



# VERSATILIDADE DO TECIDO ADIPOSEO NA OBESIDADE E NA CAQUEXIA ASSOCIADA AO CÂNCER: POSSÍVEL PAPEL DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO

Michele J. Alves<sup>1</sup>

Fábio S. Lira<sup>1,2</sup>

Alex S. Yamashita<sup>1</sup>

Marcela Meneguello Coutinho<sup>3</sup>

José C. Rosa<sup>1,2</sup>

Marília Seelaender<sup>1</sup>

Erico Chagas Caperuto<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo – Brasil

<sup>2</sup>Universidade Federal de São Paulo – Brasil

<sup>3</sup>Universidade Presbiteriana Mackenzie – Brasil

**Resumo:** As doenças crônico-degenerativas são um problema de saúde pública que têm afetado cada vez mais a sociedade atual. Novos elementos fisiológicos estão ganhando importância no controle dessas doenças. Entre eles estão a leptina e o TNF- $\alpha$ , citocinas produzidas pelo tecido adiposo, e que têm importante papel no estabelecimento da obesidade e da caquexia associada ao câncer, duas das principais doenças crônico-degenerativas. Essas citocinas, tanto através de seus efeitos diretos sobre o sistema nervoso quanto por seus efeitos indiretos sobre o metabolismo do tecido adiposo, são importantes sinalizadores metabólicos, bem como moduladores dessas condições. O exercício físico é uma estratégia que pode, além de exercer efeitos sistêmicos já conhecidos, influenciar essas citocinas, restaurando seus níveis normais e influenciando positivamente as doenças.

**Palavras chave:** Obesidade, Câncer, Leptina, TNF- $\alpha$  e Exercício.

## ADIPOSE TISSUE VERSATILITY ON OBESITY AND CANCER CACHEXIA: POSSIBLE ROLE OF AEROBIC EXERCISE

**Abstract:** Chronic degenerative diseases are important health problems that are growing on importance as they affect modern society more and more every day. Recently found physiological elements are becoming important to their control. Among them, leptin and TNF- $\alpha$ , cytokines produced by the adipose tissue, play a regulatory role in the establishment of cancer and obesity, two important chronic degenerative diseases. These cytokines, through their direct actions on the central nervous system and indirect actions on the adipose tissue metabolism, act as important metabolic signaling molecules, as well as important modulators of these conditions. Physical activity is another strategy that might, beyond its already known systemic effects, influence these cytokines, restoring their physiological levels and therefore affecting these pathologies positively.

**Keywords:** obesity, cancer, leptin, TNF- $\alpha$ , exercise.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é uma epidemia marcante deste século e da sociedade moderna que atinge a populações de todo o mundo. O aumento da prevalência da obesidade e sobrepeso está associado com o aumento do risco de diversas doenças crônico-degenerativas, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e hipertensão (FRIEDMAN e HALLAS, 1998). Por outro lado, a caquexia é uma síndrome associada ao câncer que induz intensa depleção da massa magra e dos depósitos de gordura, atinge cerca de 50 a 80 % dos pacientes com câncer diminuindo o tempo de sobrevivência desses (ARGILÉS e LOPEZ-SORIANO, 1999; MACHADO et al., 2004).

O tecido adiposo sofre importantes modificações na vigência de doenças tais como a obesidade e o câncer (ZIGMAN e ELMQUIST, 2006). A obesidade induz intenso aumento nas reservas de gordura nos diferentes depósitos de tecido adiposo, enquanto na caquexia associada ao câncer estes estoques são depletados. Porém, ambas as situações induzem uma resposta inflamatória, caracterizada pela elevação das concentrações de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, entre outras (MACHADO et al., 2004; BUENO et al., 2008).

Os mecanismos que controlam o ganho e a perda da massa corporal fazem parte de um complexo sistema regulador fisiológico, onde o tecido adiposo funciona como um “adipostato”, (FRIEDMAN e HALLAS, 1998), sinalizando para o sistema nervoso central o *status* de adiposidade, e, assim, controlando o peso corporal.

Após a descoberta da leptina, um hormônio derivado das células adiposas com ações locais e sistêmicas, diversos estudos (ZHANG et al., 1994; FONSECA-ALANIZ et al., 2006; BUENO et al., 2008) vem estabelecendo o tecido adiposo como um órgão multifuncional que produz e secreta diversos fatores que podem estar envolvidos em doenças como, por exemplo, a caquexia e a obesidade (HAUNER, 2004).

Além da leptina, um poderoso regulador do tecido adiposo e com múltiplas ações, é o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), uma citocina pró-inflamatória intimamente associada à regulação da secreção de leptina. Anormalidades na produção destas moléculas (o TNF- $\alpha$  e a leptina) podem deflagrar uma resposta pró-inflamatória ou anti-inflamatória, afetando a funcionalidade do tecido adiposo em controlar o status de adiposidade corporal, situação evidenciada nos quadros de obesidade e caquexia (FONSECA-ALANIZ et al., 2006; BUENO et al., 2008; MACHADO et al., 2004; BING e TRAYHURN, 2008).

Uma estratégia que pode influenciar o metabolismo de forma positiva nas duas condições de doenças citadas é o exercício físico que, inserido no contexto, pode vir a atuar como uma forma de proteger ou amenizar os efeitos deletérios promovidos pela caquexia, bem como exercer efeitos positivos, já descritos, sobre a obesidade (BRADLEY et al., 2008).

## O PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO

O tecido adiposo é considerado um tecido que apresenta uma enorme plasticidade (BESSA LIMA, 2008). É um tecido heterogêneo, demonstrando uma marcada especialização relacionada a cada depósito, com diferentes características fisiológicas, morfológicas e bioquímicas (POND, 2003).

Entre os componentes do tecido adiposo branco encontramos: adipócitos, pré-adipócitos, células endoteliais, nervos, fibroblastos, fibrócitos e algumas células do sistema imune (HAUNER, 2004), sendo a maior parte das células diferenciadas a adipócitos.

Sabe-se hoje que o tecido adiposo funciona como importante órgão endócrino, como demonstrado em 1994. O grupo do Prof. Friedman. apresentou uma nova concepção do papel do tecido adiposo, constatando que ele não se restringe apenas a um simples compartimento de armazenamento de energia. Desta maneira, as células adiposas se mostram especializadas e responsáveis por secretar moléculas sinalizadoras, as adipocinas, integrando a comunicação com outros órgãos e tecidos (POND, 2003) tais como o músculo esquelético, o córtex adrenal, o cérebro e o sistema nervoso simpático, participando ainda do balanço energético, regulação do apetite, ativação da imunidade, angiogênese, modulação da sensibilidade à insulina e do metabolismo lipídico (RONTI et al., 2006).

### **Leptina**

Entre as adipocinas, destaca-se a leptina, um peptídeo circulante formado por 146 aminoácidos, com peso molecular 16 kDa e codificada pelo gene *ob* (ZHANG et al., 1994), ela é expressa e secretada pelas células adiposas em resposta às mudanças no tecido adiposo e expêndio energético (RONTI et al., 2006), com influência direta no hipotálamo (GREENBERG e OBIN, 2006). Sua principal função é regular o consumo alimentar e o balanço energético (CONSIDINE et al., 1996), regulando a perda ou o excesso de ganho de peso (FRIEDMAN e HALAAS, 1998), tendo também ações secundárias no sistema reprodutivo, na angiogênese e no sistema imune (TRAYHURN e BEATTIE, 2001).

A leptina no tecido adiposo branco tem funções autócrina, parácrina e endócrina (MUOIO e DOHM, 2002), além de ser produzida pelo tecido muscular, estômago, placenta, e em alguns tecidos fetais e ocorrendo também no tecido adiposo marrom (TRAYHURN e BEATTIE, 2001).

A expressão da leptina é observada em todos os depósitos de tecido adiposo branco, porém com alguma diferença entre os mesmos. Em ratos, os depósitos gonadal e perirenal possuem níveis mais altos que o subcutâneo (TRAYHURN et al, 1995) e mesentérico (OLIVER et al., 2001). Em humanos, o subcutâneo se apresenta como maior determinante para concentração de leptina plasmática (FRIED et al., 2000).

As concentrações plasmáticas de leptina estão correlacionadas com a massa adiposa corporal (FRIEDMAN e HALAAS, 1998), sendo que um aumento na produção de leptina resulta em aumento no gasto energético e a diminuição na ingestão calórica, enquanto que a diminuição da leptina reduz o expêndio energético e aumenta a ingestão calórica, interagindo com o sistema nervoso central.

## **RECEPTOR PARA LEPTINA E OS SÍTIOS DE AÇÃO**

Os receptores da leptina pertencem à família de classe I de receptores de citocina encontrados na forma curta e longa, presentes em diversos tecidos. O receptor de forma longa (Ob-Rb) é o único receptor capaz de ativar a via de tradução de proteínas JAK-Stat (Janus Kinases - Signal Transducers and Activators of Transcription), (FRIEDMAN e HALAAS, 1998). É predominantemente expresso no hipotálamo, principalmente em áreas como o núcleo arqueado, núcleo dorsomedial, núcleo ventromedial e o núcleo lateral. O hipotálamo é o mais importante sítio de ação da leptina (BASKIN et al., 1999).

O hormônio leptina através do seu receptor Ob-Rb reflete suas ações modulando neuropeptídeos hipotalâmicos, tais como: neuropeptídeo Y (NPY), peptídeo Ag-RP, e proopiomelanocortina (POMC), precursora do hormônio estimulante para alfa-melanócito ( $\alpha$ -MSH), e o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) (AHIMA e FLIER, 2000), além do hormônio peptídico concentrado de melanina (MCH). Os neuropeptídeos Y (NPY) e a proteína relacionada agouti (Ag-RP) têm efeito estimulante sobre a ingestão alimentar no hipotálamo, enquanto os peptídeos POMC e CART são anorexígenos, pois diminuem a ingestão alimentar. O NPY, POMC, Ag-RP, CART são diretamente modulados pelas ações da leptina. Existem ainda outras adaptações neuroendócrinas e metabólicas mediadas pela leptina (FRIEDMAN e HALAAS, 1998).

Muitos neuropeptídeos no hipotálamo são sensíveis às concentrações de leptina, ativando respostas hormonais e metabólicas adaptativas. Os efeitos centrais da leptina juntamente aos periféricos compõem um importante papel na retroalimentação lipostática, sinalizando o aumento da adiposidade e agindo como um fator protetor contra obesidade, ativando sistemas centrais de saciedade que afetam diretamente a ingestão alimentar (MUOIO e DOHM, 2002; AHIMA e FLIER, 2000; LEVIN e PATTERSON, 2005).

## REGULAÇÃO NA SÍNTESE E SECREÇÃO DA LEPTINA

Os fatores hormonais e os substratos energéticos, bem como a insulina e a glicose, segundo Cammisotto e Bukoweicki (2002), estão envolvidos na regulação da secreção de leptina em condições fisiológicas e *in vitro*. Os substratos energéticos são necessários para manutenção constante na secreção da leptina, entretanto, os substratos provenientes da glicólise necessitam da presença da insulina para estimular o aumento da expressão e secreção de leptina.

Em seu estudo mais recente Cammisotto et al. (2005) descreve em seus resultados que a insulina é um potencial estimulador para secreção de leptina, além de ser o primeiro passo metabólico necessário para o mesmo.

O mecanismo da via de secreção da leptina acontece de forma distinta de outros hormônios polipeptídicos, não sendo estocada em grandes grânulos secretórios. Estudos imunohistoquímicos realizados por Bornstein et al. (2000) mostram que a leptina é principalmente estocada no retículo endoplasmático e trafega em pequenas vesículas da membrana plasmática, também encontrada no espaço intersticial entre duas células. Devido a pouca quantidade estocada, quando há um grande estímulo para liberação se torna necessário uma nova ativação da síntese da leptina. Levy e Stevens (2001) relatam que em condições basais a leptina é sintetizada e secretada lentamente, sendo a razão de síntese e secreção aproximadamente a mesma.

## FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ )

Além da leptina, existem outras citocinas e fatores sendo secretados pelo tecido adiposo, como, por exemplo, as citocinas, fatores de crescimento e algumas proteínas de regulação (homeostase vascular, pressão arterial, metabolismo lipídico, angiogênese, proteínas de fase aguda e de resposta ao estresse). Dentre as citocinas, o TNF- $\alpha$  foi a primeira a ser reconhecida como produto de um gene expresso e secretado pelo tecido adiposo (TRAYHURN e WOOD, 2004).

O TNF- $\alpha$  é uma citocina multifuncional e um poderoso regulador local do tecido adiposo (TRAYHURN e WOOD, 2004) que age de maneira autócrina e parácrina e pode alterar a regulação normal do metabolismo energético. O TNF- $\alpha$  também regula a produção de citocinas e adipocinas e pode ser considerada uma das citocinas de maior relevância para o tecido adiposo (COPPACK, 2001).

A síntese do TNF- $\alpha$  ocorre a partir de um pró-hormônio de região transmembrana como o peso molecular de 26 kDa, que ao sofrer uma clivagem proteolítica para 17 kDa se apresenta uma molécula solúvel. O TNF- $\alpha$  possui dois receptores expressos no tecido adiposo e atribuídos a atividades celulares: TNFR1 e TNFR2 (SETHI e HOTAMISLIGIL, 1999).

Já estão bem estabelecidas as ações citotóxicas do TNF- $\alpha$  em certas células e tumores, entretanto, o TNF- $\alpha$  também possui ações apoptóticas e citotóxicas nos adipócitos (sendo que a sinalização pode ser iniciada pelos seus receptores) e também em pré-adipócitos (SETHI e HOTAMISLIGIL, 1999). É capaz de inibir a diferenciação de adipócitos, bem como

diminuir a expressão de fatores transcricionais envolvidos na conversão dos adipócitos como receptores ativados por proliferadores de peroxissoma alfa (PPAR  $\alpha$ ) e proteína ligada à região elementar do colesterol alfa (C/EBP  $\alpha$ ).

Existem algumas similaridades entre o TNF- $\alpha$  e a leptina. No que diz respeito as suas ações, ambos diminuem a ingestão alimentar, estão correlacionados com a massa de tecido adiposo, podem modular a sensibilidade à insulina e regular aspectos do metabolismo lipídico (SETHI e HOTAMISLIGIL, 1999). Kirchgessner e colaboradores (1997) relataram em seu estudo que o TNF- $\alpha$  altera a síntese de leptina no tecido adiposo, com efeito pós-transcricional, após analisarem a taxa de secreção plasmática de leptina e sua expressão gênica no tecido adiposo. A taxa encontrada pelos autores sugeriu mecanismos secretórios devido ao rápido aumento da leptina plasmática sem requerer uma nova síntese coordenada pela ação genética, corroborando com outros estudos que enfatizam a participação do TNF-  $\alpha$  na regulação da expressão e produção da leptina em ratos (FINCK et al, 1998; FINCK e JOHNSON, 2000; GRUNFELD et al, 1996) e em humanos (ZUMBACH et al, 1997).

## DA OBESIDADE À CAQUEXIA

A leptina e o TNF- $\alpha$  atuam de forma semelhante, no entanto, exercem efeitos sistêmicos diferentes, principalmente no que diz respeito ao tecido adiposo. Ambos aparecem inseridos na regulação do apetite, balanço energético e auxiliam o processo de depleção ou acúmulo de gordura. Ambos estão alterados na obesidade e na caquexia, e tal alteração pode possivelmente deflagrar o agravamento destas doenças.

A obesidade é considerada uma síndrome metabólica e está associada a um quadro inflamatório crônico. Durante sua progressão, ocorre o aumento de diversos marcadores para inflamação, tais como: citocinas pró-inflamatórias IL-6, TNF- $\alpha$  e proteínas de fase aguda (proteína C-reativa e haptoglobina) (TRAYHURN e WOOD, 2004).

Indivíduos obesos possuem elevadas concentrações plasmáticas de leptina quando comparados com indivíduos eutróficos (BURGUERA e COUCE, 2001; FRIEDMAN e HALLAS, 1998). Entretanto, esses níveis aumentados da leptina em indivíduos obesos não produzem os efeitos fisiológicos esperados, sugerindo uma falha na ação da leptina. De acordo com Burguera e Couce (2001), esse fato pode estar associado a mecanismos de saturação do receptor de leptina e não à capacidade de transporte de leptina na barreira hematoencefálica.

Esse aumento das concentrações de leptina é acompanhado pelo aumento da expressão de SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling) em ratos, que é um potente inibidor para a sinalização da leptina, bloqueando seus efeitos centrais (GREENBERG e OBIN, 2006). Por outro lado, existem exceções do quadro de hiperleptinemia em sujeitos obesos, 5 a 10% da população de indivíduos obesos possuem baixos níveis de leptina, com baixa razão de produção. Os índios Pima, por exemplo, são predispostos à obesidade e também possuem baixas concentrações de leptina (FRIEDMAN e HALAAS, 1998).

A expressão do TNF- $\alpha$  também se encontra relacionada com o aumento da adiposidade, com o tamanho do adipócito que está aumentado na obesidade (KERN et al, 1995; FANTUZZI, 2005; GREENBERG e OBIN, 2006; HOTAMISLIGIL et al, 1995), sendo ainda correlacionado com a resistência à insulina em pacientes com diabetes do tipo 2 (GREENBERG E OBIN, 2006).

Em contrapartida, a caquexia associada ao câncer é uma síndrome inflamatória crônica que apresenta grande diminuição do peso corporal, depleção dos estoques de gordura, diminuição da massa muscular, anorexia, astenia e distúrbios metabólicos (BRUERA e SWEENEY, 2000), sendo comum nos estágios avançados de câncer e contribuindo para diminuição da qualidade e expectativa de vida.

O tecido adiposo e o metabolismo lipídico sofrem importantes mudanças com a caquexia associada ao câncer (SEELAENDER et al, 1996). No estudo de Machado et al. (2004), a leptina plasmática é encontrada marcadamente diminuída assim como seu conteúdo nos depósitos epididimal, retroperitoneal e mesentérico em ratos com carcinosarcoma de Walker 256, corroborando dados apresentados por Wallace et al. (1998) e Chance et al. (1998). Os níveis reduzidos de leptina plasmática deveriam modular de forma positiva a ingestão alimentar, sinalizando a redução do tecido adiposo e a necessidade de recuperação desses estoques.

Além disso, juntamente com a diminuição na leptina temos uma importante alteração do tecido adiposo na caquexia, e, ainda, a presença de infiltrantes nesse tecido, responsáveis por parte do aumento da produção de TNF- $\alpha$ , observados nesta síndrome.

O TNF- $\alpha$  também é conhecido por caquexina e seu aumento pode evidenciar os principais efeitos da caquexia (ARGILÉS et al, 1997), pois além de inibir a diferenciação de pré-adipócitos a citocina induz a desdiferenciação de adipócitos, levando à diminuição da leptina, já citada. De acordo com Zhang et al. (2000), o TNF- $\alpha$  produz efeitos diferenciados sobre a leptina, inicialmente aumentando sua secreção e no decorrer da síndrome reduzindo marcadamente seu efeito até a inibição total.

Estratégias nutricionais com administração de suplementos enteral ou parenteralmente não revertem os sintomas causados pela grande perda de tecido adiposo no quadro da caquexia (BRUERA e SWEENEY, 2000).

Em ambas condições são necessários estudos mais detalhados a fim de estabelecer o ponto inicial do quadro inflamatório observado tanto na obesidade quanto na caquexia associada ao câncer. Um ponto de destaque é a alteração dos mesmos fatores (TNF- $\alpha$  e leptina) em quadros inflamatórios em que o tecido adiposo se apresenta de maneira antagônica (aumento exarcebado de seus estoques – obesidade, ou depleção das reservas lipídicas – caquexia). Tal situação suscita a possibilidade de modulação ou intervenção para o restauro da condição normal.

## EXERCÍCIO FÍSICO

As doenças crônicas são as maiores causas de mortes no mundo inteiro, segundo Murray e Lopez (1997) e vistas como problemas que têm um potencial prejudicial global, principalmente em nações industrializadas. O exercício físico regular oferece uma proteção contra essas causas de mortalidade, induzindo, entre outros benefícios, a um aumento de propriedades sistêmicas anti-inflamatórias (PETERSEN e PEDERSEN, 2005).

O exercício induz alterações metabólicas, leva ao aumento do gasto calórico total e da termogênese, redução no peso corporal total e na massa de gordura, além da redução na resistência à insulina, entre outros efeitos (DONNELLY e SMITH, 2005). Nesse contexto, o metabolismo oxidativo é ativado com exercício, modulando o balanço energético, e, também, a produção de leptina e o TNF-  $\alpha$ .

No decorrer da execução do protocolo de exercícios podemos perceber que as respostas se diferenciam de acordo com algumas variáveis, como o tipo de exercício, sua duração, intensidade e ainda o tempo total de treinamento realizado.

Os efeitos do exercício nas concentrações plasmáticas de leptina e na expressão gênica no tecido adiposo são diversos e, algumas vezes, contraditórios. Em exercícios agudos com duração igual ou abaixo de 60 minutos (KRAEMER et al. 2002) as concentrações plasmáticas de leptina são reduzidas ou não apresentam alterações, podendo, ainda, essas alterações serem atribuídas às oscilações do ritmo circadiano da adipocina.

O estudo de Keller et al. (2005) relata também um declínio da leptina em resposta ao exercício agudo de intensidade moderada sem, no entanto, demonstrar alterações na expressão do mRNA da leptina no tecido adiposo subcutâneo abdominal em humanos.

Diversos autores (KIMURA et al., 2004; ZHENG, 1996; ZACHWIEJA, 1997; PAMAN et al., 1998; KRAEMER et al., 2002) relatam em seus estudos que as concentrações séricas de leptina e seu mRNA tecidual são encontrados reduzidos ao compará-los com o grupo controle, tanto em animais quanto em humanos, após um período de treinamento contínuo com exercícios aeróbios.

O exercício regular oferece um papel profilático para algumas doenças e terapêutico para outras. Petersen e Pedersen (2005) relatam que o exercício estimula as concentrações circulantes de citocinas anti-inflamatórias e receptores para TNF- $\alpha$ , no entanto, a produção de TNF- $\alpha$  propriamente dita é suprimida, sugerindo um papel anti-inflamatório do treinamento crônico. Na sepsis, quadro com grande aumento das citocinas pró-inflamatórias, é observado o estímulo em cascata do TNF- $\alpha$  seguido por IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-1ra, TNF-R e IL-10, citocinas comuns em quadros de inflamação, enquanto que o exercício estimula uma resposta diferente, com um aumento na produção de IL-1ra e IL-10, mas não de IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ , uma vez mais evidenciando seu papel na modulação da inflamação.

Entretanto, resultados diferentes são encontrados em relação à resposta do TNF- $\alpha$  ao exercício. No estudo de Saghizadeh et al. (1996), não houve mudanças nas concentrações de TNF- $\alpha$  em pacientes com diabetes quando comparados ao grupo controle.

Estudos prévios de nosso grupo (Lira et al., 2009) apontam que o tecido adiposo exerce uma papel anti-inflamatório de extrema importância em animais treinados quando comparados a sedentários. Demonstrou-se que a produção de IL-10 (uma citocina anti-inflamatória que neutraliza os efeitos deletérios ocasionados pelo TNF- $\alpha$ ) no tecido adiposo apresentou-se elevada após 8 semanas de treinamento aeróbio. Tais resultados corroboram com a hipótese de Petersen e Pedersen (2005).

Embora os dados da literatura sejam muitas vezes contraditórios e outros estudos devam ser realizados para um total entendimento do papel do exercício em relação à sinalização metabólica no quadro inflamatório parece que seus efeitos anti-inflamatórios podem ser de alguma forma úteis no tratamento dessas doenças.

## CONCLUSÕES

Diante de diversas estratégias existentes, propomos nesta revisão um olhar diferenciado para o exercício físico, no sentido de ser usado como uma terapia coadjuvante, a fim de reestabelecer o equilíbrio das ações da leptina e do TNF- $\alpha$ , melhorando parâmetros fisiológicos e aumentando a qualidade de vida dos indivíduos, funcionando como um protetor contra as doenças crônico-degenerativas que estão entre as maiores causas de morte no mundo todo.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHIMA, R. S., FLIER, J. S. *Leptin. Annu Rev. Physiol.*, v. 62, p. 413-37, 2000.

ARGILÉS, J.M.; ALVAREZ, B.; LÓPEZ-SORIANO, J. The metabolic basis of câncer cachexia. *Medicinal Research Reviews*, v.17, n. 5, p. 477-498, 1997.

- ARGILÉS, J.M.; LOPEZ-SORIANO,F.J. The role of cytokines in cancer cachexia. *Medicinal Research Reviews*,v.19, n.3, p.223-248, 1999
- ARGILÉS JM., LÓPEZ-SORIANO FJ., BUSQUETS S. Novel approaches to the treatment of cachexia. *Drug Discovery Today*, v.13, n.1/2, January 2008.
- BASKIN, D.G.; FIGLEWICZ LATTEMANN, D.; SEELEY, R.J.; WOODS, S.C.; PORTE, D. JR.; SCHWARTZ, M.W. Insulin and leptin: dual adiposity signals to the brain for the regulation of food intake and body weight. *Brain Res*, v. 848, n.1-2, p. 114-123, 1999.
- BESSA LIMA, F. Tecido adiposo: uma breve perspectiva histórica e o momento atual. *Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v. 52, n. 6, 2008.
- BING, C.; TRAYHURN, P. Regulation of adipose tissue metabolism in cancer cachexia. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, 11(3):201-7, 2008.
- BRADLEY, R.L.; JEON, J.Y.; LIU, F.F.; MARATOS-FLIER, E. Voluntary exercise improves insulin sensitivity and adipose tissue inflammation in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 295, n.3, p.E586-94, 2008.
- BRUERA E., SWEENEY C. Cachexia and asthenia in cancer patients. *Lancet oncol.*, v.1, p. 138-147, 2000.
- BUENO A.A, OYAMA L.M, DE OLIVEIRA C, PISANI L.P, RIBEIRO E.B, SILVEIRA V.L, OLLER DO NASCIMENTO C.M. Effects of different fatty acids and dietary lipids on adiponectin gene expression in 3T3-L1 cells and C57BL/6j mice adipose tissue. *Pflugers Arch*. v.455, p.701-9, 2008.
- BORNSTEIN, S.R.; ABU-ASAB, M.; GLASOW, A.; PÄTH, G.; HAUNER, H.; TSOKOS, M.; CHROUSOS, G.P.; SCHERBAUM, W.A. Immunohistochemical and ultrastructural localization of leptin and leptin receptor in human white adipose tissue and differentiating human adipose cells in primary culture. *Diabetes*, v.49, n.4, p.532-8, 2000.
- BURGUERA, B.; COUCE, M.E. Leptin access into the brain. A saturated transport mechanism in obesity. *Physiology Behavior*, v.74, 717-712, 2001.
- CAMMISOTTO, P. G.; BUKOWEICKI, L.J. Mechanisms of leptin secretion from white adipocytes. *Am J Physiol Cell Physiol*, v. 283(1), p. C244-250, 2002.
- CAMMISOTTO, P. G.; GÉLINAS, Y.; DESHAIES, Y.; BUKOWEICKI, L.J. Regulation of leptin secretion from white adipocytes by insulin, glycolytic substrates and amino acids. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 289, p. E166- E171, 2005.
- CHANCE WT., SHERIFF S., MOORE J., FENG F., BALASUBRAMANIAM A. Reciprocal changes in hypothalamic receptor binding and circulating leptin in anorectic tumor-bearing rats. *Brain Res.*, v. 803, p. 27-33, 1998.



COPPACK, S.W. Pro-inflammatory cytokines and tissue adipose. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 60, p. 349-356, 2001.

CONSIDINE, R.V.; SINHA, M.K.; HEIMAN, M.L.; KRIAUCIUNAS, A.; STEPHENS, T.W.; NYCE, M.R.; OHANNESIAN, J.P.; MARCO, C.C.; MCKEE, L.J.; BAUER, T.L.; ET AL. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*, v. 334, n.5, p. 292-5, 1996.

DONNELLY, J. E.; SMITH, B. K. Is exercise effective for weight loss with ad libitum diet? Energy balance, compensation, and gender differences. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, v. 3394, p. 169-174, 2005.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*, v. 115, n.5, p. 911-9, quiz 920, 2005.

FINCK, B.N.; DANTZER, R.; KELLEY, K.W.; JOHNSON, R. W. In vitro and in vivo evidence for the involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the induction of leptin by lipopolysaccharide. *Endocrinology*, v. 139, p. 2278-2283, 1998.

FINCK, B.N., JOHNSON R.W. Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) induces leptin production through the p55 TNF receptor. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, v.278, p. R537-R543, 2000.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.; LIMA, F.B. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, v.50, n.2, p. 216-29, 2006.

FRIED, S.K.; BUNKIN, D. A.; GREENBERG, A.S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6 depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin Endocrinol Metab*, v.83,p. 847-850, 2000.

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

GRUNFELD, C.; ZHAO, C.; FULLER, J.; POLLOCK, A.; MOSER, A.; FRIEDMAN, J.; FEINGOLD, K. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters: a role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest*, v. 97, p.2152-2157, 1996.

GREENBERG, A.S.; OBIN, M.S. Obesity and role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 83(supply), p. 461S-5S, 2006.

HAUNER, H. The new concept of adipose tissue function. *Physiology and Behavior*, v. 83, p. 653-658, 2004.

HOTAMISLIGIL, G.S.; ARNER, P.; CARO, J.F.; ATKINSON, R.L.; SPIEGELMAN, B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* v. 93, p. 873-877, 1995.

- KELLER, P., KELLER, C., STEENBERG, A., ROBINSON, L.E., PEDERSEN, B.K. Leptin gene expression and systemic levels in healthy men: effect of exercise, carbohydrate, interleukin-6 and epinephrine. *J Appl Physiol*, v. 98, p. 1805-1812, 2005.
- KIMURA, M.; TATEISHI, N.; SHIOTA, T.; YOSHIE, F.; YAMAUCHI, H.; SUZUKI, M.; SHIBASAKI, T. Long-term exercise down-regulates leptin receptor mRNA in the arcuate nucleus. *Neuroreport*. 2004 Mar 22;15(4):713-6.
- KIRCHGESSNER, T.G.; UYSAL, K.T.; WIESBROCK, S.M.; MARINO, M.W.; HOTAMISLIGIL, G.S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  contributes to obesity related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. *Journal Clinical Investigation*, v. 100, n. 11, p. 2777-2782, 1997.
- KERN, P.A.; SAGHIZADEH, M.; ONG, J.M.; BOSCH, R.J.; DEEM, R.; SIMSOLO, R.B. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest*, v.95, n. 5, p. 2111-2119, 1995.
- KRAEMER, R.R.; CHU, H.; CASTRACANE, D.V. Leptin and exercise. *Exp Biol Med*, v.227, p. 701-708, 2002.
- LEVY JR; STEVENS W. The effects of insulin, glucose and pyruvate on the kinetics of leptin secretion. *Endocrinology*,v. 142, p. 3558-3562, 2001.
- LEVIN B.E.; PATTERSON, C.M. Exercising the obese brain: resetting the defended body weight. *Endocrinology*, v.146, n.4, p.1674-5, 2005.
- LIRA F.S.; ROSA J.C.; YAMASHITA A.S.; KOYAMA C.H.; BATISTA Jr M.L.; SEELAENDER M. Endurance training induces depot-specific changes in il-10/tnf- $\alpha$  ratio. *Cytokine*, V.45, n.2, p.80-5, 2009.
- MACHADO, A.; COSTA ROSA, L.; SEELAENDER, M. Adipose tissue in Walker 256 tumour-induced cachexia: possible association between decreased leptin concentration and mononuclear cell infiltration. *Cell. Tissue Res*, v. 318, n. 3, p. 503-14, 2004.
- MUOIO, D.M.; DOHM, G.L. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.16, n.4, p. 653-666, 2002.
- MURRAY, C.J.; LOPEZ, A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, v. 349, p. 1436-1442, 1997.
- OLIVER, P.; PICÓ, C.; PALOU, A. Ontogenesis of leptin expression in different adipose tissue depots in the rat. *Pflugers Arch*, v. 442, n.3, p.383-90, 2001.
- PASMAN, W.J.; WESTERP-PLATENGA, M.S.; SARIS, W.H.M. The effect of exercise training on leptin levels in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v.274, p. E280-286, 1998.

PETERSEN, A.M.W.; PEDERSEN, B.K. The inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. v. 98, p. 1154-1162, 2005.

POND, C.M. Paracrine interactions of mammalian adipose tissue. *J Exp Zool A Comp Exp Biol*.v. 295, n. 1, p. 99-110, 2003.

RONTI, T., LUPATELLI, G., MANNARINO, E. The endocrine function of adipose tissue: up date. *Clinical Endocrinology* , v. 64, p. 355-365, 2006.

SAGHIZADEH, M.; ONG, J.M.; GARVEY, W.T.; HENRY, R.R.; KERN, P.A. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance.

*J Clin Invest*, v. 97, n.4, p.1111-1116, 1996.

SEELAENDER, M.C.L.; OLLER DO NASCIMENTO, C.M.; CURI, R.; WILLIAMS, J.F. Studies on the lipid metabolism of walker 256 tumor-bearing rats during the development o cancer cachexia. *Biochemistry and Molecular Biology International*, v. 39, n .5, p. 1037-1047, 1996.

SETHI, J.K.; HOTMISLIGIL, G.S. The role of TNF- $\alpha$  in adipocyte metabolism. *Cell and Developmental Biology*, v. 10, p. 19-29, 1999.

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

TRAYHURN, P.; BEATTIE, J.H. Physiological role of tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*, v. 60,p. 329-339, 2001.

TRAYHURN, P.; THOMAS, M.E.; DUNCAN, J.S.; RAYNER, D.V. Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in the white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett*, v. 368, n.3, p. 488-490, 1995.

WALLACE, A.M.; SATTAR, N.; McMILLAN, D.C. Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients. *Clin Cancer Res*, v. 4, n. 12, p. 2977-2979, 1998.

ZACHWIEJA, J.J.; HENDRY, S.L.; SMITH, S.R.; HARRIS, R.B. Voluntary wheel running decreases adipose tissue mass and expression of leptin mRNA in Osborne-Mendel rats. *Diabetes*, v. 46, n.7, p.1159-66, 1997.

ZHANG, H.H.; KUMAR, S.; BARNETT, A.H.; EGGO, M.C. Tumor necrosis factor- exerts dual effects on human adipose leptin synthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 159, p. 79-88, 2000.

ZHANG, Y.; PROENCA, R.; MAFFEI, M.; BARONE, M.; LEOPOLD, L.; FRIEDMAN J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, v. 372, p. 425-32, 1994.

ZHENG, D.; WOOTER, M.H.; ZHOU, Q.; DOHM, G.L. The effect of exercise on ob gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, v.225, n.3, p. 747-50,1996.

ZIGMAN, J.M.; ELMQUIST, J.K. Minireview: From Anorexia to obesity- The yin and yang of body weight control. *Endocrinology*, v. 144, n. 9, p. 3749-3756, 2003.

ZUMBACH, M.S.; BOEHME, M.W.; WAHL, P.; STREMMEL, W.; ZIEGLER, R.; NAWROTH, P.P. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 82, n.12, p.4080- 4082, 1997.

#### **Contatos**

Instituto de Ciências Biomédicas I – Universidade de São Paulo  
Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 1524, sala 434 – Cidade Universitária, São Paulo - SP. CEP: 05508-900  
Fone: Não fornecido pelo autor  
E-mail: [ecaperuto@yahoo.com](mailto:ecaperuto@yahoo.com)

#### **Tramitação**

Recebido em: 30/11/2008  
Aceito em: 26/06/2009