

O TECIDO ADIPOSEO E A PRODUÇÃO DE ADIPOCINAS

Lana Claudinez dos Santos¹

Isadora Froes Torrent²

RESUMO

O tecido adiposo é considerado um órgão multifuncional, capaz de armazenar energia e mobilizá-la conforme as necessidades corporais, além de sintetizar e secretar proteínas bioativas denominadas adipocinas, que desempenham importantes e diferentes papéis no organismo. As adipocinas desencadeiam ações de caráter pró-inflamatório ou anti-inflamatório. Elas atuam de forma autócrina, parácrina e/ou endócrina, influenciando no desenvolvimento de doenças como o diabetes e a síndrome metabólica. Dentre as adipocinas mais estudadas e de maior relevância em pesquisas, citam-se o Fator de Necrose Tumoral – α (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6), Adiponectina, Leptina e Resistina. Esta revisão apresenta características do tecido adiposo e das principais adipocinas por ele secretadas, suas características e ações fisiológicas, em diferentes sistemas corporais, apresentando correlações entre o tecido adiposo, a produção de adipocinas e diversos processos patológicos e inflamatórios.

Palavras-chaves: adiponectina; IL-6; leptina; resistina; tecido adiposo; TNF- α .

1. O TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo e essencial para o organismo, desempenhando importantes funções fisiológicas, que contribuem para a homeostasia corporal. De acordo com Fonseca-Alaniz e colaboradores (2007), este tecido é composto principalmente pelos adipócitos, mas possui outros componentes como pré-adipócitos, tecido conjuntivo, fibras nervosas, células imunes, vasos sanguíneos, nódulos linfóides e fibroblastos.

Diversas atribuições são conferidas ao tecido adiposo, tais como o armazenamento de energia e as funções endócrina e imune (FARMER, 2009; GUIMARÃES et al, 2007; MOULIN et al, 2009; WAJCHENBERG et al, 2009).

¹ Mestranda em Bioquímica e Imunologia (UFMG); Graduada em Nutrição (FAPAM); lanaclaudinez@bol.com.br

² Graduada em Nutrição (UFMG); isa_froes@hotmail.com. Departamento de Bioquímica e Imunologia – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Nos mamíferos são encontrados dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo branco e o tecido adiposo marrom (FARMER, 2009; FONSECA-ALANIZ et al, 2007). Estes tecidos apresentam distintas características e funções.

O tecido adiposo branco apresenta distribuição generalizada, abrangendo as regiões subcutânea e visceral. Várias funções são descritas para o tecido adiposo branco: preservação da temperatura corporal, armazenamento de energia, além de funções endócrinas, caracterizadas pela produção e secreção de adipocinas (FONSECA-ALANIZ, et al, 2007).

O adipócito branco jovem armazena múltiplas gotículas de lipídeos que formam uma partícula lipídica única no decorrer de seu amadurecimento. O adipócito branco maduro armazena os triglicérides em forma de uma gota lipídica grande e única, a qual ocupa a porção central da célula, deslocando o citoplasma, o núcleo e as demais organelas para a região periférica. Estas células apresentam um diâmetro entre sessenta e cem micrômetros e podem alterar acentuadamente seu tamanho, conforme a quantidade de lipídeos acumulados (FONSECA-ALANIZ et al, 2007).

O tecido adiposo marrom é caracterizado pela produção de calor e regulação da temperatura corporal. Este tecido é encontrado principalmente em recém-nascidos, com localização na região em torno do ombro, apresentando elevada atividade metabólica (FONSECA-ALANIZ et al, 2007). Em adultos, este tecido pode ser encontrado, em pequenas quantidades, próximo ao pescoço e na parte superior do tórax, apresentando-se metabolicamente ativo (FARMER, 2009).

O adipócito que compõem o tecido adiposo marrom apresenta um diâmetro médio entre trinta e quarenta micrômetros e armazena gotículas lipídicas de diversos tamanhos. Ele possui citoplasma abundante, núcleo esférico, além de numerosas mitocôndrias, principais responsáveis pela oxidação de ácidos graxos e produção de calor. A coloração do tecido adiposo marrom é caracterizada pela elevada concentração de citocromo oxidase, presente nas mitocôndrias (FONSECA-ALANIZ et al, 2007).

Além da classificação morfofuncional, o tecido adiposo pode ser denominado conforme a sua localização, como subcutâneo ou visceral. Segundo Fonseca-Alaniz e colaboradores (2007) o tecido adiposo subcutâneo é aquele que compreende os depósitos de gordura situados abaixo da pele, nas regiões abdominal, glútea e femural. Ele apresenta maior secreção de fatores anti-inflamatórios, tais como a adiponectina (BASTARD et al, 2006). Por sua vez, o tecido adiposo visceral compreende o depósito gorduroso encontrado próximo ou no interior dos órgãos da cavidade abdominal. Este último desempenha importante papel na patogênese da doença cardiovascular, através da produção e secreção de diversos mediadores pró-inflamatórios como TNF- α e IL-6 (FONSECA-ALANIZ et al, 2007). A acumulação de tecido adiposo visceral é um

importante fator preditor para distúrbios do metabolismo da glicose e de lipídeos, além de doenças coronarianas (BASTARD et al, 2006).

Os adipócitos, principais constituintes do tecido adiposo, são as únicas células adaptadas para armazenar lipídeos e metabolizá-los sem comprometimento de sua integridade funcional. São capazes de sintetizar triglicérides, em um processo denominado lipogênese e oxidar ácidos graxos para obtenção de energia, através da lipólise (FONSECA-ALANIZ et al, 2007). Estas células também sintetizam e secretam proteínas chamadas adipocinas. Estas adipocinas são capazes de atuar sobre diversos processos fisiológicos e fisiopatológicos e sua produção pode ser regulada por estímulos inflamatórios e mediante condições de hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, encontrando-se alterada em quadros de obesidade e síndrome metabólica (BASTARD et al, 2006; GREENBERG; OBIN, 2006; GUIMARÃES et al, 2007; KARMIRIS et al, 2006).

Existem mais de cinquenta tipos de adipocinas, as quais desempenham funções autócrinas, parácrinas ou endócrinas, interferindo no metabolismo de lipídios e de glicose e contribuindo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e processos inflamatórios. Os adipócitos também são capazes de secretar quimiocinas como MCP-1 (Proteína Quimioatraente para Monócitos 1), favorecendo o recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo (BASTARD et al, 2006; FONSECA-ALANIZ et al, 2007; GREENBERG; OBIN, 2006; HERMSDORFF; MONTEIRO, 2004; TRAYHURN, 2005; WAJCHENBERG et al, 2009). De acordo com Bastard e colaboradores (2006), os adipócitos apresentam propriedades semelhantes as do sistema imune, envolvendo a produção de mediadores pró-inflamatórios, anti-inflamatórios e ativação do sistema complemento. Além disso, os pré-adipócitos desempenham funções de fagocitose, assim como os macrófagos (BASTARD et al, 2006; MOULIN et al, 2009).

2. ADIPOCINAS

2.1 Fator de Necrose Tumoral – α (TNF- α)

TNF- α é uma citocina pró-inflamatória produzida por diferentes tipos celulares, dentre eles macrófagos, linfócitos e tecido adiposo. Possui dois receptores de membrana: TNFRI e TNFRII. É uma citocina implicada em processos de inflamação, apoptose, citotoxicidade, inibição da lipogênese, ativação da lipólise e produção de outras citocinas como as interleucinas 1 e 6. Ela apresenta 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 (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; BASTARD et al, 2006; MOULIN et al, 2009; WINKLER et al, 2003).

Bastard e colaboradores (2006) relatam que a comparação entre os níveis de TNF- α em tecido adiposo subcutâneo de indivíduos magros e obesos não apontou diferença, sugerindo que este tecido não possui produção significativa desta citocina, sendo a mesma secretada por células do sistema imune ou adipócitos viscerais.

A produção de TNF- α por células imunes pode ser estimulada por níveis aumentados de leptina. TNF- α aparece em níveis elevados em modelos animais de obesidade comparados aos controles magros, sendo um importante intermediário entre inflamação e obesidade. Ele reduz a sensibilidade à insulina, contribuindo para a resistência ao hormônio (BASTARD et al, 2006).

Guimarães e colaboradores (2007) descrevem que roedores tratados com dieta hiperlipídica apresentaram aumento significativo da expressão de TNF- α e alteração da via de sinalização insulínica *in vivo*, demonstrando 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 insulina. Fonseca-Alaniz e colaboradores (2007) relatam correlação inversa entre TNF- α e metabolismo glicêmico em humanos obesos. Kern e colaboradores (2001) mostraram que a expressão de TNF- α em indivíduos obesos é maior comparada a indivíduos magros e apresenta correlação inversa com a sensibilidade à insulina.

O TNF- α apresenta importante papel na formação do ateroma. Camundongos deficientes em TNF- α mostraram redução na formação da lesão aterosclerótica com redução na expressão de moléculas de adesão e expressão de receptores para quimiocinas. A literatura aponta que a presença desta citocina favorece a migração de monócitos e sua maturação, levando ao processo inflamatório na parede endotelial e formação da placa de aterosclerose (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; GALKINA; LEY, 2009).

Em geral, os níveis corporais de TNF- α apresentam um papel fisiológico e fisiopatológico importante para o tecido adiposo, o sistema imune e o organismo em geral, uma vez que esta citocina apresenta ação sistêmica sendo capaz de estimular a produção e secreção de outras citocinas gerando uma cascata de resposta inflamatória.

2.2 Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida por diversas células imunes como monócitos e macrófagos, além de fibroblastos, células endoteliais e adipócitos (BASTARD et al, 2006). Ela exerce ações sobre várias células e tecidos. É capaz de induzir a produção de proteína C

reativa (PCR) pelos hepatócitos, ativar células do sistema imune e apresenta grande correlação com complicações cardiovasculares (BASTARD et al, 2006; MOULIN et al, 2009).

Bastard e colaboradores (2006) descrevem que o tecido adiposo é responsável pela produção de 15% a 30% dos níveis de IL-6 circulantes. Sua produção está aumentada em quadros de obesidade, sendo maior no tecido adiposo visceral comparado ao tecido adiposo subcutâneo. Ela contribui para o aumento da secreção de VLDL e hipertrigliceridemia, evidenciando 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 conseqüentemente da placa ateromatosa (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; MOULIN et al, 2009).

Segundo Bastard e colaboradores (2000; 2002) a IL-6 pode estar envolvida na resistência à insulina e suas complicações, reduzindo a ação deste hormônio. Estudos mostram que pacientes obesos apresentam altos níveis circulantes de IL-6 (BASTARD et al, 2006; GREENBERG; OBIN, 2006). Kern e colaboradores (2001) também encontraram associação entre níveis elevados de IL-6, obesidade e resistência à insulina. Guimarães e colaboradores (2007) descrevem uma relação entre obesidade, resistência insulínica associada à redução da expressão de IRS-1 no músculo e fígado, expressão diminuída de GLUT-4 e níveis elevados de IL-6.

Li e colaboradores (2008) demonstraram aumento na produção de IL-6 e TNF- α pelo tecido adiposo visceral de animais obesos comparados a magros. Níveis aumentados de TNF- α e IL-6 culminam no aumento da expressão das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, agravando o processo aterosclerótico (WAJCHENBERG et al, 2009). Por sua vez, pacientes com diverticulite apresentaram taxa de secreção de IL-6 pelo tecido adiposo aumentada, conforme demonstrado por PAUL e colaboradores (2006).

2.3 Leptina

A leptina foi a primeira adipocina a ser identificada. Ela é o produto do gene *ob*, possui 167 aminoácidos e peso molecular de 16 KDa. Apresenta importantes funções fisiológicas, envolvidas na regulação da ingestão alimentar, do gasto energético, de funções neuroendócrinas e de processos imunes (BASTARD et al, 2006; GREENBERG; OBIN, 2006; FONSECA-ALANIZ et al, 2007; MOULIN et al, 2009).

Ela é produzida exclusivamente pelo tecido adiposo, mais especificamente, pelos adipócitos maduros (BASTARD et al, 2006; WAJCHENBERG et al, 2009). Sua maior produção ocorre no

tecido adiposo subcutâneo (BASTARD et al, 2006). Trata-se de uma adipocina que apresenta propriedades pró ou anti-inflamatórias (KARMIRIS et al, 2006).

A leptina é capaz de estimular o desenvolvimento de células mieloides; ativar monócitos e induzir sua diapedese do sangue para o tecido adiposo periférico; modular células dendríticas e Natural Killer (NK), além de influenciar a produção de citocinas pelas células T (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; MATARESE; MOSCHOS; MANTZOROS, 2005).

O trabalho de Loffreda e colaboradores (1998) mostrou que animais deficientes de leptina ou de seu receptor apresentam reduzida função fagocitária. Matarese e colaboradores (2005) relataram que humanos portadores de obesidade decorrente da deficiência genética de leptina demonstraram maior susceptibilidade a infecções, com melhora no perfil imunológico após administração de leptina. Estes trabalhos demonstram a importância da leptina na modulação da resposta imune.

No metabolismo lipídico, Fonseca-Alaniz e colaboradores (2007) sugerem que a leptina ativa a enzima adenilciclase, aumentando a oxidação lipídica no músculo esquelético além de diminuir a síntese hepática de triglicérides.

De acordo com Guimarães e colaboradores (2007), indivíduos com mutações no gene *ob*, conseqüentemente incapazes de produzir leptina, apresentam quadros de obesidade mórbida, sugerindo que esta adipocina é fundamental na regulação do balanço energético corporal. No entanto, Bastard e colaboradores (2006) relatam que a leptina é um importante marcador de massa gordurosa corporal, apresentando associação direta com o IMC.

No trabalho de Paul e seu grupo (2006), os níveis de leptina apresentaram-se maiores em pacientes com doença de Crohn comparados com os portadores de câncer de cólon. Karmiris e colaboradores (2006) encontraram níveis de leptina menores entre portadores de colite ulcerativa comparados aos controles saudáveis.

Os resultados descritos nestes estudos demonstram a necessidade de investigações detalhadas envolvendo a síntese, secreção e atuação da leptina no organismo.

2.4 Adiponectina

A Adiponectina, também conhecida como ACRP30 ou adipoQ em camundongos e GBP28 ou APM1 em humanos, é uma adipocina produzida exclusivamente pelo tecido adiposo. Possui 30 KDa e seus receptores são denominados 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 plasmáticas (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; GREENBERG; OBIN, 2006; WAJCHENBERG et al, 2009).

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- κ B e a resposta inflamatória induzida por TNF- α , além de reduzir sua secreção por macrófagos (BASTARD et al, 2006; FONSECA-ALANIZ et al, 2007; GREENBERG; OBIN, 2006; WAJCHENBERG et al, 2009).

A adiponectina atua ainda na proteção contra a aterosclerose, reduzindo a expressão de moléculas de adesão, a adesão de monócitos a células endoteliais, a captação de LDL oxidada e conseqüentemente a formação de células espumosas, além de diminuir a proliferação e migração de células musculares lisas (GREENBERG; OBIN, 2006; WAJCHENBERG et al, 2009).

Em doença de Crohn, Karmiris e colaboradores (2006) relatam que os níveis de adiponectina encontram-se elevados. Paul e seu grupo (2006) observaram aumento na secreção de adiponectina em pacientes com doença de Crohn e redução de seus níveis em pacientes portadores de câncer de cólon.

Níveis elevados de TNF- α e IL-6 levam à redução da síntese e 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 e doença cardiovascular. Quadros de resistência à insulina e hiperinsulinemia também estão correlacionados com baixas concentrações de adiponectina (BASTARD et al, 2006; FONSECA-ALANIZ, et al, 2007; GREENBERG; OBIN, 2006; GUIMARÃES et al, 2007). O aumento dos níveis de proteína C reativa e a redução dos níveis circulantes de adiponectina apresentam associação, favorecendo o desenvolvimento do ateroma em humanos (FONSECA-ALANIZ et al, 2007).

2.5 Resistina

A Resistina, também chamada de FIZZ 3, por ser encontrada em regiões de inflamação, é uma proteína de 12,5 KDa, que pertence à família de proteínas RELM (*Resistin-like Molecules*). É um fator secretado por adipócitos, em roedores e por monócitos, macrófagos, baço e adipócitos em humanos (BASTARD et al, 2006; FONSECA-ALANIZ et al, 2007; KARMIRIS et al, 2006; KONRAD et al, 2007).

Alguns fatores parecem estimular a secreção de resistina, tais como processos inflamatórios, uso de glicocorticoides, endotoxinas e lipopolissacarídeos. (FONSECA-ALANIZ et al, 2007; KONRAD et al, 2007).

No trabalho de Bastard e colaboradores, roedores obesos apresentaram níveis elevados de resistina no tecido adiposo e na circulação. De forma semelhante, Fonseca-Alaniz e seu grupo (2007) relatam aumento dos níveis de resistina em quadros de obesidade.

A secreção da resistina está correlacionada com a resistência à insulina, observando um aumento de seus níveis séricos em animais obesos portadores de diabetes. A administração intraperitoneal de resistina resultou em aumento dos níveis séricos de glicose e resistência à insulina no fígado (GUIMARÃES et al, 2007). O trabalho de Steppan e colaboradores (2001) mostrou que a resistina desencadeia resistência à insulina em nível sistêmico e diminuição do transporte da glicose. A administração de anticorpo antirresistina apresentou efeitos contrários a estes.

Paul e colaboradores (2006) demonstraram que a secreção de resistina em pacientes portadores de câncer de cólon está reduzida comparada aos pacientes com Crohn. Já pacientes portadores de Diverticulite apresentaram níveis elevados desta adipocina comparados com os grupos mencionados. Karmiris e seu grupo (2006) encontram níveis aumentados de resistina em portadores de doença de Crohn e colite ulcerativa, comparados a controles saudáveis.

Konrad e colaboradores (2007) relatam que os níveis de resistina estão aumentados em estados de inflamação crônica, como na artrite reumatoide, doença de Crohn e colite ulcerativa. O aumento desta adipocina estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas de adesão.

3. CONCLUSÃO

A presente revisão buscou contribuir para o conhecimento de características relacionadas ao tecido adiposo e seu papel fisiológico e fisiopatológico no organismo. A produção, secreção e atuação das adipocinas é um evento essencial para o entendimento da correlação entre tecido adiposo e processos inflamatórios.

Diversas patologias como obesidade, diabetes e a síndrome metabólica apresentam associação direta com o tecido adiposo e conseqüentemente com a secreção de adipocinas, especialmente aquelas de ação pró-inflamatória. Patologias como as doenças inflamatórias intestinais também se mostram capazes de alterar o perfil secretório de adipocinas pelo tecido adiposo, reforçando a associação deste tecido com outros órgãos e tecidos corporais e sua contribuição em diferentes processos patológicos e inflamatórios.

Algumas adipocinas têm suas funções e características bastante definidas, como a adiponectina, porém, outras adipocinas como a leptina e a resistina requerem maiores estudos para melhor conhecimento de suas ações no organismo frente a condições saudáveis e patológicas.

A alimentação é um fator essencial na secreção de adipocinas, visto que a sua produção está diretamente relacionada com o tamanho do adipócito. Os lipídeos provenientes da dieta são armazenados no tecido adiposo em forma de triglicérides e quanto maior a sua concentração intracelular, maior o volumen do adipócito e conseqüentemente a secreção de adipocinas, ocorrendo o inverso quando há pequenas quantidades de triglicérides armazenados.

Muito precisa ser estudado quanto ao papel do tecido adiposo e a ação das adipocinas sobre os diversos sistemas corporais. A definição de mecanismos de ação e características destas adipocinas pode se tornar um importante alvo terapêutico para prevenção ou mesmo o tratamento de diversas patologias e a redução da resposta inflamatória nelas presentes.

REFERÊNCIAS

BASTARD, Jean-Philippe et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. **Eur. Cytokine Netw.**, v.17, n.1. March. 2006.

BASTARD, Jean-Philippe et al. Adipose tissue IL-6 content correlatos with resistance to insulin activation of glucosa uptake both in vivo and in vitro. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2002.

BASTARD, Jean-Philippe et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2000.

FARMER, Stephen R. Be cool, lose weight. **News & Views**, v.458, n.16, april. 2009.

FONSECA-ALANIZ, Miriam Helena et al. Adipose tissue as na endocrine organ: from theory to practice. **Jornal de Pediatria**, v.83, n.5. 2007.

GALKINA, Elena; LEY, Klaus. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. **Annu. Rev. Immunol.** 2009. p.165-197.

GREENBERG, Andrew S.; OBIN, Martin. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **Am. J. Clin. Nutr.** 83 (suppl.). 2006.

GUIMARÃES, Daniella Esteves Duque et al. Adipocitocinas: uma nova visão do tecido adiposo. **Rev. Nutr.**, Campinas, v.20, n.5, set./out. 2007.

HERMSDORFF, Helen H. M.; MONTEIRO, Josefina B. Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem? **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v.48, n.6. Dec. 2004.

KARMIRIS, Konstantinos et al. Circulating levels of leptina, adiponectina, resistin, and ghrelin in Inflammatory Bowel Disease. **Inflamm. Bowel Dis.**, v.12, n.2, February. 2006.

KERN, Philip A. et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab.**, 2001. p.745-751.

KONRAD, Astrid et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v.19, n.12. 2007.

LI, H. et al. Intestinal, adipose, and liver inflammation in diet-induced obese mice. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.57. 2008. p.1704-1710.

LOFFREDA, S. et al. Leptin regulate proinflammatory immune response. **FASEB**, v.12, n.1. 1998.

MATARESE, Giuseppe; MOSCHOS, Stergios; MANTZOROS, Christos S. Leptin in immunology. **J. Immunol.**, v.174, n.6. 2005.

MOULIN, Cristiane Martins et al. Impact of adiposity on immunological parameters. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.53, n.2. 2009. p.183-189.

PAUL, Gisela et al. Profiling adipocytokine secretion from creeping fat in Crohn's disease. **Inflamm. Bowel Dis.**, v.12, n.6, jun. 2006.

STEPPAN, C. M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature**, 409 (6818). 2001. p.307-312.

TRAYHURN, Paul. Adipose tissue in Obesity – An inflammatory issue. **Endocrinology**, v.146, n.3. mar. 2005.

WAJCHENBER, Bernardo Léo et al. Adipose tissue at the crossroads in the development of the metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** 2009. p.145-150.