

ASPECTOS INFLAMATÓRIOS DO TECIDO ADIPOSE NA OBESIDADE

Inflammatory aspects of adipose tissue in obesity

Denise Nogueira Carvalho¹; Jomara Nogueira Carvalho²; Jussara Gomes de Brito³;
Priscila da Silva Rocha⁴

1 Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Acre .

2 Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Acre .

3 Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Acre e Especialista em Gestão de Políticas Públicas pela Universidade Federal de Ouro Preto.

4 Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Acre e Especialista em Nutrição Clínica Hospitalar e Ambulatorial pela AVM Faculdade Integrada.

RESUMO - Objetivo: A obesidade é considerada, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, um importante problema de saúde pública, –e para a OMS, uma epidemia global. Este trabalho oferece informações que permitem reflexões sobre os aspectos inflamatórios do tecido adiposo na obesidade. Métodos: revisão de literatura utilizando mecanismos online de busca por documentos indexados, envolvendo artigos, teses, dissertações e livros. Resultados: Estudos pontuam tecido adiposo com ênfase e seus efeitos e consequências para a obesidade. Embora discussões sejam contraditórias das outras, mostra-se um interesse em função da melhora e busca como um tratamento para a qualidade de vida da população. Conclusão: A obesidade é uma doença que estabelece fator de risco e requer abordagens terapêuticas no tratamento para que possa ser controlada. Algumas adipocitocinas, como a leptina e a adiponectina, exercem efeitos benéficos sobre o balanço energético.

PALAVRAS CHAVE: Obesidade, Tecido Adiposo, Adipocinas, Leptinas, Adiponectinas, Inflamação.

ABSTRACT - Objective: obesity is considered, in both developed and developing countries, an important public health problem, and to the WHO, a global epidemic. This work provides information which enables reflections on the inflammatory aspects of adipose tissue in obesity. Methods: review of the literature using mechanisms online search for documents indexed, involving articles, theses, dissertations and books. Results: Studies scoring with emphasis on its effects and consequences for the obesity. Although contradictory be the other, there is shown the interest in function of the improvement and search as treatment for population quality of life. Conclusion: obesity is a disease that establishes risk factor requires therapeutic approaches in the treatment of which can be controlled. Some adipokines, such as leptin and adiponectin, exert beneficial effects on the energy balance.

KEY WORDS: Obesity, Adipose Tissue, Adipokines, leptin, adiponectin, inflammation.

Autor para correspondência:

Priscila da Silva Rocha. E-mail: priscilas.r@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A obesidade, considerada em séculos passados como símbolo de fartura, saúde e beleza, é atualmente considerada uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal decorrente da hiperplasia e/ou hipertrofia dos adipócitos¹. A obesidade tem alcançado proporções epidêmicas no mundo. Comumente associada com países de alta renda, a obesidade é agora também predominante em países de média e baixa renda. Pelo menos 2,6 milhões de pessoas morrem a cada ano como resultado de doenças associadas ao excesso de peso. Estimativas mostram que, em 2025, o Brasil será o quinto país no mundo a ter problemas de obesidade em sua população. Assim, a obesidade é considerada, em países desenvolvidos e em desenvolvimento, um importante problema de saúde pública, e para a OMS, uma epidemia global².

Reconhecida como um estado de baixo grau inflamatório, causada por um distúrbio do equilíbrio energético, a obesidade aumenta a prevalência de desordens metabólicas, cardiovasculares e doenças do fígado^{3,4}. O cérebro, principalmente o hipotálamo, responde aos sinais endócrinos metabólicos, incluindo os nutrientes

propriamente ditos, a liberação pancreática de insulina e a secreção de leptina pelo tecido adiposo. É interessante observar que, na obesidade, o hipotálamo exhibe intolerância à insulina e à leptina, ocasionando perdas no controle do apetite e comportamento alimentar, exacerbando ainda mais o ganho de peso. Tem sido demonstrado que as vias inflamatórias no hipotálamo também estão ativadas na obesidade⁵.

Existem dois tipos de tecido adiposo, classificados de acordo a sua estrutura celular, localização, coloração, vascularização e funções, que são o tipo marrom e o branco. O tecido adiposo marrom é praticamente ausente em indivíduos adultos, porém está presente em fetos e recém-nascidos, e seus adipócitos são de menor tamanho que os adipócitos do tecido adiposo branco, que tem como função principal armazenar lipídeos na forma de triacilgliceróis⁶. Sabe-se que os adipócitos do tecido adiposo branco produzem uma variedade de citocinas inflamatórias na proporção de seus volumes, e a obesidade está associada com o aumento de vários destes peptídeos pró-inflamatórios.

As adipocitocinas influenciam uma variedade de processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão

alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão, a coagulação sanguínea e a modulação do sistema imunológico. Alterações na secreção de adipocitocinas, consequentes da hipertrofia e/ou da hiperplasia dos adipócitos, podem também estar relacionadas à gênese do processo fisiopatológico da obesidade e suas complicações. O tecido adiposo possui a capacidade de produção de adipocitocinas, substâncias que participam da resposta inflamatória. Estas adipocitocinas podem apresentar ações pró ou anti-inflamatórias, como o TNF- α e leptina e, adiponectina, respectivamente⁷.

Neste contexto, serão aqui abordadas as adipocinas mais estudadas, tais como a leptina, adiponectina, TNF- α e resistina. Analisando a importância deste tema, este artigo oferece informações que permitem reflexões para possíveis intervenções sobre os aspectos inflamatórios do tecido adiposo na obesidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este artigo constitui uma revisão não sistemática de literatura compreendendo o período de 2004 a 2014, utilizando mecanismos *online* de busca por documentos indexados às plataformas do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME/OPAS/OMS/LILACS), englobando o Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), e *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), envolvendo artigos, teses, dissertações e livros.

Dentre o mecanismo de busca mencionado acima, de um total de 50 documentos selecionados, apenas 17 documentos foram utilizados como base utilizados nesta revisão de literatura. Os critérios de inserção foram: período de tempo entre 2004 a 2014; idiomas nas línguas inglesa e portuguesa; tipos de estudo qualitativos e quantitativos; relação com o tema deste trabalho. Como critérios de exclusão, foram descartados os trabalhos que não condiziam nos componentes acima citados.

A busca nos mecanismos online se deu no período entre os meses dezembro de 2013, janeiro e fevereiro de 2014. Os termos de pesquisa utilizados foram:

obesidade, tecido adiposo, adipocinas, leptinas, adiponectinas e inflamação.

TECIDO ADIPOSEO E INFLAMAÇÃO

O tecido adiposo é composto por adipócitos, células endoteliais e leucócitos, principalmente macrófagos, além de uma variedade de células, sendo os adipócitos os mais abundantes⁸. Os demais tipos celulares presentes neste tecido constituem a fração estromal vascular (FEV) que inclui fibroblastos, pré-adipócitos, constituintes vasculares e leucócitos. Conceituar tecido adiposo como simples local de armazenamento e estocagem de gordura é uma definição ultrapassada à medida que diversos estudos mostraram sua função, também, como um órgão secretor. Além de ser a principal reserva de energia em eucariontes superiores, armazenando triacilglicerol em períodos de excesso de energia e realizando sua mobilização durante períodos de privação, o tecido adiposo secreta substâncias que participam de respostas inflamatórias e imunológicas, de eventos vasculares, da regulação do apetite, do controle das funções reprodutivas e do controle da secreção e sensibilidade à insulina, por exemplo³.

Vários hormônios possuem papel fundamental na manutenção do peso corpóreo. A leptina é um peptídeo secretado pelos adipócitos, que parece ser importante na regulação da

quantidade de gordura corporal⁹. A resposta inflamatória encontrada no estado de obesidade é de natureza diferente ao paradigma clássico. O gatilho inflamatório é metabólico e causado pelo consumo excessivo de nutrientes. O fígado, o pâncreas e, possivelmente, o músculo apresentam aumento da inflamação na obesidade¹⁰. As adipocitocinas produzidas no tecido adiposo modulam uma série de eventos fisiológicos e fisiopatológicos no organismo humano. Em grandes obesos há relação entre níveis de leptina e concentração aumentada de marcadores inflamatórios, a relação da resistência à insulina e o processo inflamatório é bidirecional, ou seja, qualquer processo inflamatório crônico induz resistência à insulina, e a resistência à insulina, comumente associada à obesidade central, por sua vez, acentua o processo inflamatório, conforme se pode observar na Figura 1.

Alguns estímulos como a superalimentação, principalmente à custa de alimentos ricos em gorduras saturadas, e também influências ambientais como estresse crônico poderiam, somados, causar um aumento de secreção de citocinas que levariam à resistência à insulina e ao agrupamento de fatores de risco cardiovascular associado com a adiposidade⁴.

ADIPOCITOCINAS COMO MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA OBESIDADE

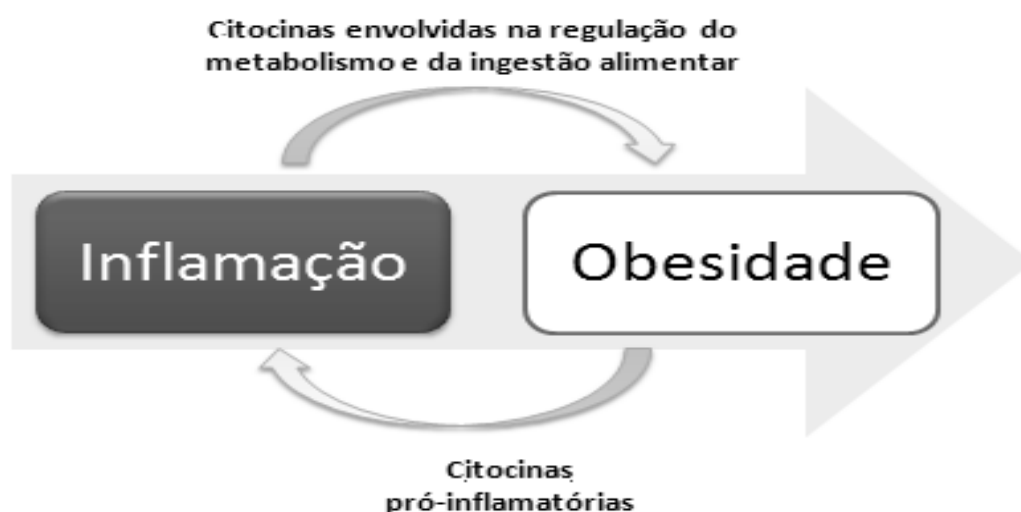
Produzidas por adipócitos ou células residentes no tecido adiposo, as adipocitocinas são proteínas que regulam importantes funções no organismo e influenciam uma variedade de processos fisiológicos, entre os quais podemos citar: o controle da ingestão alimentar, a homeostase energética, a sensibilidade à insulina, a angiogênese, a proteção vascular, a regulação da pressão, a coagulação sanguínea e a modulação de respostas imunes. Quando atuam como agentes modificadores da resposta inflamatória, as adipocitocinas podem ser classificadas como pró-inflamatórias ou antiinflamatórias. Dentre as mais

conhecidas e classificadas como pró-inflamatórias estão: leptina, resistina, visfatina, fator de necrose tumoral (TNF)- α e interleucina (IL)-6. Já as classificadas como antiinflamatórias estão: adiponectina e IL-10³.

ADIPOCITOCINAS PRÓ- INFLAMATÓRIAS

Leptina: do grego *Leptos* que significa magro, a leptina foi a primeira adipocina a ser identificada, caracteriza-se como um hormônio polipeptídeo de 167 aminoácidos, com peso molecular de 16 KDa, codificado pelo gene *ob*, que é expresso principalmente nos adipócitos, tanto de seres humanos quanto de roedores, e atua como um fator de sinalização entre o tecido

Figura 1 - As adipocitocinas produzidas no tecido adiposo modulam uma série de eventos fisiológicos e fisiopatológicos



Fonte: Elaborada pelos autores

adiposo e o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar, o gasto energético e, conseqüentemente, a massa corporal. Em 1994, o gene da leptina foi clonado, pelo grupo do Dr. Friedman, da Universidade Columbia de Nova York. Tal fato desencadeou uma verdadeira revolução na compreensão da biologia da obesidade ¹¹.

A leptina atua como um sinal aferente de saciedade, agindo sobre o hipotálamo e, regulando o apetite e o peso em humanos e roedores. Receptores de leptina estão presentes em órgãos como pulmão, intestino, rins, fígado, pele, estômago, coração, baço, dentre outros³.

A leptina exibe oscilação circadiana dos seus níveis, uma vez que há aumento das concentrações plasmáticas à noite. Ao passo que glicocorticóides, estrógenos, citocinas inflamatórias e quadros de infecção aguda aumentam seus níveis; outras situações parecem diminuir como, por exemplo: baixas temperaturas, estimulação adrenérgica, hormônio de crescimento (GH), hormônios tireoidianos, andrógenos, melatonina e fumo ¹².

Alguns tipos de obesidade são causados pela deficiência ou mutação no gene da leptina. No entanto, em obesos é comum a hiperleptinemia. Nesses

casos ocorre resistência à ação desse hormônio ocasionando hiperfagia, redução do gasto energético e conseqüente aumento de peso¹.

Segundo Romero², os mecanismos pelos quais o aumento de tecido adiposo é traduzido em aumento da concentração sérica de leptina, envolvem tanto o número de células adiposas quanto a indução do RNAm *ob*. Em pessoas obesas, é conhecido que estes apresentam um aumento do número de células adiposas, o que significa uma maior quantidade de RNAm *ob* encontrada em seus adipócitos do que em indivíduos considerados eutróficos. Entretanto, a concentração sérica de leptina não é dependente somente do tamanho do tecido adiposo, uma vez que a redução de 10% do peso corporal provoca diminuição de cerca de 53% de leptina plasmática, sugerindo que outros fatores, além da adiposidade tecidual, estão envolvidos na regulação de sua produção.

De acordo com Guimarães¹³, a leptina interage com diferentes sistemas neuroendócrinos centrais, envolvidos no controle da ingestão de alimentos, incluindo, por exemplo, o neuropeptídeo Y (NPY) que é sintetizado no núcleo arqueado do hipotálamo, e que constitui um potente estimulador da ingestão de

alimentos. Assim sendo, tanto a deficiência como resistência à leptina causam superexpressão de neuropeptídeo hipotalâmico, implicado, dessa forma, na hiperfagia da obesidade. Além disso, outro sistema regulador da homeostase energética envolve a insulina hipotalâmica. Concentração fisiológica de leptina inibe a secreção de insulina em ratos, esse efeito parece ser mediado indiretamente via ação do sistema nervoso central. Em roedores obesos, tanto deficiência quanto resistência à leptina, está acompanhada de severa resistência à insulina.

Mais estudos epidemiológicos prospectivos são necessários para definir as indicações da leptina como tratamento anti-obesidade. Uma vez que os benefícios terapêuticos do tratamento com leptina, em indivíduos obesos, são ainda bastante controversos.

Resistina: por ser encontrada em regiões de inflamação, a resistina é também conhecida como FIZZ 3, pertencente à família de proteínas RELM (*Resistin-like Molecules*) de peso molecular de 12,5 KDa. É uma proteína pró-inflamatória produzida por adipócitos e monócitos. Seus níveis elevados em obesos contribuem para a resistência insulínica mediante prejuízo na

sinalização da insulina e captação de glicose^{1,14}.

Determinados fatores parecem estimular a secreção de resistina, tais como processos inflamatórios, uso de glicocorticoides, endotoxinas e lipopolissacarídeos. Além disso, citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α aumentam a expressão de resistina, enquanto a leptina parece não exercer influência¹⁴.

Diversos estudos apoiam a hipótese da associação entre resistina e resistência à insulina. Ensaio realizado em camundongos obesos, nos quais se neutralizou a resistina mediante a utilização de anticorpos, houve melhora na tolerância à glicose e na sensibilidade à insulina; injeções intraperitoneais de resistina provocaram intolerância à glicose e hiperinsulinemia em camundongos normais; em adipócitos 3T3-L1, o uso de soro anti-resistina melhorou de captação de glicose estimulada pela insulina, ao passo que resistina antagonizou esta resposta¹².

Segundo Guimarães¹³, muito embora, essa adipocitocina tenha sido identificada, no tecido adiposo de indivíduos obesos, não foi verificada correlação entre a sua expressão gênica e massa corporal, adiposidade e resistência à insulina.

Os efeitos pró-inflamatórios da resistina, em humanos, são baseados em um pequeno número de estudos, escasseando, portanto, de maiores informações ¹.

Visfatina: recentemente a visfatina foi identificada como uma adipocina secretada pelo compartimento visceral do tecido adiposo branco (TAB), sendo expressa preferencialmente pelos macrófagos nesse tecido. A visfatina tem ação insulino-mimética *in vitro* e *in vivo*, através da ligação e ativação do receptor de insulina e apresenta capacidade de minimizar a resistência insulínica. Vale destacar que a visfatina não compete com a insulina, uma vez que ambas ligam-se aos receptores de insulina em sítios diferentes. Os níveis plasmáticos de visfatina são proporcionais à quantidade de TAB visceral, estimado por tomografia computadorizada. No entanto, diferentemente da insulina, esses níveis não se alteram expressivamente em períodos de jejum ou pós prandiais, e mantém-se sempre em níveis inferiores aos da insulina plasmática. Isso faz com que a influência da visfatina sobre a glicemia seja menor que a da insulina ^{1,15}.

Ainda são muito restritos os estudos sobre essa adipocitocina. Estas merecem ser exploradas para

conclusões mais exatas e esclarecedoras.

Fator de necrose tumoral (TNF)- α : O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória, produzida pelo tecido muscular, adiposo e linfóide. Inicialmente foi identificado como um polipeptídeo produzido por macrófagos em situações que contribuem para o desenvolvimento de caquexia. É também caracterizado por sua capacidade de induzir a necrose em células tumorais, daí a origem do nome fator de necrose tumoral ¹¹.

Esta citocina possui dois receptores de membrana que são: TNFR1 e TNFR2. A mesma está implicada em processos de inflamação, apoptose, citotoxicidade, inibição da lipogênese, ativação da lipólise e também produção de outras citocinas como as interleucinas 1 e 6. Ela exibe um importante papel na patofisiologia da resistência à insulina em roedores, estimulando a fosforilação da proteína IRS-1, impedindo sua interação com a subunidade beta do receptor de insulina, inibindo a via de sinalização deste hormônio e contribuindo para a patogênese do diabetes ¹².

Roedores tratados com dieta hiperlipídica apresentaram aumento significativo da expressão de TNF- α e alteração da via de sinalização insulínica *in vivo*, demonstrando, para tanto, que os

níveis de TNF- α no organismo apresentam correlação positiva com o Índice de Massa Corporal (IMC) além de contribuir para a resistência à insulina¹³.

Interleucina (IL)-6: A IL-6 é uma citocina imuno-moduladora com ação pró-inflamatória e endócrina. O tecido adiposo visceral produz e secreta três vezes mais IL-6 comparado com o subcutâneo, embora, também, seja produzido em outros órgãos como o fígado, por exemplo, e a nível de hipotálamo onde imagina-se que a mesma desempenha um papel na regulação do apetite e no gasto energético^{15,1}.

Muito semelhante ao TNF- α , a IL-6 está correlacionada à obesidade e à resistência a insulina. A IL-6 está elevada em obesos e a perda de peso promove diminuição dos seus níveis plasmáticos¹.

De acordo com Guimarães¹³ a IL-6 pode agir de formas distintas, dependendo da sua concentração orgânica, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central, influenciando o peso corporal, a homeostase energética e a sensibilidade insulínica.

A IL-6 colabora para o aumento da secreção de VLDL e hipertrigliceridemia, evidenciando, portanto, a relação entre o depósito de gordura visceral e doença

cardiovascular em humanos. Além disso, a IL-6 promove diminuição da ação da lipase lipoproteica e aumento da captação de lipídeos pelos macrófagos, intensificando a formação de células espumosas e consequentemente da placa ateromatosa¹².

ADIPOCITOCINAS

ANTIINFLAMATÓRIAS

Adiponectina: A adiponectina, também conhecida como adipoQ em camundongos e GBP28 ou APM1 em seres humanos, é uma adipocina produzida exclusivamente pelo tecido adiposo. Possui 30 KDa e seus receptores são chamados de adipo R1 (ADP-R1), encontrado no músculo esquelético e adipo R2 (ADP-R2), encontrado principalmente no fígado. Ela apresenta maior expressão em tecido adiposo visceral e seus níveis circulantes correspondem a cerca de 0,01% dos níveis séricos de proteínas plasmáticas¹².

Níveis elevados de TNF- α e IL-6 levam à redução da síntese e consequente secreção da adiponectina, caracterizando ações de caráter pró-inflamatório. Indivíduos obesos apresentam níveis reduzidos de adiponectina, assim como os portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e

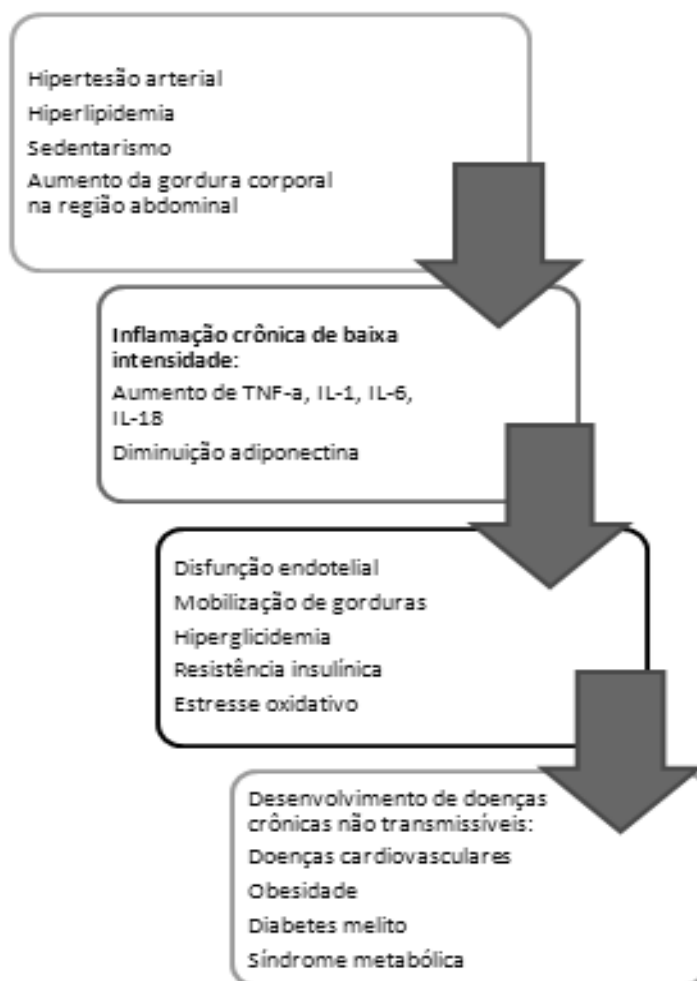
doença cardiovascular. Quadros de resistência à insulina e hiperinsulinemia também estão correlacionados com baixas concentrações dessa adipocina, conforme demonstra a Figura 2^{12, 13}.

Durante o período noturno ocorre variação nos níveis plasmáticos de adiponectina com declínio à noite, atingindo nível mínimo no início da manhã, no entanto, no período pós-prandial, os níveis circulantes substancialmente não variam. Além disso, mulheres possuem níveis de

adiponectina duas vezes maior do que os homens¹⁶.

Diversas ações anti-inflamatórias e antiaterogênicas são atribuídas a adiponectina. Ela promove melhora na sensibilidade à insulina no fígado e no músculo, reduz a produção de glicose hepática, a concentração de triglicerídeos intracelulares e os níveis séricos de ácidos graxos livres, glicose e triglicerídeos; desempenha um papel protetor frente à resistência à insulina, modula a ativação de NF-κB e a resposta

Figura 2 - Relação entre processo inflamatório crônico e doenças crônicas



Fonte: Elaborada pelos autores

inflamatória induzida por TNF- α , além de reduzir sua secreção por macrófagos ¹².

MARCADORES DE CONSEQUÊNCIA DA INFLAMAÇÃO

Microalbumina urinária: a microalbumina urinária é um excelente marcador da consequência da inflamação, ou seja, reflete a presença da inflamação, em virtude de uma lesão vascular, como consequência disto, gera uma inflamação sistêmica. A razão entre a albumina e a creatinina urinária é denominada de microalbuminúria, com valores que variam entre 30 a 300 mg/g, sendo os valores de referências para homens de 17mg/g e 25 mg/g para mulheres ¹⁷.

A coleta de urina de 24 horas é o método-padrão para a detecção de microalbuminúria, apesar da sua coleta ser realizada na primeira micção do dia. Há algumas limitações para a dosagem de microalbuminúria: primeiro, os exercícios intensos que podem originar acréscimo transitório na excreção de albumina; segundo, as alterações que podem ser diagnosticada entre a coleta de uma única micção e a coleta de 24 horas, sendo que a relação é melhor se as amostras são obtidas no meio da manhã; por último, a precisão da relação albumina/creatinina diminui se a

excreção de creatinina for muito distinta do valor estimado, como ocorre em homens atléticos ou em indivíduos caquéticos.

Há uma relação da microalbumina com a síndrome metabólica, visto que os efeitos renais precoces da hipertensão incluem dano endotelial vascular, pelo aumento da pressão intraglomerular, gerando aumento da permeabilidade vascular e saída da albumina ¹⁷.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tecido adiposo é um órgão de fundamental importância a vários níveis, sobretudo no que diz respeito à regulação metabólica e fisiológica e inflamatória. Algumas adipocitocinas, como a leptina e a adiponectina, exercem efeitos benéficos sobre o balanço energético. Indivíduos obesos apresentam níveis reduzidos de adiponectina. A Leptina se torna importante pois está associado como um fator de sinalização e regulação da ingestão alimentar e massa corporal. No combate a obesidade a leptina atua, ainda, como um sinal aferente de saciedade, agindo sobre o hipotálamo e regulando o apetite e o peso. Inversamente, a produção excessiva de citocinas como TNF- α , IL-6 e resistina

em obesos contribuem para a resistência insulínica mediante prejuízo na sinalização da insulina e captação de glicose. Ou seja, estão ligadas as complicações associadas à obesidade.

Portanto, o aprofundamento dos estudos para que se possa definir as indicações da leptina como tratamento anti-obesidade torna-se de grande relevância na manutenção e preservação da qualidade de vida da população. Uma vez que ainda se tem bastantes controvérsias sobre os benefícios terapêuticos do tratamento com leptina utilizando em indivíduos obesos. Determinados tipos de obesidade são originados pela deficiência ou mutação no gene da leptina, no entanto, em obesos é comum a hiperleptinemia.

A obesidade é uma doença que estabelece fator de risco para desenvolvimento e agravamento de outras doenças, neste sentido, requer abordagens terapêuticas no tratamento para que possa ser controlada.

REFERÊNCIAS

1. Leite LD. Obesidade: uma doença inflamatória. Revista Ciência & Saúde, Porto Alegre, v. 2, n. 2, p. 85-95, jul./dez. 2009.
2. Romero C.; O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da Obesidade. Rev. Nutr. vol.19 n.1 Campinas Jan./Feb. 2006.
3. Acedo SC. Avaliação da participação de fatores produzidos pelo tecido adiposo na diferenciação de monócitos em macrófagos humanos *in vitro*. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, 2010.
4. Lopes HF. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. Rev Bras Hipertens vol.14(4): 239-244, 2007.
5. Veloso LA. O Controle Hipotalâmico da Fome e da Termogênese – Implicações no Desenvolvimento da Obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab vol 50 nº 2 Abril 2006.
6. Pinto WJ. A função endócrina do tecido adiposo. Universidade Federal do Acre.
7. Thomaz MCA. Efeito do metotrexato nas alterações inflamatórias do tecido adiposo durante a inflamação intestinal experimental (dissertação). Bragança Paulista: Universidade São Francisco, 2009.
8. Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.
9. Santos CRB, Portela ES, Avila SS. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. Rev. Nutr., Campinas, 19(3):389-401, maio/jun., 2006.
10. Fróes FCTS. Obesidade: um enfoque na inflamação periférica e central. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.
11. Prado W,. Obesidade e Adipocinas Inflamatórias: Implicações Práticas para a Prescrição de Exercício. Rev Bras Med Esporte – Vol. 15, No 5 – Set/Out, 2009.
12. Fonseca-Alaniz MH. Adipose tissue as na endocrine organ: from theory to practice. Jornal de Pediatria, v.83, n.5. 2007.
13. Guimarães DED. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. Rev. Nutr., Campinas, v.20, n.5, set./out. 2007.

14. Santos LC; Torrent IF. O tecido adiposo e a produção de adipocinas. Revista Digital FAPAM, Pará de Minas, v.2, n.2, 110-119, nov. 2010.
15. Costa JV; Duarte, JS. Tecido adiposo e adipocinas. Acta Med Port . 19: 251-256, Lisboa 2006.
16. Carvalho MHC. Colaço AL. Fortes ZB. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. Arq Bras Endocrinol Metab vol 50 nº 2 Abril 2006.
17. Vol ACP. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em Predizer a Síndrome Metabólica. Arq. Bras. Endrocrinol Metab, 2008.