

ASSOCIAÇÃO DO FATOR DE NECROSE TUMORAL-ALFA (TNF- α) COM A OBESIDADE**ASSOCIATION OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA (TNF- α) WITH THE OBESITY****Jane Gehrke¹****Ricardo Zanuto Pereira^{1,2}****RESUMO**

Este trabalho teve como objetivo avaliar a associação entre o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) e a obesidade, permitindo definir mais claramente o papel dos adipócitos na saúde e na obesidade e como o TNF- α age sinalizando as moléculas neste processo, através de uma revisão bibliográfica. Os dados foram coletados em sites da internet e impressos de revistas científicas, abordando artigos científicos a partir de 1995. Diversos estudos apontam que a obesidade está caracterizada pelo aumento do tecido adiposo, hoje considerado um órgão endócrino ativo, que secreta uma variedade de substâncias metabólicas como hormônios, proteínas coagulantes e diversos fatores pró-inflamatório, incluindo o TNF- α . Este trabalho pretende mostrar a importância do TNF- α como uma citocina multifuncional com papel central de defesa a qual exerce várias atividades biológicas, bem como, o desenvolvimento e a expressão fenotípica da obesidade, pois age diretamente nos adipócitos, regulando o acúmulo de gordura e interferindo diretamente no metabolismo dos lipídios, inibindo a lipogênese e aumentando a lipólise nos adipócitos.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade, Adipócito, Citocina, TNF- α , Emagrecimento

¹ Programa de pós-graduação Lato Sensu da Universidade Gama Filho – UGF Curso de Obesidade e Emagrecimento

² Programa de Pós Graduação Strito Sensu em Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo

ABSTRACT

This study had as objective to evaluate the association between the Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) and the obesity, allowing to define more clearly the role of the adipocytes in health and obesity, and how the TNF- α acts signaling the molecules on this process, through a bibliographical review. The data were collected on internet sites and scientific magazines papers, approaching articles released since 1995. Several studies suggest that obesity is characterized by the increase of adipose tissue, now considered an active endocrine organ, that secretes a variety of substances metabolical like hormones, clotting proteins and many proinflammatory factors, including the TNF- α . This study intends to show the importance of the TNF- α as a multifunctional cytokine with central role of defense, on which exercises several biological activities, as well as on the development and phenotypical expression of obesity, because it acts straight on the adipocytes, regulating the fat accumulation and interfering directly in the metabolism of the lipids, inhibiting the lipogenesis and increasing the lipolysis on the adipocytes.

KEY-WORDS: Obesity, Adipocyte, Cytokine, TNF- α , Emagrecimento.

Endereço para correspondência:

Rua Herbert Zink, 55 apartamento 102, Bairro: Centro Cidade: Presidente Getúlio/SC.

CEP:89150-000.

E-mail: jane.gehrke@bol.com.br

INTRODUÇÃO

Em 1985, Old e colaboradores, identificaram uma proteína sérica responsável pela necrose hemorrágica em coelhos tratados com endotoxina, transplantados ou injetados com tumor, denominando-a como de Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- α) (Qi e Pekala, 2000). Paralelamente aos achados de Old e colaboradores, (1985), um grupo de pesquisadores liderados por Cerami e colaboradores (1985), identificaram em pacientes com câncer, uma proteína circulante responsável pelo desenvolvimento da caquexia, que a nomeou de caquetina, onde, através de comparações bioquímicas verificou-se que TNF- α e a caquetina eram idênticas (Qi e Pekala, 2000).

O TNF- α é uma proteína solúvel pertencente a uma categoria de moléculas denominadas monócinas secretadas por macrófagos e ativadas por vários tipos de estímulos, inclusive por produtos bacterianos, acometendo vários processos patológicos (Gwozdziwiczová e colaboradores, 2005).

Dentre suas ações pró-inflamatórias, o TNF- α exerce várias atividades biológicas que inclui a proliferação, a diferenciação e a morte celular (apoptose) (Pausova e colaboradores, 2000, Boucher, 2005) estimula a produção de collagenases, aumenta a expressão de moléculas de adesão necessária para extravasamento leucocitário, bem como, o desenvolvimento e a expressão fenotípica da obesidade (James, Gibson e Cleland, 2000; Lyon, Law e Hsueh, 2003).

O TNF- α é expresso nos adipócitos e este se correlaciona negativamente com a atividade da lipase lipoprotéica no tecido adiposo, havendo indicações que esta citocina teria efeito autócrino e parácrino sobre os adipócitos, regulando o tamanho do adipócito em face do aumento do consumo energético (Kern, 1995). Dessa maneira, na obesidade, a secreção do TNF- α apresenta-se aumentada provocando a inflamação no tecido adiposo, que ocorre após a infiltração dos macrófagos, responsáveis por parte do processo inflamatório da obesidade (Hara e colaboradores, 2002).

Partindo destes pressupostos, o presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre o TNF- α e a obesidade, procurando definir o papel dos adipócitos na obesidade e como o TNF- α age sinalizando os adipócitos neste processo.

REVISÃO DA LITERATURA**TNF- α e seus receptores**

O TNF- α foi o primeiro peptídeo de 17,3 kDa identificado como um citocina segregada por macrófagos transcrito e traduzido dando origem a uma proteína 26 kDa (SHIRAI e colaboradores, 1985) e após a síntese e processamento e liberado na circulação como uma proteína homotrimérica de 51 kDa (Van Dielen; 2004; Qi e Pekala, 2000).

Os receptores de TNF- α apresentam homologia estrutural com vários receptores de superfície celular, entre eles o Fas/APO-1 (Proteína Superficial Transmembranosa que Medeia a Apoptose) e o receptor para o Fator de Crescimento Neural (NGF) (Qi e Pekala, 2000).

O TNF- α atua via dois receptores celulares específicos: o receptor 1 (TNFR1-p60) de 55 kDa e o receptor 2 (TNFR2 - p80) de 75 kDa com ação local nos adipócitos, subcutâneos e viscerais (Kandolfi, 2002, Fernández-Real, 2000; Dzienis-Straczowska e colaboradores, 2003; Winkler e colaboradores, 2003).

Os receptores de TNF- α estão presentes somente 30% do meio extracelular e quando em meio intracelular estes receptores sinalizam caminhos e funções biológicas diferentes (Qi e Pekala, 2000).

O receptor TNFR1 é similar (APO-1/Fas) ao receptor CD95, que apresenta uma sequência 80 aminoácidos, quando presente na região intracelular é referida como "domínio da morte", esta região é responsável pela transmissão do sinal de indução da citocina TNF- α .

A maioria das atividades biológicas do TNF- α são mediadas pelo receptor TNFR1, tais como a apoptose, atividade anti-viral, e a ativação do fator de transcrição NF- κ B. Já o receptor TNFR2 inicia os mecanismos de sinalização para o receptor TNFR1 (Straćzkowski e colaboradores, 2001; Qi e Pekala, 2000).

Os receptores de TNF- α (TNFR-1 e TNFR-2) estão envolvidos na homeostase insulínica, sinalizando a resistência à insulina, nos adipócitos (Dzienis-Straczowska e colaboradores, 2003).

Estudos demonstram que os receptores de TNF- α sinalizam as fases de

diferenciação das células T. O TNFR2 atua durante expansão clonal, permitindo uma maior acumulação de células T, com efeito protetor durante a apoptose (Kim e colaboradores, 2006).

Estudos evidenciaram que durante a diferenciação dos pré-adipócitos o número de receptores TNFR-2 estão aumentados e quanto as concentrações de TNFR2 e TNFR1 solúvel, verificou-se que o TNFR2 esta mais elevado em pacientes obesos do que TNFR-1 e que o tamanho dos adipócitos pode ser um importante determinante da síntese de citocina (Dzienis-Strackowska e colaboradores, 2003; Winkler e colaboradores, 2003).

No entanto, pesquisas evidenciam que o receptor TNFR2, bastante expressado no tecido adiposo, age com um marcador para resistência a insulina na obesidade (Dzienis-Strackowska e colaboradores, 2003).

TNF- α e a Obesidade

A obesidade é uma epidemia que atinge não somente os adultos, mas também crianças e adolescentes de diferentes níveis sócio-econômicos. A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2005) estima que 1,3 bilhão de adultos apresentam sobrepeso com índice de massa corporal (IMC) acima de 27.

A obesidade resumidamente é o acúmulo excessivo de gordura corporal que acarreta prejuízos na saúde de indivíduos, tais como dificuldades respiratórias, problemas dermatológicos e distúrbios do aparelho locomotor, além de favorecer surgimento de enfermidades potencialmente letais como dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes não-insulino-dependente (Pinheiro e colaboradores, 2004).

A Obesidade está relacionada com o aumento de ácidos graxos livres provenientes da lipólise de triacilgliceróis dos adipócitos. Estudos demonstram que o TNF- α aumenta a lipólise nos adipócitos e conseqüentemente aumenta as concentrações de ácidos graxos livres circulante (Zhang, 2002; Xu e colaboradores, 2002; Yang, 2006).

A obesidade representa uma expansão do tecido adiposo, bem como, a produção de fatores inflamatórios e várias citocinas, especialmente o TNF- α , derivadas de células inflamatórias (macrofagócito) com papel importante na patofisiologia da

obesidade (Hamminga e colaboradores, 2006; Pietiläinen, 2006).

Em alguns modelos animais obesos, como em ratos Zucker, verificaram uma redução da captação de glicose e oxidação de glicose, além de alteração nos ácidos graxos incorporados em triacilgliceróis e em consumo de oxigênio reduzido demonstrando um perfil metabólico reduzido durante a obesidade (Turcotte e colaboradores, 2001; Bach e colaboradores, 2005).

Atualmente, o papel das gorduras no desenvolvimento da obesidade eram considerados passivos (Greenberg e Obin, 2006), entretanto, sabe-se que os adipócitos são um importante componente de controle dos órgãos metabólico e endócrino, que apresentam efeitos positivos e negativos para o organismo, contribuindo para a obesidade (Weisberg, 2003).

O papel de TNF- α de mediador de anormalidades relacionadas com a obesidade foi amplamente estudado em modelos experimentais (Trujillo e colaboradores, 2006). No entanto, permanecem sem resposta algumas das ações biológicas, ou seja, apesar dos altos níveis [TNF- α] no tecido adiposo os níveis de TNF- α circulantes são bastante baixos (Xu e colaboradores, 2003).

A Obesidade é a única condição conhecida onde o TNF- α apresenta-se em níveis elevados nos adipócitos, talvez por ser um local expressivo é possível que os processos que envolvem as moléculas celulares nos adipócitos operem diferentemente devido às mudanças múltiplas decorrentes da obesidade, resultando em alterações transmembrana e a forma das moléculas segregada (Kern, 2001).

Obesidade está associada com o aumento da produção de TNF- α no tecido adiposo (Gregório e colaboradores, 2003) e em conseqüência das elevadas concentrações de TNF- α , estudos mostraram um aumento sistêmico de marcadores inflamatórios (Rajala e Scherer, 2003).

Vários estudos indicam que TNF- α pode contribuir para a elevação das concentrações de PAI-1 (Inibidor de Ativação de Plasminogênio-1) na obesidade. Especificamente, TNF- α estimula a biogênese do PAI-1 em várias células, incluindo os adipócitos, 3T3-L1. Estudos demonstram que a administração intraperitoneal de TNF- α em ratos magros aumenta os níveis de mRNA de

PAI-1 no tecido adiposo diferentemente do padrão de expressão celular observado em ratos obesos (Loskutoff e colaboradores, 2000; Pandey, Loskutoff e Samad; 2005).

Em humanos o tecido adiposo e os adipócitos respondem a ações exógenas do TNF- α e consequentemente temos que a expressão de PAI-1 está aumentada com concomitante diminuição da pentoxifilina (uma metilxantina conhecido como inibidor de TNF- α) induzindo os níveis de PAI-1 (Pandey, Loskutoff e Samad; 2005).

Um trabalho realizado por Xu e colaboradores (2003), procurou explorar os possíveis mecanismos de retenção do TNF- α na superfície de células em obesos, através da expressão e regulamentação da enzima que converte o TNF- α (TACE), pois a deficiência na quantidade ou atividade desta protease explicaria o aumento dos níveis de TNF- α . Porém, os dados demonstram que embora expressa TACE no tecido adiposo, nenhuma deficiência foi observada quanto à quantidade. Estas observações sugerem que mudanças quantitativas nas atividades das enzimas TACE estejam envolvidas com alterações hormonais nos adipócitos.

TNF- α e o Tecido Adiposo

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 (TG) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para a integridade funcional (Xu e colaboradores, 2002; Fonseca-Alaniz e colaboradores, 2006). Essas células possuem todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos via lipogênese e estocar TG 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 e Flier, 2000).

Dentre as perspicácias que mudaram a visão sobre o papel dos adipócitos na obesidade foi a descoberta da função hormonal na regulação do metabolismo de entrada e armazenamento de gordura e a secreção de TNF- α (Yamauchi e

colaboradores, 2001; Kern e colaboradores, 2001).

O tecido adiposo secreta um elevado número de substâncias metabolicamente importantes, tais como TNF- α , Proteína-1 quimioatracadora de monócito (MCP-1), leptina, adiponectina entre outras, chamadas coletivamente adipocitocinas ou adipocinas (Takahashi e colaboradores, 2001; Kougias e colaboradores, 2005; Lyon, Law e Hsueh, 2003) que agem via sistema autócrino e parácrino, controlando várias funções metabólicas importantes no desenvolvimento de patologias relacionadas com a obesidade (Ronti, Lupattelli e Mannarino, 2006; Greenberg e Obin, 2006; Takahashi e colaboradores, 2003).

O sistema nervoso autônomo via componente simpático e parassimpático têm controle direto sobre o tecido adiposo. A inervação simpática relaciona-se principalmente com as ações catabólicas, tais como a lipólise mediada pelos receptores β -adrenérgicos e dependente da atividade da enzima lipase hormônio sensível (Pénicaud et al, 2000). 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 (Kreier e colaboradores, 2002).

O TNF- α é uma citocina imunomodulatória e pró-inflamatória que age diretamente no adipócito regulando acúmulo de gordura e interferindo diretamente em diversos processos dependentes de insulina, como a homeostase da glicemia e o metabolismo de lipídios (Fonseca-Alaniz e colaboradores, 2006, Good e colaboradores, 2006). Seu efeito mais intenso é a inibição da lipogênese (via inibição da expressão da Lipase de Lipoproteína (LLP), GLUT-4 e da acetil CoA sintetase) e o aumento da lipólise (Warne, 2003).

O TNF- α é um potente ativador da Proteína Ativadora Mitogenio Quinase (MAPKs), da quinase com Regulação Extracelular 1 e 2 (ERK-1 e ERK-2) e da quinase p38 (ZHANG e colaboradores, 2002). Quando o TNF ativada a via de MAPK, muitos processos fisiológicos são afetados, como por exemplo, a lipólise (Greenberg, 2001). Sabe-se que o MEK 1/2 ou ERK 1/2 regulam a lipólise nos adipócitos em 3T3-L1 através da fosforilação da Lipase Hormônio Sensível

(LHS), enzima reguladora da lipólise (Engelman, 2000; Zhang e colaboradores, 2002).

Estudos demonstram que a via de MEK 1/2 ou ERK 1/2 também regula o TNF- α induzindo a lipólise em adipócitos humanos. Também se tem um particular interesse no efeito da regulação da massa de tecido adiposo, que parece estar associada com mudanças no número ou volume de adipócitos (Warne, 2003; Canello e colaboradores, 2005).

A expressão e a secreção de TNF- α estão aumentadas em animais e humanos obesos, correlacionando positivamente com aumento do volume de adipócitos. Um estudo comparando indivíduos com peso ideal (IMC 19–24 kg/m²) e obesos (IMC 32–54 kg/m²) demonstrou correlação positiva entre RNAm de TNF- α e IMC, sugerindo que altos níveis de TNF- α se correlacionam com acúmulo de tecido adiposo, principalmente em obesos (Fonseca-Alaniz e colaboradores, 2006).

A produção alterada de moléculas de pro-inflamatórias (adipocinas) através de tecido adiposo implica nas complicações metabólicas da obesidade. Quando comparado com o tecido adiposo de indivíduos magros com de indivíduos obesos verifica-se um aumento nas quantidades de TNF- α (De Pergola e Pannacciulli, 2002).

Outro estudo sugere que a inflamação do tecido adiposo é atribuída a ação pró-inflamatória dos macrófagos, que estão correlacionados com o tamanho do adipócito e o índice de massa corpórea (Canello e colaboradores, 2005).

Estudos revelam que os adipócitos e monócitos/macrófagos apresentam características em comuns, (Charrière e colaboradores, 2003; Lin e colaboradores, 2000; em particular, algumas proteínas e/ou funções específicas, como por exemplo o amadurecimento das células gordurosas que expressam um aumento da NADPH ou NAD peroxidase na membrana, semelhante a dos fagócitos e pré-adipócitos e adipócitos que segregam numerosas citocinas inflamatórias como o TNF- α , sensíveis a ativação da LPS (lipopolisacarídeos) (Lin e colaboradores, 2000; Charrière e colaboradores, 2003).

Porém, recentes dados sugerem que as moléculas pro-inflamatórias do tecido adiposo sejam produzidas através de células vasculares (SVCs) dos adipócitos (Ross e

colaboradores, 2002; Fain e colaboradores, 2004).

TNF- α e os Macrófagos

Em 1982, Kawakami e colaboradores, verificou que após a injeção de endotoxina em tecido adiposo os macrófagos liberaram uma substância [TNF- α] que inibiu a síntese da lipase lipoprotéica (LPL) do tecido adiposo. A substância suprimiu os processos anabólicos do armazenamento estimulando os processos catabólicos (Candolfi, 2002).

Os Macrófagos fazem parte da imunidade inata, pois isolam os patógenos, células mortas e escombros de células por ativação dependente além de serem predominantemente fonte de TNF- α e óxido nítrico, no tecido adiposo de humanos (Skurk e colaboradores, 2004).

Os macrófagos residem dentro de quase todos tecidos, são identificáveis como uma população de morfologias específicas de tecido, localizações, e funções distintas (Charrière e colaboradores, 2003). Os macrófagos e precursores de macrófago estão presentes no tecido adiposo, mas suas funções ainda não estão bem delineadas, pois além das funções específicas de tecido, os macrófagos servem como um importante “limpador” é mediador primário da resposta imune inata, reconhecem e fagocitam substâncias estranhas, liberam peptídeos antimicrobial e secreta moléculas que atraem outras células imunes para a áreas de infecção (Suganami, Nishida e Ogawa, 2005).

Os macrófagos são ativados via ação bioquímica, morfológica e/ou funcional resultando na secreção de citocinas [TNF- α] e quimiocinas que provocam a resposta inflamatória no tecido adiposo (Bouloumie e colaboradores, 2005; Duffield, 2003; Weisberg e colaboradores, 2003; Cinti e colaboradores, 2005).

Com o aumento do número de macrófagos, a secreção de TNF- α é estimulada inibindo a lipoproteína lipase (LPL) e estimulando a lipólise nos adipócitos, aumentando a circulação de ácidos gordurosos (NEFA) contribuindo também para a resistência de insulina (Zhang, 2002, Kern e colaboradores, 2001).

Recentes estudos demonstraram que o tecido adiposo de obeso caracteriza-se pelo aumento da infiltração de macrófago,

sugerindo que eles são importantes fontes de inflamação do tecido (Weisberg e colaboradores, 2003, Xu e colaboradores, 2003).

A infiltração de macrófago e a expressão do gene relacionado com inflamação no tecido adiposo podem ocasionar o desenvolvimento de resistência de insulina em animais (Suganami, Nishida e Ogawa, 2005; Gregório, 2005).

A análise da expressão do gene que perfila os adipócitos tanto de ratos obesos como humanos revelam que os macrófagos são responsáveis pela grande produção de TNF- α , considerando que os adipócitos maduros segregam na maioria leptina e interleucina 6 (IL-6), porém a quantidade de macrófagos produzidos é aproximadamente igual nos adipócitos (Suganami, Nishida e Ogawa, 2005; Weisberg, 2003).

Estas observações sugerem que os macrófagos quando infiltrados no tecido adiposo contribuem para a elevação de marcadores inflamatórios, inclusive TNF- α na obesidade (Xu e colaboradores, 2003; Suganami, Nishida e Ogawa, 2005).

Estudos revelam que as interações locais entre macrófago e outros tipos de células sob condições patológicas, em particular os adipócitos, condicionam um mecanismo potencial que agrava as mudanças inflamatórias no tecido adiposo de obesos (Suganami, Nishida e Ogawa, 2005; Weisberg, 2003).

Estudos prévios sugerem que a obesidade altera a circulação das células fagocíticas dentro de tecido adiposo (Kullo, Hensrud e Allison, 2002;). Outros estudos informaram que os pequenos aumentos nos números de monócitos circulantes em indivíduos obesos aumentam a expressão do gene de macrófago aumentando os números de células de fagocíticas e células que expressam F4/80 no tecido adiposo de ratos com deficiência de leptina (Cousin e colaboradores, 2001).

TNF- α e a Adiponectina

Adiponectina é uma molécula de colágeno, um hormônio (proteína específica), também conhecida como ACRP30, bastante elevada no tecido gorduroso (Takahashi e colaboradores, 2000, Degawa-Yamauchi e

colaboradores, 2005; Bruun e colaboradores, 2003).

Este hormônio é responsável pela sensibilidade à insulina nos músculos e fígado (Fruebis e colaboradores, 2001; Yamauchi e colaboradores, 2001) e pelo aumento da oxidação de ácidos graxos livres nos tecidos, inclusive nas fibras musculares, pois bloqueia a ligação das lipoproteínas de baixo-densidade através da oxidação dos macrófagos e reduz o conteúdo de colesterol das lipoproteínas (Matsuda e colaboradores, 2002).

Estudos experimentais relatam que a adiponectina apresenta propriedades antiinflamatórias, antiaterogênica e sensibilidade à insulina (Yokota e colaboradores, 2000; Degawa-Yamauchi e colaboradores, 2005). Em humanos, as concentrações de adiponectina diminuem com o aumento da obesidade e este efeito é maior em homens do que em mulheres. As diminuições das concentrações de adiponectina estão correlacionadas com a resistência a insulina e a hiperinsulinemia (Hotta e colaboradores, 2000; Hara e colaboradores, 2002; Kissebah e colaboradores, 2000).

Estudos demonstram que a adiponectina induziu a perda de peso em ratos pelo aumento da oxidação das gorduras (Fruebis e colaboradores, 2001), além do aumento da captação de glicose nos adipócitos (Wu e colaboradores, 2003).

A adiponectina inibe o TNF- α , pois diminui a expressão das moléculas de adesão nas células e a transformação dos macrófagos (Greenberg e Obin, 2006; Ouchi e colaboradores, 2001).

CONCLUSÃO

Este trabalho mostra que o TNF- α é uma citocina multifuncional secretada por macrófagos e expressada nos adipócitos, com papel central de defesa, pois atua como marcador pro-inflamatório do organismo além de exercer várias atividades biológicas e metabólicas, dentre elas a indução da apoptose, a resistência a insulina, bem como, o desenvolvimento e a expressão fenotípica da obesidade, pois age diretamente nos adipócitos, regulando o acúmulo de gordura e interferindo diretamente no metabolismo dos lipídios, inibindo a lipogênese e aumentando a lipólise nos adipócitos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

- 1- Ahima, RS. e Flier, JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab*, n. 11, p 327-332, 2000.
- 2- Bach, D. e colaboradores. A. Effects of Type 2 Diabetes, Obesity, Weight Loss, and the Regulatory Role of Tumor Necrosis Factor and Interleukin-6. *Diabetes*, n 54, p 2685–2693, 2005.
- 3- Boucher, J. e colaboradores. Adipokine expression profile in adipocytes of different mouse models of obesity. *Horm. Metab. Res*, n 37, v 12, p 761-767, 2005.
- 4- Bouloumie, A. e colaboradores. Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, n 8, p 347-354, 2005.
- 5- Bruun, J.M. e colaboradores. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am. J. Physiol Endocrinol Metab.*, n 285, p E527-E533, 2003.
- 6- Canello, R. e colaboradores. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant geneexpression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*, n 54, p 2277–2286, 2005.
- 7- Candolfi, M. e colaboradores. $TNF-\alpha$ Induces Apoptosis of Lactotropes from Female Rats. *Endocrinology*, n143, p 3611–3617, 2002.
- 8- Charriere, G. e colaboradores. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol. Chem*, n 278, p 9850–9855, 2003.
- 9- Citi e colaboradores. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res*, n 46, p 2347–2355, 2005.
- 10- Cousin, B. e colaboradores. Altered macrophage-like functions of preadipocytes in inflammation and genetic obesity. *J. Cell. Physiol*, n186, p380–386, 2001.
- 11- De Pergola, G. e Pannacciulli, N. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *J. Endocrinol. Invest*, n 25, p 899–904, 2002.
- 12- Degawa-Yamauchi, M. e colaboradores. Regulation of adiponectin expression in human adipocytes: effects of adiposity, glucocorticoids, and tumor necrosis factor alpha. *Obes. Res*, v 13, n 4, p 662-669, 2005.
- 13- Duffield, J. The inflammatory macrophage: a story of Jekyll and Hyde. *Clin. Sci*, n. 104, p. 27–28, 2003.
- 14- Dzienis-Strackowska, S. e colaboradores. Soluble Tumor Necrosis Factor-alfa Receptors in Young Obese Subjects With Normal and Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, n26, p 875–880, 2003.
- 15- Engelman, J.A. e colaboradores. Tumor necrosis factor- α -mediated insulin resistance, but not dedifferentiation, is abrogated by MEK1/2 inhibitors in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, n14, p1557–1569, 2000.
- 16- Benigni, F. e colaboradores. The proinflammatory mediator macrophage migration inhibitory factor induces glucose catabolism in muscle. *The J. Clin. Investig*, v106, n10, p1291-1300, 2000.
- 17- Fain, JN.; Cheema, PS.; Bahouth, SW.; Lloyd-Hiler, M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem. Biophys. Res*, n. 300, p. 674–678, 2003.
- 18- Fernández-Real, JM. e colaboradores. Polymorphism of the Tumor Factor- α Receptor 2 Gene With Obesity, Leptin Levels, Resistance in Young Subjects Diet-Treated Type 2 Diabetic. *Diabetes Care*, v 23, n 6, p 831-837, 2000.
- 19- Fonseca-Alaniz, M.H.; e colaboradores. O Tecido Adiposo Como Centro Regulador do Metabolismo. *Arq. Brás. Endocrinol. Metab*, v 50, n 2, p 216-229, 2006.
- 20- Fruebis J. e colaboradores. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight

loss in mice. Proc.Natl. Acad. Sci, n 98, p 2005–2010, 2001.

21- Winkler, G. e colaboradores. Expression of tumor necrosis factor (TNF)- α protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. Eur. J. Endocrinol, n149, p129–135, 2003.

22- Good, M. e colaboradores. TNF- α and TNF- α receptor expression and insulin sensitivity in human omental and subcutaneous adipose tissue influence of BMI and adipose distribution. Diab. Vasc. Dis. Res, v 3, n1, p26-33, 2006.

23- Greenberg, A. e colaboradores. Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal related kinase pathway. J. Biol. Chem, n 276, p 454456–445461, 2001.

24- Greenberg, S.A e Obin, M. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. Am. J. Clin. Nutr, n 83, p 461S–465S, 2006.

25- Gregorio, G.B.D.I. e colaboradores. Expression of CD68 and Macrophage Chemoattractant Protein-1 Genes in Human Adipose and Muscle Tissues Association With Cytokine Expression, Insulin Resistance, and Reduction by Pioglitazone. Diabetes, n 54, p 2305-2313, 2005.

26- Gwozdziwiczová, S. e colaboradores. TNF- α in the development of insulin resistance and other disorders. Biomed. Pap. Med, v 149, n 1, p 109-117, 2005.

27- Hamminga, E.A. e colaboradores. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. Med. Hypotheses, v 67, n 4; p 768-773, 2006.

28- Hara, K.; Boutin, P.; Mori, Y. e colaboradores. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. Diabetes, n 51, p 536–540, 2002.

29- Hauner, H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. Proc. Nutrition Society, v 64, n 2, p 163-169, 2005.

30- Hotta, K.; Funahashi, T.; Arita, Y. e colaboradores. Plasma concentrations of a novel, IN Metabolic Syndrome, 2005.

31- James, M.J.; Gibson, R.A; Cleland, L.G. Supplements Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production1,2. Am. J. Clin. Nut, v 71, n 1, p 343-348, 2000.

32- Kelley, D.E. e Mandarino, L.J: Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. Diabetes, n49, p677–683, 2000.

33- Kern, P.A. e colaboradores. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab, n 280, p E745–E751, 2001.

34- Kim, E.Y. e colaboradores. TNF receptor type 2 (p75) functions as a costimulator for antigen-driven T cell responses in vivo. J. Immunol, v15, n176, p1026-35, 2006.

35- Kissebah, A.H. e colaboradores. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. Proc. Natl. Acad. Sci, n 97, p 14478–1483, 2000.

36- Kougias, P. e colaboradores. Effects of adipocyte-derived cytokines on endothelial functions: implication of vascular disease. J. Surg. Res, v 126, n 1, p 121-129, 2005.

37- Kreier, F. e colaboradores. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat – functional implications. J. Clin. Invest, n110, p1243-1250, 2002.

38- Kullo, I.J.; Hensrud, D.D.; Allison, T.G. Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (<25, 25 to <30, > or = 30). Am. J. Cardiol, n 89, p 1441–1443, 2002.

39- Lin, Y. e colaboradores. The Lipopolysaccharide-activated Toll-like Receptor (TLR)-4 Induces Synthesis of the

Closely Related Receptor TLR-2 in Adipocytes. J. Biol. Chem, n 275, p 24255-24263, 2000.

40- Loskutoff, D.J. e colaboradores. The fat mouse: A powerful genetic model to study alterations in hemostatic gene expression in obesity. I. N. Front. Vasc. Biol. Thromb. Hem, p 151-160, 2000.

41- Lyon, C.J.; Law, R.E., Hsueh, W.A. Minireview: Adiposity, Inflammation, and Atherogenesis. Endocrinol, v 6, n 144, p 2195–2200, 2003.

42- Matsuda, M, e colaboradores. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. J. Biol. Chem, n 277, p 37487-37491, 2002.

43- Old, L. Tumoral Necrosis Factor (TNF). Science, n 230, p 630-633, 1985.

44- Ouchi, N.; Kihara, S.; Arita, Y. e colaboradores. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. Circulation, n 103, p 1057–1063, 2001.

45- Pandey, M.; Loskutoff, D.J.; Samad, F. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor- α -mediated plasminogen activator inhibitor-1 expression in adipocytes. FASEB J., article 10.1096/fj.04-3459fje, 2005.

46- Pausova, Z.; Deslauriers, B.; Gaudet, D. Tremblay, J.; Kotchen, T.A.; Laroche, P.; Cowley, A.W.; Hamet, P. Role of Tumor Necrosis Factor- α Gene Locus in Obesity and Obesity-Associated Hypertension in French Canadians. Hypertension, n 36, p 14-19, 2000.

47- Pénicaud, L. e colaboradores. The autonomic nervous system, adipose tissue plasticity, and energy balance. Nutrition, n 16, p 903-908, 2000.

48- Pietiläinen, K.H. e colaboradores. Acquired obesity increases cd68 and TNF- α and decreases adiponectin gene expression in adipose tissue. A study in monozygotic twins. J. Clin. Endocrin. Metab, n 10, p 01-22, 2006.

49- Pinheiro, A.R.O.; Freitas, S.F.T. de; Corso, A.C.T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. Rev. Nutr. Campinas, v 17, n 4, p. 523-533, 2004.

50- Qi, C. e Pekala, P. Minireviews: Tumoral Necrosis Factor- α Induced Insulin Resistance in Adipocytes. SEBM, n 223, p 128-135, 2000.

51- Rajala, M.W. e Scherer, P.E. Minireview: The Adipocyte at the Crossroads of Energy Homeostasis, Inflammation, and Atherosclerosis. Endocrinol, v.144, n.9, p.3765–3773, 2003.

52- Ronti, T.; Lupattelli, G., Mannarino, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin. Endocrinol, v 64, n 4, p 355-365, 2006.

53- Ross, S.E. e colaboradores. Microarray analyses during adipogenesis: understanding the effects of Wnt signaling on adipogenesis and the roles of liver X receptor alpha in adipocyte metabolism. Mol. Cell. Biol, n 22, p 5989–5999, 2002.

54- Shirai, T. e colaboradores. Cloning and expression in *Escherichia coli* of gene for human tumour necrosis factor. Nature, n.313, p803-806, 1985.

55- Skurk, T. e colaboradores. Production and Release of Macrophage Migration Inhibitory Factor from Human Adipocytes. Endocrinol, n146, p 1006–1011, 2005.

56- Suganami, T.; Nishida, J.; Ogawa, Y.A. Paracrine Loop Between Adipocytes and Macrophages Aggravates Inflammatory Changes Role of Free Fatty Acids and Tumor Necrosis Factor. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, n 25, p 2062-2068, 2005.

57- Takahashi, K. e colaboradores. Adiposity elevates plasma MCP-1 levels leading to the increased CD11b-positive monocytes in mice. J Biol Chem, n278, p46654–46660, 2003.

58- Takahashi, M. e colaboradores. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord, n 24, p 861-868, 2000.

59- Tomas, E. e colaboradores. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by

ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, n 99, p 16309–16313, 2002.

60- Trujillo, M.E. e colaboradores. Tumor Necrosis Factor α and Glucocorticoid Synergistically Increase Leptin Production in Human Adipose Tissue – Role for p38 MAPK. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, n 10, p 1210-1237, 2006.

61- Turcotte, L.P. e colaboradores. Increased fatty acid uptake and altered fatty acid metabolism in insulin-resistant muscle of obese Zucker rats. *Diabetes*, n 50, p 1389–1396, 2001.

62- Van Dielen, F.M.H. e colaboradores. Macrophage Inhibitory Factor, Plasminogen Activator Inhibitor-1, Other Acute Phase Proteins, and Inflammatory Mediators Normalize as a Result of Weight Loss in Morbidly Obese Subjects Treated with Gastric Restrictive Surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v 89, p 4062–4068, 2004.

63- Warne, J.P. Tumour necrosis factor alpha: a key regulator of adipose tissue mass. *J. Endocrinol.*, n 177, p 351-355, 2003.

64- Weisberg, S.D. e colaboradores. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, n 112, p 1796–1808, 2003.

65- Weisberg, S.P.; Mccann, D.; Desai, M.; Rosenbaum, M.; Leibel, R.L.; Ferrante, A.W. Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, n 112, p 1796–1808, 2003.

66- Winkler, G. e colaboradores. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. *Eur. J. Endocrinol.*, v 149, n 2, p 129-135, 2003.

67- World Health Organization (WHO). Fact sheet: obesity and overweight. Internet: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publicati>

ons/facts/obesity/en/ (aceso 18 de março de 2006).

68- Wu, X. e colaboradores. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes*, n 52, p 1355-1363, 2003.

69- Xu, H. e colaboradores. Exclusive Action of Transmembrane TNF- α in Adipose Tissue Leads to Reduced Adipose Mass and Local But Not Systemic Insulin Resistance. *Endocrinol.*, v 143, n 4, p1502–1511, 2002.

70- Xu, H. e colaboradores. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, n 112, p 1821–1830, 2003.

71- Xu, H. e colaboradores. Altered Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Processing in Adipocytes and Increased Expression of Transmembrane TNF- α in Obesity. *Diabetes*, v 51, p 1876-1883, 2002.

72- Yamauchi T. e colaboradores. The fat-derived hormone adiponectin reverses adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, n 20, p 1595–1599, 2000.

73- Yang, R.Z. e colaboradores. Acute-Phase Serum Amyloid A: An Inflammatory Adipokine and Potential Link between Obesity and Its Metabolic Complications. *PLoS. Med.*, v 3, n 6, p 287-298, 2006.

74- Yokota, T. e colaboradores. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, n 96, p 1723-1732, 2000.

75- Zhang, H.H. e colaboradores. Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*, n 51, p 2929–2935, 2002.