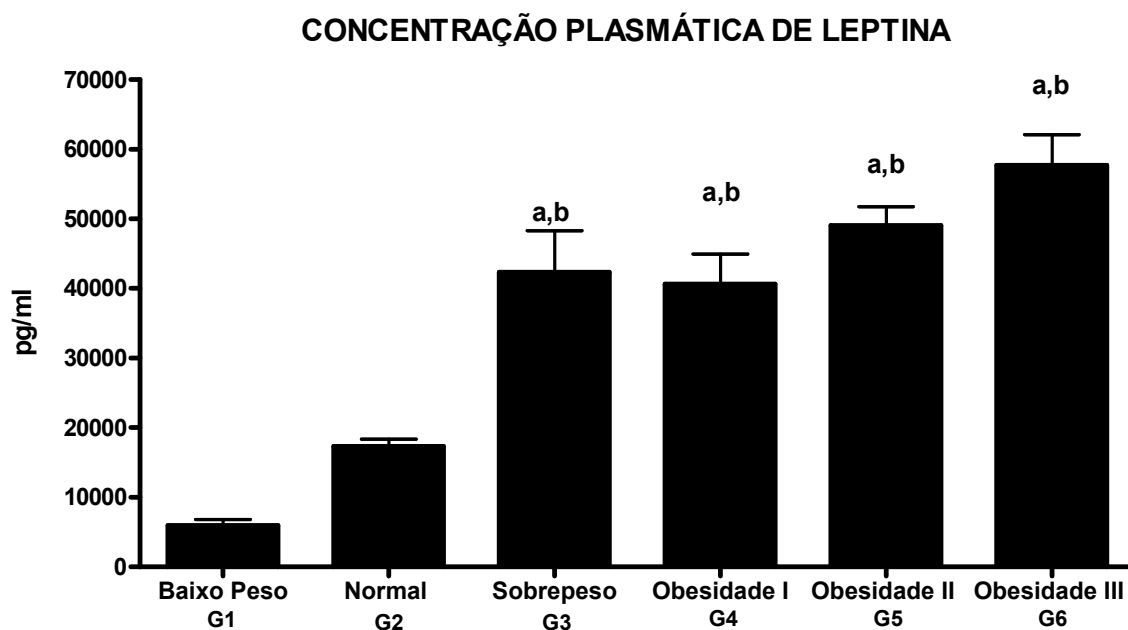


Gráfico 1: Resultado da concentração plasmática de leptina (pg/ml) de cada grupo (G1-G5). Valores expressos pela média e erro padrão, com nível de significância de $p < 0,05$. Diferenças entre os grupos estatisticamente significantes: (a) Baixo Peso \neq Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III; (b) Normal \neq Sobrepeso, Obesidade I, Obesidade II e Obesidade III.

A leptina correlacionou positivamente com o IMC. Através do teste de correlação de Pearson, com significância $< 0,01$, obteve-se o coeficiente de correlação de 0,701, considerado alto de acordo com esse método estatístico. Essa informação encontra-se melhor representada através do Gráfico 2.

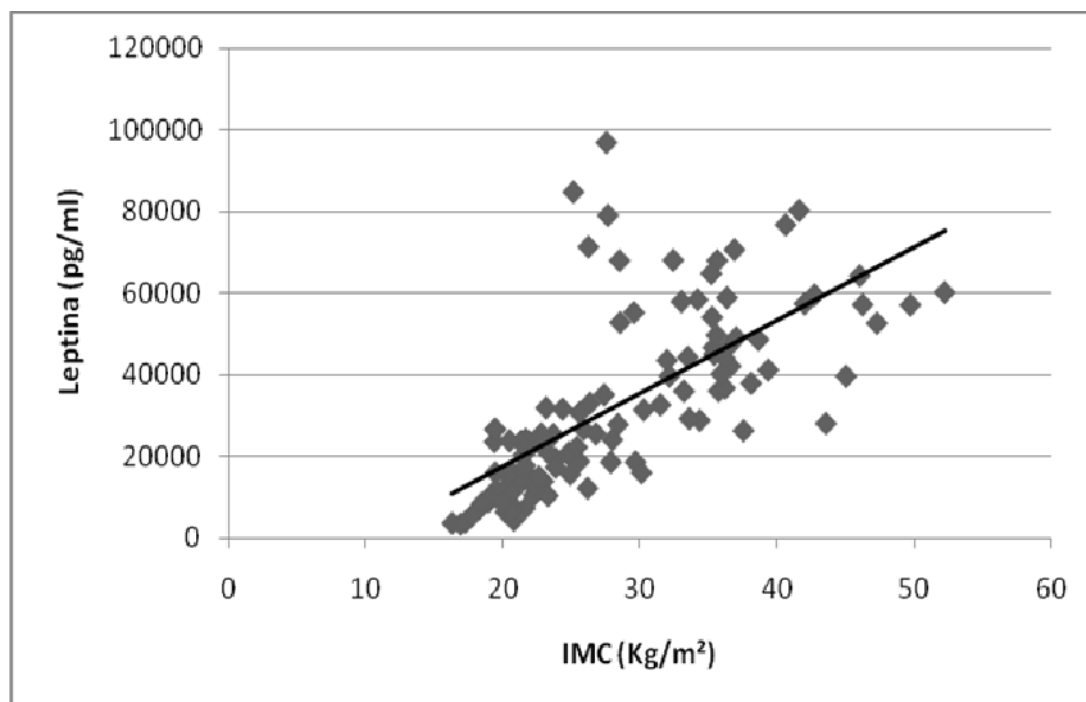


Gráfico 2: Correlação positiva entre leptina (pg/ml) e IMC (Kg/m²). Coeficiente de correlação de 0,701 e índice de significância $< 0,01$.

6.3. Resultados Adiponectina

Os valores encontrados com as dosagens de adiponectina não demonstraram diferenças significantes entre os grupos pesquisados. Podemos observar na Tabela 4 a média e desvio padrão da concentração plasmática de adiponectina de cada grupo investigado.

Tabela 4: Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de adiponectina.

ADIPONECTINA (pg/ml) x 10³		
GRUPOS	Média	Desvio Padrão
Baixo Peso	815,68	836,12
Normal	1225,64	886,70
Sobrepeso	1220,17	869,44
Obesidade I	953,50	498,12
Obesidade II	1212,74	558,86
Obesidade III	1240,11	677,26

O gráfico 3 indica os níveis plasmáticos de adiponectina dos grupos pesquisados, através de média e erro padrão. Apesar de menor concentração dessa adipocina nos grupos de Baixo Peso e Obesidade I, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos estudados.

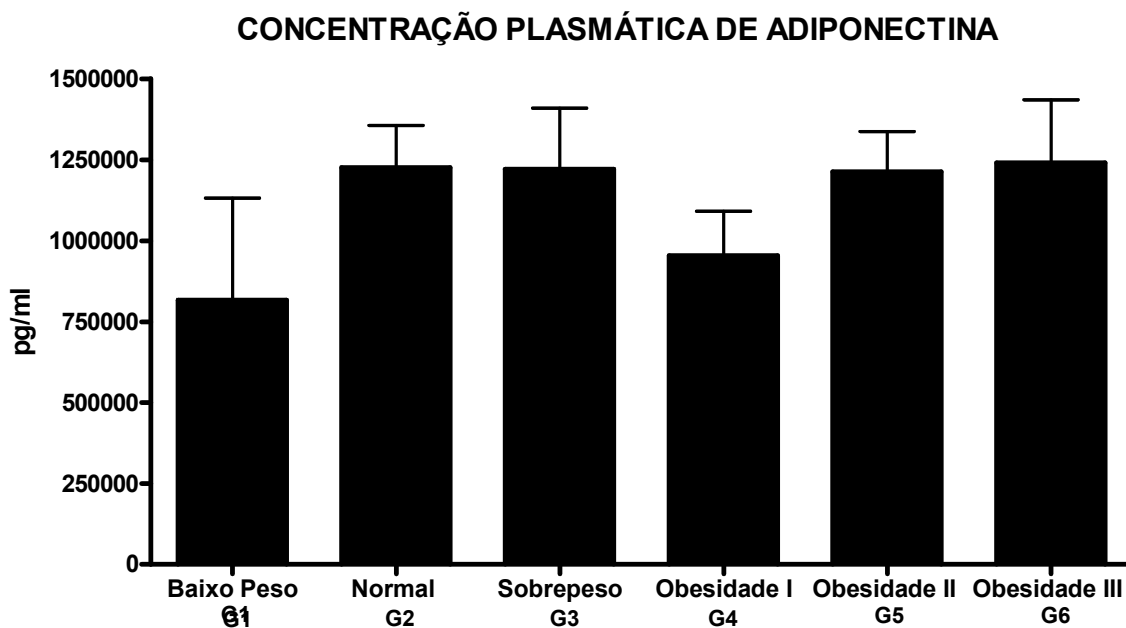


Gráfico 3: Resultado da concentração plasmática de adiponectina (pg/ml) de cada grupo (G1-G5). Valores expressos pela média e erro padrão, com nível de significância de $p < 0,05$. Não houve diferença significativa entre os grupos estudados.

Não foi encontrada correlação entre adiponectina e IMC. Isso nos mostra que no presente estudo os níveis de adiponectina não tem relação com o IMC (Gráfico 4)

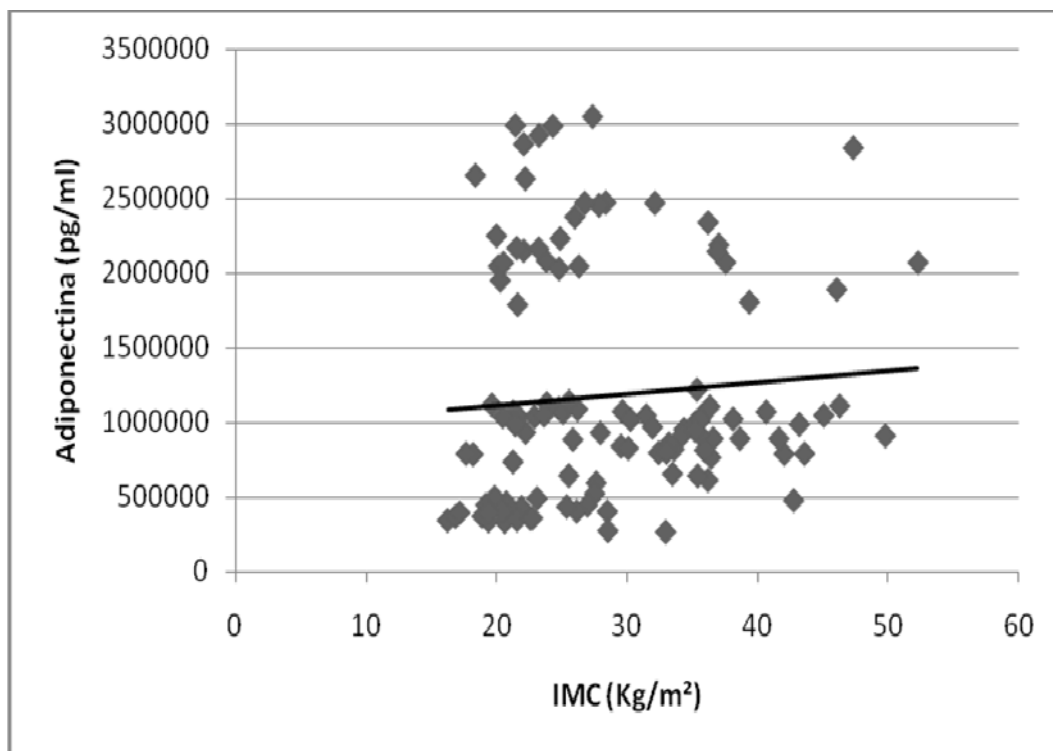


Gráfico 4: Correlação não encontrada entre adiponectina e IMC (Kg/m²). Índice de significância < 0,01.

6.4. Resultados Resistina

Os resultados obtidos com as dosagens de resistina demonstraram que essa adipocina encontra-se aumentada nos grupos com maior IMC. Na Tabela 5 podemos observar as médias e desvio padrão das concentrações plasmáticas dessa adipocina em todos os grupos estudados.

Tabela 5: Média e desvio padrão das concentrações plasmáticas de resistina.

RESISTINA (pg/ml) x 10³		
GRUPOS	Média	Desvio Padrão
Baixo Peso	7,76	2,07
Normal	11,65	3,25
Sobrepeso	13,76	7,89
Obesidade I	17,87	9,95
Obesidade II ^{a,b}	20,42	7,81
Obesidade III ^{a,b,c}	22,97	13,72

Verificou-se diferença nas concentrações plasmáticas circulantes de resistina entre os grupos estudados, e observou diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos: (a) G5 e G6 em relação ao G1; (b) G5 e (c) G6 em relação ao G2 e G6 em relação ao G3 Não foram encontradas significantes diferenças nas outras comparações (Quadro 4).

Quadro 4: Índice de significância da comparação das médias circulantes de resistina entre os grupos pesquisados. Diferenças entre os grupos significativamente encontradas ($p < 0,05$): (*) Baixo Peso \neq Obesidade II e Obesidade III; (**) Normal \neq Obesidade II e Obesidade III e (***) Sobrepeso \neq Obesidade III.

RESISTINA		
Comparação entre os grupos	Significância ($p < 0,05$)	
BAIXO PESO	Normal	1,000
	Sobrepeso	1,000
	Obesidade I	0,168
	Obesidade II	0,014*
	Obesidade III	0,003*
NORMAL	Baixo Peso	1,000
	Sobrepeso	1,000
	Obesidade I	0,136
	Obesidade II	0**
	Obesidade III	0**
SOBREPESO	Baixo Peso	1,000
	Normal	1,000
	Obesidade I	1,000
	Obesidade II	0,084
	Obesidade III	0,015***
OBESIDADE I	Baixo Peso	0,168
	Normal	0,136
	Sobrepeso	1,000
	Obesidade II	1,000
	Obesidade III	1,000
OBESIDADE II	Baixo Peso	0,014*
	Normal	0**
	Sobrepeso	0,084
	Obesidade I	1,000
	Obesidade III	1,000
OBESIDADE III	Baixo Peso	0,003*
	Normal	0**
	Sobrepeso	0,015***
	Obesidade I	1,000
	Obesidade II	1,000

O gráfico 5 indica os níveis plasmáticos de resistina de cada grupo pesquisado, através de média e erro padrão e as diferenças significativas entre eles. Pode-se observar que maiores concentrações de resistina foram encontradas nos grupos com maior IMC.

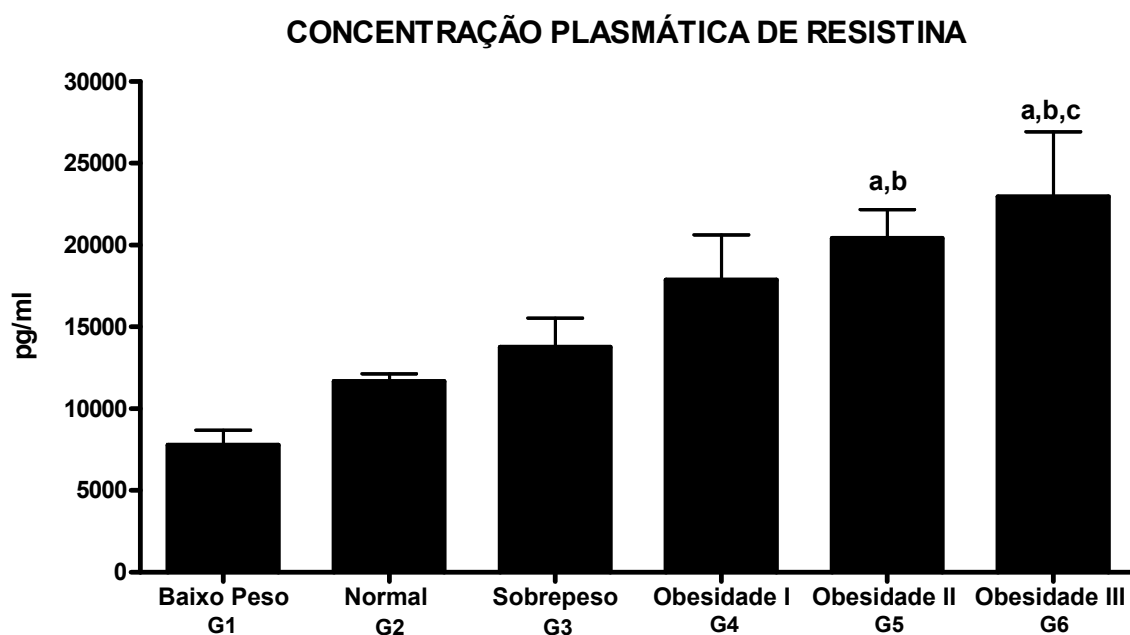


Gráfico 5: Resultado da concentração plasmática de resistina (pg/ml) de cada grupo (G1-G5). Valores expressos pela média e erro padrão, com nível de significância de $p < 0,05$. Diferenças entre os grupos estatisticamente significantes: (a) Baixo Peso \neq Obesidade II e Obesidade III; (b) Normal \neq Obesidade II e Obesidade III e (c) Sobrepeso \neq Obesidade III.

Foi encontrada correlação positiva entre resistina e o IMC. O coeficiente de correlação de Pearson de 0,548, caracterizou correlação média de acordo com o método estatístico utilizado, com significância menor que 0,01 (Gráfico 6).

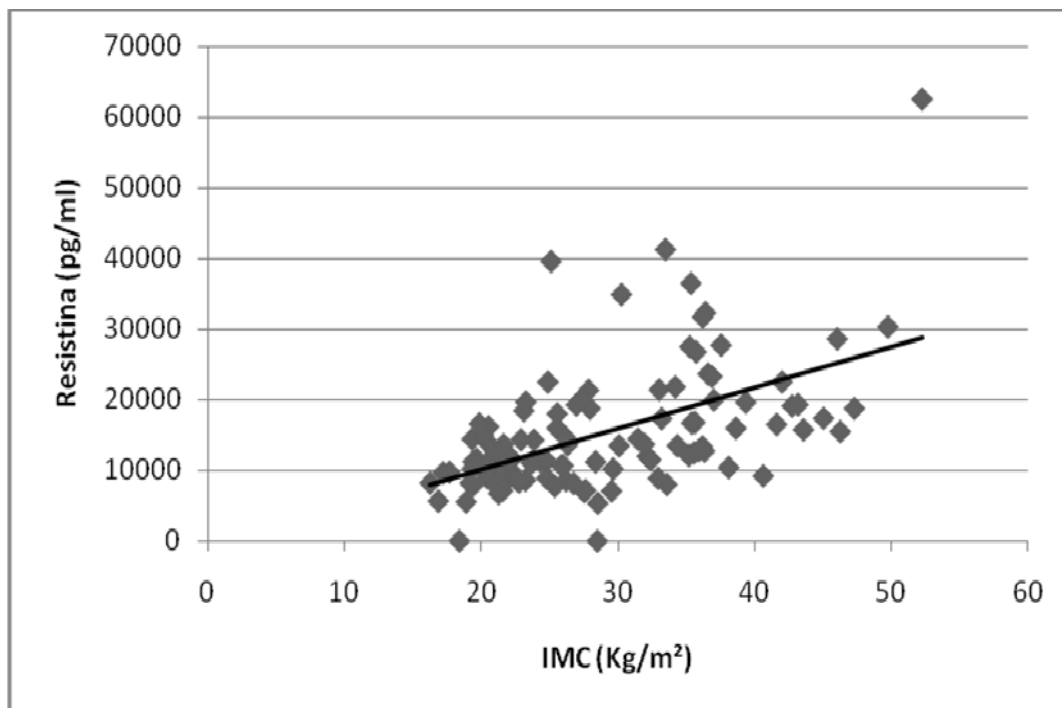


Gráfico 6: Correlação positiva entre resistina (pg/ml) e IMC (Kg/m²). Coeficiente de correlação de 0,548 e índice de significância < 0,01.

7. DISCUSSÃO

É importante ressaltar, nesse início da discussão, que o presente estudo identifica associações entre as variáveis, porém, não é possível determinar relações de causalidade entre essas. A relevância dessas associações reside na perspectiva de gerar estruturadas hipóteses sobre possibilidade de relações e causalidade entre adipocinas, índice de massa corporal e resposta imunológica para futuras pesquisas.

Ultimamente grande atenção tem sido direcionada aos sérios problemas e complicações conseqüentes da obesidade, sendo que essa preocupação é proporcional ao aumento do índice de massa corporal (IMC). Muitas pesquisas têm procurado investigar as associações das adipocinas (leptina, adiponectina e resistina) com a obesidade, com a finalidade de buscar novos caminhos de tratamentos para esse problema. Neste estudo, foi investigada a influência do IMC sobre a concentração plasmática de leptina, adiponectina e resistina, buscando a hipótese de que as concentrações de leptina e resistina em indivíduos com maior IMC são maiores comparadas a indivíduos com menor IMC e que as concentrações de adiponectina são menores em indivíduos com maior IMC em comparação a indivíduos com menor IMC.

De acordo com vários pesquisadores, quanto maior quantidade de gordura, maior a concentração de leptina produzida e liberada na circulação sanguínea (CONSIDINE et al. 1996; COCK et al., 2003; RAJALA; SCHERER, 2003 GREENBERG; OBIN, 2006; FONSECA-ALANIZ et al. 2006; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Várias pesquisas científicas comprovam a associação de níveis elevados de leptina em pessoas obesas. Considine et al. (1996) analisaram a concentração de leptina em 136 indivíduos normais e 139 indivíduos obesos e verificaram a correlação positiva entre a concentração de leptina e a porcentagem de gordura corporal, sugerindo que a maioria das pessoas obesas apresenta insensibilidade a produção endógena dessa adipocina. Outro estudo, realizado por Oksanen et al. (1997) pesquisou a relação entre o gene da leptina (*ob*) e a obesidade mórbida em 252 indivíduos com obesidade

mórbida (IMC > 43) e 151 indivíduos do grupo controle (IMC > 22), encontrando uma alta correlação positiva entre os níveis séricos de leptina e o IMC dos sujeitos com obesidade mórbida. Em pesquisa mais recente, Hermsdorff et al. (2006) obtiveram em seus resultados maiores concentrações de leptina plasmática de jejum e pós-prandiais em grupos de indivíduos com sobrepeso comparado a indivíduos normais, confirmando assim a correlação positiva entre a leptinemia e a gordura corporal. Vendrell et al. (2004) também relataram em sua pesquisa que tanto a leptina, quanto adiponectina e resistina encontraram-se aumentadas na obesidade mórbida, após investigarem indivíduos não mórbidos e mórbidos.

Os resultados do presente estudo também verificaram essa relação, onde as concentrações plasmáticas de leptina se correlacionaram positivamente com o Índice de Massa Corporal (IMC), confirmando a hipótese de que a concentração dessa adipocina aumenta a medida que o IMC aumenta.

Para explicar esse mecanismo podemos destacar o fato da existência de uma resistência a leptina, que pode estar relacionada a alteração da sua síntese e/ou secreção, por alterações no transporte cerebral ou por anomalias nos receptores e/ou posterior sinalização (CARO et al. 1996; NEGRÃO; LICINIO, 2000; DONATO JÚNIOR; PEDROSA; TIRAPEGUI, 2004; LEWANDOWSKI, 2006).

Em outra observação, Fried et al. (2000) explicam que a liberação de leptina, por grama de tecido gorduroso, é duas vezes maior em obesos comparados com indivíduos magros, pois o tamanho dos adipócitos encontram-se aumentados nessa situação. Quando expresso por adipócitos, a secreção da leptina em obesos chega a ser sete vezes maior do que em indivíduos magros. Além disso, o aumento no número de células do tecido adiposo, especificamente na obesidade extrema, contribui diretamente para o aumento da leptina circulante. Por outro lado, a concentração de leptina não é dependente somente do tamanho do tecido adiposo, uma vez que a diminuição de 10 % do peso corporal provoca diminuição de cerca de 53% de leptina plasmática, sugerindo, que além da adiposidade tecidual, outros fatores estão

envolvidos na regulação de sua produção (CISTERNAS, 2002; ROMERO; ZANESCO, 2006)

Vários outros fatores, metabólicos e endócrinos, contribuem para regular a transcrição dos genes da leptina nos adipócitos. Um exemplo disso é a ocorrência da diminuição de leptina em resposta a baixos níveis de insulina, existindo assim, uma relação proporcional entre as concentrações desses hormônios (CONSIDINE et al. 1996).

Em pesquisa feita por Widjaja et al. (1997), foram estudados 1187 sujeitos do sexo feminino e masculino, diabéticos tipo II e de diferentes etnias, com o objetivo de caracterizar e correlacionar os níveis de leptina e insulina circulantes. Foi comprovado por esse estudo que os níveis plasmáticos de leptina foram correlacionados com o IMC, independente do sexo e grupo étnico e o aumento dos níveis de leptina foram associados ao aumento dos níveis de insulina circulantes.

De acordo com Brandão et al. (2003), a porcentagem de gordura e o IMC são os melhores parâmetros para serem usados para estimar os níveis de leptina. Essas evidências se identificam com os resultados obtidos nesse estudo que apresenta maiores concentrações de leptina plasmática em indivíduos com maior IMC, ressaltando a importância do IMC como importante parâmetro para se correlacionar a concentrações desse hormônio.

A adiponectina, outra variável investigada nessa pesquisa, é expressa pelos adipócitos e, de acordo com vários cientistas, seus níveis circulantes diminuem com o aumento da obesidade (OUCHI et al. 1999; RAJALA; SCHERER, 2003; COSTA; DUARTE, 2006; GREENBERG; OBIN, 2006; FONSECA-ALANIZ et al., 2006, REYES, 2007, TRAYHURN, 2007).

São vários os estudos que buscam relacionar os níveis de adiponectina ao grau de obesidade. Yang et al. (2002) investigaram os níveis plasmáticos de adiponectina em 180 sujeitos ($IMC > 23 \text{ Kg/m}^2$) e 47 sujeitos com obesidade mórbida ($IMC > 40 \text{ Kg/m}^2$) encontrando correlação negativa entre adiponectina e IMC. Kern et al. (2002) também investigou os níveis plasmáticos de adiponectina em grupos com diferentes IMC e constatou correlação negativa entre IMC e adiponectina, ou seja, quanto maior o IMC menor a concentração

de adiponectina circulante. Em outra pesquisa, Weyer et al. (2001) também observou correlação negativa entre essa adipocina e o grau de obesidade, ao avaliar 144 indivíduos.

Os resultados encontrados no estudo em questão, referentes aos valores obtidos dos níveis de adiponectina, não se identificam com as evidências científicas acima citadas, uma vez que não foi encontrada nenhuma correlação entre adiponectina e IMC, não confirmando a hipótese desse estudo que indivíduos com maior IMC apresentam menor concentração de adiponectina que indivíduos com menor IMC. Para melhor esclarecimento desta constatação é necessário a existência de mais pesquisas que busquem correlacionar a influência das diferentes classificações de composição corporal, através do IMC, com as concentrações de adiponectina circulantes em mulheres sedentárias.

Outra adipocina estudada no presente estudo, a resistina, é expressa tanto pelos adipócitos do tecido adiposo branco quanto por monócitos. Seus níveis circulantes, segundo Hermsdorff; Monteiro (2004), aumentam na obesidade, e estão ligadas à resistência à insulina associada a obesidade.

Muitos estudos têm procurado relacionar a obesidade com os níveis circulantes de resistina, porém os resultados ainda são controversos. Azuma et al. (2003) correlacionaram, em estudo longitudinal, os níveis de resistina em indivíduos obesos, investigando 64 obesos (IMC 32,9) e um grupo controle composto por 15 indivíduos (IMC 21,1), encontrando correlação positiva entre os níveis de resistina sérica e IMC, gordura visceral e gordura corporal. Degawa-Yamauchi et al. (2003) encontraram correlação entre resistina e obesidade, obtendo maiores concentrações dessa adipocina em indivíduos obesos (IMC 49,8) comparados com grupo controle (IMC 21,7). Em outra pesquisa, Vendrell et al. (2004) encontraram concentrações de resistina aumentadas em obesos mórbidos comparados a obesos não mórbidos, em pesquisa realizada com 174 sujeitos.

No entanto, algumas pesquisas evidenciaram resultados contraditórios aos acima descritos. Heilbron et al. (2004) investigaram 38 sujeitos não obesos (IMC 25,4), 12 obesos (IMC 33) e 22 obesos diabéticos tipo 2 (IMC 34), não

encontrando diferença na concentração de resistina entre os 3 grupos estudados, deste modo, os pesquisadores não observaram relação entre percentual de gordura, IMC e tamanho da célula adiposa. Silha et al. (2003) examinaram os níveis plasmáticos de resistina em sujeitos com IMC de aproximadamente 23 (Kg/m²) e em obesos com IMC de aproximadamente 33 (Kg/m²), não encontrando correlação significativa entre resistina plasmática e Índice de Massa Corporal. Em um estudo publicado em 2005, Iqbal et al. investigaram a influência da perda de peso na concentração de resistina, através de dieta, em 71 obesos, e observaram que embora os resultados tenham demonstrado perda de peso significativa, os níveis de resistina nos indivíduos não foram alterados. Na pesquisa de Janke et al. (2002) não foi encontrada correlação entre a expressão de resistina no tecido adiposo e a sensibilidade a insulina, após análise de adipócitos e pré-adipócitos em mulheres.

A resistina é um importante elo entre a obesidade abdominal e diabetes tipo 2. Essa relação acontece pelo aumento da expressão dessa adipocina, que é 2 a 3 vezes maior no tecido visceral, seguido dos subcutâneo abdominal e subcutâneo glúteo-femoral. Ainda assim, a resistina é um potente regulador da adipogênese e sua expressão é 3 vezes maior nos pré-adipócitos comparada aos adipócitos (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004; FONSECA-ALANIZ et al. 2006).

Analisando os resultados obtidos nessa pesquisa, foi verificada uma correlação positiva entre a concentração plasmática de resistina e o Índice de Massa corporal, pois observou-se maiores concentrações dessa adipocina nos grupos com maior IMC, confirmando também a hipótese que o IMC influencia proporcionalmente nos níveis plasmáticos de resistina. Podemos relacionar esses resultados com o fato da secreção de resistina estar diretamente relacionada com a resistência à insulina associada à obesidade (HERMSDORFF & MONTEIRO, 2004). Outros estudos precisam ser realizados a fim de esclarecer a correlação do tecido adiposo com a expressão de resistina circulante já que os resultados apresentados pelas pesquisas científicas são contraditórios e precisam ser melhor esclarecidos.

Várias pesquisas científicas têm associado as adipocinas como fatores ativamente envolvidos na resposta imunológica. A leptina possui efeitos inflamatórios prevenindo algumas doenças infecciosas, pois está diretamente associada ao aumento de fatores moduladores e reguladores do sistema imune, levando assim a melhora da competência imunológica (FANTUZZI, 2005; COSTA; DUARTE, 2006; FONSECA-ALANIZ et al. 2006).

A leptina pode atuar também com um marcador inflamatório modulando várias vias imunológicas, liberando várias substâncias que conferem proteção ao organismo como citocinas, óxido nítrico, hormônio de crescimento, IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12 e células *natural killer* entre outros (FANTUZZI et al., 2005).

Essas evidências seriam confirmadas se as células dos indivíduos que apresentam hiperleptinemia não apresentassem defeito no receptor desse hormônio. Neste caso, as células desses indivíduos responderiam de maneira normal melhorando as respostas imunes dos mesmos. Mas, frente a forma mais comum na obesidade, onde a hiperleptinemia é causada por sua deficiência genética, associada a uma resistência à leptina, o aumento de leptina circulante gera vários prejuízos na resposta imunológica, aumentando a incidência de infecções. Dessa forma, podemos dizer que em estado normal, a leptina atuaria melhorando a competência imunológica estimulando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, mas por outro lado, em indivíduos que apresentam resistência a essa adipocina, esse papel seria inverso, as respostas imunológicas seriam comprometidas aumentando a incidência de infecções nesses indivíduos.

Shamsuzzaman et al. (2004) investigaram 100 voluntários, homens e mulheres, e verificaram forte relação positiva entre leptina e Proteína-C-Reativa (PCR), concluindo que leptina e PCR desempenham papel de ligação entre mecanismos metabólicos, inflamatórios e doenças cardiovasculares. Bulló et al. (2003) realizaram estudo com 100 sujeitos de ambos os sexos, e a análise de seus resultados sugerem que leptina e TNF- α , aumentados na obesidade, podem induzir a produção de IL-6, PCR e outros fatores inflamatórios de fase aguda. Segundo os autores, esse estado inflamatório, considerado de baixo grau, pode contribuir para o aumento do risco de diabetes e doenças

cardiovasculares, e embora a magnitude dessa inflamação seja baixa, a cronicidade desse baixo grau pode ser decisivo para a progressão da obesidade e de suas comorbidades. Em outra pesquisa, Reilly et al. (2004) encontraram associação entre níveis de leptina e calcificação arterial coronariana, sugerindo que a leptina pode fornecer uma maior percepção de risco a pró-aterosclerose associado com a adiposidade.

Os resultados desse estudo demonstraram maiores concentrações de leptina em indivíduos com maior IMC. Essa análise sugere, através de hipótese, que o aumento dessa adipocina em indivíduos com maior IMC causaria um comprometimento na resposta imunológica, fazendo com que esses sejam mais suscetíveis a doenças infecciosas e inflamações do que sujeitos com menor IMC.

A adiponectina, ao contrário das outras adipocinas estudadas, desempenha funções imunológicas antiinflamatórias, agindo como proteção para fatores cardiovasculares e aumentando a sensibilidade à insulina (HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; FANTUZZI, 2005). Além disso, possui relação inversa com alguns marcadores inflamatórios como IL-6, TNF- α e PCR (ALVEZ, 2006).

Considerando que não houve correlação entre os níveis de adiponectina e o IMC nos resultados obtidos nesse estudo, não podemos confirmar a hipótese da relação inversa entre IMC e adiponectina. Assim, não podemos sugerir a hipótese que indivíduos com maior IMC sejam mais susceptíveis a aterosclerose e resistência à insulina, conforme várias constatações científicas. Para essa hipótese seja melhor entendida e esclarecida é necessário a investigação da associação de alguns fatores inflamatórios com os níveis circulantes de adiponectina nas diferentes classificações da obesidade.

O envolvimento da resistina no processo inflamatório, associado à obesidade, constitui hipótese capaz de justificar a presença dessa proteína, integrante de uma família de proteína encontradas em regiões inflamatórias, no tecido adiposo de indivíduos obesos. A correlação entre a concentração plasmática de resistina e aumento do IMC encontrada nesse estudo, reforça a hipótese encontrada em várias pesquisas, que o aumento nos níveis

circulantes dessa adipocina pode estar diretamente relacionado ao aumento de fatores e doenças inflamatórias.

Estudos recentes tem investigado a associação da resistina fatores inflamatórios e a maioria deles tem encontrado correlação positiva entre essas variáveis. Reilly et al. (2004) encontram correlação entre os níveis de resistina e marcadores de inflamação, como TNF- α , IL-6, lipoproteína associada a fosfolipase A2, investigando 879 indivíduos. Nesse estudo, os pesquisadores também observaram relação positiva entre a concentração de resistina e o índice de calcificação de artéria coronariana, concluindo que a resistina pode representar um novo elo entre sinais metabólicos, inflamação e aterosclerose. Kaser et a. (2003) demonstraram em sua pesquisa que a expressão de RNAm de resistina encontram-se fortemente aumentados da mesma maneira que fatores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-1 e IL-6, sugerindo que os níveis desse hormônio, aumentado em humanos, pode ser uma ligação entre o processo inflamatório e resistência à insulina. Em pesquisa realizada por Ohmori et al. (2005) foi encontrada associação dos níveis séricos de resistina com a presença e severidade de doença arterial coronariana, e também com resistência à insulina, confirmando, também, a hipótese da resistina desempenhar um papel de ligação entre a resistência insulínica, inflamação e doença arterial coronariana. Weikert et al. (2008), procuraram investigar a influência dos níveis plasmáticos de resistina e futuro risco de infarto no miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico, e seus resultados associaram elevados níveis de resistina plasmática com um risco aumentado de infarto do miocárdio, mas não encontraram relação com risco de isquemia cerebral.

Analisando os resultados alcançados nessa pesquisa surge a seguinte dúvida: Qual seria a resposta imunológica em indivíduos com alto IMC durante a realização de exercício físico? Sugerindo que indivíduos com maior IMC sejam mais susceptíveis a infecções e inflamações, conforme hipótese construída nesse estudo, a prática de atividade física não irá comprometer ainda mais a competência imunológica? Desta forma, é importante a realização de trabalhos que esclareçam essas dúvidas para que os profissionais da área

de saúde tenham conhecimento necessários e concretos que irão auxiliar no tratamento e prescrição correta de exercício físico para indivíduos obesos, sem prejudicar a saúde dos mesmos.

8. CONCLUSÃO

Observando os resultados obtidos nesse estudo, podemos destacar que:

- O IMC influencia na concentração plasmática de leptina e resistina em mulheres sedentárias:
 - quanto maior o IMC maior a concentração dessas adipocinas;
- IMC pode influenciar na resposta imunológica:
 - o aumento na concentração de leptina e resistina nos grupos com maior IMC pode gerar prejuízos na resposta imunológica desses indivíduos, fazendo com que estes sejam mais suscetíveis à doenças infecciosas e inflamatórias que indivíduos com menor IMC.
- Em nosso estudo, não observamos uma correlação entre IMC e concentração plasmática de adiponectina em mulheres adultas sedentárias, entretanto observou-se uma tendência de redução nas mulheres com $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$.

De maneira geral, podemos concluir que há uma correlação positiva entre IMC e concentração plasmática de leptina e resistina em mulheres adultas sedentárias, e esta correlação pode conseqüentemente induzir um aumento da resposta inflamatória, resistência insulínica, aterogênese e alterações na resposta imunológica.

9. REFERÊNCIAS

AGGEL-LEIJSSSEN, D.P.C.V.; BAAK, M.A.; TENENBAUM, R.; CAMPFIELD, L.A.; SARIS, W.H.M. Regulation of average 24 h human plasma leptin level; the influence of exercise and physiological changes in energy balance. **International Journal of Obesity**, v. 23, p. 151-158, 1999.

AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Leptin. **Annual Review of Physiology**, v. 62, p. 413-437, 2000.

ALVAREZ-CORDEIRO, R. Final Reflections: Wellness after Obesity Surgery. **World Journal of Surgery**, v. 22, n. 9, p. 1018-1021, 1998.

ALVEZ, M.N.R. Os efeitos da obesidade na resposta imune. **Revista Brasileira Nutrição Clínica**, v. 21, n. 4, p. 316-19, 2006.

APPOLINÁRIO, J. C.; CLAUDINO, A. M. Transtornos Alimentares. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.22, p.28-31, 2000.

ARITA, Y.; KIHARA, S.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M.; MAEDA, K.; MIYAGAWA, J.; HOTTA, K.; SHIMOMURA, I.; NAKAMURA, T.; MIYAOKA, K.; KURIYAMA, H.; NISHIDA, M.; YAMASHITA, S.; OKUBO, K.; MATSUBARA, K.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 257, p. 79-83, 1999.

AZUMA, K.; KATSHKAWA, F.; OGUCHI, S.; MITSURU, M.; YAMAZAKI, H.; SHIMADA, A.; SARUTA, T. Correlation between Serum Resistin Level and Adiposity in Obese Individuals. **Obesity Research**, v. 11 n. 8, 2003.

BALTACI, A.K.; OZYUREK, K.; MOGULKOC, R.; KURTOGLU, E.; OSKAN, Y.; CELIK, I. Effects of zinc deficiency and supplementation on the glycogen contents of liver and plasma lactate and leptin levels of rats performing acute exercise. **Biological Trace Elements Research**, v. 96, p. 227-236, 2003.

BARROS FILHO. Um quebra-cabeça chamado obesidade. **Jornal de Pediatria**, v. 1, n. 80, p. 1-3, 2004.

BAYS, H. E. Current and Investigational Antiobesity Agents and Obesity Therapeutic Treatment Targets. **Obesity Research**, v. 12, , p. 1197-1211, 2004.

BENATTI, F.B.; LANCHETA JR., A.H. Leptina e exercício físico aeróbio: implicações da adiposidade corporal e insulina. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 13, n. 4, 2007.

BERGGREN, J.R.; HULVER, M.W.; HOUMARD, J.A. Fat as an endocrine organ: influence of exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 99, p. 757-764, 2005.

BERG, A. H.; SCHERER, E. P. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 96, p. 939-949, maio, 2005.

BERNARDI, F.; CICHELERO, C.; VITOLO, M. R. Comportamento da restrição alimentar e obesidade. **Revista Nutrição**, v. 18, n. 1, p. 85-93, 2005.

BJORBAEK, C.; KAHN, B.B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. **Recent. Progress in Hormone Research**, v. 59, p. 305-331, 2004.

BLUMENKRANTZ, M. Obesity: the world's metabolic disorder (online). Beverly Hills, 1997. Disponível em: <http://www.quantumhcp.com,obesity.htm> >. BOKAREWA, M.; NAGAEV, I.; DAHLBERG, L.; SMITH, U.; TARKOWSKI, A. Resistin, an Adipokine with Potent Proinflammatory Properties. **The Journal of Immunology**, v. 174, p. 5789-5795, 2005.

BARANOWSKA, B.; WASILEWSKA-DZIUBINSKA, E.; RADZIKOWSKA, M. PLONOWSKI, A.; ROGUSKI, K. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. **Metabolism**, v.46, n.12, p.1384-1389, 1997.

BOUCHARD, C.; BLAIR, S. N. Introductory coments for the consensus on physical activity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 31, s.11, p. 498-501, 1999.

BRANDÃO, C.M.A.; LOMBARDI, M.T.; NISHIDA, S.K.; HAUACHE, O.M.; VIEIRA, J.G.H. Serum leptin concentration during puberty in healthy non-obese adolescents. **Brazilian Journal of Medical and Biology Research**, v. 36, n.10, p. 1293-1296, 2003.

BULLÓ, M.; LORDA, P.G.; MEGIAS, I.; SALAS-SALVADO, J. Systemic Inflammation, Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor, and Leptin Expression. **Obesity Research**, v. 11, n. 4 , p. 525-531, 2003.

CABRERA, M.A. S.; JACOB FILHO,W. Obesidade em Idosos: Prevalência, Distribuição e Associação Com Hábitos e Co-Morbididades. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 45, n. 5, p. 494-501, 2001.

CARVALHEIRA, J. B. C.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. A.; Bases moleculares e fisiológicas da resistência à insulina. **Hipertensão**, v. 5, n. 1, p. 33-38, 2002.

CARVALHO, M. H.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

CARO J.F.; KOLACZNSKI, J.W.; NYCE, M.R.; OHANNESIAN, J.P.; OPENTANOVA, I.; GOLDMAN, W.H. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. **Lancet.**, v. 348, p.159-61, 1996.

CASTANHEIRA, M.; OLINTO, M. T. A.; GIGANTE, D. P. Associação de variáveis sócio-demográficas e comportamentais com a gordura abdominal em adultos: estudo de base populacional no Sul do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 19, s. 1, p. S55-S65, 2003

CERCATO, C.; SILVA, S.; SATO, A.; MANCINI, M.; HALPERN, A. Risco Cardiovascular em Uma População de Obesos. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 44, n. 01, p. 45-48, 2000.

CISTERNAS, J.R. Fisiologia do tecido adiposo e leptina. **Tratado de Fisiologia aplicado à Nutrição**. São Paulo: Robe Editorial, 2002.

COATES, P. S.; FERNSTROM, J. D.; FERNSTROM, M. H.; SCHAUER, P. R.; GREENSPAN, S. L. Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity Leads to an Increase in Bone Turnover and a Decrease in Bone Mass. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 03, p. 1061–1065, 2004.

COCK, T.A.; AUWERX, J. Leptin: cutting the fat of the bone. **Lancet**, v. 362, p. 1572-1574, 2003.

CONSIDINE, R.V.; HEIMAN, M. L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, J. W.; NICE, M. R.; OHANNESIAN, J. P.; MARCO, C. C.; McKEE, L. J.; BAUER, T. L.; CARO, J. F. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. **New England Journal of Medicine**, v.334, p. 292-295, 1996.

COSTA, J. V.; DUARTE, J. S. Tecido adiposo e adipocinas. **Acta Medica Portuguesa**, v. 19, p. 251-256, 2006

CURAT, C.A.; MIRANVILLE, A.; SENGENE, C.; DIEHL, M.; TONUS, C.; BUSSE, R.; BOULOUMIE, A. From Blood Monocytes to Adipose Tissue—Resident Macrophages - Induction of Diapedesis by Human Mature Adipocytes. **Diabetes**, v.. 53, p. 1285-1292, 2004.

COUTINHO, W. Obesidade: Conceitos e classificação. In: APPOLINARIO JC, NUNES MAA, ABUCHAIM ALG, COUTINHO W, editores. **Transtornos alimentares e obesidade**, v.1. Porto Alegre: Artes Médicas; p.197-203,1998.

DÂMASO, A. **Obesidade**. Editora Guanabara Koogan S.A. Rio de Janeiro, 590 p., 2003.

DATE, Y.; KOJIMA M.; HOSODA, H.; SAWAGUCHI, A.; MONDAL, M. S.; SUGANUMA, T.; MATSUKURA, S.; KANGAWA, K.; NAKAZATO, M. Ghrelin, a

novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. **Endocrinology**, v. 141, p. 4255–4261, 2000.

DEGAWA-YAMAUCHI, M. BOVENKERK, J. E.; JULIAR, B. E.; WATSON, W.; KERR, K.; JONES, R.; ZHU, Q.; CONSIDINE, R. V. Serum Resistin (FIZZ3) Protein Is Increased in Obese Humans, **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 11, p. 5452–5455, 2003.

DONATO JR., J.; PEDROSA, R.G.; TIRAPGUI, J. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, n. 3, p. 273-287, 2004.

EL-HASCHIMI, K.; PIERROZ, D. D.; HILEMAN, S. M.; BJORBAEK, C.; FLIER, J. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet induced-obesity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 105, p. 1827-1832, 2000.

FAIN, J.N.; BAHOUTH.; MADAN, A.K. TNF α release by the nonfat cells of human adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v. 28, p. 616-622, 2004.

FANDIÑO, J.; BENCHIMOL, A. K.; COUTINHO, W. F.; APPOLINÁRIO, J. C. Cirurgia Bariátrica: aspectos clínico-cirúrgicos e psiquiátricos. **Revista de Psiquiatria**, v. 26, n. 01, p. 47-51, 2004.

FANTUZZI, G.; FAGGIONI, R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and Hematopoiesis. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 68, 2000.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, p. 911-919, 2005.

FANTUZZI, G. Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 121, n. 02, p. 326-330, 2008.

FERNANDEZ, A. C.; MELLO, M. T.; TUFIK, S.; CASTRO, P. M.; FISBERG, M. Influência do treinamento aeróbio e anaeróbio na massa de gordura corporal de adolescentes obesos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 3, 2004.

FLEITLICH, B. W. et al. Anorexia nervosa na adolescência. **Jornal de Pediatria**, v.76, p.323-329, 2000.

FONSECA, V. M.; SICHIERI, R.; VEIGA, G. V. Fatores associados à obesidade em adolescentes. **Revista de Saúde Pública**, v. 32, n. 06. p. 541-549, 1998.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. **Jornal de Pediatria**, v. 83, p.192-203, 2007.

FONSECA-ALANIZ, M. H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M. I. C.; LIMA, F. B. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 50, n. 2, 2006.

FORMIGUERA, X. CANTÓN, S. Obesity: epidemiology and clinical aspects. **Research Clinical Gastroenterology**, v. 18 , n. 6 , p. 1125 – 1146, 2004.

FOSTER-SCHUBERT, K.E.; McTIEMAN, A.; FRAYO, R. S.; SCHWARTS, R. S.; RAJAN, K. B.; YASUI, Y.; TWOROGGER, S. S.; CUMMINGS, D. E. Human plasma ghrelin levels increase during one-year exercise program. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, p. 820-825, 2005.

FRACETO, L. F.; . Leptina: O Hormônio da Obesidade. **Revista Eletônica. do Departamento de Química da UFSC**, Florianópolis, ano 04, p.01-04, 2002. Disponível : <http://www.quimica.matrix.com.br/artigos/colaboracoes/leptina.html>.

FRANCISCHI, R. P. P.; PEREIRA, L. O.; FREITAS, C. S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R. C.; VIEIRA. P.; LANCHÁ JÚNIOR. A. H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. **Revista Nutrição**, v. 13, n. 01, p. 17-28, 2000.

FRASER, D.A.; THOEN, J.; BONDHUS, J.; HAUGEN, M.; RESELAND, J.E. DJOSELAND, O.; FORRE, O.; KJELDSEN-KRAGH, J. Reduction in serum leptin and IGF-1 but preserved T-lymphocyte numbers and activation after a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. **Clinical and Experimental Rheumatology**, v.18, p. 209-214, 2000.

FRIED, S.K.; RICCI, M. R.; RUSSEL, C. D.; LAFERRE, B. Regulation of Leptin Production in Humans. **Jounal Nutricion**, v. 130, p. 3127S-3131S, 2000.

FRIEDMAN, J.M.; HALLAS, J.L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v.395, p. 763-770, 1998.

FUNAHASHI, H. YADA, T.; SUZUKI, R.; SHIODA, S.; Distribution, function, and properties of leptin receptors in the brain. **International Review of Cytology**, v. 224, p. 1-27, 2003.

GALE, S.M.; CASTRACANE D.; MANTZOROS, C.S. Ghrelin e Controle da Energia de Homeostase. **NewsLab** - edição 64, 2004. Disponível em: http://www.newslab.com.br/newslab/ed_anteriores/64/ghrelin.pdf

GOLDSTEIN, B.J.; SCALIA, R. Adiponectin: a novel adipokine linking adipocytes and vascular function. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2563-8, 2004.

GRAVILA, A.; CHAN, J. L.; YIANNAKOURIS, N.; KONTOGIANNI, M.; MILLER, L. C.; ORLOVA, C.; MANTZOROS, C. S. Serum Adiponectin Levels Are Inversely Associated with Overall and Central Fat Distribution but Are Not Directly Regulated by Acute Fasting or Leptin Administration in Humans: Cross-Sectional and Interventional Studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n.10, p. 4823-4831, 2003.

GREENBERG, A. S.; OBIN, M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and Metabolism. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. p. 461S-5S. 2006.

GRUNDY, M. S. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v, 67, p. 563S-572S, 1998.

GUIMARÃES, I. C.; GUIMARÃES, A. C. Síndrome Metabólica na infância e adolescência: um fator de risco cardiovascular. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 30, n. 2, p. 349-362, 2006

GUIMARÃES, D. E. D.; SARDINHA, F. L. C.; MIZURINI, D. M.; TAVARES DO CARMO, M. G. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Revista Nutrição**, v. 20, n. 05, p. 549-559, 2007.

HEILBRONN, L. K.; ROOD, J.; JANDEROVA, L.; ALBU, J. B.; KELLEY, D. E.; RAVUSSIN, E.; SMITH, S. R. Relationship between Serum Resistin Concentrations and Insulin Resistance in Nonobese, Obese, and Obese Diabetic Subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 4, p. 1844-1848, 2004.

HERMSDORFF, H.H.M.; JOSEFINA MONTEIRO, J.B.R. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 48, n. 6 , p. 803-811, 2004.

HEERMSDORFF, H.H.M; VIEIRA, M.A.Q.M.; MONTEIRO, J.B.R.; Leptina e sua influência na patofisiologia de distúrbios alimentares. **Revista Nutrição**, v. 19, n. 3, p, 369-379, 2006.

HOSSAIN, P., KAWAR, B., EL NAHAS, M. Obesity and Diabetes in the Developing World — A Growing Challenge. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 09, 2007.

HUBE, F.; LIETZ, U.; IGEL, M.; JENSEN, P.B.; TORNQVIST, H.; JOOST, H.G.; HAUNER, H. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous adipose tissue from obese humans. **Hormone and Metabolic Research**, v. 28, n.12, p. 690-693, 1996.

IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares. Análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do Estado Nutricional do Brasil. Rio de Janeiro, 2004. 76 p.

IQBAL, N.; SESHADRI, P.; STERN, L.; LOH, J.; KUNDU, S.; JAFAR, T.; SAMAHA, F. F. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 9, p. 161-165, 2005.

JANKE, J.; ENGELI, S.; GORZELNIAK, K.; LUFT, C. F.; SHARMA, A. M. Resistin gene expression in humans adipocytes is not related to insulin resistance. **Obesity Research**, v.10, n.1, p.1-5, 2002.

JUGE-AUBRY, C. E.; MEIER, C. A. Immunomodulatory actions of leptin, **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 194, n. 1-2, p. 1-7, 2002.

KASER, S.; KASER, A.; SANDHOFER, A.; EBENBICHLER, C.F.; TILG, H.; PATSCH, J. R. Resistin messenger-RNA expression is increased by pro - inflammatory cytokines in vitro. **Biochemical and Biophysical Research Communications** v. 309, p. 286-290, 2003.

KERN, P.A.; DI GREGORIO, G. B.; LU, T.; RASSOULI, N.; RANGANATHAN, G.; Adiponectin Expression From Human Adipose Tissue – Relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor – Expression **Diabetes**, v.52, p.1779-1785, 2003.

KLEINUBING, M.C. Ações dos níveis plasmáticos de leptina e sua influência no controle do peso corporal. **Revista Digital EFdeportes** - Buenos Aires - Ano 9 – n.64, 2003. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd64/leptina.htm>

KOJIMA, M.; ROSADA, H.; DATE, Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. **Nature**, v. 402, p. 656-660, 1999.

KOLANOWSKI, J. Surgical treatment for morbid obesity. **British Medical Bulletin**, v. 53, n. 2, p. 433-444, 1997.

KUNNARI, A.; UKKOLA, O.; PAIVANSALO, M.; KESANIEMI, A. High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive c-reactive protein and leukocytes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 7, p. 2755-2760, 2006.

LA CAVA A, MATARESE, G. The weight of leptin in immunity. **Nature**, v.4 . p. 371-379, 2004.

LAZARCZYK, M.A.; LAZARCZYK, M.; GRZELA, T.; Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 12, p. 279-287, 2003.

LOPES, H. F. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 4, p. 239-244, 2007.

LOTUFO, P. A. Increasing obesity in Brazil: predicting a new peak of cardiovascular mortality. **Revista Paulista de Medicina**, v. 118, n. 6, p. 161-162, 2000.

MAFFEI, M.; HALLAS, J.; RAVUSSIN, E.; PRATLEY, R. E.; LEE, G. H.; ZHANG, Y.; FEI, H.; KIM, S.; LALLONE, R.; RANGANATHAN, S.; KERN, P. A.; FRIEDMAN, J. M. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. **Nature Medicine**; v. 1, n.11, p.1155-61, 1995.

MAFRA, D; FARAGE, N. E. O Papel do Tecido Adiposo na Doença Renal Crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 28, n. 2, p. 108-113, 2006.

MANCINI, M.C. Obstáculos diagnósticos e desafios terapêuticos no paciente obeso. **Arquivos Brasileiros & Metabologia**, v. 45, n. 6, p. 584-608, 2001.

Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais – Texto Revisado (DSM-IV-TR). **Vetor**, São Paulo, 2005.

MARGETIC, S.; GAZZOLA, C.; PEGG, G.G.; HILL, R.A. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 697-738, 2002.

MARTI A.; MARCOS A.; MARTINEZ JA: Obesity and immune function relationships. **Obesity Reviews**, v. p, 131-140, 2001.

MATSUBARA, M.; MARUOKA, S.; KATAYOSE, S. Decreases plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, p .2764-2769, 2002.

MATSUZAWA Y.; FUNAHASHI, T.; KIHARA, S.; SHIMOMURA, I. Adiponectin and metabolic syndrome. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24; p. 29-33, 2004.

McGILLIS, J.P. White Adipose Tissue, Inert No More! **Endocrinology**, v.146, n.5, p.2154-2159, 2005.

MEIER, U.; GRESSNER, A.M.; Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. **Clinical Chemistry**, v. 50, n. 9, p. 1511-1525, 2004.

MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; DE SOUZA, A.L.; POPKIN, B.M. The nutrition transition in Brazil. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 49, n. 2, p. 105-113, 1995.

MOTA, G.R.; ZANESCO, A. Leptina, Ghrelina e Exercício Físico. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 51, n. 1, p. 25-32, 2007.

MUCIOLLI, G.; PAPOTTI, M.; DEGHENGI, R.; HEIMAN, M.; GHIGO, E. Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implications in metabolism and obesity. **European Journal of Pharmacology**, v. 440, p. 235-254, 2002.

NAVA, A. S.; SARMENTO, C. M. Anorexia mental: a propósito de um caso clínico. **Acta Médica Portuguesa**, v.12, p.943-946, 1997.

NEGRÃO, A.B.; LICÍNIO, J. Leptina: diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 44, n. 3, p. 205-214, 2000.

NIERI, A. B.; BIGAL, M. E. Obesidade e cronificação da migrânea: Evidências e associações. **Migrêneas cefaléias**, v. 10, n. 1, p. 8-18, 2007.

NISHIZAWA, H.; SHIMOMURA, I.; KISHIDA, K.; MAEDA, N.; KURIYAMA, H.; NAGARETANI, H.; MATSUDA, M.; KONDO, H.; FURUYAMA, N.; KIHARA, S.; NAKAMURA, T.; TOCHINO, Y.; FUNAHASHI, T. MATSUZAWA, Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitivity adipocyte derived protein. **Diabetes**, v. 51, p. 2734-2741, 2002.

NONINO-BORGES. C. B.; BORGES, R. M.; SANTOS, J. E. Tratamento Clínico da Obesidade. **Medicina**. v. 39, n. 02, p. 246-252, 2006.

NUNES, M. A. et al. Distúrbios da conduta alimentar: considerações sobre o Teste de Atitudes Alimentares (EAT). **Revista ABP-APAL**, v.16. n.1, p.7-10, 1994.

OHMORI, R.; MOMIYAMA, Y.; KATO, R.; TANIGUCHI, H.; OGURA, M.; AYAORI, M.; NAKAMURA, H.; OHSUZU, F. Associations Between Serum Resistin Levels and Insulin Resistance. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 46, p. 379-380, 2005.

OLIVEIRA, S. M.; REZENDE, E. M.; SAMPAIO, I. B. M. S.; KAC, G.; VELÁSQUEZ-MELENDÉZ, G. Padrões de adiposidade em mulheres atendidas em um Centro Municipal de Saúde de Belo Horizonte, 2000. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 9, n. 4, p. 506-513, 2006.

OKSANEN, L.; OHMAN, M.; HEIMAN, M.; KAINULAINEN, K.; KAPRIO, J.; MUSTAJOKI, P.; KOIVISTO, V.; KOSKENVUO, M.; JANNE, O.A.; PELTONEN, L.; KONTULA, K. Markers for the gene ob and serum leptin levels in human morbid obesity. **Human Genetics**, v. 99, n. 5, 1997.

OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; OKAMOTO, Y.; HOTTA, K.; NISHIDA, M.; TAKAHASHI, M.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Novel modulator for endothelial

adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v.100, n.25, p. 2473-2476, 1999.

PANG, S.; LE, Y. Role of Resistin in Inflammation and Inflammation-Related Diseases. **Cellular & Molecular Immunology** v. 3, n. 01, p. 29-34, 2006.

POND, C. M. Paracrine interactions of mammalian adipose tissue. **Journal of Experimental Zoology**, v 295, n. 1, p. 99-110, 2003.

POPKIN, B.M.; DOAK, C.M. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. **Nutrition Reviews**, v. 56, n. 4, p. 106-114, 1998.

PRATI, S. R.; PETROSKI, E. L. Atividade física em adolescentes obesos. **Revista da Educação Física**. v. 12, n. 1, p. 59-67, 2001.

RACETTE, S. B.; DEUSINGER, S. S.; DEUSINGER, R. H. Obesity: Overview of Prevalence, Etiology, and Treatment. **Physical Therapy** . v. 83, n.03, 2003.

REILLY, M. P.; IQBAL, N.; SCHUTTA, M.; WOLFE, M. L.; SCALLY, M.; LOCALIO, A. R.; RADER, D. J.; KIMMEL, S. E. Plasma Leptin Levels Are Associated with Coronary Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89 n. 8, p. 3872–3878, 2004.

RAJALA, M. W.; SCHERER, P. E. Minireview: The Adipocyte—At the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. **Endocrinology**, v. 144, n. 09, p. 3765–3773, 2003.

RAVELLI, M. N.; MERHI, V. A. L.; MÔNACO, D. V.; ARANHA, N. Obesidade, cirurgia bariátrica e implicações nutricionais. **RBPS**, v. 20, n. 04, p. 259-266. 2007.

RAYNER, D.V. The sympathetic nervous system in white adipose tissue regulation. **The Proceedings of the Nutrition Society**., v. 60, p. 357-364, 2001.

REPETTO, G.; RIZZOLLI, J. BONATTO, C. Prevalência, Riscos e Soluções na Obesidade e Sobrepeso: Here, There, and Everywhere. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 47, n. 6, p. 633-635, 2003.

REYES, C. A. D. Adiponectina: El tejido adiposo más allá de la reserva inerte de energía. **Revista de Endocrinología y Nutrición**, v. 15, n. 3, p. 149-155, 2007.

RIBEIRO, S. M. L.; SANTOS, Z. A.; SILVA, R. J.; LOUZADA, E.; DONATO JR.; J.; TIRAPGUI, J. Leptina: Aspectos Sobre o Balanço Energético, Exercício Físico e Amenorréia do Esforço, v. 51, n. 1, p. 1-24, 2007.

ROMERO, C.E.M.; ZANESCO, A.O. papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. **Revista Nutrição**, v. 19, n.1, p.85-91, 2006.

SANTO, M.A.; CECCONELLO, I. Obesidade mórbida: controle dos riscos. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, n..1, 2008.

SANTOS, J. A. R. Obesidade e Exercício. **Revista Brasileira de Educação Física e Esporte**, v.20, n. 05, p.161-62, São Paulo, 2006.

SANTOS, L. A. **Avaliação Nutricional de Pacientes Obesos antes e seis meses após a cirurgia bariátrica**. Belo Horizonte, 2007. 156f. Tese (Mestrado em Ciência de Alimentos - Área de Concentração Nutrição, Alimentação e Saúde. Faculdade de Farmácia, UFMG, 2007.

SCHEEN, A. J.; LUYCKX, F. H.; DESAIVE, C.; LEFEBVRE, P.J. Severe / extreme obesity: a medical disease requiring a surgical treatment?. **Acta Clinica Belgica**, v. 54, n. 3, p. 154-161, 1999.

SHAMSUZZAMAN, A. S. M.; WINNICKI, M.; WOLK, R.; SVATIKOVA, A.; PHILLIPS, B. G.; DAVISON, D. E.; BERGER, P. B.; SOMERS, V.K. I Independent Association Between Plasma Leptin and C-Reactive Protein in Healthy Humans. **Circulation**, v. 109, p. 2181-2185, 2004.

SILHA, J. V.; KRSEK, M.; SKRHA, J. V.; SUCHARDA, P.; NYOMBA, B. L. G.; MURPHY, L. J. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. **European Journal of Endocrinology**, v. 149, p. 331-335, 2003.

SOARES, L. D.; PETROSKI, E. L. Prevalência, fatores etiológicos e tratamento da obesidade infantil. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 05, n. 01, p. 63-74, 2003.

SOUZA, L. J.; GICOVATE NETO, C.; CHALITA, F.E.B.; REIS, A. F. F.; BASTOS, D. A. SOUTO FILHO, J. T.D.; SOUZA, T. F.; CÔRTEZ, V. A. Prevalência de Obesidade e Fatores de Risco Cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 47, n. 6, p. 669-676, 2003.

STEPAN, C.M; BAILEY, S. T.; BHAT, S.; BROW, E. J.; BANERJEE, R. R.; WRIGHT, C. M.; PATEL, H. R.; AHIMA, R. S.; LAZAR, M. A. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, v. 409, p. 307-312, 2001.

TILG, H.; MOSCHEN, A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature**, v. 6, p. 772-783, 2006.

TONETO, M. G.; MOTTIN, C. C; REPETTO, G.; RIZZOLLI, J.; MORETTO, M.; BERLEZE, D.; BRITO, C. L.; CASAGRANDE. D.; COLOSSI, F. Resultados

iniciais do tratamento cirúrgico da obesidade mórbida em um centro multidisciplinar. **Revista da AMRIGS**, v. 48, n. 01, p. 16-21, 2004.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. **Biochemical Society Transactions**, v. 33, n. 05, p. 1078-1081. 2005.

TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 92, p. 347-355, 2004.

TRAYHURN, P. Adipocyte biology. **Obesity reviews**, v. 8, s. 1, p. 41-44. 2007.

TROMBETTA, I. C. Exercício físico e dieta hipocalórica para o paciente obeso: vantagens e desvantagens. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 10, n. 02, 2003.

VASQUES, F.; MARTINS, F. C.; AZEVEDO, A. P. Aspectos psiquiátricos do tratamento da obesidade. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v. 31, n. 04, p. 195-198. 2004.

VENDRELL, J.; BROCH, M.; VILARRASA, N.; MOLINA, A.; GOMEZ, J. M.; GUTTIERREZ, C.; SIMON, I.; SOLER, J.; RICHART, C. Resistin, Adiponectin, Ghrelin, Leptin, and Proinflammatory Cytokines: Relationships in Obesity. **Obesity Research**, v. 12, n. 6, 2004.

VILELA, N. B.; NETO, O. B.; CURVELLO, K. L.; PANEILI, B. E.; SEAL, C.; SANTOS, D.; CRUZ, T. Quality of life of obese patients submitted to bariatric surgery. **Nutrición Hospitalaria** v. 16, n. 06, p. 367-371. 2004.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. **Endocrine Reviews**, v. 21, n. 6, p. 697-728, 2000.

WEIKERT, C.; WESTPHAL, S.; BERGER, K.; DIERKES, J.; MOHLIG, M.; SPRANGER, J.; RIMM, E. B.; WILLICH, S. N.; BOEING, H.; PISCHON, T. Plasma Resistin Levels and Risk of Myocardial Infarction and Ischemic Stroke. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, p. 2647-2653, 2008.

WEISBERG SP, McCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 112, p. 1796-1808, 2003.

WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 112, n. 12, p. 1785-1788, 2003.

WIDJAJA, A.; STRATTON, I. M.; HORN, R.; HOLMAN, R. R.; TURNER, R.; BRABANT, G. UKPDS 20: Plasma Leptin, Obesity, and Plasma Insulin in Type 2 Diabetic Subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 2, p. 654-657, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Diet, nutrition and prevention of chronic diseases**. 160 p. Geneva, 2003.

WOLF, G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. **Nutrition Reviews**; v.;62, p. 389-94, 2004.

YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; MINOKOSHI, Y.; ITO, Y.; WAKI, H.; UCHIDA, S.; YAMASHITA, S.; NODA, M.; KITA, S.; UEKI, K.; ETO, K.; AKANUMA, Y.; FROGUEL, P.; FOUFELLE, F.; FERRE, P.; CARLING, D.; KIMURAI, S.; NAGAI, R.; KAHN, B. B.; KADOWADI, T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation b activating AMP-activated protein kinase. **Nature Medicine**, v. 8, p. 1288-1295, 2002.

YANG, W.; LEE, W.; FUNAHASHI, T.; TANAKA, S.; MATSUZAWA, Y.; CHAO, C. et al. Plasma Adiponectin Levels in Overweight and Obeses Asians. **Obesity Research**, v.10, n.11, p.1104-1110, 2002.

ZHANG, Y.; CHEN, Y.; HEIMAN, M.; DIMARCHI, R. Leptin: structure, function and biology. **Vitamins and Hormones**, v. 71, p. 345-372, 2005.