



**FMUC** FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# **A influência das adipocitocinas no perfil glicolipídico em diabéticos mellitus tipo 2 com síndrome metabólica**

**Bruno Alexandre Paulo dos Santos Almeida**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Clínica

Coimbra, Fevereiro de 2011



FMUC FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

# **A influência das adipocitocinas no perfil glicolipídico em diabéticos mellitus tipo 2 com síndrome metabólica**

**Bruno Alexandre Paulo dos Santos Almeida**

Orientadora: Professora Doutora Raquel Maria Fino Seica

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Nutrição Clínica

Coimbra, Fevereiro de 2011

Dissertação apresentada à Universidade de Coimbra para  
cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de  
mestre em Nutrição Clínica, realizada sob a orientação científica da  
Professora Doutora Raquel Maria Fino Seiça

A todos os que me amam, que foram o meu pilar  
e que sempre me apoiaram em todos os momentos da minha vida...

## **Agradecimentos**

Num processo tão complexo como o desenvolvimento desta dissertação, não posso deixar de agradecer a todas as pessoas que contribuíram para elaboração e conclusão da tese para obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica.

À minha orientadora, Professora Doutora Raquel Seiça, por ter aceite o meu convite para orientação da minha dissertação de Mestrado, pela supervisão, pela disponibilidade, estímulo e confiança demonstrada e pela sábia transmissão de conhecimentos.

Ao meu orientador de formação do Internato de Medicina Interna, Dr. Álvaro Coelho o meu obrigado por sempre me ter apoiado nos meus projectos e incentivado na prossecução dos meus objectivos. O meu agradecimento especial à Dr<sup>a</sup>. Henriqueta Pereira pela sua disponibilidade ímpar para a implementação de novos projectos de investigação.

Gostaria também de agradecer à minha família pelo apoio e incentivo constantes, especialmente aos meus pais e irmão.

À minha alma gémea, Bárbara, obrigado pelo apoio, carinho, confiança e coragem em todos os momentos difíceis.

A todos os meus amigos um muito obrigado pelo contributo directo ou indirecto que prestaram para a conclusão desta dissertação.

A todos um muito obrigado.

## RESUMO

**Introdução:** o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino activo, com elevada actividade metabólica. Os adipócitos produzem e segregam várias adipocitocinas, com efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos que desempenham um papel relevante no controlo metabólico da diabetes e obesidade.

**Materiais e métodos:** foram recrutados 309 doentes com média de idades de  $51 \pm 13,5$  anos, no período compreendido entre Dezembro de 2008 e Outubro de 2010. Procedeu-se à divisão em dois grupos, os Obesos não diabéticos ( $n=133$ ) e os Diabéticos ( $n=177$ ). Os critérios de inclusão foram a presença de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica de acordo com os critérios da International Diabetes Federation; foram também incluídos pacientes não diabéticos com excesso de peso ou obesidade. Avaliaram-se os parâmetros antropométricos, com a determinação do perímetro abdominal, IMC e massa gorda, avaliada por bioimpedância eléctrica. As concentrações séricas de leptina foram doseadas utilizando a técnica de RIA. A adiponectina e a resistina foram analisadas por técnica de ELISA e a RBP4 por técnica de nefelometria. O perfil lipídico, função renal, hepática e a PCR de alta sensibilidade foram também doseadas em jejum. Foram calculados os índices de aterogenicidade (usando a relação da leptina com a adiponectina), o índice de insulino-resistência HOMA e o de insulino-sensibilidade QUICKI.

**Resultados:** Os diabéticos apresentam valores superiores de ureia, creatinina, TG, ALT e GGT ( $7,2 \pm 4,7$  vs  $5,6 \pm 1,6$  mmol/L;  $77,2 \pm 30$  vs  $69,6 \pm 18,6$  mmol/L;  $1,8 \pm 1,1$  vs  $1,5 \pm 0,7$  mmol/L;  $44,6 \pm 24,7$  vs  $32,3 \pm 27,8$  U/L;  $51,9 \pm 57,7$  vs  $33,9 \pm 45,6$  U/L,  $p < 0,05$ ) e inferiores de C-HDL ( $1,2 \pm 0,4$  vs  $1,6 \pm 0,4$  mmol/L,  $p < 0,05$ ) relativamente ao grupo dos obesos não diabéticos. Verificou-se no grupo dos diabéticos e obesos uma correlação positiva entre o IMC e a gordura corporal com a PCRs ( $r=0,294$  vs  $r=0,381$ ;  $r=0,384$  vs  $r=0,398$ ,  $p < 0,05$ ). A

leptina apresenta correlações positivas, em ambos os grupos, com o IMC, o perímetro abdominal, a gordura corporal total e a PCRs ( $r=0,491$  vs  $r=0,489$ ;  $r=0,342$  vs  $r=0,44$ ;  $r=0,487$  vs  $r=0,4584$ ;  $r=0,18$  vs  $r=0,288$ ,  $p<0,05$ ), nos doentes obesos com a RBP4 ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) e nos diabéticos uma correlação negativa com a resistina e com a GGT ( $r=0,21$ ;  $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ). Já a adiponectina, no grupo dos obesos, correlaciona-se de forma negativa com o perímetro abdominal, a PCRs e o índice HOMA ( $r=-0,348$ ;  $r=-0,243$ ;  $r=-0,309$ ,  $p<0,05$ ) e positivamente com o índice QUICKI ( $r=0,228$ ,  $p<0,05$ ). Em ambos os grupos, encontrou-se uma correlação positiva entre os níveis de adiponectina e o C-HDL ( $r=0,397$  vs  $r=0,50$ ,  $p<0,05$ ) e uma correlação negativa com o C-LDL no grupo dos obesos ( $r=-0,23$ ,  $p<0,05$ ). No que se refere à RBP4, em ambos os grupos, foram evidenciadas correlações positivas significativas com a ureia e creatinina ( $r=0,449$  vs  $r=0,498$ ;  $r=0,444$  vs  $r=0,62$ ,  $p<0,01$ ), no grupo dos diabéticos com a proteinúria de 24h ( $r=0,59$ ,  $p<0,01$ ) e nos obesos com os TG ( $r=0,374$ ,  $p<0,01$ ). Em relação à resistina não existem correlações com os parâmetros antropométricos ou o perfil lipídico. Os doentes diabéticos sob terapêutica com estatinas apresentam um valor menor de resistina, em comparação com os que não faziam esta classe farmacológica ( $4,65\pm 3,25$  vs  $3,55\pm 1,7$ ,  $p < 0,05$ ). Nos pacientes diabéticos não tratados com estatinas verifica-se uma correlação positiva com o índice aterogénico ( $r=0,276$ ,  $p<0,05$ ), correlacionando-se este de forma muito significativa com a PCRs ( $r=0,844$ ,  $p<0,01$ ).

**Conclusões:** Este estudo vem evidenciar o papel relevante que as várias adipocitocinas desempenham no perfil metabólico, constituindo-se a adiponectina como protectora cardiovascular e indutora de insulino-sensibilidade e o RBP4 como um marcador precoce excelente de disfunção renal. O papel da leptina parece, cada vez mais, estar relacionado com uma melhoria da insulino-sensibilidade, desde que se verifique de forma concomitante uma diminuição da inflamação melhorando também a leptino-resistência. A resistina parece estar associada à inflamação e aterogénese, tendo-se demonstrado que os seus níveis séricos

poderão ser diminuídos, nos doentes diabéticos tipo 2, pela introdução de terapêutica com estatinas. Estudos futuros deverão reflectir a necessidade de introdução de várias destas adipocitocinas como preditores de risco cardiovascular e desenvolvimento de diabetes tipo 2.

**Palavras chave:** Tecido adiposo, Inflamação, Adipocitocinas, Leptina, Leptina/Adiponectina, Adiponectina, Resistina, RBP4, Estatinas

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Fat tissue is viewed as an active endocrine organ with a high metabolic activity. Adipocytes produces and secretes several adipocytokines that play an important role in the metabolic control of diabetes and obesity.

**Material and methods:** Between December of 2008 and October of 2010, 309 patients were recruited with mean age  $51 \pm 13.5$  years. They were divided in two groups: obese nondiabetic ( $n = 133$ ) and diabetics ( $n = 177$ ). The patients inclusion criteria used in this study was the presence of type 2 diabetes with metabolic syndrome according to the guidelines of the International Diabetes Federation. The patients underwent anthropometric examination, with the determination of waist circumference, BMI and fat tissue using electric bioimpedance. The serum concentration of leptin was measured using RIA kits. Adiponectin and resistin were analyzed by Elisa and RBP4 by nephelometry. Lipid profile, renal and hepatic function were also quantified on a fasting period. The index of atherogenicity (using the relationship between leptin and adiponectin), insulin resistance (HOMA) and insulin sensitivity (QUICKI) were calculated.

**Results:** Diabetics had higher urea, creatinine, triglycerides, alanine aminotransferase and gamma glutamyl transpeptidase values ( $7.2 \pm 4.7$  vs.  $5.6 \pm 1.6$  mmol / L;  $77.2 \pm 30$  vs  $69.6 \pm 18.6$  mmol / L;  $1.8 \pm 1.1$  vs  $1.5 \pm 0.7$  mmol / L;  $44.6 \pm 24.7$  vs  $32.3 \pm 27.8$  U/L;  $51.9 \pm 57.7$



vs  $33, 9 \pm 45.6$  U / L,  $p < 0.05$ ) and lower HDL-C ( $1.2 \pm 0.4$  vs  $1.6 \pm 0.4$  mmol / L,  $p < 0.05$ ) in comparison with the group of obese. In both groups we found a positive correlation between BMI and body fat mass with CRP ( $r = -0.294$  vs  $r = 0.381$ ,  $r = 0.384$  vs  $r = 0.398$ ,  $p < 0.05$ ). Leptin had positive correlations in both groups with BMI, waist circumference, total body fat and CRP ( $r = 0.491$  vs  $r = 0.489$ ,  $r = 0.342$  vs  $r = 0.44$ ,  $r = 0.487$  vs  $r = 0.4584$ ,  $r = 0.18$  vs  $r = 0.288$ ,  $p < 0.05$ ), and in obese patients with RBP4 ( $r = 0.31$ ,  $p < 0.05$ ). We found a negative correlation between resistin and gamma glutamyl transpeptidase in diabetic group ( $r = 0.21$ ,  $r = 0.22$ ,  $p < 0.05$ ). Adiponectin negatively correlates with waist circumference, the CRP and the HOMA index ( $r = -0.348$ ,  $r = -0.243$ ,  $r = -0.309$ ,  $p < 0.05$ ) and positively with the QUICKI index ( $r = 0.228$ ,  $p < 0.05$ ) in the obese group. In both groups, we found a positive correlation between adiponectin levels and HDL-C ( $r = 0.397$  vs  $r = 0.50$ ,  $p < 0.05$ ) and negative correlation with LDL-C in the obese group ( $r = -0.23$ ,  $p < 0.05$ ). With respect to RBP4, positive correlations were found with the urea and creatinine in both groups ( $r = 0.449$  vs  $r = 0.498$ ,  $r = 0.444$  vs  $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ ). Positive correlation with 24 hours proteinuria was observed in diabetic patients ( $r = 0.59$ ,  $p < 0.01$ ) and in obese patients with triglycerides ( $r = 0.374$ ,  $p < 0.01$ ). In relation to resistin no correlations were found with the anthropometric parameters or lipid profile. Diabetic patients on statin therapy had a lower value of resistin compared with those without statins ( $4.65 \pm 3.25$  vs  $3.55 \pm 1.7$ ,  $p < 0.05$ ). In diabetic patients without statins we found a positive correlation with the atherogenic index ( $r = 0.276$ ,  $p < 0.05$ ), that correlates significantly with the CRP ( $0.844$ ,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** This study highlights the role of adipocytokines in the metabolic profile: adiponectin induces insulin sensitivity and has protective cardiovascular effects. RBP4 was an excellent early marker of renal dysfunction. Leptin increases the insulin sensitivity, especially when associated with therapy that decreases inflammation and leptin resistance. Resistin seems to be associated with inflammation and atherogenesis, and it was demonstrated that

serum levels may be decreased in type 2 diabetic patients, who underwent therapy with statins. In the future adipocytokines can be used to assess cardiovascular risk and development of type 2 diabetes.

**Keywords:** Adipose tissue, inflammation, adipocytokines, leptin, leptin/adiponectin ratio, adiponectin, resistin, RBP4, Statins

## **ÍNDICE GERAL**

### **iv Agradecimentos**

### **v Resumo**

### **vii Abstract**

### **xii Índice de Figuras**

### **xiii Índice de Tabelas**

### **xvi Lista de Siglas e de Abreviaturas**

## **1 Capítulo I**

### **Introdução**

- 1 Diabetes mellitus tipo 2
- 4 Insulino-resistência
- 6 Síndrome metabólica
- 8 O tecido adiposo
  - 9 Actividade lipolítica e de lipogénese
  - 11 Obesidade abdominal
  - 11 Inflamação e obesidade
  - 12 Secreção de adipocitocinas
    - 13 Leptina
    - 17 Adiponectina
    - 22 Índice Leptina/Adiponectina
    - 22 Resistina
    - 26 Proteína de ligação ao retinol tipo 4
    - 28 Visfatina
    - 29 Apelina
    - 29 Omentina-1
    - 30 Citocinas pró-inflamatórias
    - 31 Proteínas de fase aguda/outras substâncias produzidas pelo adipócito

## **33 Capítulo II**

### **Materiais e métodos**

- 33 Estrutura do estudo e participantes
- 34 Parâmetros laboratoriais
- 35 Análise estatística

## **36 Capítulo III**

### **Resultados**

- 36 Caracterização da amostra

42	Género
45	Idade
49	IMC
53	Correlações
53	Leptina
54	Adiponectina
55	Resistina
56	RBP4
57	Índice Leptina/Adiponectina
58	Adipocinas e perfil lipídico
60	Regressão linear
60	C-HDL
61	C-LDL
62	Creatinina
63	Ureia
64	PCRs
65	Proteinúria 24h
60	Adipocitocinas e terapêutica no grupo dos doentes diabéticos

**69 Capítulo IV**  
**Discussão**

**76 Capítulo V**  
**Conclusões**

**77 Capítulo VI**  
**Bibliografia**

## ÍNDICE DE FIGURAS

- 4 Figura 1 - Octeto da patogénese da DM T2. Adaptado de DeFronzo, 2009
- 36 Figura 2- Prevalência da Hipertensão arterial nos Diabéticos
- 37 Figura 3 – Prevalência da Dislipidémia nos Diabéticos
- 37 Figura 4- Prevalência da Nefropatia nos Diabéticos
- 38 Figura 5 – Prevalência da terapêutica com Insulina nos doentes diabéticos
- 38 Figura 6 – Prevalência da terapêutica com Metformina dos doentes diabéticos
- 39 Figura 7 – Distribuição percentual dos Obesos não diabéticos e dos Diabéticos por género
- 39 Figura 8 – Distribuição dos Obesos não diabéticos e dos Diabéticos por grupo etário
- 40 Figura 9 – Distribuição dos Obesos não diabéticos e dos Diabéticos por IMC

## ÍNDICE DE TABELAS

- 42 Tabela 1- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos
- 44 Tabela 2 - Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao género feminino
- 45 Tabela 3 - Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao género masculino
- 46 Tabela 4- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente à idade < 40 anos
- 47 Tabela 5- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao intervalo de idade < 40-49 anos
- 48 Tabela 6- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao intervalo de idade < 50-59 anos
- 48 Tabela 7- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao intervalo de idade < 60-69 anos
- 49 Tabela 8- Classes de obesidade
- 50 Tabela 9- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de excesso de peso
- 51 Tabela 10- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de obesidade de classe I
- 52 Tabela 11- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de obesidade de classe II
- 53 Tabela 12- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de obesidade de classe III

- 54 Tabela 13- Correlação da Leptina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos
- 55 Tabela 14- Correlação da Adiponectina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos
- 56 Tabela 15- Correlação da Resistina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos
- 57 Tabela 16- Correlação da RBP nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos
- 58 Tabela 17- Correlação da relação Leptina/Adiponectina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos
- 58 Tabela 18- Correlações entre as adipocinas e o perfil lipídico no grupo dos Obesos não diabéticos
- 60 Tabela 19- Correlações entre as adipocinas e o perfil lipídico no grupo dos Diabéticos
- 59 Tabela 20 - Correlações entre os parâmetros antropométricos e a PCRs no grupo dos Obesos não diabéticos
- 60 Tabela 21 - Correlações entre os parâmetros antropométricos e a PCRs no grupo dos Diabéticos
- 60 Tabela 22- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com a Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação ao C-HDL nos Diabéticos
- 61 Tabela 23- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação ao C-HDL nos Diabéticos
- 61 Tabela 24- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação ao C-LDL nos Diabéticos
- 62 Tabela 25- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação ao C-LDL nos Diabéticos
- 62 Tabela 26- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação à Creatinina nos Diabéticos
- 63 Tabela 27- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação à Creatinina nos Diabéticos

63 Tabela 28- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação à Ureia nos Diabéticos

64 Tabela 29- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação à Ureia nos Diabéticos

64 Tabela 30- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação ao PCRs nos Diabéticos

65 Tabela 31- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação ao PCRs nos Diabéticos

65 Tabela 32- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação à Proteinúria 24h nos Diabéticos

66 Tabela 33- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação à Proteinúria 24h nos Diabéticos

67 Tabela 34- Estudo descritivo das adipocitocinas nos Diabéticos de acordo com a medicação – Insulina

67 Tabela 35- Estudo descritivo das adipocitocinas nos Diabéticos de acordo com a medicação - Metformina

67 Tabela 36 - Estudo descritivo das adipocitocinas nos Diabéticos de acordo com a medicação - Estatinas

68 Tabela 37- Correlações entre a resistina e os marcadores de inflamação e aterogénese no grupo do doentes Diabéticos a fazer terapêutica com estatinas

67 Tabela 38- Correlações entre a resistina e os marcadores de inflamação e aterogénese no grupo do doentes Diabéticos que não fazem terapêutica com estatinas



## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGL - ácidos gordos livres

ALT - alanina aminotransferase

ASP - proteína estimulante da acilação

AST - aspartato aminotransferase

AVC - Acidente Vascular Cerebral

C-HDL - colesterol de elevada densidade

C-LDL - colesterol de baixa densidade

C-Total - colesterol total

DM T2 - Diabetes mellitus tipo 2

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

GGT - gama-glutamilttransferase

GIP - glucose-dependent insulintrophic polypeptide

GLP-1 - Glucagon-like peptide 1

HDL - lipoproteína de alta densidade

HIF-1 $\alpha$  - “Hypoxia-inducible factor 1“

HOMA - “homeostasis model assessment”

IDF – International Diabetes Federation

IL-1b - Interleucina-1b

IL-6 - interleucina 6

IMC - Índice de massa corporal

IR – Insulino-resistência

LDL – lipoproteína de baixa densidade

LPL - lipoproteína lipase

mg – miligrama

ml - mililitro

mmol – milimole

ng – nanogramas

PAI-1 - inibidor do activador do plasminogénio tecidual

PCR- proteína C reactiva

PCRs – Proteína C reactiva de alta sensibilidade

QUICKI - “quantitative insulin-sensitivity check index”

TDG - tolerância diminuída à glicose

TG – Triglicéridos

TNF- $\alpha$  - factor de necrose tumoral- $\alpha$

VEGF - “endothelial growth factor”

VLDL - lipoproteína de muito baixa densidade

SM - Síndrome metabólico

## CAPÍTULO I

### INTRODUÇÃO

#### 1. Diabetes mellitus tipo 2

A diabetes é uma doença em crescimento exponencial. Em 2007 existiam cerca de 246 milhões de pessoas entre os 20 e os 79 anos com Diabetes, estimando-se que, em 2025, este número terá um aumento de 55%, atingindo 380 milhões em todo o mundo (Diabetes Atlas IDF, 2008).

Em Fevereiro de 2011 foi apresentado um estudo da prevalência da Diabetes em Portugal: 12,3% da população entre os 20 e os 79 anos apresentava Diabetes (980 mil pessoas). Destes 44% não estavam diagnosticados. A prevalência era superior nos homens (14,6%), relativamente às mulheres (10,2%). Cerca de 90% das pessoas com Diabetes era obesa ou apresentava excesso de peso. Por outro lado, uma pessoa obesa apresentava um risco quatro vezes mais elevado de vir a desenvolver a doença do que uma pessoa sem excesso de peso. Ao nível dos internamentos em 2009, 25% dos internamentos por Acidente Vascular Cerebral (AVC) e 29% dos internamentos por Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) foram em pessoas com Diabetes. 25% das pessoas em hemodiálise tinham Diabetes (Relatório anual do Observatório da Diabetes, Fevereiro de 2011).

#### 1.1. Patogénese da diabetes mellitus tipo 2 (DM T2): de uma visão clássica a uma abordagem pluridisciplinar (Figura 1)

Na génese da DM T2 eram consideradas a insulino-resistência ao nível do fígado e músculo esquelético e uma progressiva falência das células  $\beta$  pancreáticas (DeFronzo, 1988).

Estudos vieram demonstrar que na fase de pré-diabetes, na categoria de tolerância diminuída à glicose (TDG) - que se define com um valor de glicemia sérica entre os 140

mg/dl e os 200 mg/dl, 2h após ingestão de glicose (prova de tolerância oral à glicose) - existe uma diminuição em cerca de 50% do volume das células  $\beta$  pancreáticas, sugerindo uma significativa perda de células ainda antes do início da DM T2 (Butler et al., 2003). Posteriormente foram realizados estudos onde se concluiu que, no tercil superior da TDG (2h da PTGO = 180-200 mg/dl), 80 a 85% da função das células  $\beta$  pancreáticas se tinha perdido (Abdul-Ghani et al. 2006; Ferrannini et al., 2005).

Na patogênese da falência das células  $\beta$  pancreáticas parecem estar múltiplos factores:

1) Idade: existe uma progressiva falência das células  $\beta$  com o avançar da idade, o que se encontra concordante com o facto da incidência da DM T2 aumentar com a idade (Chang et al., 2003; Muller et al., 1996).

2) Genes: vários estudos vieram demonstrar uma herança génica como estando na base da disfunção progressiva das células  $\beta$  na DM T2, com ênfase no factor de transcrição TCF7L2 (Welters et al., 2008; Lyssenko et al., 2007). Continua sem existir, actualmente, intervenções terapêuticas que possam reverter o declínio associado à idade ou a alteração dos factores genéticos.

3) Insulino-resistência: leva ao aumento da secreção de insulina pelas células  $\beta$ ; o mecanismo pelo qual a insulino-resistência leva depois à falência das células  $\beta$  permanece desconhecido. Pensava-se que o estímulo contínuo para secreção de insulina levaria as células  $\beta$  à exaustão. Contudo, nunca foi comprovada esta teoria. Uma hipótese alternativa é a de que a causa da insulino-resistência também seria responsável pela falência das células  $\beta$ . Estudos demonstraram que uma deposição excessiva de gordura (ácidos gordos, ceramida e diacilglicerol) nas células  $\beta$  leva a secreção inapropriada de insulina, tal como a sua deposição no músculo e fígado induz insulino-resistência (DeFronzo, 2009).

4) Lipotoxicidade: o excesso de ácidos gordos livres (AGL) leva a alterações da secreção de insulina pelas células  $\beta$ , através da inibição da expressão do RNAm da insulina, da menor

libertação de insulina induzida pela glicose e da redução dos grânulos de insulina (Prentki et al., 2006; Higa et al., 1999).

5) Glicotoxicidade: níveis de glicose cronicamente mantidos induzem disfunção das células  $\beta$ . Estudos demonstraram que a normalização dos níveis de glicose foi associada com a restauração da 1ª e 2ª fases da secreção de insulina (Rossetti et al., 1990 e 1987).

6) Polipeptídeo amiloide dos ilhéus (IAPP): este polipeptídeo é co-segregado, na relação 1:1, com a insulina; a sua hipersecreção e a deposição de substância amilóide no pâncreas foram relacionadas com a falência funcional e apoptose das células  $\beta$  (Ritzel et al, 2007; Eriksson et al., 1992); intervenções terapêuticas que visem diminuir a insulino-resistência (glitazonas/metformina/perda de peso), ao levarem a uma redução da secreção de insulina, poderão preservar as células  $\beta$ , a longo prazo, do efeito da amilina.

7) Incretinas: verificou-se que alterações no eixo das incretinas desempenham um papel importante na progressão da falência das células  $\beta$  pancreáticas na DM T2. O GLP-1 (Glucagon-like peptide 1) e o GIP (glucose-dependent insulintrophic polypeptide) são responsáveis por aproximadamente 90% do efeito incretínico (Drucker et al., 2006; Meier & Nauck, 2006). Na DM T2 existe uma deficiência de GLP-1 (Meier & Nauck, 2006) e resistência à acção do GIP (Meier et al., 2001).

8) Cérebro: pessoas obesas, tanto diabéticas como não diabéticas, caracterizam-se pela existência de insulino-resistência e hiperinsulinémia compensatória. Apesar disso a ingestão de alimentos está aumentada em pessoas obesas podendo-se colocar a hipótese que a insulino-resistência periférica também é observada ao nível do cérebro (DeFronzo, 2009). Em 2006, foi pela primeira vez, demonstrado em animais que a insulina tem actividade central na supressão do apetite (Porte, 2006).

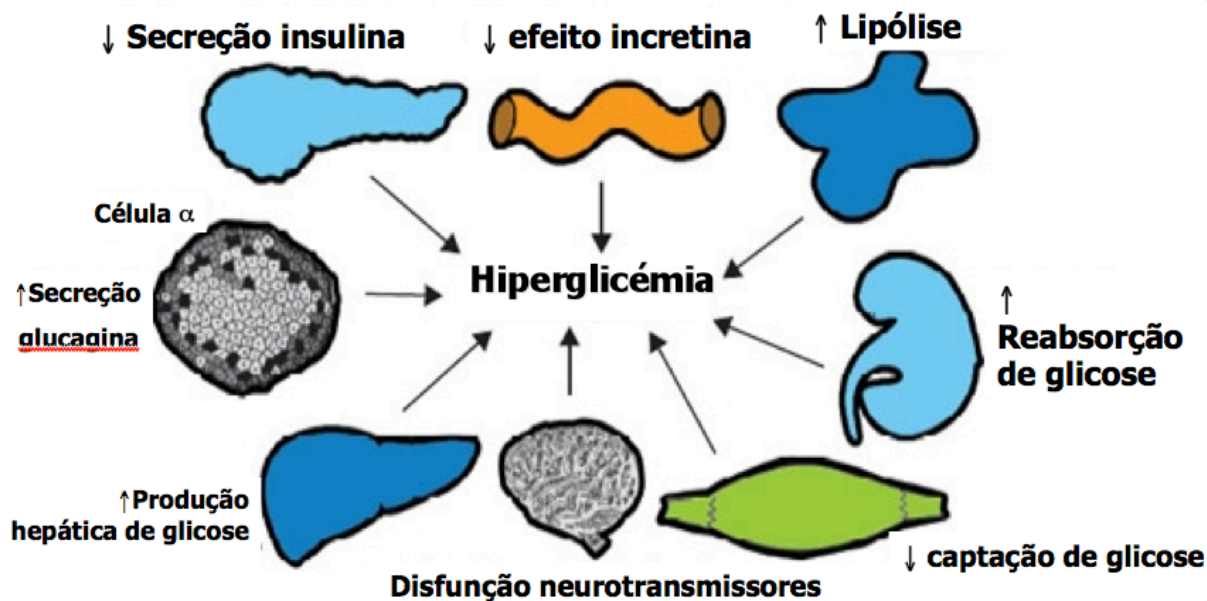


Figura 1 - Octeto da patogênese da DM T2. Adaptado de DeFronzo, 2009

## 2. Insulino-resistência

A insulino-resistência ocorre quando as células do fígado, do músculo esquelético e do tecido adiposo se tornam menos sensíveis e posteriormente resistentes à acção da insulina. A glicose é impedida de entrar nas células, permanecendo na circulação sanguínea, induzindo a secreção de quantidades cada vez maiores de insulina (hiperinsulinismo). A partir do momento em que o pâncreas já não tem capacidade de produzir adequadamente a insulina, um estado de hiperglicemia crónica instala-se (definição de insulino-resistência IDF 2005).

A resistência à insulina que se verifica na obesidade e DM T2 é caracterizada por redução da concentração e da actividade da cinase do receptor da insulina, da concentração e da fosforilação do IRS-1 e 2, da actividade da PI3-cinase, da translocação dos transportadores de glicose (GLUTs) e da actividade das enzimas intracelulares (Pessin et al., 2000).

Factores genéticos e adquiridos podem influenciar a sensibilidade à insulina. Defeitos genéticos no receptor de insulina são relativamente raros, mas representam as formas mais graves de resistência à insulina, e são exemplificados pelo leprechaunismo, pela síndrome de Rabson Mendenhall e pela síndrome de resistência à insulina tipo A (Taylor et al., 1990). A

síndrome de resistência à insulina e a DM T2 são poligénicas e podem envolver polimorfismos em vários genes que codificam as proteínas envolvidas nas vias de sinalização da insulina, na secreção de insulina e no metabolismo intermediário (Stern, 2000).

O sedentarismo é um factor que contribui para o desenvolvimento ou o aumento da resistência à insulina. Foi demonstrado que a sensibilidade à insulina pode aumentar com a actividade física, independentemente da redução do peso e de mudanças na composição corporal e que o principal efeito do exercício pode ser o aumento da expressão de elementos intracelulares da via de sinalização da insulina, em particular dos transportadores de glicose ao nível do músculo esquelético (Wojtaszewski et al., 2000, 1999; Thorel 1999; Kennedy 1999). Além do efeito do exercício sobre os transportadores de glicose, o aumento do fluxo sanguíneo pode acarretar maior disponibilidade de insulina para os tecidos periféricos, contribuindo para a melhoria metabólica observada durante o exercício físico (DeFronzo, 1987). Outro efeito do exercício é a libertação local de bradicinina, a qual estimula a captação de glicose (Taguchi et al. 2000). Além da melhoria da sensibilidade à insulina ao nível do músculo, há evidências de que após o exercício a resistência hepática à insulina pode ser reduzida, bem como pode aumentar a captação de glicose pelos adipócitos (Goodyear, 1998).

O tecido adiposo desempenha um papel fundamental na resistência à insulina. Os AGL circulantes, provenientes da lipólise a nível dos adipócitos, estão elevados em muitos estados de resistência à insulina e tem sido sugerida a sua participação na DM T2 e na obesidade pela inibição da captação e da oxidação de glicose, da síntese de glicogénio e da maior produção hepática de glicose (Bergman et al., 2000). A presença de níveis elevados de AGL circulantes também está associada à redução da fosforilação insulino-estimulada do IRS-1 em tirosina e da sua associação com a PI3-cinase (Shulman, 2000). A ligação entre a elevação dos AGL e a resistência à insulina pode envolver a acumulação de triglicéridos e

metabolitos derivados de ácidos gordos (diacilglicerol, acetil-CoA e ceramidas) no músculo e fígado (Hwang et al., 2001).

Os métodos para determinação da resistência à insulina (IR) e da capacidade funcional das células beta (BcC) podem ser agrupados em dois modelos: um, baseado na medida dinâmica das respostas insulínica e/ou glicémica após estímulo, tais como o clamp euglicémico (De Fronzo et al., 1979) e o índice de insulino-sensibilidade (Matsuda et al., 1999); e outro assente em medidas estáticas, ou instantâneas, de um ou mais constituintes plasmáticos: frequentemente a insulina e a glicose, a pró-insulina e o peptídeo C, representado pelos índices: “homeostasis model assessment” – HOMA (Bergman et al., 2003) e “quantitative insulin-sensitivity check index” – QUICKI (Katz et al., 2000).

A sensibilidade à insulina e a função hepática estão inversamente correlacionadas. A diminuição da sensibilidade está associada com a esteatose hepática não alcoólica (Hsiao et al., 2004; Marchesini et al., 2003). Alguns estudos sugerem que uma função hepática normal poderá contribuir para a insulino-sensibilidade global (Michael et al., 2000). A actividade sérica das enzimas hepáticas foi associada à obesidade (Clark et al., 2003); a relação entre estes marcadores, a insulino-resistência e a DM T2, independentemente da obesidade, foi amplamente demonstrada (Yokoyama et al., 2002). Os níveis de AST, ALT, GGT são factores preditores independentes da DM T2 (Hanley et al., 2004; Lee et al., 2004).

### **3. Síndrome metabólica**

Numa grande percentagem de pessoas com intolerância à glicose ou DM T2 existe um conjunto de factores de risco, que habitualmente aparecem associados, formando a chamada “síndrome metabólica”, previamente conhecida como “síndrome X” (Reavan, 1988) ou “quarteto mortal” (Kaplan et al., 1989). A insulino-resistência, a hiperinsulinemia, a hiperglicémia e as adipocitocinas podem induzir disfunção endotelial, alteração do perfil lipídico e hipertensão arterial, podendo em conjunto promover o desenvolvimento de doença



cardiovascular aterosclerótica (Lindsay et al., 2004; Koh et al., 2005). Alterações semelhantes poderão ser observadas em pessoas com obesidade abdominal, que não apresentam excesso de peso corporal total (Conus et al., 2004).

Este conjunto de alterações metabólicas, que ocorrem na mesma pessoa, parecem conferir um risco adicional para o aparecimento de complicações cardiovasculares, maior do que cada factor somado de forma isolada (Satter et al., 2003; Golden et al., 2002). Também, se a DM T2 ainda não está presente, a síndrome metabólica é um factor preditor para o seu desenvolvimento, sendo o risco 5 vezes superior em pessoas que apresentam esta síndrome (Stern et al., 2004). Apesar de cada componente individual da síndrome metabólica conferir um risco acrescido de mortalidade cardiovascular, este risco é mais pronunciado quando os vários factores estão presentes de forma simultânea. A causa subjacente ao aparecimento desta síndrome ainda é alvo de intenso debate, mas a insulino-resistência e a obesidade central parecem ser factores fundamentais (Hu et al., 2004, Carr et al., 2004). Factores genéticos, inactividade física, idade, estado inflamatório e alterações hormonais também poderão contribuir para o aparecimento desta síndrome, mas o papel destes parece variar de acordo com o grupo étnico (Anderson et al., 2001).

Existem diversas definições de síndrome metabólica, o que origina dificuldades acrescidas na comparação de diversos estudos. Existem actualmente 3 definições, sendo mais utilizada na DM T2 a da **Federação Internacional de Diabetes – IDF** (Alberti et al., 2005). A obesidade central é o elemento essencial para esta definição, considerando-se a circunferência abdominal de acordo com a raça/grupo étnico:

- Aumento da circunferência abdominal ( $\geq 94\text{cm}$  no sexo masculino e  $\geq 80\text{cm}$  no sexo feminino – população Europeia)
- Mais 2 dos seguintes critérios:

- Triglicéridos >150 mg/dL (1.7 mmol/L), ou tratamento com fármaco para os baixar;
- Colesterol-HDL <40 mg/dL (1.03 mmol/l) no sexo masculino e <50 mg/dL (1.29 mmol/l) no sexo feminino, ou tratamento para HDL baixo;
- Pressão arterial sistólica >130 mmHg, pressão arterial diastólica >85 mmHg, ou tratamento para a hipertensão;
- Glicose plasmática em jejum >100 mg/dL (5.6 mmol/L), ou diagnóstico prévio de DM T2.

#### 4. O tecido adiposo

O tecido adiposo branco é o principal local de armazenamento de energia nos mamíferos, sob a forma de triacilglicerois. Actualmente o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino muito activo que segrega diferentes hormonas, citocinas e quimiocinas. O adipócito tem a capacidade de reconhecer o estado metabólico do organismo e ajudar na regulação deste, afectando directamente a homeostase de lípidos e glicose (Stephi & Hotamisligil, 1999).

O tecido adiposo apresenta a característica de poder aumentar o seu volume quando se torna necessário acumular reservas. Contudo, o crescimento excessivo pode levar á desregulação do metabolismo interno das células adiposas, o que contribui para o aparecimento das complicações associadas à diabetes e obesidade, verificando-se relação entre hipertrofia dos adipócitos e a insulino-resistência (Golay & Ybarra, 2005; Rajala et al., 2003). Quando o tecido adiposo deixa de conseguir captar todos os lípidos, os níveis destes aumentam no plasma, levando à acumulação de gordura em tecidos como o fígado ou o músculo (Krebs & Roden, 2005). É favorecida a lipólise dos triglicéridos do tecido adiposo com a consequente libertação de ácidos gordos e glicerol, utilizados subsequentemente em processos oxidativos e na produção de glicose (gliconeogénese). O tecido adiposo visceral

tem uma relevância maior que o subcutâneo, dado que a sua proximidade com o fígado permite uma maior entrega de ácidos gordos a este órgão (Golay & Ybarra, 2005).

#### **a) Actividade lipolítica e de lipogénese**

A actividade de lipogénese é regulada principalmente pela presença da lipoproteína lipase (LPL). Esta enzima é responsável pela libertação dos TG das quilomicras e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e a sua hidrólise e, como consequência, a deposição nos adipócitos. A insulina e a lipase hormona-sensitiva são os estimuladores da actividade da LPL. O tecido adiposo visceral parece ser menos sensível à insulina no que se refere à supressão da lipólise ou na estimulação da LPL (Fried et al., 1993). A LPL poderá assim ter um papel fundamental no desenvolvimento da gordura visceral (Kern, 1996).

A captação de TG é superior, em cerca de 50%, ao nível da gordura do omentum em relação com a subcutânea. Mas esta alteração não parece estar correlacionada com a actividade da LPL. Esta constatação vem demonstrar a importância de outros factores como a proteína estimulante da acilação (ASP) na regulação da captação de TG. A ASP é um forte estimulador da reesterificação dos AGL e síntese de TG, com uma actividade insulina-like, podendo assim ter um papel fundamental na iniciação e manutenção da obesidade (Märin et al., 1992). A ASP é capaz de estimular a síntese de TG nos adipócitos de forma independente da insulina. À medida que os AGL são libertados dos TG para serem depois acumulados nos adipócitos como resultado da acção da LPL, é também gerada a ASP (Sniderman et al., 1995).

O aumento da gordura visceral com o aumento de peso, foi explicada pela hipertrofia do adipócito. Contudo, com aumento subsequente da gordura intra-abdominal na obesidade severa, o número de adipócitos parece, também, aumentar (Rebuffé-Scrive et al., 1990). A actividade da LPL parece ser maior na área abdominal, relativamente à região glútea nos homens, ocorrendo o contrário nas mulheres. Estes factos parecem justificar as diferenças de

género, no que se refere á distribuição da gordura (Arner et al., 1991). Com a progressão da obesidade, a actividade da LPL aumenta em paralelo com a elevação da insulina. Contudo, quando os obesos perdem peso e diminuem os níveis de insulina circulantes, a actividade da lipase hormona-sensitiva aumenta mais (com níveis mais elevados quanto maior o peso prévio). Este facto justificará provavelmente a capacidade limitada que o adipócito apresenta em diminuir o seu volume em resposta a uma dieta hipocalórica.

No que se refere à mobilização dos lípidos e à libertação de AGL e glicerol do tecido adiposo, o sistema nervoso simpático ocupa um papel central. As catecolaminas são os reguladores mais potentes da lipólise ao nível dos adipócitos (Fain et al., 1983). Os adipócitos de pessoas obesas evidenciam aumento da actividade lipolítica em respostas às catecolaminas, independentemente da sua distribuição, com maior actividade lipolítica na região abdominal (Rebuffé-Scrive et al., 1990). De facto, a gordura visceral apresenta aumento da sensibilidade à acção lipolítica induzida pelas catecolaminas e menor sensibilidade ao efeito anti-lipolítico da insulina (Reynisdottir et al., 1994). Este aumento da sensibilidade dos adrenorreceptores às catecolaminas poderá levar ao aumento da libertação de AGL no sistema venoso portal, o que induzirá, ao nível do fígado, aumento da produção de glicose, secreção de VLDL e interferência com a clearance de insulina (Björntorp et al., 1990), resultando em dislipoproteinémia, intolerância à glicose e hiperinsulinémia. Um estudo realizado em 1997 evidenciou maior libertação de AGL em resposta às catecolaminas, nos homens. Este fenómeno dever-se-á hipertrofia das células adiposas, maior acividade do adrenoceptor  $\beta_3$  e menor função do adrenoceptor-2. Isto poderá justificar as diferenças existentes entre os géneros, com os homens a terem maiores circunferências abdominais, níveis mais altos de pressão arterial, glicose, insulina plasmática e TG e valores mais baixos de colesterol HDL, relativamente às mulheres (Lönnqvist et al., 1997).

### **b) Obesidade abdominal**

A gordura abdominal é constituída por tecido adiposo subcutâneo e intra-abdominal. A gordura intra-abdominal é composta por gordura visceral, ou intraperitoneal, que integra a gordura do omentum e mesentérica e a retroperitoneal (correspondente a  $\frac{1}{4}$  da gordura visceral). Foi demonstrada uma correlação superior da gordura visceral, relativamente à retroperitoneal, com vários parâmetros metabólicos, incluindo insulina e glicose plasmáticas, clamp euglicémico e pressão arterial (Märin et al., 1992). A circunferência abdominal e pélvica são os parâmetros mais utilizados para avaliar a distribuição da gordura abdominal (Kissebah, 1997).

### **c) Inflamação e obesidade**

O papel da inflamação na obesidade tem sido amplamente estudado, estando frequentemente envolvida na insulino-resistência e em outras componentes da síndrome metabólica. O tecido adiposo produz um conjunto de adipocitocinas implicadas na inflamação. Contudo, parece que o processo inflamatório é primário à libertação de adipocitocinas pelo adipócito (Trayhurn et al., 2004). Na génese deste fenómeno estará a hipoxia no local que surge com a expansão do tecido adiposo durante o desenvolvimento da obesidade. A vascularização aumenta (menor no tecido adiposo branco relativamente ao castanho), mas é insuficiente para manter a oxigenação adequada. Os adipócitos entram então em hipoxia relativa, iniciando-se um processo inflamatório, com infiltração de macrófagos e estimulação da angiogénese. Estudos vieram demonstrar a produção pelo adipócito de factores que intervêm na angiogénese, tais como vascular “endothelial growth factor” (VEGF), inibidor do activador do plasminogénio tecidular (PAI-1), leptina, metalotioneína e haptoglobulina (Lolmede et al., 2003; Rupnick et al., 2002). Um factor fundamental na resposta celular à hipoxia parece ser o “Hypoxia-inducible factor 1” (HIF-1 $\alpha$ ), cuja expressão

parece ser também estimulada por citocinas como o factor de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e a Interleucina-1b (IL-1b) (Hellwig-Burgel et al., 1999). Desta forma parece existir ligação entre o aumento da massa de tecido adiposo branco na obesidade, a hipoxia, a inflamação e a estimulação da angiogénese.

No estado de obesidade crónica estabelece-se um estado inflamatório sistémico, em que se verificam níveis elevados de interleucina 6 (IL-6), TNF- $\alpha$  e proteína C reactiva (PCR) (Bulló et al., 2003). A descoberta de que o tecido adiposo tem uma grande actividade de produção de citocinas veio demonstrar a estreita relação existente entre macrófagos e adipócitos, verificando-se que os macrófagos infiltrados, e não somente os adipócitos, podem expressar proteínas específicas do tecido adiposo (Maeda et al., 2005; Makowsky et al., 2005).

#### **d) Secreção de adipocinas**

Existem actualmente dezenas de adipocitocinas. A primeira a ser identificada foi a enzima lipoproteína lipase (responsável pela hidrólise dos triacilglicerois), seguindo-se na mesma década de 80 a identificação da adiposina (Cook et al. 1985, 1987). Mas foi com a descoberta da leptina, em 1994, que o tecido adiposo começou a ser considerado um importante local de secreção (Zhang et al. 1994).

O tecido adiposo branco apresenta uma intensa actividade secretora, com efeitos endócrinos, parácrinos e autócrinos tendo função de comunicação com vários outros tecidos e órgãos (Ehrhart-Bornstein et al., 2003; Dietze et al., 2002). O seu papel integrador também é relevante na interacção com o cérebro, através da leptina (e outras adipocitocinas) e do sistema nervoso simpático (Rayner & Trayhurn, 2001).

### **d.1) Leptina**

A leptina, produto do gene Ob, é um peptídeo produzido principalmente no tecido adiposo (Juge-Aubry et al., 2005), mas também expresso em vários outros tecidos incluindo a placenta, ovários, epitélio mamário, medula óssea e tecido linfóide (Matarese et al., 2005; Margetic et al., 2002). Os níveis de leptina são pulsáteis e seguem um ritmo circadiano. Os seus níveis reflectem a quantidade de energia armazenada no tecido adiposo, sendo a sua concentração correlacionada com a gordura corporal (Considine et al., 1996), flutuando com as mudanças na ingestão calórica (Chan et al., 2003). Os níveis deste peptídeo diminuem rapidamente em resposta ao jejum (Ahima et al., 1996).

A sua principal acção biológica é no hipotálamo inibindo o apetite e modulando os gastos de energia (Ahima et al., 1996). A leptina é transportada para o cérebro, levando á supressão ao nível do hipotálamo dos neuropeptídeos orexígenos e aumento dos anorexígenos (Morton et al., 2005). Durante o jejum e após perda acentuada de massa gorda há uma diminuição do nível de leptina o que leva a uma redução do gasto energético, de modo a preservar energia para o funcionamento dos órgãos vitais (Ahima et al., 1996). De facto a leptina regula os gastos energéticos através da activação do sistema adrenérgico e da melanocortina (Montague et al., 2002; Mantzoros et al., 1996). Mutações no gene Ob provocam obesidade e a administração de leptina ajuda a reduzir a massa corporal e a aumentar os gastos energéticos (Meier & Gressner, 2004; Rajala et al., 2003).

A leptina actua também noutros órgãos nomeadamente o pâncreas, o tecido adiposo e o fígado (Meier & Gressner, 2004; Rajala et al., 2003).

A leptina melhora a insulino-resistência através da diminuição do peso corporal e da massa gorda (nomeadamente a visceral e a ectópica), mas também através da melhoria da insulino-sensibilidade ao nível do tecido adiposo e do fígado (Kim et al., 2000). Activa várias vias de sinalização que se sobrepõem às da insulina tais como STAT3, MAPK e PI3K (Oswal

et al., 2009). Um estudo em animais demonstrou que o aumento dos níveis de leptina ao nível do hipotálamo pode induzir euglicemia (através da melhoria do metabolismo glicídico, aumento do gasto de energia e aumento da sensibilidade à insulina) independentemente da produção pancreática de insulina (Ueno et al., 2006; Hidaka et al., 2002). Desta forma a administração exógena de leptina poderá ser utilizada no futuro como terapêutica adjuvante no tratamento de diabéticos tipo 1 e 2.

A noção da leptina como uma hormona anti-obesidade tem sido colocada em causa dado que a obesidade está geralmente associada a níveis elevados de leptina e não a défice da mesma (Flier, 1998). Estudos em humanos, que ficaram obesos após submetidos a uma dieta com elevado valor calórico, demonstraram não haver resposta à administração de leptina (Heymsfield et al., 1999).

A acção da leptina continua a ser extensamente estudada, investigando-se actualmente o papel da terapêutica combinada com leptina e sensibilizadores deste peptídeo no tratamento da obesidade (Ravussin et al., 2009).

Vários estudos têm demonstrado que a leptina desempenha um papel muito relevante nos estados de privação de energia tais como a lipoatrofia (associada a insulino-resistência e a diabetes) e a amenorreia induzida pelo exercício ou dieta (Chan et al., 2005). Estes estados de défice de energia estão associados a deficiência relativa de leptina, o que origina infertilidade, défice imunitário e perda de massa óssea (Oral et al., 2002). O tratamento com leptina recombinante humana parece ser uma boa escolha terapêutica nestas condições.

Níveis baixos de leptina induzem aumento da ingestão alimentar, diminuem os gastos energéticos, o nível das hormonas tiroideias, e reprodutoras e induzem imunossupressão (Welt C. et al., 2004; Chan et al., 2003; Farooqi et al., 2002)

Pessoas com défice congénito de leptina apresentam maior incidência de infecções devido à diminuição da proliferação e função de células T CD4, situação que normaliza com a



administração exógena de leptina (Caldefie-Chezet et al., 2003). A leptina induz ainda a produção de várias citocinas inflamatórias e estimula a fagocitose.

Foi observado que uma elevação dos níveis de leptina para valores fisiológicos elevados (como os observados na obesidade) ou farmacológicos baixos (observados na obesidade mórbida) não estão associados a um aumento dos marcadores inflamatórios, o que não parece associar a elevação dos valores de leptina com o estado inflamatório da obesidade (Dardeno et al., 2010; Chan et al., 2005). Contudo noutros estudos, em animais, constatou-se que os níveis de leptina estão associados a inflamação ao nível do tecido adiposo e sistémica (Allman et al., 2009).

A maioria dos obesos apresenta níveis mais elevados de leptina que as pessoas magras, sendo mais resistentes ou tolerantes aos efeitos da leptina (Considine et al., 1996). A resistência/tolerância aos efeitos da leptina parece ser multifactorial. Num estudo publicado em 2006, realizado em ratos obesos após administração de dieta hipercalórica, concluiu-se que apesar de não existir défice de leptina o seu transporte a nível da barreira hematoencefálica se encontrava diminuído, verificando-se que os níveis de SOCS3, um inibidor do sinal da leptina, se encontrava aumentado no hipotálamo. Uma das justificações para este transporte alterado poderá estar relacionado com a saturação dos transportadores pela hiperleptinémia (associada ao estado de obesidade). Um estudo publicado por Knight (2010) em ratos obesos demonstrou que é necessária hiperleptinémia para o aparecimento de resistência à leptina. Recentemente constatou-se que o stress do retículo endoplasmático (RE), associado a estados de obesidade e diabetes, parece inibir as vias dos receptores hipotalâmicos da leptina tendo-se verificado que a administração de proteínas (chaperonas – que diminuem o stress do RE) aumentam a sensibilidade à leptina (Ozcan et al., 2009). Vários estudos têm demonstrado que a administração de gordura, por via alimentar ou administração central, poderá induzir inflamação ao nível do hipotálamo, sendo que o bloqueio farmacológico ou

genético das vias inflamatórias poderá melhorar a sensibilidade à leptina (Thaler et al., 2010; Milanski et al., 2009; Wisse et al., 2009)

A intervenção nestes mecanismos de resistência/menor tolerância à leptina poderá ser fundamental na abordagem terapêutica da obesidade. A utilização recente de sensibilizadores de insulina como um análogo da amilina em combinação com um recombinante humano da leptina, como indutores de perda de peso, parece ter evidenciado efeitos promissores (Ravussin et al., 2009). Contudo, devido à complexidade da regulação da acção da leptina é improvável que a actuação apenas num mecanismo seja a solução, mas deverá antes ser tentada uma abordagem múltipla.

Foi demonstrado que a leptina parece ter um papel na manutenção da perda de peso. Redução da massa gorda resulta em diminuição da concentração de leptina, interpretando o hipotálamo esta redução como um estado de deficiência relativa de leptina. À medida que o nível de leptina diminui o gasto de energia, o tónus simpático e as hormonas tiroideias diminuem de modo a reajustar o metabolismo e aumentar o peso corporal (Rosenbaum et al., 2005). De forma complementar o tratamento com leptina poderá modelar a actividade cerebral envolvida no controlo emocional e cognitivo da ingestão alimentar após a perda de peso (Rosenbaum et al., 2008). Desta forma a administração de leptina em pacientes que se encontram em programa de redução de peso poderia permitir a continuidade de perda de peso, constituindo uma área de investigação muito promissora. (Dardeno et al., 2010)

Nos últimos anos verificou-se que a leptina tem acção em vários sistemas podendo ser o sinal que integra as respostas vascular, metabólica, neuro-endócrina, imunitária e comportamental (Fietta et al., 2005). Os níveis de leptina foram associados a complicações cardio-vasculares, sendo este efeito independente do IMC e de factores de risco clássicos (Singh et al., 2010; Berg et al, 2005). Embora níveis elevados de leptina estejam associados a aterosclerose coronária, níveis baixos estão relacionados com disfunção endotelial em doentes

obesos sem síndrome metabólica (Lin et al, 2011; Reilly et al, 2004). Os níveis de leptina poderão estar associados a efeitos opostos a nível vascular (vasodilatação ou vasoconstrição) de acordo com a situação patológica: a administração de leptina parece induzir vasodilatação (Brook et al., 2007), no entanto há medida que a obesidade progride este efeito parece diminuir (Fruhbeck et al., 1999). Num estudo realizado em ratos ob/ob (obesos com déficit de leptina) constatou-se que o déficit de leptina está associado a uma desregulação do ritmo cardíaco durante o sono com supressão da actividade vagal, situação muito idêntica à observada nos doentes após enfarte agudo do miocárdio (EAM) que se encontram em risco de arritmias fatais (Silvani et al., 2010).

A administração de leptina exógena tem sido estudado para o tratamento de múltiplas doenças: estudos recentes demonstraram que a administração de leptina melhora a memória e a progressão da doença de Alzheimer (Greco et al., 2010; Harvey et al., 2010).

#### **d.2) Adiponectina**

A adiponectina é a adipocitocina mais abundante, circulando em altas concentrações, tipicamente 2 a 30  $\mu\text{g/ml}$  nos humanos, valores cerca de 1000 vezes superiores aos de leptina e insulina (Scherer, 2006). É sintetizada como uma subunidade única que depois sofre multimerização para formar trímeros e hexâmeros (LMW) e multímeros - HMW (12 a 18 monómeros) -, previamente à secreção (Simpson & Whitehead, 2010). Estudos sugerem que a actividade biológica da adiponectina se deve maioritariamente aos multímeros de elevado peso molecular e não às formas oligoméricas (Pajvani et al., 2003). É produzida exclusivamente pelo adipócito (Rajala et al., 2003; Meier & Gressner, 2004). Foram identificados dois receptores da adiponectina, AdipoR1 e AdipoR2, mediando vários dos efeitos pleiotrópicos através da activação de várias vias de sinalização intracelular envolvendo a “AMP-activated protein kinase” (AMPK) e o “Peroxisome proliferator-activated receptor

alfa” (PPAR $\alpha$ ) (Yamauchi et al., 2003).

A sua expressão é menor na obesidade e DM T2 e é inversamente proporcional ao IMC (Meier & Gressner, 2004). O mecanismo subjacente à redução do nível de adiponectina em pessoas com acumulação de gordura visceral ainda não foi esclarecido. Contudo, sugere-se que o tecido adiposo visceral segrega factores inibitórios da síntese ou da secreção da adiponectina (Halleux et al., 2001). O TNF- $\alpha$  é um forte inibidor da adiponectina (Maeda et al., 2001).

A administração de adiponectina reverte alguns estados de insulino-resistência e inflamação, sendo observável um aumento da sensibilidade à insulina e uma inibição da neoglicogénese, permitindo uma diminuição da glicémia (Bugianesine, 2005). Níveis elevados de adiponectina são um factor de protecção contra o desenvolvimento da DM T2, verificando-se um aumento do risco de desenvolvimento desta doença com níveis baixos (Tabák et al., 2009; Lindsay et al., 2002).

A hipoadiponectinémia durante a gravidez prediz, no pós-parto, a insulino-resistência, a disfunção das células  $\beta$  e o valor de glicose em jejum, parecendo ser relevante para a patofisiologia que relaciona a diabetes gestacional com a DM T2 (Retnakaran et al., 2010).

Foi demonstrada a acção benéfica da adiponectina em estados de aterosclerose, dislipidémia, hiperglicémia e hiperinsulinemia (Meier & Gressner, 2004). Apresenta também um efeito anti-inflamatório, inibindo a fagocitose e a produção de TNF- $\alpha$  ao nível dos macrófagos (Yokota et al., 2000).

Os efeitos metabólicos benéficos da adiponectina incluem a regulação do metabolismo glico-lipídico através da estimulação da oxidação dos ácidos gordos livres, supressão da produção hepática de glicose e aumento da insulino-sensibilidade ao nível do músculo esquelético e fígado. Os múltimeros HMW medeiam a maioria dos efeitos da adiponectina ao nível do fígado e, aparentemente, também no músculo esquelético (Hada et al., 2007).

Níveis baixos de adiponectina foram associados a maior concentração de partículas pequenas de LDL e de partículas grandes de VLDL, bem como a menor número de partículas de colesterol HDL (Weiss et al., 2009).

A adiponectina também modula a actividade da lipase e a expressão da apolipoproteína A, duas proteínas importantes no catabolismo das lipoproteínas ricas em triglicéridos, quer a nível do tecido adiposo, quer ao nível do músculo esquelético. Níveis diminuídos de adiponectina promovem um aumento da actividade da lipase hepática com diminuição das HDL e aumento das LDL pequenas e densas (Schneider et al., 2005).

Níveis elevados de adiponectina têm apresentado correlação negativa com os factores de risco cardiovasculares para doença cardíaca isquémica, incluindo hiperlipidémia e hipertensão (Efstathiou et al., 2009; Iwashima et al., 2004). Pacientes com doença coronária demonstraram apresentar níveis de adiponectina baixos, tendo-se verificado uma associação entre o nível de adiponectina e a complexidade das lesões coronárias, sugerindo que a hipoadiponectinémia poderá estar associada à vulnerabilidade das placas ateroscleróticas (Broedl et al., 2009; Otsuka et al., 2006). Foi evidenciado que níveis baixos de adiponectina se relacionam com os critérios de síndrome metabólica, incluindo obesidade abdominal, hipertensão, insulino-resistência, níveis elevados de TG e níveis baixos de C-HDL em doentes com e sem doença coronária (Wang et al., 2010, Ryo et al., 2004). Verificou-se, também, que a associação dos níveis de adiponectina com o número de componentes da síndrome metabólica está associado à severidade da doença coronária em doentes DM T2 com bom controlo glicídico (Yamashita et al., 2010).

O aumento dos valores de adiponectina associa-se a diminuição do risco de enfarte agudo do miocárdio em homens saudáveis e diminuição do número de eventos coronários em DM T2, parecendo que níveis elevados de adiponectina exercem um efeito protector ao nível dos miócitos (Hung et al., 2010; Schulze et al., 2005; Pischon et al., 2004). A adiponectina

também parece contribuir para protecção contra o desenvolvimento de disfunção sistólica após enfarte agudo do miocárdio, através da sua capacidade para suprimir a hipertrofia cardíaca, a fibrose intersticial e a diminuição da perda de capilares e miócitos, bem como para reduzir novos eventos vasculares (Huang et al., 2010; Shibata et al., 2007). Foi demonstrado que a adiponectina protege o coração da isquémia/lesões de reperfusão através da inibição da óxido-nítrico-sintetase e da produção de TNF- $\alpha$  (Tao et al., 2007). Juntamente com o BNP, a adiponectina poderá ser usada para avaliar a severidade da miocardiopatia hipertrófica (Kitaoka et al., 2010).

Apesar dos efeitos benéficos no perfil metabólico e vascular, com efeitos vasodilatadores por aumento da produção de óxido nítrico (NO) (Deng et al., 2010), foram encontrados níveis elevados de adiponectina em doentes com DM T2 e sem diabetes com disfunção renal moderada (Kawamoto et al., 2010; Lin et al., 2007). Outros estudos demonstraram que níveis baixos de adiponectina se associam a eventos cardiovasculares em pacientes com doença renal leve a moderada (Becker et al., 2005). Verificou-se que uma rápida perda de peso aumenta a excreção de marcadores de stress ao nível urinário o que se associa a uma diminuição dos níveis de adiponectina (Yanagawa et al., 2010).

Têm sido realizados ensaios clínicos que estudaram o papel da adiponectina no risco de desenvolvimento de neoplasias: foi encontrada uma associação entre níveis baixos de adiponectina e risco aumentado de desenvolvimento de adenoma e cancro colo-rectal (Otake et al., 2010), de cancro da mama e do endométrio (Matsuzawa, 2010).

Níveis baixos de adiponectina estão associados ao desenvolvimento de doença hepática não alcoólica (Shimada et al., 2007).

A hipoadiponectinémia poderá ser classificada em dois tipos: hipoadiponectinémia primária, que poderá ser originada por anomalias genéticas; e hipoadiponectinémia secundária que é causada pela acumulação de gordura visceral (Matsuzawa, 2010).

A administração a longo termo de recombinantes humanos da adiponectina apresenta uma relação custo/eficácia pouco favorável (Shetty et al., 2009). Contudo, estratégias que visem o aumento da expressão, multimerização e secreção de adiponectina permanecem atractivos. Os bloqueadores do eixo renina-angiotensina (exemplos ramipril, losartan) aumentam significativamente os níveis de adiponectina (Koh et al., 2005, 2004). O mecanismo inclui efeitos na captação intracelular de glicose mediado pela insulina, na indução da diferenciação dos adipócitos e na activação dos receptores PPAR $\gamma$  com estimulação da diferenciação dos adipócitos (Sharma et al., 2002). Os receptores PPAR $\alpha$  e PPAR $\gamma$ , por sua vez, induzem a expressão dos receptores AdipoR2. Os fibratos, agonistas dos receptores PPAR $\gamma$  também aumentam os níveis de adiponectina (Chinetti et al., 2004). A melhoria da insulino-sensibilidade observada com a administração de agonistas de PPAR $\gamma$  está associada com o aumento dos níveis circulantes de multímeros (HMW) da adiponectina e expressão das chaperonas (Pajvani et al., 2004). O desenvolvimento da próxima geração dos agonistas selectivos do PPAR $\gamma$ , não glitazonas, parece ser promissor no aumento da adiponectina (Higgins & Mantzoro, 2008). A administração de rimonabant, um agonista dos receptores endocannabinóides, resultou num aumento significativo da adiponectina, para além do que seria de esperar pela perda ponderal associada (Despres et al., 2005).

Foi recentemente demonstrado que a adiponectina poderá proteger as células  $\beta$  pancreáticas da apoptose e estimula a expressão dos genes da insulina e a sua secreção. Desta forma a utilização de agonistas da adiponectina poderá ter um papel relevante no tratamento da DM T2 (Wijesekara et al., 2010)

Em 2009, Kolberg e colegas sugeriram a realização de um painel de 6 marcadores, que incluía a adiponectina, bem como a PCR, a ferritina, o receptor A da IL-2, a glicose e a insulina, para prever o desenvolvimento da DM T2, podendo ser recomendado como uma ferramenta para a identificação de indivíduos de alto risco. Também a quantificação da

excreção urinária de adiponectina parece constituir-se como um indicador independente de danos vasculares (Von Eynatten et al., 2009).

A adiponectina também parece desempenhar o papel um papel nos doentes críticos: parece existir uma relação entre níveis baixos de adiponectina e a resposta inflamatória em pacientes com doenças críticas (Venkatesh et al., 2009).

### **d.3) Índice Leptina/Adiponectina**

O rácio leptina/adiponectina foi sugerido como um índice de aterogénese na DM T2, bem como um bom parâmetro para a avaliação da insulino-resistência em doentes com e sem diabetes (Zaletel et al., 2010; Inoue et al., 2006; Kotani et al., 2005; Inoue et al., 2005). Foi também demonstrada a sua correlação com a espessura da íntima da artéria carótida, relação esta mais forte do que a encontrada com cada adipocitocina de forma separada (Norata et al., 2007).

### **d.4) Resistina**

A resistina pertence a uma nova família de proteínas ricas em cisteína, designada proteínas encontradas nos locais de inflamação (FIZZ) (Steppan et al., 2001).

Actualmente existe grande controvérsia sobre qual será a principal fonte de resistina: adipócito, pré-adipócito ou macrófagos. Em ratos parece ser expressa essencialmente pelos adipócitos, mas no ser humano as principais fontes são os monócitos, os macrófagos e a medula óssea (Kaser et al., 2003; Patel et al., 2003). Foi também demonstrado que a resistina poderá ser armazenada em grânulos nos neutrófilos e libertada aquando do estímulo inflamatório (Boström et al., 2009), bem como produzida no cérebro e glândula pituitária (Wilkinson et al., 2007).



Verificou-se um aumento do mRNA da resistina no córtex cerebral de animais após eventos isquémicos ou traumáticos (Brown et al, 2008; Wiesner et al, 2006). Níveis elevados de resistina, especialmente quando na presença de diabetes ou hipertensão, parecem ser um factor de risco independente para AVC isquémico (Osawa et al., 2009). Em doentes com AVC isquémico e hemorragia cerebral, níveis elevados desta adipocina foram associados a mortalidade e sequelas neurológicas (Dong et al, 2010; Efstathiou et al, 2007). Níveis aumentados de resistina relacionam-se com o score da escala de Glasgow e com a mortalidade em pacientes após lesões traumáticas cerebrais (Dong et al., 2010).

Foi proposto que a resistina poderá desempenhar um papel na regulação metabólica e energética. Apesar dos vários estudos realizados, a nível sistémico tem sido observada uma fraca correlação entre os níveis de resistina e a sensibilidade à insulina em indivíduos normais e obesos (Dyck et al., 2006; Bo et al., 2005). Também não foi encontrada nenhuma relação com os níveis de gordura corporal em pacientes com síndrome metabólica (Won et al., 2009; Utschneider et al, 2005).

Variações na concentração de resistina não parecem estar directamente ligadas a susceptibilidade para o desenvolvimento de DM T2. Porém, a resistina parece desempenhar um papel na patogénese da obesidade e da insulino-resistência, podendo ambas contribuir de forma indirecta para a DM T2 (Gharibeh et al., 2010). A resistina parece contudo estar envolvida nalguns mecanismos com efeitos pró-diabéticos: inibição da actividade dos transportadores de glicose (Moon et al., 2003), supressão da expressão ou translocação do GLUT4 (Palanivel et al., 2006), bloqueio dos sinais de transdução da insulina (Sheng et al., 2008), estimulação da produção hepática de glicose (Banerjee et al., 2004) e libertação de AGL do tecido adiposo (Pravenec et al., 2006).

A resistina encontra-se envolvida em complexas interacções de feedback com outras citocinas pró-inflamatórias tais como a IL-6, a PCR e o TNF- $\alpha$ , resultando em disfunção

endotelial e lesão isquémica-reperfusão, que se pensa estar na base da aterogénese e do desenvolvimento de doença coronária (Manduteanu et al., 2010; Rothwell et al, 2006; Burnett et al., 2005; Verma et al., 2003).

Existem estudos contraditórios relativamente ao papel da resistina como preditor de eventos vasculares. Apesar da sua associação com os processos inflamatórios, em vários estudos prospectivos não foi evidente que a resistina se constitui como um factor de risco independente para a doença cardíaca (Luc et al., 2010; Lim et al., 2008). Num estudo publicado recentemente verificou-se que níveis de resistina elevados estão associados a todas as causas de mortalidade (com excepção de enfarte agudo do miocárdio não fatal) e insuficiência cardíaca em doentes com doença coronária estável. Todavia esta associação poderá ser largamente explicada pelos factores de risco cardio-vasculares tradicionais, tais como o consumo de tabaco, obesidade, insulino-resistência, hipertensão e disfunção renal (Zhang, 2011). Num estudo Kreçki e colegas publicado em 2011 verificou-se que em doentes com doença coronária de múltiplos vasos, níveis elevados de resistina (em oposição aos de adiponectina ou angiotensinogénio) são um preditor independente para a ocorrência de eventos major cardio-cérebro vasculares. Um estudo realizado em doentes com angina estável demonstrou que níveis elevados de resistina estavam associados a diminuição da capacidade de realização de exercício físico e a isquémia cardíaca induzida por stress. Esta associação pareceu estar relacionada com o aumento da inflamação em doentes com concentrações superiores de resistina (Zhang et al.,2010). Verificou-se que os níveis de resistina se encontram elevados nos doentes com síndrome coronário aguda, parecendo constituir-se como um marcador de isquémia miocárdica (Chu et al., 2008; Weikert et al., 2008), embora num estudo publicado em 2007 se tenha verificado que a administração de resistina em corações de ratos reduz a apoptose e o tamanho da área isquémica (Gao et al., 2007).

Pradossalmente níveis elevados desta adipocitocina encontram-se aumentados na insuficiência cardíaca (Takeishi et al., 2007).

Num estudo recente concluiu-se que a resistina contribui para o espessamento da íntima da carótida de ratos após lesão vascular, induzida por stress oxidativo (Shyu et al., 2011). Em doentes hipertensos, níveis aumentados de resistina estão associados a albuminúria mais marcada e menor taxa de filtração glomerular, sugerindo a sua contribuição nas complicações microvasculares (Tsioufis et al., 2010; Ellington et al., 2007).

Em pacientes com síndrome metabólica, a resistina encontra-se associada a estados de hipercoaguabilidade e hipofibrinolíticos podendo induzir complicações trombóticas (Fang et al., 2010).

Foi observado que a resistina parece interferir com a função dos polimorfonucleares neutrófilos, podendo contribuir para a disfunção imunitária observada em pacientes com níveis elevados de resistina tais como os urémicos e os diabéticos (Cohen et al., 2008). Vários estudos têm sido conduzidos em doentes críticos: verificou-se elevação dos níveis de resistina em doentes com inflamação aguda devida a sépsis ou síndrome de resposta inflamatória sistémica (Koch et al., 2009).

Alguns estudos têm evidenciado uma possível acção da resistina na ingestão alimentar: efeitos anorexígenos por diminuição da expressão do mRNA dos neuropeptídeos orexígenos (neuropeptídeo Y e *agouti related peptide*) e aumento da expressão do neuropeptídeo anorexígeno, *cocain and amphetamine-regulated transcript*, bem como através da inibição do metabolismo dos ácidos gordos ao nível do hipotálamo (Vasquez et al., 2008).

Relativamente à modelação dos níveis de resistina com a terapêutica farmacológica foi demonstrado, numa população de pacientes com dislipidémia, que a administração de pitavastatina reduz significativamente os níveis desta adipocitocina, o que parece contribuir para os efeitos pleotrópicos anti-inflamatórios observados na terapêutica com estatinas

(Ohbayashi, 2008). Um outro estudo demonstrou que níveis aumentados de PCR poderão aumentar a produção de resistina em culturas de monócitos, efeito inibido pela administração de sinvastatina (Hu, 2007).

Cada vez mais a resistina parece estar envolvida em doenças crônicas inflamatórias, tais como o lupus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide (Almehed et al., 2008; Migita et al., 2006).

#### **d.5) Proteína de ligação ao retinol tipo 4 (RBP4)**

A RBP4, membro da família das lipocalinas, tinha previamente apenas como função o transporte do retinol (vitamina A) para o interior dos tecidos (Quadro et al., 1999). Foi contudo demonstrado que o RBP4 é secretado pelos adipócitos e fígado, tendo sido recentemente identificado os macrófagos como local de expressão desta adipocitocina (Broche et al., 2010). Níveis elevados de RBP4 aumentam a resistência à insulina, através da alteração do transportador GLUT-4, da inibição da sinalização da insulina ao nível do tecido muscular e do aumento da libertação de glicose pelo fígado (Yang et al., 2005), bem como pela inibição do IRS1 ao nível do tecido adiposo (Ost et al., 2007). Os seus níveis estão correlacionados com a insulino-resistência em pessoas obesas, com intolerância á glicose e DM T2, mas também em indivíduos não obesos, não diabéticos mas com história familiar de diabetes tipo 2 (Graham et al., 2006). Contudo, em estudos recentes não foi encontrada correlação entre o RBP4 e o índice de insulino-resistência (Ulgen et al, 2010; Shim et al, 2010). Em doentes submetidos a cirurgia bariátrica, verificou-se uma redução acentuada dos níveis de RBP4, o que se correlacionou com a redução de gordura visceral (Tschoner et al., 2008).

Um estudo publicado por Ulgen em 2010 evidenciou níveis mais elevados de RBP4 no sexo masculino, relativamente ao sexo feminino, valor este independente da massa gorda.

Verificou-se uma associação entre o RBP4 e a retinopatia, sugerindo que os níveis desta lipocalina é preditivo e/ou contribui para as complicações microvasculares da DM T2 (Li et al., 2010; Takebayashi et al., 2007). Foi também demonstrado uma associação negativa entre os níveis de RBP4 e a taxa de filtração glomerular em doentes em diálise (Henze et al., 2010; Ziegelmeier et al., 2007). Na DM T2 verificou-se, que os níveis de RBP4 não se encontram alterados nos pacientes com microalbuminúria (Toruner et al., 2010), enquanto os pacientes com macroalbuminúria e disfunção renal apresentam níveis mais altos de RBP4 (Masaki et al., 2008). Existem, porém, alguns estudos onde se demonstrou uma elevação dos níveis de RBP4 em doentes com microalbuminúria (Akbay et al., 2010; Chang et al., 2008; Raila et al., 2007). Em estudos recentemente publicados verificou-se uma associação entre os níveis desta lipocalina e a creatinina (Toruner et al., 2010), bem como com a taxa de excreção de albumina na urina (Li et al., 2010) e com os níveis séricos de ácido úrico na DM T2 (Chen et al., 2010). A elevação de RBP4 em doente com DM T2 poderá resultar de insuficiência renal sub-clínica (Henze et al., 2008), podendo assim constituir-se a RBP4 como preditor de risco de disfunção renal.

O trabalho de Frey (2008) demonstrou ausência de relação entre as isoformas de RBP4 e a função hepática, mas relação com a função renal, contrariamente ao verificado por Seo (2008) que observou aumento dos níveis de RBP4 em doentes com esteatose hepática não alcoólica, relacionando o RBP4 com as enzimas hepáticas.

Foi documentada uma associação positiva entre os níveis desta adipocitocina e o dos triglicéridos (Broch et al., 2010; Shim et al., 2010) e uma associação negativa com o valor de colesterol-HDL (Graham et al., 2006). A administração de fibratos parece diminuir a expressão de RBP4 no tecido adiposo em doentes com dislipidemia (Wu et al., 2009), podendo justificar a melhoria da insulino-sensibilidade aquando da administração deste fármaco.

Foi recentemente evidenciado uma relação entre os níveis de RBP4 e a espessura íntima da carótida (Bobbert et al., 2010; Solini et al., 2009), associando esta adipocitocina com a aterosclerose. Verificou-se também que a RBP4 se encontrava mais elevado em pacientes que tiveram AVC isquêmico, relativamente ao grupo controlo (Sasaki et al., 2010). Foi também descrita a associação entre a RBP4 e níveis elevados de pressão arterial sistólica (Chiba et al., 2010).

#### **d.6) Visfatina**

A visfatina ou nicotinamida fosforibosiltransferase é uma adipocitocina isolada em 2005, parecendo ser predominantemente produzida no tecido adiposo visceral (Fukuhara et al., 2005).

A função da visfatina ainda não é inteiramente conhecida, mas vários estudos indicam que terá um papel na diminuição da glicemia e acção insulino-sensibilizadora (Fukuhara et al., 2005). Parece apresentar um efeito de compensação em resposta à hiperglicémia em condições de insulino-resistência (Haidet et al., 2006).

Existem dados contraditórios relativamente aos níveis circulantes de visfatina em obesos: alguns estudos confirmam a elevação dos valores (Davutoglu et al., 2009; Zahorska et al., 2007), enquanto outros demonstram a sua redução (Pagano et al., 2006). De forma paradoxal tanto a perda de peso (Sheu et al., 2008; Manco et al., 2007), como o aumento nutricional (Sun et al., 2007) diminuem os níveis de visfatina. Foram encontrados resultados discrepantes na obesidade e na síndrome metabólica, com aumento dos níveis (Fukuhara et al., 2005), sem alteração (Kloting & Kloting, 2005) ou diminuídos (Mercader et al., 2008). De acordo com estes resultados, em humanos e animais, a regulação da produção de visfatina em condições de obesidade e diabetes não se encontra completamente esclarecida, parecendo

existir variações entre as diferentes espécies e de acordo com a genética de base (Stofkova et al., 2010).

#### **d.7) Apelina**

A apelina é expressa ao nível dos adipócitos e macrófagos. É supra-regulada pela insulina e inibe a secreção pancreática desta hormona. Estudos clínicos revelam que a apelina encontra-se aumentada em estados de obesidade (Glassford et al., 2007) e de insulino-resistência (Li et al., 2006) e que a redução do peso corporal resulta numa diminuição dos seus níveis (Yang et al., 2006). Em modelos animais, a administração de apelina resultou numa melhoria da insulino-sensibilidade (Heinonen et al., 2009). Num estudo publicado por Yue em 2010 conclui-se que a apelina é necessária para a manutenção da sensibilidade à insulina *in vivo*. Em doentes com fibrilhação auricular e insuficiência cardíaca foram encontrados níveis reduzidos de apelina (Chong et al., 2006; Ellinor et al., 2006). Todavia, não se encontrou associação entre os níveis de apelina com aterosclerose ou distribuição da gordura em doentes jovens com risco aumentado de DM T2 (Rittig et al., 2011).

#### **d.8) Omentina-1**

A omentina-1 é um adipocitocina recentemente descoberta, primordialmente produzida pelo tecido adiposo visceral (Fain et al., 2008; Yang et al., 2006), tendo sido também identificada na gordura do epicárdio (Sousa et al., 2007). Estudos *in vitro* demonstraram que a administração de omentina recombinante aumenta a captação de glicose estimulada pela insulina ao nível dos adipócitos subcutâneos e da gordura do omentum (Yang et al., 2006). Os níveis de omentina-1 correlacionam-se negativamente com o IMC, a leptina, o perímetro abdominal, a insulina plasmática e o HOMA e positivamente com a adiponectina e o Colesterol-HDL (Sousa et al., 2007). Verificou-se que os níveis de omentina-1 aumentam após a perda de peso, melhorando a sensibilidade à insulina (Moreno-Navarrete et al., 2010).

#### **d.9) Citocinas pró-inflamatórias**

A **IL-6** é expressa e segregada no tecido adiposo (responsável por cerca de 1/3 da produção total), verificando-se que os seus níveis plasmáticos e a sua expressão no tecido adiposo branco são superiores em pacientes com DM T2 e síndrome metabólica, estando mesmo correlacionados com o IMC, a insulino-resistência e a presença de AGL no plasma (Juge-Aubry et al., 2005; Vazarova et al., 2001; Bastard et al., 2000). A IL-6 é um dos factores que contribui para a maior aterogenicidade do tecido adiposo visceral, pois é produzida em maiores quantidades neste tecido, em relação ao tecido adiposo sub-cutâneo (Goralsky & Inal, 2007). A perda de peso e o aumento da sensibilidade à insulina são acompanhadas por diminuição da concentração de IL-6 no plasma (Shoelson et al., 2007). Verifica-se que a expressão de PCR no fígado e de PAI-1 no adipócito é, directamente, dependente da acção da IL-6 (Goralsky & Inal, 2007).

O **TNF- $\alpha$**  foi identificado como um produto de secreção do adipócito em 1993 (Hotamisligil et al. 1993). Esta citocina é expressa em quantidades superiores em indivíduos obesos e diabéticos; afecta directamente a homeostase da glicose e lípidos, parecendo ter um papel determinante no estabelecimento da insulino-resistência, existindo estudos que comprovam a sua acção na inibição das vias de sinalização dos receptores da insulina (Hotamisligil, 2003; Coppack, 2001). A sua secreção parece ser feita essencialmente pelas células do estroma vascular e da matriz, incluindo os macrófagos (Fain et al., 2004). Existe extenso debate acerca da quantidade de TNF- $\alpha$  que é produzido no tecido adiposo e libertado na circulação, mas uma relação entre os níveis plasmáticos e os índices de obesidade foram relatados (Bulló et al., 2003). No adipócito, esta citocina induz insulino-resistência, inibe a lipoproteína lipase e promove a lipólise intracelular, verificando-se também inibição da activação de factores de transcrição como o PPAR $\gamma$ . (Juge-Aubry et al., 2005; Xu et al.,



2002). O TNF-  $\alpha$  parece desempenhar um papel crucial na regulação da produção de várias outras adipocinas (Oller do Nascimento et al., 2004).

Diversas outras citocinas são sintetizadas pelo tecido adiposo, incluindo a IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, IL-17D e o TGF- $\beta$  (Esposito et al., 2003; Starnes et al., 2002; Bruun et al., 2001). A IL-18 apresenta níveis aumentados nos obesos, que diminuem com a perda de peso (Esposito et al., 2003). Pensa-se que o adipócito seja um local de produção, não existindo contudo estudos que comprovem esta teoria.

#### **d.10) Proteínas de fase aguda/ outras substâncias produzidas pelo adipócito**

Estudos vieram demonstrar a expressão do gene da **haptoglobulina** ao nível do tecido adiposo branco. A administração de glitazonas, agonistas do PPAR $\gamma$ , inibe fortemente a expressão do gene da haptoglobulina (Oller do Nascimento et al., 2004).

**Amilóide A sérico** - esta família de apolipoproteínas, que se ligam e substituem a apo A-1 nas partículas de HDL, são precursoras da proteína amilóide A. A expressão desta apoproteína como proteína de fase aguda ocorre essencialmente no fígado; contudo o adipócito parece contribuir para a sua secreção. A sua libertação parece estar super-regulada em condições de hiperglicemia (Lin et al., 2001).

**Proteína C-reactiva** - Os níveis circulantes de PCR sobem com o aumento do IMC (Bulló et al., 2003; Pannacciulli et al., 2001; Visser et al., 1999), encontrando-se níveis elevados deste marcador inflamatório em associação com a diabetes e a obesidade, que diminuem com a perda de peso (Tchernof et al., 2002). O adipócito não parece contribuir para os níveis de PCR circulantes (Trayhurn et al., 2004). Porém a IL-6 produzida pelo tecido adiposo, em expansão nos obesos, aumenta a produção hepática de PCR (Yudkin et al., 2003).

**Inibidor do activador do plasminogénio tecidual** - é um factor importante na manutenção da homeostasia vascular, inibindo o activador do plasminogénio tecidual, sendo também uma proteína de fase aguda (Gabay & Kushner, 1999). Os níveis circulantes de PAI-

l estão aumentados na obesidade, verificando-se uma síntese aumentada ao nível do adipócito (Alessi et al., 2000), o que levou a concluir que o tecido adiposo é o principal local de produção deste factor nos obesos.

**Angiotensinogénio** - é sintetizado primariamente pelo fígado e segregado também de forma abundante pelo adipócito. A sua expressão no adipócito é regulada pelos glicocorticoides (Aubert et al., 1997), sendo clivado na circulação, pela renina, a angiotensina I que é depois convertida a angiotensina II pela enzima conversora da angiotensina. Ambas as enzimas são expressas no tecido adiposo (Karlsson et al., 1998). A angiotensina II, produzida localmente no adipócito, pode induzir diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos. Foi demonstrado, em ratos Zucker, que o angiotensinogénio apresenta um valor duas vezes superior no tecido adiposo visceral, relativamente ao sub-cutâneo, que aumenta a sua produção com o desenvolvimento da obesidade (Hainault et al., 1998). A actuação deste sistema angiotensinogénio-angiotensina poderá contribuir para o desenvolvimento da HTA observada nos obesos. A expressão do angiotensinogénio no tecido adiposo está aumentada na obesidade e é regulada por factores nutricionais. Neste sentido, durante o jejum, verifica-se uma diminuição da sua expressão, enquanto após a ingestão de alimento, observa-se a sua elevação (Einstein et al., 2005).

**Neurotrofina NGF** - foi identificada como sendo sintetizada pelo tecido adiposo. Esta proteína está associada ao crescimento e à sobrevivência dos neurónios simpáticos, estando também envolvida na resposta imuno-inflamatória (Peeraully et al., 2004). Os seus níveis parecem estar associados com lesões ateroscleróticas (Chaldakov et al., 2001).

Outros factores neuroendócrinos como **colecistocinina**, **neurotensina**, **PPAR $\delta$**  e o **neuropeptídeo Y**, parecem ser produzidos pelo tecido adiposo (Yang et al., 2003; Ehrhart-Bornstein et al., 2003), contribuindo também para o papel do adipócito na modulação do apetite.

## CAPÍTULO II

### MATERIAIS E MÉTODOS

#### 1. Estrutura do estudo e participantes

Iniciou-se o estudo por uma revisão bibliográfica sobre o tema, realizado entre Janeiro de 2008 e Fevereiro de 2011, utilizando o motor de busca da Pubmed, assim como as Bibliotecas Centrais da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, do Centro Hospitalar de Coimbra E.P.E. (CHC EPE) e dos Hospitais da Universidade de Coimbra E.P.E.

Realizou-se depois um estudo prospectivo onde foram seleccionados 309 doentes voluntários, sendo 66% do género feminino e 34% masculinos, com a média ( $\pm$ desvio padrão) de idades de  $51 \pm 13,5$  anos, no período compreendido entre Dezembro de 2008 e Outubro de 2010. De todos os participantes em causa foi obtido o consentimento informado (após o protocolo ter sido aprovado pelo Conselho de Administração e Comissão de Ética do CHC EPE). Procedeu-se à divisão em dois grupos, os **Obesos não diabéticos** (n=133) e os **Diabéticos** (n=177).

Como critérios de inclusão apenas foram admitidos doentes seleccionados da consulta de Diabetologia do CHC EPE, os doentes com o diagnóstico de Diabetes tipo 2 e com a presença de síndrome metabólica de acordo com os critérios da International Diabetes Federation (IDF). O grupo dos obesos não diabéticos foi admitido a partir da consulta de Obesidade da mesma unidade hospitalar, sendo o principal critério de inclusão a presença de excesso de peso e obesidade (de acordo com o IMC). No grupo dos diabéticos excluíram-se os diabéticos tipo 1. Em ambos os grupos foram excluídos os doentes a realizar corticoterapia e os que apresentavam patologia neoplásica ou infecciosa activa.

As variáveis estudadas foram a idade, o género, a existência de hipertensão arterial, dislipidémia, nefropatia, neuropatia e retinopatia. A toma de anti-diabéticos orais,

hipolipemiantes e insulina foi igualmente considerada. Em relação à validação dos parâmetros antropométricos, foi avaliado: IMC (peso/altura<sup>2</sup>), perímetro abdominal e a percentagem da gordura corporal total (avaliado por bioimpedância eléctrica - Tanita, modelo TBF-310GS).

Procedeu-se à revisão dos processos clínicos, criando uma tabela de recolha de dados (garantindo o anonimato dos examinados), através do programa Microsoft Office Excel 2007.

## **2. Parâmetros laboratoriais**

Foram avaliados vários parâmetros laboratoriais em jejum, tendo as amostras sido processadas e os resultados validados no Departamento de Medicina Laboratorial do CHC EPE: glicose, ureia, creatinina, colesterol total (C-Total), colesterol de baixa densidade (C-LDL), colesterol de elevada densidade (C-HDL), triglicéridos (TG), fosfatase alcalina (FA), gama-glutamyltransferase (GGT), aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), HbA1c, proteinúria 24h, insulina, proteína C reactiva de alta sensibilidade (PCRs), leptina, adiponectina, resistina e proteína de ligação ao retinol tipo 4 (RBP4).

Para doseamento da glicose, ureia, creatinina, C-Total, C-LDL, C-HDL, TG, FA, GGT, AST, ALT e PCRs foi utilizada a técnica de química seca. A HbA1c foi doseada por cromatografia. A leptina foi doseada por técnica de RIA, a adiponectina e a resistina por ELISA e a RBP4 utilizando a nefelometria. A insulina foi doseada por técnica de radioimunoensaio. Foram calculados os índices de aterogenicidade (usando a relação da leptina com a adiponectina), o índice de insulino-resistência HOMA [obtido pela relação: (glicose x insulina) /22,5] e o de insulino-sensibilidade QUICKI [obtido pela relação: (1/(log glicose mg/dl + log glicose mg/dl))].

### 3. Análise estatística

A análise estatística foi efectuada com recurso ao software de análise estatística SPSS (v. 18.0; Statistical Package for the Social Sciences Inc, Chicago, IL) e envolveu a utilização de estatísticas descritivas (médias, desvio-padrão, frequências absolutas e relativas). Em todos os testes de hipóteses o nível de significância que se utilizou como referência para aceitar ou rejeitar a hipótese nula foi  $(\alpha) \leq 0,05$ .

Como as variáveis dependentes são do tipo quantitativo, nos casos em que se comparou dois grupos utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes. Os pressupostos deste teste, nomeadamente o da normalidade de distribuição e o de homogeneidade de variâncias foram analisados. Dado que em todas as comparações as amostras tinham dimensão superior a 30, aceitou-se, de acordo com o teorema do limite central, a normalidade das variáveis. O pressuposto de homogeneidade de variâncias foi avaliado com o teste de Levene. Ainda foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson e o modelo de regressão linear múltiplo.

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS

#### A. Caracterização da amostra

Foram estudados 309 doentes divididos em dois grupos: **Obesos não diabéticos** (n=132) e **Diabéticos** (n=177).

Foi realizada a caracterização das co-morbilidades e complicações dos doentes com **diabetes tipo 2**. Verificou-se que a grande maioria dos doentes apresentava hipertensão arterial (81,9%) e dislipidemia (81,5%) – Figuras 2 e 3.

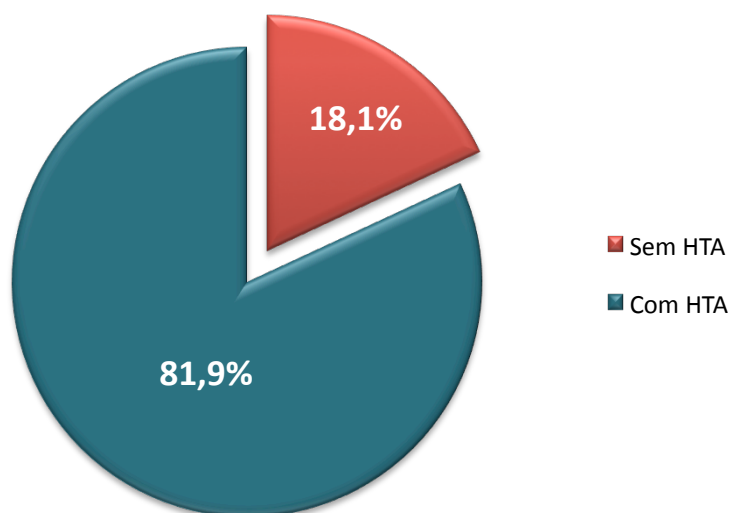


Figura 2- Prevalência da Hipertensão arterial nos Diabéticos

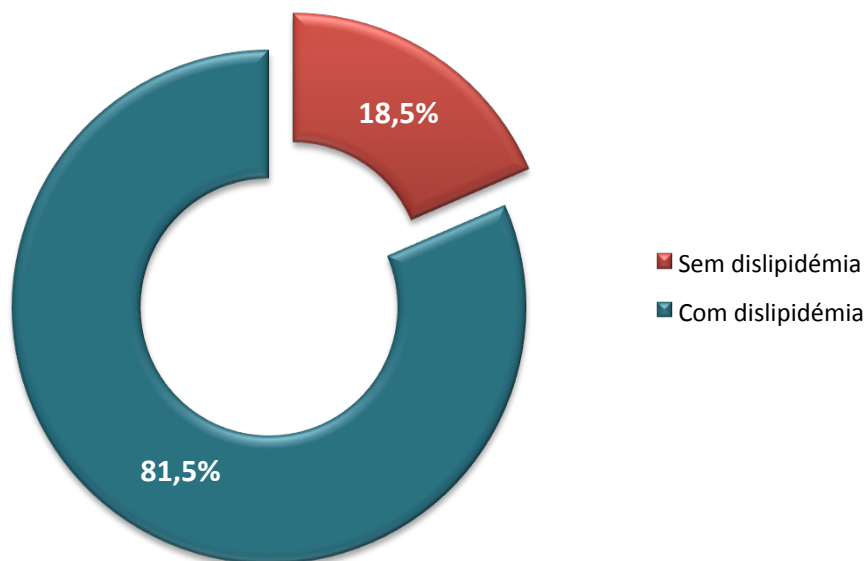


Figura 3 – Prevalência da Dislipidemia nos Diabéticos

No que se refere às complicações da diabetes, verificou-se que cerca de 20% dos doentes apresentavam nefropatia (Figura 4). No que se refere à neuropatia e retinopatia, em 27% dos doentes (48) não foi avaliada a presença destas complicações. Dos restantes doentes (129), 25,6% apresentavam neuropatia, estando a retinopatia presente em 35,7% dos doentes.

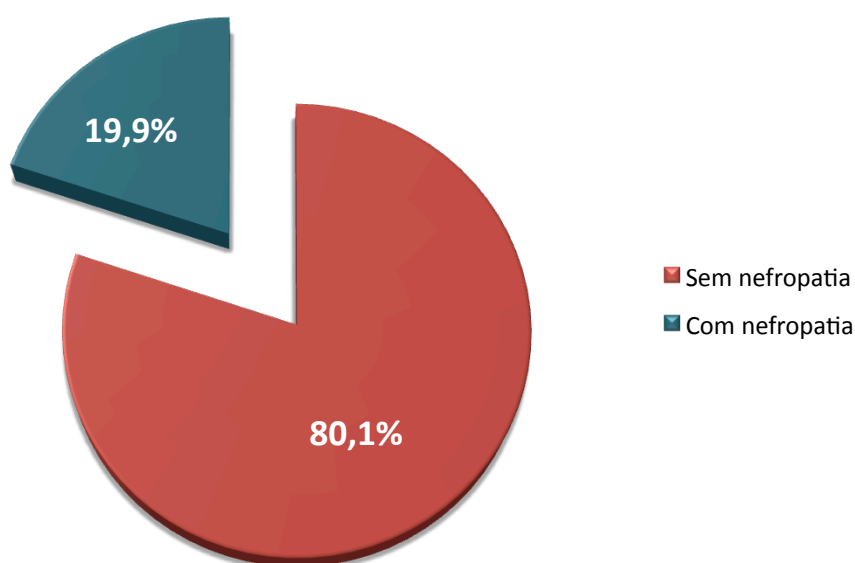


Figura 4- Prevalência da Nefropatia nos Diabéticos

Foi avaliada a medicação anti-diabética oral e o número de pacientes que se encontravam sob insulino terapia; no que se refere à insulina, 47% dos doentes encontravam-se a fazer esta terapêutica (Figura 5). Relativamente aos antidiabéticos orais a maioria (77,4%) encontrava-se a fazer terapêutica com metformina (Figura 6). 39,4% encontrava-se sob terapêutica com sulfonilureias, 18,9% com Inibidores da DPP-IV, 11,3% com glitazonas, 10,2% com inibidores das  $\alpha$  glicosidades e apenas 1,7% com glinidas.

Relativamente à terapêutica hipolipemiante, verificou-se que 45,2% se encontravam a fazer estatinas e apenas 7,3% se encontravam medicados com fibratos.

No grupo de doentes obesos não diabéticos apenas 8% faziam terapêutica com estatinas.

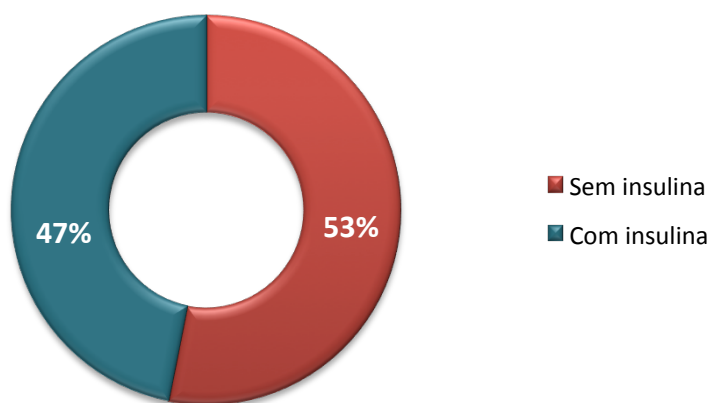


Figura 5 – Prevalência da terapêutica com Insulina nos doentes diabéticos

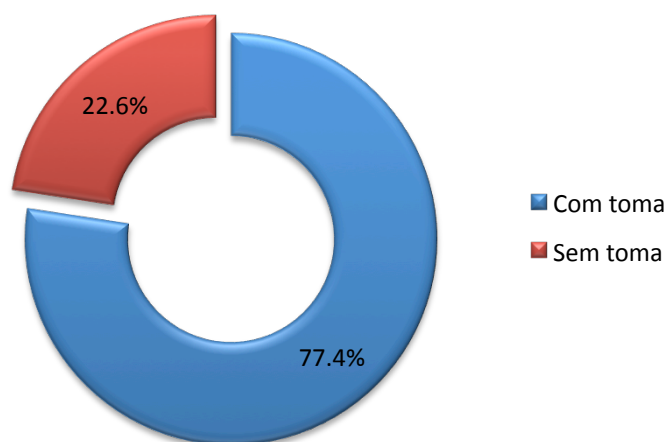


Figura 6 – Prevalência da terapêutica com Metformina dos doentes diabéticos



Na distribuição percentual relativa ao **género** constatou-se que, em ambos os grupos o sexo feminino é o mais predominante, com 77% e 58% respectivamente (Figura 7).

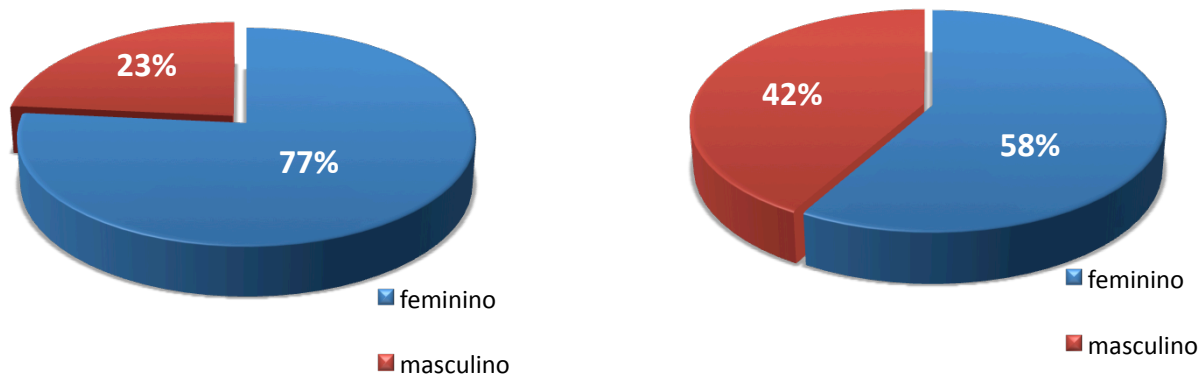


Figura 7 – Distribuição percentual dos Obesos não diabéticos e dos Diabéticos por género

Efectuou-se um agrupamento de idades em intervalos de 10 anos, considerando o grupo abaixo dos 40 e acima dos 69 anos como únicos num intervalo. Verificou-se, assim, e como se pode constatar no gráfico seguinte (Figura 8), que a faixa etária com maior número, nos Obesos não diabéticos é abaixo dos 40 anos de idade com 40,1% e nos Diabéticos correspondente ao intervalo entre os 50-59 anos com 40,7%.

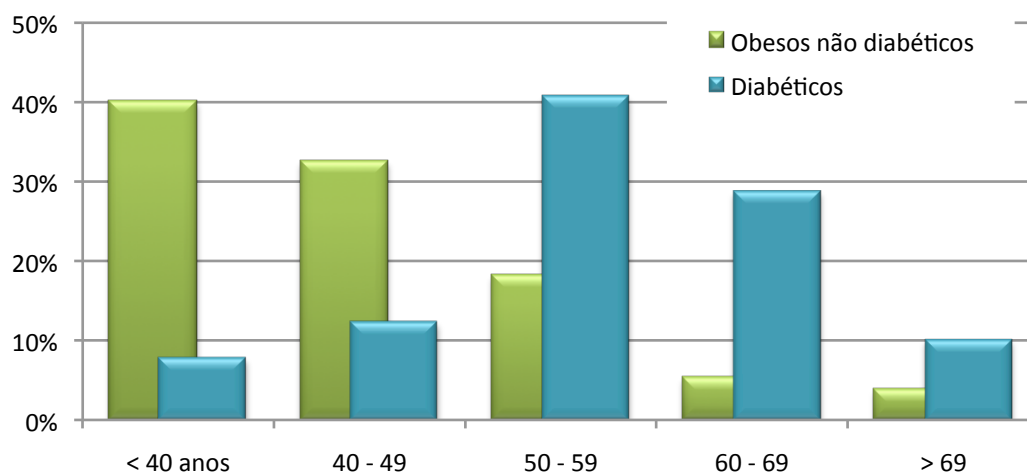


Figura 8 – Distribuição dos Obesos não diabéticos e dos Diabéticos por grupo etário

Constatou-se (Figura 9) que a maioria dos Obesos não diabéticos (52,7%) apresenta Obesidade classe III, sendo que nos Diabéticos a maior percentagem (31,7%) pertence ao grupo Obesidade classe I e somente 3% têm peso normal.

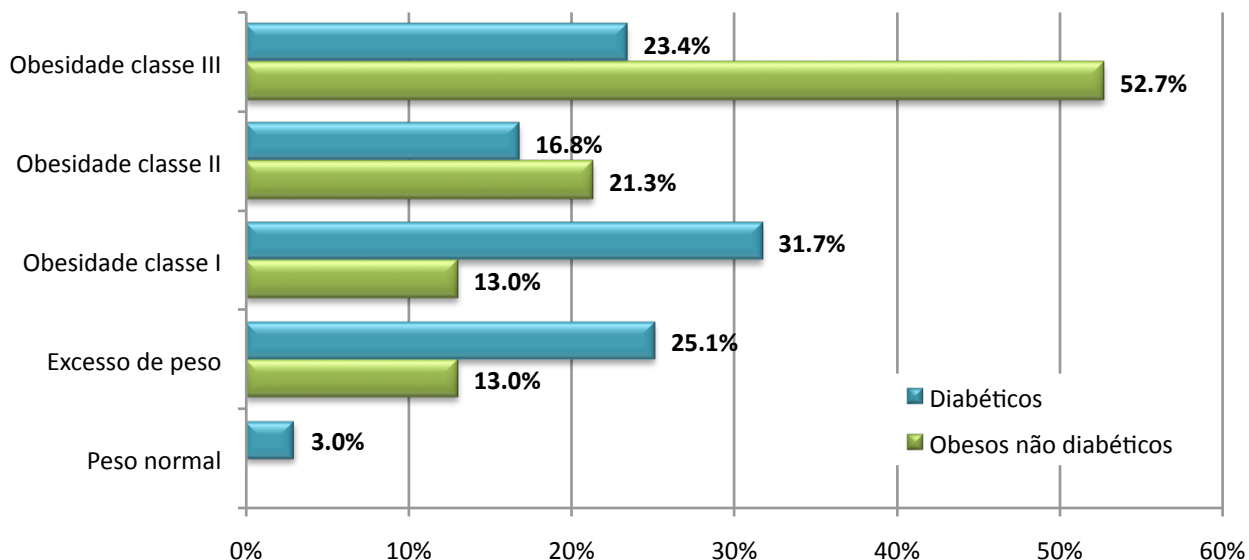


Figura 9 – Distribuição dos Obesos não diabéticos e dos Diabéticos por IMC

Relativamente aos grupos estudados foi realizado o estudo descritivo dos diferentes parâmetros analisados.

Os grupos em comparação apresentam as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 1):

- os diabéticos apresentam uma média de idade mais elevada do que os obesos não diabéticos ( $55,6 \pm 11,2$  vs  $43,3 \pm 12,5$  anos);

- Relativamente aos parâmetros antropométricos: os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos no que se refere ao IMC e gordura corporal total ( $34,5 \pm 6,74$  vs  $39,4 \pm 7,1$  Kg/m<sup>2</sup>;  $38,3 \pm 9,3$  vs  $45,9 \pm 11,1$  %);

- No que se refere aos parâmetros analíticos gerais analisados: os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos da glicose, ureia, creatinina, ALT e GGT ( $8,8\pm 3,1$  vs  $5,1\pm 0,6$  mmol/L;  $7,2\pm 4,7$  vs  $5,6\pm 1,6$  mmol/L;  $77,2\pm 30$  vs  $69,6\pm 18,6$  mmol/L;  $44,6\pm 24,7$  vs  $32,3\pm 27,8$  U/L;  $51,9\pm 57,7$  vs  $33,9\pm 45,6$  U/L). Ao nível do perfil lipídico os diabéticos apresentam um valor médio de HDL inferior ao dos obesos não diabéticos ( $1,2\pm 0,4$  vs  $1,6\pm 0,4$  mmol/L), mas um valor de TG superior ( $1,8\pm 1,1$  vs  $1,5\pm 0,7$  mmol/L). Em relação à proteína C reactiva de alta sensibilidade (PCRs), os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos ( $0,7\pm 0,5$  vs  $1,1\pm 0,6$  mg/dl). Os diabéticos apresentam um valor médio inferior do índice de insulino-sensibilidade QUICKI relativamente aos obesos não diabéticos ( $0,3\pm 0,04$  vs  $0,3\pm 0,05$ ), mas um valor superior do índice de insulino-resistência HOMA ( $7,8\pm 10,6$  vs  $2,9\pm 2,3$ );
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina e resistina ( $22,2\pm 17,6$  vs  $36,6\pm 18,5$  ng/dl;  $4,2\pm 2,7$  vs  $5\pm 1,9$  ng/ml), mas um valor superior no que se refere à RBP4 ( $53,5\pm 15,9$  vs  $46,9\pm 17,8$  mg/dl).

Tabela 1- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Dp	Média	Dp	
Idade (anos)	43,26	12,54	56,63	11,15	0,000 ***
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	39,37	7,07	34,49	6,74	0,000 ***
Perímetro Abdominal (cm)	113,87	18,66	109,31	11,68	0,054
Gordura corporal (%)	45,86	11,05	38,25	9,87	0,000 ***
Glicose (mmol/L)	5,09	0,58	8,77	3,14	0,000 ***
Ureia (mmol/L)	5,64	1,55	7,18	4,72	0,000 ***
Creatinina (µmol/L)	69,58	18,63	77,17	30,01	0,007 **
Colesterol total (mmol/L)	5,02	0,88	4,90	1,08	0,252
C-HDL (mmol/L)	1,35	0,37	1,21	0,36	0,001 **
C-LDL (mmol/L)	3,04	0,85	2,95	0,94	0,401
Triglicéridos (mmol/L)	1,50	0,72	1,76	1,12	0,013 *
Fosfatase Alcalina (U/L)	83,10	26,58	80,25	27,58	0,664
Gama-GT (U/L)	33,86	45,56	51,94	57,71	0,034 *
AST (U/L)	27,66	13,44	26,13	14,01	0,469
ALT (U/L)	32,33	27,78	44,56	24,71	0,002 **
PCRs (mg/dL)	1,09	0,61	0,67	0,51	0,000 ***
RBP4 (mg/L)	46,91	17,83	53,53	15,90	0,031 *
Leptina (ng/dL)	36,57	18,45	22,15	17,64	0,000 ***
Adiponectina (µm/mL)	7,20	4,57	7,06	6,29	0,853
Resistina (ng/mL)	4,96	1,93	4,18	2,73	0,012 *
Leptina/Adiponectina	6,60	4,57	5,26	9,54	0,191
HOMA	2,86	2,26	7,82	10,57	0,000 ***
QUICKI	0,34	0,046	0,31	0,047	0,000 ***
Hemoglobina A1c (%)			7,84	1,58	
Proteinúria 24h (mg/24h)			398,05	719,71	

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

## B. Género

Foi realizada uma análise dos grupos estudados no que se refere às diferenças relativas ao género.

## 1. Feminino

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2):

- os diabéticos apresentam uma média de idade mais elevada do que os obesos não diabéticos ( $55,8 \pm 11,7$  vs  $43,7 \pm 12,1$  anos);
- Relativamente aos parâmetros antropométricos: os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos no que se refere ao IMC, peso e gordura corporal total ( $35,9 \pm 7$  vs  $39,1 \pm 7,2$  Kg/m<sup>2</sup>;  $89,3 \pm 18,5$  vs  $99,8 \pm 20,1$  Kg;  $42,3 \pm 8,2$  vs  $47,4 \pm 10,1$  %);
- No que se refere aos parâmetros analíticos gerais analisados: os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos de glicose, ureia, ALT ( $8,9 \pm 3,51$  vs  $5,0 \pm 0,55$  mmol/L;  $7,1 \pm 5,60$  vs  $5,5 \pm 1,37$  mmol/L;  $42,6 \pm 27,4$  vs  $28,1 \pm 19,9$  U/L). Ao nível do perfil lipídico os diabéticos apresentam um valor médio de HDL inferior ao dos obesos não diabéticos ( $1,3 \pm 0,34$  vs  $1,4 \pm 0,35$  mmol/L), mas um valor de triglicéridos superior ( $1,7 \pm 0,81$  vs  $1,4 \pm 0,63$  mmol/L). Em relação à PCR os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos ( $0,8 \pm 0,6$  vs  $1,2 \pm 0,6$  mg/dl). Os diabéticos apresentam um valor médio inferior do índice de insulino-sensibilidade QUICKI relativamente aos obesos não diabéticos ( $0,31 \pm 0,05$  vs  $0,35 \pm 0,05$ ) e um valor superior do índice de insulino-resistência HOMA ( $9,1 \pm 12,4$  vs  $2,7 \pm 2,2$ ).
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina e resistina ( $27,2 \pm 18,8$  vs  $40,6 \pm 18,6$  ng/dL ;  $4,1 \pm 2,2$  vs  $4,9 \pm 1,6$  ng/mL).

Tabela 2 - Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao gênero feminino

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Idade (anos)	43,67	12,13	55,81	11,72	0,000 ***
Peso (Kg)	99,84	20,10	89,31	18,50	0,000 ***
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	39,09	7,21	35,90	7,04	0,002 **
Gordura corporal (%)	47,35	10,15	42,30	8,23	0,000 ***
Glicose (mmol/L)	5,02	0,55	8,87	3,51	0,000 ***
Ureia (mmol/L)	5,49	1,37	7,08	5,60	0,006 **
C-HDL (mmol/L)	1,44	0,35	1,26	0,34	0,000 ***
Triglicéridos (mmol/L)	1,41	0,63	1,70	0,81	0,004 **
ALT (U/L)	28,13	13,93	42,61	27,44	0,001**
PCRs (mg/dL)	1,16	0,63	0,76	0,56	0,000***
Leptina (ng/dL)	40,60	18,63	27,22	18,78	0,000***
Resistina (ng/mL)	4,88	1,58	4,08	2,21	0,008 **
HOMA	2,71	2,21	9,08	12,37	0,000***
QUICKI	0,35	0,05	0,31	0,05	0,000***

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

## 2. Masculino

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 3):

- os diabéticos apresentam uma média de idade mais elevada do que os obesos não diabéticos (57,8±12,3 vs 41,9±13,9 anos);
- Relativamente aos parâmetros antropométricos: os diabéticos a apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos no que se refere ao IMC, Perímetro abdominal e gordura corporal total (32,4±5,7 vs 40,2±6,7 Kg/m<sup>2</sup>; 109,0±11,1 vs 123,7±15,3 cm; 31,6±8,8 vs 41,1±12,6 %);
- No que se refere aos parâmetros analíticos gerais analisados: os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos de glicose e ureia (8,6±2,5 vs 5,3±0,6 mmol/L; 7,3±3 vs 6,1±2 mmol/L). Em relação à PCRs os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos (0,6±0,4 vs 0,8±0,4 mg/dl);

- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina ( $14,9 \pm 12,9$  vs  $23,6 \pm 10,1$  ng/dl) e um valor médio do índice Leptina/Adiponectina menor ( $3,4 \pm 4$  vs  $5,5 \pm 3,3$ ).

Tabela 3 - Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao género masculino

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Idade (anos)	41,90	13,94	57,77	10,27	0,000***
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	40,28	6,65	32,43	5,74	0,000***
Perímetro Abdominal (cm)	123,67	15,31	109,03	11,05	0,000***
Gordura corporal (%)	41,15	12,56	31,67	8,76	0,000***
Glicose (mmol/L)	5,32	0,63	8,60	2,46	0,000***
Ureia (mmol/L)	6,13	2,00	7,33	3,04	0,050*
PCRs (mg/dL)	0,82	0,43	0,55	0,41	0,016*
Leptina (ng/dL)	23,57	10,07	14,94	12,90	0,001**
Leptina/Adiponectina	5,50	3,27	3,37	3,98	0,021*

\*\*\* p-valor < 0,001

\*\* p-valor < 0,01

\* p-valor < 0,05

### C. Idade

Foi realizada uma análise dos grupos estudados no que se refere às diferenças de acordo com a classe etária.

#### 1. Idades inferiores a 40 anos

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 4):

- Os diabéticos apresentam uma média significativamente mais elevada de GGT e índice HOMA do que os obesos não diabéticos ( $63,9 \pm 59,1$  vs  $26,3 \pm 23,1$  U/L;  $6,4 \pm 4,1$  vs  $3,1 \pm 2,46$ );
- Os diabéticos apresentam uma média significativamente mais baixa de leptina e do índice QUICKI do que os obesos não diabéticos ( $22,8 \pm 18,3$  vs  $36,6 \pm 18,9$  ng/dL;  $0,28 \pm 0,01$  vs  $0,34 \pm 0,05$ ).

Tabela 4- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente à idade &lt; 40 anos

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Glicose (mmol/L)	4,81	0,50	7,77	2,13	0,000***
Gama-GT (U/L)	26,29	23,10	63,92	59,10	0,024*
Leptina (ng/dL)	36,60	18,83	22,78	18,33	0,020*
HOMA	3,07	2,46	6,38	4,14	0,005**
QUICKI	0,34	0,05	0,28	0,01	0,022*

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

## 2. Idades compreendidas entre os 40 e os 49 anos

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 5):

- Os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos de TG, GGT, ALT e do índice HOMA ( $2,1 \pm 1,1$  vs  $1,6 \pm 0,8$  mmol/L;  $69 \pm 63,6$  vs  $24,4 \pm 21,1$  U/L;  $43,7 \pm 26,4$  vs  $29,3 \pm 9,9$  U/L;  $9,1 \pm 12$  vs  $3,1 \pm 2,6$ ) e um valor médio inferior do índice de insulino-sensibilidade QUICKI relativamente aos obesos não diabéticos ( $0,30 \pm 0,05$  vs  $0,35 \pm 0,05$ );
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina e resistina ( $21 \pm 14,1$  vs  $33,5 \pm 15,6$  nd/dL;  $3,5 \pm 1,2$  vs  $4,8 \pm 1,6$  ng/mL) e um valor médio do índice Leptina/Adiponectina menor ( $3,3 \pm 2,4$  vs  $7 \pm 5$ ).



Tabela 5- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao intervalo de idade &lt; 40-49 anos

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Glicose (mmol/L)	5,21	0,59	6,55	1,86	0,000***
Triglicéridos (mmol/L)	1,60	0,79	2,09	1,10	0,043*
Gama-GT (U/L)	24,45	21,10	68,95	63,61	0,003**
ALT (U/L)	29,32	9,85	43,65	26,37	0,022*
Leptina (ng/dL)	33,52	15,62	21,04	14,07	0,003**
Resistina (ng/mL)	4,76	1,59	3,45	1,17	0,004**
HOMA	3,13	2,59	9,06	11,95	0,009**
QUICKI	0,35	0,05	0,30	0,05	0,014*
Leptina/Adiponectina	7,03	4,95	3,27	2,42	0,004**

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

### 3. Idades compreendidas entre os 50 e os 59 anos

Os grupos em comparação apresentam as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 6):

- Os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos no que se refere ao peso, IMC, perímetro abdominal e gordura corporal total ( $90,9 \pm 16$  vs  $106,6 \pm 24,3$  Kg;  $35 \pm 6,1$  vs  $41,4 \pm 8,4$  Kg/m<sup>2</sup>;  $109,3 \pm 12,2$  vs  $110 \pm 17,2$  cm;  $39,2 \pm 9,4$  vs  $51,1 \pm 11,3\%$ );
- Os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos da creatinina e do índice HOMA ( $73,519$  vs  $63,9 \pm 10,7$  mmol/L;  $8,2 \pm 12,3$  vs  $2,6 \pm 1,8$ );
- Os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de PCR e do índice QUICKI ( $0,61 \pm 0,38$  vs  $1,1 \pm 0,5$  mg/dl;  $0,3 \pm 0,04$  vs  $0,35 \pm 0,03$ ).
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina ( $21,8 \pm 16,2$  vs  $42,2 \pm 18,8$  ng/dl).

Tabela 6- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao intervalo de idade &lt; 50-59 anos

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Peso (Kg)	106,69	24,29	90,88	15,99	0,000***
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	41,41	8,44	35,02	6,07	0,000***
Perímetro Abdominal (cm)	119,95	17,20	109,26	12,16	0,016*
Gordura corporal (%)	51,13	11,34	39,16	9,43	0,000***
Glicose (mmol/L)	5,33	0,54	9,33	3,60	0,000***
Creatinina (μmol/L)	63,86	10,65	73,52	19,01	0,020*
PCRs (mg/dL)	1,12	0,50	0,61	0,38	0,000***
Leptina (ng/dL)	42,17	19,73	21,78	16,22	0,000***
HOMA	2,57	1,75	8,18	12,34	0,049*
QUICKI	0,35	0,03	0,31	0,04	0,002**

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

#### 4. Idades compreendidas entre os 60 e os 69 anos

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 7):

- Os diabéticos apresentam um valor médio de HDL e PCRs inferior ao dos obesos não diabéticos (1,2±0,25 vs 1,4±0,26 mmol/L; 0,68±0,60 vs 1±0,5 mg/dl) e um valor de glicose superior (9,6±2,6 vs 5,2±0,5 mmol/L).

Tabela 7- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao intervalo de idade &lt; 60-69 anos

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Glicose (mmol/L)	5,23	0,49	9,61	2,56	0,000***
C-HDL (mmol/L)	1,39	0,26	1,15	0,25	0,019*
PCRs (mg/dL)	1,00	0,47	0,68	0,60	0,011*

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

## 5. Idades superiores a 69 anos

Não foram avaliadas as diferenças estatísticas das variáveis estudadas em face da amostra reduzida de doentes nesta classe etária.

## D. IMC

Foi realizada uma análise dos grupos estudados no que se refere às diferenças de acordo com o índice de massa corporal e classificação de acordo com as classes de obesidade (Tabela 8).

Tabela 8- Classes de obesidade

IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Classe obesidade
< 18,5	Baixo peso
18,5-24,9	Peso normal
25-29,9	Excesso de peso
30-34,9	Obesidade classe I
35-39,9	Obesidade classe II
> 40	Obesidade classe III

### 1. Excesso de peso

Os grupos em comparação apresentam as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 9):

- Os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de perímetro abdominal, C-HDL, índice QUICKI (101,4±6 vs 92,8±6,3 cm; 1,24±0,4 vs 1,6±0,5 mmol/L; 0,3±0,05 vs 0,4±0,05);
- Os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos de glicose, ureia, ALT, GGT e índice HOMA (8,4±2,1 vs 4,7±0,3 mmol/L; 6,91±2,1 vs 5,6±1 mmol/L; 54±37,2 vs 31,1±15,7 U/L; 67,8±84,6 vs 16,2±9 U/L; 6±7,6 vs 1,1±0,8);
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de resistina (3,7±2,4 vs 5,5±1,5 ng/mL).

Tabela 9- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de excesso de peso

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Perímetro Abdominal (cm)	92,77	6,30	101,43	5,97	0,000***
Glicose (mmol/L)	4,73	0,29	8,35	3,08	0,000***
Ureia (mmol/L)	5,65	1,02	6,91	2,06	0,028*
C-HDL (mmol/L)	1,59	0,49	1,24	0,39	0,007**
Gama-GT (U/L)	16,15	8,96	67,75	84,55	0,034*
ALT (U/L)	31,07	15,64	54,00	37,18	0,031*
Resistina (ng/mL)	5,48	1,51	3,72	2,35	0,014*
HOMA	1,07	0,75	6,01	7,58	0,022*
QUICKI	0,39	0,05	0,33	0,05	0,004**

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

## 2. Obesidade classe I

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 10):

- Os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de C-HDL e índice QUICKI ( $1,2 \pm 0,2$  vs  $1,4 \pm 0,4$  mmol/L;  $0,3 \pm 0,04$  vs  $0,4 \pm 0,04$ );
- Os diabéticos apresentam um valor médio superior ao dos obesos não diabéticos de glicose, ALT e índice HOMA ( $9 \pm 2,2$  vs  $5 \pm 0,6$  mmol/L;  $45,3 \pm 15,9$  vs  $31,8 \pm 9,1$  U/L;  $12,4 \pm 18,1$  vs  $1,6 \pm 1,1$ );
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina ( $16,3 \pm 13,6$  vs  $32 \pm 19$  ng/dL).

Tabela 10- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de obesidade de classe I

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Glicose (mmol/L)	5,02	0,58	8,95	2,15	0,000***
C-HDL (mmol/L)	1,39	0,35	1,16	0,23	0,003**
ALT (U/L)	31,82	9,09	45,29	15,84	0,009**
Leptina (ng/dL)	31,93	19,04	16,34	13,59	0,000***
HOMA	1,59	1,05	12,41	18,08	0,040*
QUICKI	0,37	0,04	0,29	0,04	0,000***

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

### 3. Obesidade classe II

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 11):

- Os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos do índice QUICKI ( $0,3\pm 0,04$  vs  $0,34\pm 0,04$ );
- Os diabéticos apresentam uma média superior ao dos obesos não diabéticos do perímetro abdominal, glicose, ureia, TG e índice HOMA ( $117,3\pm 7,5$  vs  $110\pm 11,2$  cm;  $8,5\pm 4,2$  vs  $5,2\pm 0,6$  mmol/L;  $6,9\pm 3,2$  vs  $5,4\pm 1,2$  mmol/L;  $2,45\pm 1,7$  vs  $1,4\pm 0,7$  mmol/L;  $8,8\pm 9,5$  vs  $2,8\pm 1,8$ );
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina ( $27,9\pm 13,1$  vs  $35,5\pm 14,4$  ng/dL).

Tabela 11- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de obesidade de classe II

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Perímetro Abdominal (cm)	109,86	11,22	117,29	7,49	0,025*
Glicose (mmol/L)	5,16	0,63	8,53	4,21	0,000***
Ureia (mmol/L)	5,42	1,22	6,93	3,20	0,024*
Triglicéridos (mmol/L)	1,39	0,65	2,45	1,69	0,003**
Leptina (ng/dL)	35,45	14,39	27,91	13,12	0,049*
HOMA	2,80	1,76	8,83	9,49	0,008**
QUICKI	0,34	0,04	0,30	0,04	0,002**

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

#### 4. Obesidade classe III

Encontraram-se as seguintes diferenças estatisticamente significativas (Tabela 12):

- Os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos do peso e da PCRs (111,9±15 vs 119,4±17,4 Kg; 0,9±1,2 vs 1,2±0,6 mg/dl);
- Os diabéticos apresentam uma média superior ao dos obesos não diabéticos da glicose, ureia, ALT e índice HOMA (9,2±3,3 vs 5,2±0,6 mmol/L; 7,5±7,7 vs 5,5±1,3 mmol/L; 43,9±24,5 vs 24,5±10 U/L; 6,4±4,6 vs 3,9±2,5);
- Nas adipocitocinas os diabéticos apresentam um valor médio inferior ao dos obesos não diabéticos de leptina (34,9±21,2 vs 43,3±17,7 ng/dL).

Tabela 12- Estudo descritivo dos parâmetros antropométricos e clínicos nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos, referente ao IMC de obesidade de classe III

	Obesos não diabéticos		Diabéticos		p-valor
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	
Peso (Kg)	119,43	17,40	111,86	14,97	0,025*
Glicose (mmol/L)	5,19	0,56	9,21	3,33	0,000***
Ureia (mmol/L)	5,48	1,32	7,51	7,66	0,035*
ALT (U/L)	24,53	10,09	43,92	24,52	0,005**
PCRs (mg/dL)	1,24	0,64	0,89	0,54	0,012*
Leptina (ng/dL)	43,32	17,66	34,87	21,18	0,029*
HOMA	3,88	2,50	6,36	4,58	0,004**

\*\*\* p-valor &lt; 0,001

\*\* p-valor &lt; 0,01

\* p-valor &lt; 0,05

## E. Correlações

Foram realizadas correlações (utilizando o coeficiente de correlação de Pearson) entre as adipocitocinas e os diferentes parâmetros clínicos e analíticos estudados.

### 1. Leptina

No grupo dos **Obesos não diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com a Leptina (Tabela 13):

- Positivas e moderadas com IMC ( $r=0,489$ ), Perímetro abdominal ( $r=0,440$ ), Gordura corporal ( $r=0,584$ ), PCRs ( $r=0,335$ ), o índice HOMA ( $r=0,313$ ) e a RBP4 ( $r=0,313$ );
- Positivas e fracas com o Peso ( $r=0,288$ );
- Negativas e moderadas com o índice QUICKI ( $r=0,352$ ).

No grupo dos **Diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com a Leptina (Tabela 13):

- Positivas e moderadas com IMC ( $r=0,491$ ), Perímetro abdominal ( $r=0,342$ ) e Gordura corporal ( $r=0,487$ );
- Positivas e fracas com a PCR<sub>s</sub> ( $r=0,182$ ) e Resistina ( $r=0,211$ );
- Negativas e fracas com a GGT ( $r=-0,222$ ) e a ALT ( $r=-0,161$ ).

Tabela 13- Correlação da Leptina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos

	Obesos não diabéticos	Diabéticos
	Leptina (ng/dL)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	0,489**	0,491**
Peso (Kg)	0,288**	-0,006
Perímetro Abdominal (cm)	0,440**	0,342**
Gordura corporal (%)	0,584**	0,487**
Ureia (mmol/L)	0,083	0,057
Creatinina (μmol/L)	-0,019	0,030
Gama-GT (U/L)	0,194	-0,222**
AST (U/L)	-0,037	-0,081
ALT (U/L)	-0,125	-0,161*
PCR <sub>s</sub> (mg/dL)	0,335**	0,182*
HOMA	0,313**	-0,012
QUICKI	-0,352**	0,050
Proteinúria 24h (mg/24h)		0,041
Adiponectina (μm/mL)	0,238	0,056
Resistina (ng/mL)	-0,011	0,211*
RBP4 (mg/L)	0,310*	0,142

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

## 2. Adiponectina

No grupo dos **Obesos não diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com a Adiponectina (Tabela 14):

- Negativas e moderadas com Perímetro abdominal ( $r=-0,348$ ) e o HOMA ( $r=-0,309$ );
- Negativas e fracas com o Peso ( $r=-0,192$ ) e a PCR<sub>s</sub> ( $r=-0,243$ );
- Positivas e fracas com o índice QUICKI ( $r=0,228$ ).



No grupo dos **Diabéticos** não se encontraram correlações significativas com a Adiponectina.

Tabela 14- Correlação da Adiponectina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos

	Obesos não diabéticos	Diabéticos
	Adiponectina ( $\mu\text{m/mL}$ )	
IMC ( $\text{Kg/m}^2$ )	-0,060	-0,029
Peso ( $\text{Kg}$ )	-0,192*	-0,047
Perímetro Abdominal ( $\text{cm}$ )	-0,348**	0,071
Gordura corporal (%)	0,017	0,026
Ureia ( $\text{mmol/L}$ )	0,038	0,064
Creatinina ( $\mu\text{mol/L}$ )	-0,173	-0,017
Gama-GT ( $\text{U/L}$ )	-0,046	-0,141
AST ( $\text{U/L}$ )	0,043	-0,043
ALT ( $\text{U/L}$ )	-0,011	-0,153
PCRs ( $\text{mg/dL}$ )	-0,243*	-0,026
HOMA	-0,309**	-0,201
QUICKI	0,228*	0,224
Proteinúria 24h ( $\text{mg/24h}$ )		0,229
Resistina ( $\text{ng/mL}$ )	-0,080	-0,097
RBP4 ( $\text{mg/L}$ )	-0,017	-0,063
Leptina ( $\text{ng/dL}$ )	0,238	0,056

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

### 3. Resistina

No grupo dos **Obesos não diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com a Resistina (Tabela 15):

- Positivas e fracas com Creatinina ( $r=0,278$ )

No grupo dos **Diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com a Resistina (Tabela 15):

- Positivas e fracas com Leptina ( $r=0,211$ );

Tabela 15- Correlação da Resistina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos

	Obesos não diabéticos	Diabéticos
	Resistina (ng/mL)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-0,216	0,098
Peso (Kg)	-0,080	-0,066
Perímetro Abdominal (cm)	-0,082	0,066
Gordura corporal (%)	-0,136	0,113
Ureia (mmol/L)	0,060	0,117
Creatinina (µmol/L)	0,278**	0,162
Gama-GT (U/L)	0,037	-0,132
AST (U/L)	0,051	-0,158
ALT (U/L)	0,056	-0,187
PCRs (mg/dL)	0,181	0,101
HOMA	-0,168	0,094
QUICKI	0,045	-0,031
Proteinúria 24h (mg/24h)		0,178
RBP4 (mg/L)	0,259	0,149
Leptina (ng/dL)	-0,011	0,211*
Adiponectina (µm/mL)	-0,080	-0,097

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

#### 4. RBP4

No grupo dos **Obesos não diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com a RBP4 (Tabela 16):

- Positivas e moderadas com Ureia ( $r=0,498$ ), Creatinina ( $r=0,623$ ) e Leptina ( $r=0,310$ );

No grupo dos **Diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com a RBP4 (Tabela 16):

- Positivas e moderadas com Ureia ( $r=0,449$ ), Creatinina ( $r=0,444$ ), Proteinúria 24h ( $r=0,596$ );

Tabela 16- Correlação da RBP nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos

	Obesos não diabéticos	Diabéticos
	RBP4 (mg/L)	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	-0,112	-0,038
Peso (Kg)	0,053	0,046
Perímetro Abdominal (cm)	0,158	0,150
Gordura corporal (%)	-0,124	-0,036
Ureia (mmol/L)	0,498**	0,449**
Creatinina (µmol/L)	0,623**	0,444**
Gama-GT (U/L)	0,193	-0,385
AST (U/L)	0,051	-0,184
ALT (U/L)	0,083	-0,321
PCRs (mg/dL)	-0,058	-0,078
HOMA	0,014	-0,005
QUICKI	0,015	-0,093
Proteinúria 24h (mg/24h)		0,596**
Leptina (ng/dL)	0,310*	0,142
Adiponectina (µm/mL)	-0,017	-0,063
Resistina (ng/mL)	0,259	0,149

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

## 5. Índice Leptina/Adiponectina

No grupo dos **Obesos não diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com o índice Leptina/Adiponectina (Tabela 17):

- Positivas e moderadas com a RBP4 ( $r=0,326$ ) e a PCRs ( $r=0,512$ );
- Positivas e fracas com Triglicéridos ( $r=0,281$ ).

No grupo dos **Diabéticos** encontraram-se as seguintes correlações significativas com o índice Leptina/Adiponectina (Tabela 17):

- Positivas e fracas com Fosfatase Alcalina ( $r=0,218$ ) e Resistina ( $r=0,281$ ).

Tabela 17- Correlação da relação Leptina/Adiponectina nos Obesos não diabéticos e nos Diabéticos

	Obesos não diabéticos	Diabéticos
	Leptina/Adiponectina	
Ureia (mmol/L)	0,008	-0,018
Creatinina ( $\mu$ mol/L)	0,088	0,147
Colesterol total (mmol/L)	-0,003	0,025
C-LDL (mmol/L)	-0,016	0,012
C-HDL (mmol/L)	-0,251	-0,069
Fosfatase Alcalina (U/L)	-0,042	0,218*
Triglicéridos (mmol/L)	0,281**	0,024
Gama-GT (U/L)	0,155	-0,006
AST (U/L)	-0,104	-0,024
ALT (U/L)	-0,136	-0,067
Resistina (ng/mL)	-0,019	0,281**
Glicose (mmol/L)	0,001	-0,066
RBP4 (mg/L)	0,326*	0,053
PCRs (mg/dL)	0,512**	0,157

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

## 6. Correlações entre as adipocitocinas e o perfil lipídico

No grupo dos **Obesos não diabéticos** encontraram-se correlações significativas, positivas e moderadas entre a Adiponectina e C-HDL ( $r=0,501$ ) e significativas, negativas e moderada com os Triglicéridos ( $r=-0,358$ ) e fracas com o C-LDL ( $r=-0,231$ ). O RBP4 correlaciona-se significativamente e de forma positiva com os Triglicéridos ( $r=0,374$ ) (Tabela 18).

Tabela 18- Correlações entre as adipocinas e o perfil lipídico no grupo dos Obesos não diabéticos

	Obesos não diabéticos			
	C-Total (mmol/L)	C-LDL (mmol/L)	C-HDL (mmol/L)	Triglicéridos (mmol/L)
RBP4 (mg/L)	0,066	-0,090	0,133	0,374**
Leptina (ng/dL)	0,056	0,016	0,110	-0,018
Adiponectina ( $\mu$ m/mL)	-0,126	-0,231*	0,501**	-0,358**
Resistina (ng/mL)	0,143	0,161	0,006	-0,060

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

No grupo dos **Diabéticos** encontraram-se correlações significativas, positivas e moderadas entre a Adiponectina e C-HDL ( $r=0,397$ ) e significativas, negativas e fracas entre a RBP4 e o C-HDL ( $r=-0,271$ ) (Tabela 19).

Tabela 19- Correlações entre as adipocinas e o perfil lipídico no grupo dos Diabéticos

	Diabéticos			
	C-Total (mmol/L)	C-LDL (mmol/L)	C-HDL (mmol/L)	Triglicéridos (mmol/L)
RBP4 (mg/L)	-0,020	-0,137	-0,271*	0,225
Leptina (ng/dL)	0,144	0,027	0,090	0,030
Adiponectina ( $\mu\text{m}/\text{mL}$ )	0,182	0,080	0,397**	-0,057
Resistina (ng/mL)	0,017	-0,037	-0,063	0,126

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

Para uma melhor caracterização da amostra foram ainda realizadas **correlações entre o IMC e a gordura corporal com a PCR**s:

No grupo dos **Obesos não diabéticos** encontram-se correlações significativas, positivas e moderadas entre o IMC e a Gordura corporal ( $r=0,648$ ), entre a PCR<sub>s</sub> e a Gordura corporal ( $r=0,398$ ) e entre a PCR<sub>s</sub> e o IMC ( $r=0,381$ ) (Tabela 20).

Tabela 20 - Correlações entre os parâmetros antropométricos e a PCR<sub>s</sub> no grupo dos Obesos não diabéticos

	Obesos não diabéticos	
	Gordura corporal	PCR <sub>s</sub>
IMC	0,648**	0,381**
Gordura corporal		0,398**

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

No grupo dos **Diabéticos** encontram-se correlações significativas, positivas e forte entre o IMC e a Gordura corporal ( $r=0,728$ ), significativa, positiva e moderada entre a PCR e

a Gordura corporal ( $r=0,384$ ), e significativa, positiva e fraca entre o PCR e o IMC ( $r=0,294$ ) (Tabela 21).

Tabela 21 - Correlações entre os parâmetros antropométricos e a PCRs no grupo dos Diabéticos

	Diabéticos	
	Gordura corporal	PCR <sub>s</sub>
IMC	0,728**	0,294**
Gordura corporal		0,384**

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

## F. Regressão Linear

### 1. C-HDL

O modelo de regressão linear múltiplo com as variáveis Resistina, RBP4, Leptina, e Adiponectina como variáveis independentes ou estimadores e a variável C-HDL como variável dependente explica 45,1% da variância desta variável e é estatisticamente significativo,  $F(4, 46) = 9,430$ ,  $p=0,000$  (Tabela 22).

Tabela 22- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com a Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação ao C-HDL nos Diabéticos

	Modelo	Resíduos	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustado	Desvio padrão
Diabéticos	1	0,671	0,451	0,403	0,29198

A variável que se revelou com coeficiente de regressão significativo para explicar o C-HDL foi a Adiponectina,  $\beta = 0,649$ ,  $t(46) = 5,740$ ,  $p=0,000$  (Tabela 23).

Tabela 23- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação ao C-HDL nos Diabéticos

Modelo	Coeficientes não estandardizados		Coeficientes estandardizados		
	B	Desvio padrão	Beta	t	p-valor
1 (Constante)	0,833	0,177		4,716	0,000
RBP4 (mg/L)	5,768	0,003	0,002	0,021	0,984
Leptina (ng/dL)	0,002	0,002	0,125	1,109	0,273
Diabéticos Adiponectina ( $\mu\text{m}/\text{mL}$ )	0,040	0,007	0,649	5,740	0,000
Resistina (ng/mL)	0,006	0,017	0,042	0,370	0,713

## 2. C-LDL

O modelo de regressão linear múltiplo com as variáveis Resistina, RBP4, Leptina, e Adiponectina como variáveis independentes ou estimadores e a variável C-LDL como variável dependente explica 4,9% da variância desta variável e não é estatisticamente significativo,  $F(4, 43) = 0,551$ ,  $p=0,699$  (Tabela 24).

Tabela 24- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação ao C-LDL nos Diabéticos

	Modelo	Resíduos	$R^2$	$R^2$ Ajustado	Desvio padrão
Diabéticos	1	,221	,049	-,040	,79990

As variáveis do modelo não influenciam significativamente o C-LDL (Tabela 25).

Tabela 25- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação ao C-LDL nos Diabéticos

Modelo	Coeficientes não estandardizados		Coeficientes estandardizados		
	B	Desvio padrão	Beta	t	p-valor
1 (Constante)	3,206	0,500		6,410	0,000
RBP4 (mg/L)	-0,008	0,008	-0,155	-1,031	0,308
Leptina (ng/dL)	-0,006	0,007	-0,143	-0,908	0,369
Adiponectina ( $\mu$ m/mL)	0,015	0,020	0,116	0,739	0,464
Resistina (ng/mL)	0,009	0,046	0,031	0,193	0,848

### 3. Creatinina

O modelo de regressão linear múltiplo com as variáveis Resistina, RBP4, Leptina, e Adiponectina como variáveis independentes ou estimadores e a variável Creatinina como variável dependente explica 59,4% da variância desta variável e é estatisticamente significativo,  $F(4, 44) = 5,991$ ,  $p=0,001$  (Tabela 26).

Tabela 26- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação à Creatinina nos Diabéticos

	Modelo	Resíduos	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustado	Desvio padrão
Diabéticos	1	0,594	0,353	0,294	29,27061

As variáveis que se revelaram com coeficiente de regressão significativo para explicar a Creatinina foram a RBP4,  $\beta = 0,442$ ,  $t(44) = 3,581$ ,  $p=0,001$  e a Resistina  $\beta = 0,321$ ,  $t(44) = 2,518$ ,  $p=0,016$  (Tabela 27).



Tabela 27- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação à Creatinina nos Diabéticos

	Modelo	Coeficientes não estandardizados		Coeficientes estandardizados		
		B	Desvio padrão	Beta	t	p-valor
Diabéticos	1 (Constante)	6,845	17,857		0,383	0,703
	RBP4 (mg/L)	1,024	0,286	0,442	3,581	0,001
	Leptina (ng/dL)	0,001	0,206	0,000	0,003	0,998
	Adiponectina ( $\mu$ m/mL)	-0,138	0,708	-0,024	-0,196	0,846
	Resistina (ng/mL)	4,231	1,681	0,321	2,518	0,016

#### 4. Ureia

O modelo de regressão linear múltiplo com as variáveis Resistina, RBP4, Leptina, e Adiponectina como variáveis independentes ou estimadores e a variável Ureia como variável dependente explica 38,8% da variância desta variável e é estatisticamente significativo,  $F(4,45) = 7,144$ ,  $p=0,000$  (Tabela 28).

Tabela 28- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação à Ureia nos Diabéticos

	Modelo	Resíduos	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustado	Desvio padrão
Diabéticos	1	0,623	0,388	0,334	2,1809

As variáveis que se revelaram com coeficiente de regressão significativo para explicar a Ureia foram a RBP4,  $\beta = 0,460$ ,  $t(45) = 3,884$ ,  $p=0,000$  e a Adiponectina  $\beta = 0,303$ ,  $t(45) = 2,509$ ,  $p=0,016$  (Tabela 29).

Tabela 29- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação à Ureia nos Diabéticos

Modelo	Coeficientes não estandardizados		Coeficientes estandardizados		
	B	Desvio padrão	Beta	t	p-valor
1 (Constante)	-0,151	1,319		-0,115	0,909
RBP4 (mg/L)	0,083	0,021	0,460	3,884	0,000
Leptina (ng/dL)	0,004	0,015	0,030	0,249	0,804
Diabéticos Adiponectina ( $\mu$ m/mL)	0,132	0,053	0,303	2,509	0,016
Resistina (ng/mL)	0,285	0,125	0,279	2,279	0,027

## 5. PCRs

O modelo de regressão linear múltiplo com as variáveis Resistina, RBP4, Leptina, e Adiponectina como variáveis independentes ou estimadores e a variável PCRs como variável dependente explica 35,9% da variância desta variável e não é estatisticamente significativo,  $F(4, 34) = 1,261$ ,  $p=0,304$  (Tabela 30).

Tabela 30- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação ao PCRs nos Diabéticos

	Modelo	Resíduos	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustado	Desvio padrão
Diabéticos	1	0,359	0,129	0,027	0,44166

As variáveis do modelo não influenciam significativamente a PCRs (Tabela 31).

Tabela 31- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação ao PCRs nos Diabéticos

Modelo	Coeficientes não estandardizados		Coeficientes estandardizados		
	B	Desvio padrão	Beta	t	p-valor
1 (Constante)	0,885	0,300		2,948	0,006
RBP4 (mg/L)	-0,004	0,005	-,157	-0,955	0,346
Leptina (ng/dL)	0,008	0,005	,258	1,518	0,138
Adiponectina ( $\mu$ m/mL)	-0,027	0,017	-,265	-1,588	0,121
Resistina (ng/mL)	0,000	0,028	,001	0,006	0,995

## 6. Proteinúria 24h

O modelo de regressão linear múltiplo com as variáveis Resistina, RBP4, Leptina, e Adiponectina como variáveis independentes ou estimadores e a variável Proteinúria 24h como variável dependente explica 52,0% da variância desta variável e não é estatisticamente significativo,  $F(4, 10) = 2,713$ ,  $p=0,091$  (Tabela 32).

Tabela 32- Resumo do modelo de regressão linear múltiplo com Resistina, RBP4, Leptina e Adiponectina em relação à Proteinúria 24h nos Diabéticos

	Modelo	Resíduos	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Ajustado	Desvio padrão
Diabéticos	1	0,721	0,520	0,329	746,8169

A variável que se revelou com coeficiente de regressão significativo para explicar a Proteinúria 24h foi a RBP4,  $\beta = 0,658$ ,  $t(10) = 3,003$ ,  $p=0,013$  (Tabela 33).

Tabela 33- Tabela dos coeficientes RBP4, Leptina, Adiponectina e Resistina em relação à Proteinúria 24h nos Diabéticos

Modelo	Coeficientes não estandardizados		Coeficientes estandardizados		
	B	Desvio padrão	Beta	t	p-valor
1 (Constante)	-1888,583	850,406		-2,221	0,051
Diabéticos					
RBP4 (mg/L)	40,998	13,654	0,658	3,003	0,013
Leptina (ng/dL)	-3,064	21,322	-0,037	-0,144	0,889
Adiponectina ( $\mu$ m/mL)	45,229	38,296	0,286	1,181	0,265
Resistina (ng/mL)	50,789	90,526	0,144	0,561	0,587

## G. Adipocitocinas e terapêutica no grupo dos doentes Diabéticos

O grupo dos diabéticos foi dividido de acordo com as terapêuticas efectuadas (insulina, metformina e estatinas) e procedeu-se à avaliação dos valores médios das adipocitocinas. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas dos valores de leptina, adiponectina, resistina ou RBP4 nos doentes que faziam terapêutica com insulina ou metformina, relativamente aos doentes sem estas terapêuticas (Tabelas 34 e 35). Nos pacientes a fazer estatinas não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nos valores de leptina, adiponectina ou RBP4 quando comparados com o grupo de doentes não tratados com estatinas. Contudo, no grupo dos doentes diabéticos tratados com estatinas foi observada uma diminuição significativa da resistina ( $4,65 \pm 3,25$  vs  $3,55 \pm 1,7$ ,  $p < 0,05$ ) (Tabela 36).

Tabela 34- Estudo descritivo das adipocitocinas nos Diabéticos de acordo com a medicação - Insulina

	Sem insulina (n= 94)		Com insulina (n=83)		p-valor
	Média	Dp	Média	Dp	
RBP4 (mg/L)	54,63	16,04	52,03	15,84	0,500
Leptina (ng/dL)	23,25	17,83	20,94	17,45	0,393
Adiponectina (µm/mL)	7,30	6,94	6,85	5,68	0,662
Resistina (ng/mL)	4,16	2,29	4,20	3,09	0,928

Tabela 35- Estudo descritivo das adipocitocinas nos Diabéticos de acordo com a medicação - Metformina

	Sem metformina (n=40)		Com metformina (n=137)		p-valor
	Média	Dp	Média	Dp	
RBP4 (mg/L)	54,8	18,4	53	15,1	0,69
Leptina (ng/dL)	24,9	17,6	21,3	17,7	0,27
Adiponectina (µm/mL)	6,15	3,66	7,07	6,42	0,42
Resistina (ng/mL)	4,11	1,99	4,22	2,95	0,84

Tabela 36 - Estudo descritivo das adipocitocinas nos Diabéticos de acordo com a medicação - Estatinas

	Sem estatinas (n=97)		Com estatinas (n=80)		p-valor
	Média	Dp	Média	Dp	
RBP4 (mg/L)	54,9	14,4	57	17,6	0,16
Leptina (ng/dL)	21,6	19,6	20	14,8	0,14
Adiponectina (µm/mL)	7,1	4,30	7,02	4,45	0,16
Resistina (ng/mL)	4,65	3,25	3,55	1,70	0,017*

\* Correlação significativa para um nível  $< 0,05$

Efectuou-se no grupo dos diabéticos com e sem estatina a correlação entre os níveis de resistina e os marcadores de inflamação (PCRs) e aterogénese (Leptina/Adiponectina). Verificou-se que nos doentes diabéticos que faziam terapêutica com estatinas não existia qualquer correlação entre estes factores (Tabela 37). Contudo, nos doentes diabéticos não

tratados com estatinas existe uma correlação positiva fraca ( $r=0,276$ ) com o índice aterogénico - relação leptina/adiponectina -, verificando-se que este índice se correlaciona de forma positiva forte com a PCR<sub>s</sub> ( $r = 0,844$ ) (Tabela 38).

Tabela 37- Correlações entre a resistina e os marcadores de inflamação e aterogénese no grupo do doentes Diabéticos a fazer terapêutica com estatinas

	PCR <sub>s</sub> (mmol/L)	Leptina/Adiponectina
Resistina (ng/mL)	0,221	0,145
Leptina/Adiponectina	0,32	

Tabela 38- Correlações entre a resistina e os marcadores de inflamação e aterogénese no grupo do doentes Diabéticos que não fazem terapêutica com estatinas

	PCR <sub>s</sub> (mmol/L)	Leptina/ Adiponectina	Resistina
Resistina	0,215	0,276*	
Leptina/Adiponectina	0,844**		0,145

\*\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,01$

\* Correlação significativa para um nível  $\leq 0,05$

## CAPÍTULO IV

### DISCUSSÃO

Relativamente ao estudo desenvolvido verificou-se que os dois grupos estudados (Diabéticos e Obesos não diabéticos) não eram homogéneos, verificando-se diferenças ao nível da idade, IMC, gordura corporal total e distribuição por género. Tal situação deveu-se ao facto de a população estudada ser proveniente de consultas estruturadas do nosso hospital, sendo que os diabéticos são habitualmente referenciada após observação nos cuidados de saúde primários, sendo seguidos os doentes mais complexos, com maior número de comorbilidades e complicações da doença. Por sua vez os doentes obesos são habitualmente mais jovens e muitas das vezes candidatos a cirurgia bariátrica. Apesar destas diferenças optou-se por comparar as variáveis em estudo no sentido de conhecer as diferenças entre a população de doentes diabéticos e de obesos.

No que concerne aos parâmetros analíticos avaliados verificou-se que os diabéticos apresentam valores superiores de ureia, creatinina, ALT e GGT relativamente ao grupo dos obesos não diabéticos. A elevação destas enzimas hepáticas está de acordo com estudos anteriores, verificando-se que uma função hepática normal está associada com menor propensão para desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Hanley et al., 2004; Lee et al., 2004). Os marcadores de função hepática deverão ser monitorizados de forma regular também na população obesa, estando a actividade sérica destas enzimas associada à obesidade (Clark et al., 2003).

Em relação ao perfil lipídico foi possível constatar que os doentes diabéticos apresentam valores de colesterol HDL significativamente inferiores aos obesos, bem como de TG superiores. Os pacientes obesos apresentam valores de proteína C reactiva de alta sensibilidade significativamente superiores aos diabéticos, verificando-se que existe um

correlação positiva entre o IMC e a gordura corporal total com a PCR em ambos os grupos, resultados de acordo com o estudo de Bulló (2003) que demonstrou que o excesso de gordura está associado a um estado inflamatório crónico que se reflecte na elevação da PCR e predisposição para o desenvolvimento de aterogénese.

Quando analisados os parâmetros idade e IMC, verificou-se que nas diferentes classes não existem diferenças significativas nas variáveis estudadas. Na comparação entre grupos, no que se refere às adipocitocinas, constatou-se que os obesos apresentam um valor médio de leptina e resistina superior aos diabéticos e um valor inferior de RBP4.

No grupo de doentes diabéticos estudado, verificou-se uma elevada prevalência de comorbilidades, encontrando-se estes a fazer terapêutica múltipla para o tratamento da hipertensão, dislipidémia e diabetes. Procedeu-se a uma individualização da terapêutica, tendo-se verificado que a administração de insulina não influencia o valor das adipocitocinas. Procedeu-se também a uma análise dos valores médios das diferentes adipocitocinas estudadas em função da toma de metformina não se encontrando diferenças. Ressalva-se contudo o facto de a grande maioria dos doentes estudados (77,4%) se encontrar a fazer terapêutica com este fármaco. Relativamente aos outros grupos de antidiabéticos orais (sulfonilureias, inibidores da DPP-IV, glinidas, inibidores das  $\alpha$  glicosidases e glitazonas), a heterogeneidade do número de doentes a fazer cada um destes fármacos não permitiu a sua individualização no sentido de perceber a influência sobre o valor das adipocitocinas estudadas. Nos doentes diabéticos foi contudo individualizado o grupo das estatinas, verificando-se percentagens idênticas nos doentes que faziam esta classe farmacológica relativamente aos doentes que não a faziam (45% vs 55%). Foi avaliado o valor médio das adipocitocinas estudadas, verificando-se apenas uma diferença estatisticamente significativa no valor da resistina, sendo que os doentes sob terapêutica com estatinas apresentam um valor significativamente menor desta adipocitocina (em comparação com os que não faziam esta



classe farmacológica). Verificou-se também que o valor médio da resistina nos doentes diabéticos que não faziam estatinas é muito idêntico ao valor médio desta adipocitocina nos pacientes obesos.

No grupo dos obesos não diabéticos não se procedeu à caracterização dos valores médios das adipocitocinas com a classe farmacológica das estatinas dado que apenas 8% destes faziam a toma destes fármacos.

A leptina apresenta correlações positivas, em ambos os grupos estudados, com o IMC, o perímetro abdominal, a gordura corporal total e a PCRs e nos doentes obesos com a RBP4. No grupo dos diabéticos verifica-se uma correlação negativa fraca da leptina com a resistina e com a GGT. Já a adiponectina, no grupo dos obesos, correlaciona-se de forma negativa com o perímetro abdominal, a inflamação (PCRs) e o índice de insulino-resistência HOMA e positivamente com o índice de insulino-sensibilidade QUICKI. No que se refere ao perfil lipídico, em ambos os grupos, encontrou-se uma correlação positiva entre os níveis de adiponectina e o C-HDL e uma relação inversa com o C-LDL (esta apenas no grupo dos obesos).

No que concerne à RBP4, em ambos os grupos, foram evidenciadas correlações positivas significativas com a ureia e creatinina, no grupo dos diabéticos com a proteinúria de 24h e nos obesos com os TG.

Em relação à resistina não se verificou a existência de qualquer relação entre os seus níveis e os parâmetros antropométricos ou perfil lipídico em qualquer dos grupos estudados. Foi verificada uma correlação positiva com a creatinina (no grupo dos obesos) e com a leptina no grupo dos diabéticos.

À leptina têm sido atribuídas várias funções, nomeadamente a nível do controlo da ingestão de alimentos e do metabolismo. Verificou-se que os níveis desta adipocitocina se encontram mais elevados no grupo dos obesos, constatação justificada pelo facto destes

pacientes serem significativamente mais gordos e com maior percentagem de gordura corporal relativamente aos diabéticos, sendo a correlação entre o valor de leptina com o IMC e gordura corporal bem estabelecida e de acordo com a literatura. A sua correlação positiva, em ambos os grupos estudados, com a PCR poderá ser justificada pelo facto de a leptina estar associada a inflamação ao nível do tecido adiposo (Allman et al., 2009), o que aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, que vai servir como estímulo para a produção hepática de PCR (Bulló et al., 2003). No grupo dos obesos foi observada uma correlação positiva com o índice HOMA e negativa com o índice QUICKI, o que parece estar de acordo com estudos anteriores que demonstraram que apesar do seu efeito na melhoria da sensibilidade à insulina (com aumento da oxidação dos ácidos gordos e captação da glicose), existindo leptino-resistência nos obesos essa função perde-se (Kim et al., 2000; Considine et al., 1996). O facto de se ter verificado uma correlação positiva entre o nível desta adipocitocina com a resistina no grupo dos diabéticos e com o RBP4 no grupo dos obesos - podendo ambas as adipocitocinas ser produzidas pelos macrófagos, a resistina também pelos neutrófilos (Broche et al., 2010; Boström et al., 2009, Kaser et al., 2003) - parece corroborar a teoria de que a elevação acentuada da leptina e consequente leptino-resistência poderá associar-se a um estado inflamatório. Paradoxalmente, a correlação negativa observada com a ALT e GGT no grupo dos diabéticos parece indicar que a leptina poderá melhorar a insulino-sensibilidade ao nível do tecido hepático (Kim et al., 2000). Desta forma parece que o bloqueio farmacológico ou genético das vias inflamatórias poderá melhorar a sensibilidade à leptina (Thaler et al., 2010; Milanski et al., 2009), o que se poderá repercutir na melhoria geral da insulino-sensibilidade induzida por esta adipocitocina.

A adiponectina apresenta efeitos anti-inflamatórios, induzindo melhoria do perfil lipídico, estimulando a oxidação de ácidos gordos livres, suprimindo a produção hepática de glicose e aumentando a insulino-sensibilidade. Encontra-se habitualmente diminuída na

obesidade e na diabetes tipo 2 (Meier & Gressner, 2004). A correlação negativa da adiponectina com o perímetro abdominal, no grupo dos obesos, está em consonância com o facto de a sua produção ser feita essencialmente pelo tecido adiposo visceral, sendo a sua secreção provavelmente inibida pela produção local aumentada de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente de TNF- $\alpha$  e IL-6, pelo tecido adiposo em expansão (Halleux et al., 2001; Maeda et al., 2001). Neste grupo verificou-se uma correlação negativa fraca com a PCR<sub>s</sub>, concordante com os seus efeitos anti-inflamatório e anti-aterogénico, já demonstrado em estudos anteriores (Hung et al., 2010; Meier & Gressner, 2004). Neste grupo também se verifica uma correlação negativa com o HOMA e positiva com o QUICKI, verificando-se que níveis elevados de adiponectina se relacionam com uma melhoria da sensibilidade à insulina, resultados concordantes com o estudo de Bugianesine (2005). Igualmente de acordo com os dados da literatura (Weiss et al., 2009; Schneider et al., 2005), há uma relação positiva com os níveis de C-HDL em ambos os grupos e negativa com o C-LDL e os TG nos doentes obesos. No grupo dos diabéticos não foram evidenciadas outras correlações para além do C-HDL, facto que se poderá justificar pela influência sobre os parâmetros metabólicos da terapêutica múltipla efectuada por estes doentes. Os efeitos benéficos de níveis elevados desta adipocitocina sobre o perfil metabólico, a inflamação e a aterogénese vem evidenciar a necessidade de realização de estudos no futuro que visem conhecer o efeito de vários fármacos sobre os seus níveis ou mesmo a opção pela administração de agonistas da adiponectina (Wijesekara et al., 2010).

A RBP4 parece estar associada ao risco de desenvolvimento de complicações vasculares, sendo também produzida pelos macrófagos que infiltram o tecido adiposo. O facto de o RBP4 se relacionar positivamente com a função renal em ambos os grupos, resultados concordantes com o estudo de Toruner (2010), vem evidenciar que esta adipocitocina poder-se-á constituir, de facto, como um excelente preditor de disfunção renal precoce, facto já

sugerido por Henze (2008). O seu doseamento precoce poderá permitir uma atempada intervenção terapêutica na prevenção da evolução de disfunção renal e nefropatia nos doentes diabéticos. Não se verificou relação entre esta adipocitocina e o índice de insulino-resistência, resultados de acordo com estudos recentemente publicados (Ulgen et al, 2010; Shim et al, 2010). Também a sua relação positiva com os níveis de TG, objectivada neste estudo, foi previamente demonstrada (Broch et al., 2010; Shim et al., 2010).

O índice leptina/adiponectina foi evidenciado como um bom marcador de aterogenicidade (Chan-Hee et al., 2010), verificando-se correlações positivas significativas, no grupo dos doentes obesos, com o valor de PCRs, TG e RBP4.

A resistina é uma adipocitocina que, contrariamente às duas anteriores, é maioritariamente produzida pelos macrófagos do tecido adiposo. Os seus efeitos são menos conhecidos, com dados contraditórios encontrados na literatura. Parece contudo desempenhar um papel central no processo inflamatório. Tal como descrito previamente não se verificou relação da resistina com os parâmetros antropométricos (Won et al., 2009), o que vem corroborar o facto desta adipocitocina não ser produzida pelos adipócitos mas sim pelos macrófagos, estando aumentada em estados inflamatórios (Maeda et al., 2005; Kaser et al., 2003). No presente estudo verificou-se que, em todos os grupos etários, o seu valor é superior nos doentes obesos relativamente aos diabéticos (embora sem significância estatística, com excepção do grupo etário dos 40 aos 49 anos) só se verificando inversão desta relação nos pacientes com mais de 60 anos, sugerindo que nos pacientes mais idosos a diabetes se associa a um estado inflamatório mais acentuado.

Um dos dados interessantes dos nossos resultados é a relação da resistina com as estatinas nos doentes diabéticos. A diminuição da resistina sistémica nos doentes tratados com estatinas foi já anteriormente descrita em doentes com dislipidémia (Hiroyuki 2008), não havendo contudo estudos em doentes diabéticos, constituindo-se este estudo como o primeiro

a avaliar esta relação. Foi observado que o valor aumentado de resistina nos doentes diabéticos que não se encontravam a fazer estatinas (contrariamente ao grupo que fazia estatinas) se relaciona positivamente com o índice de aterogenicidade obtido pela relação leptina/adiponectina, apresentando esta relação uma correlação muito forte com o valor da PCR. Quando individualizada a relação entre o índice Leptina/adiponectina com a PCR nos doentes sob terapêutica com estatinas esta correlação não se verifica. Estas constatações vêm reforçar o potencial papel da resistina na inflamação e na aterogenicidade e consequente desenvolvimento de complicações vasculares. Contudo, o nosso estudo demonstrou ainda que a resistina se poderá constituir como um factor a ter em conta no desenvolvimento de complicações vasculares, mas não de forma independente. Estes dados vêm reforçar a importância do efeito pleotrópico das estatinas, podendo estes fármacos, no futuro, serem utilizados nos doentes obesos independentemente do seu perfil lipídico, reduzindo o risco de complicações vasculares futuras.

## CAPÍTULO V

### CONCLUSÕES

O excesso de gordura corporal, com a produção de várias adipocitocinas parece estar associado ao desenvolvimento a longo prazo de várias complicações vasculares, insulino-resistência e posteriormente diabetes tipo 2. Este estudo vem evidenciar o papel relevante que várias adipocitocinas desempenham no perfil metabólico, constituindo-se a adiponectina como protectora cardiovascular e indutora de insulino-sensibilidade e a RBP4 como um marcador precoce excelente de disfunção renal. O papel da leptina parece, cada vez mais, estar relacionado com uma melhoria da insulino-sensibilidade, desde que se verifique de forma concomitante uma diminuição da inflamação melhorando também a leptino-resistência. A resistina parece estar associada à inflamação e aterogénese, tendo-se demonstrado que os seus níveis séricos poderão ser diminuídos, nos doentes diabéticos tipo 2, pela introdução de terapêutica com estatinas. Estudos futuros deverão reflectir a necessidade de introdução de várias destas adipocitocinas como preditores de risco cardiovascular e desenvolvimento de diabetes tipo 2.

## CAPÍTULO VI

### BIBLIOGRAFIA

Abdul-Ghani M, Jenkinson C, Richardson D, Tripathy D, DeFronzo RA (2006) Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes Care* 55: 1430–1435.

Abdul-Ghani M, Tripathy D, DeFronzo RA (2006) Contributions of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 29: 1130–1139.

Ahima RS (1996) Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 382: 250–252.

Akbay E, Muslu N, Nayir E, Ozhan O, Kiykim A (2010) Serum retinol binding protein 4 level is related with renal functions in Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 33(10): 725-9.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2005) The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 366: 1059.

Alessi MC, Bastelica D, Morange P, Berthet B, Leduc I, Verdier M, Geel O, Juhan-Vague I (2000) Plasminogen activator inhibitor 1, TGF $\beta$ 1, and BMI are closely associated in human adipose tissue during morbid obesity. *Diabetes* 49: 1374–1380.

Allman M, Wallace M, Gaskin L, Rivera CA (2009) Leptin induces an inflammatory phenotype in lean Wistar rats. *Mediators Inflamm* 738620.

Almehed K, d'Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H (2008) Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res* R15.

Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J (2002) Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor-1. *J Biol Chem* 277: 34601–34609.

Anderson PJ, Critchley JH, Chan CN (2001) Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *International Journal of Obesity* 25: 1782.

Arner P, Lithell H, Wahrenberg H, Brönnergard M (1991) Expression of lipoprotein lipase in different human subcutaneous adipose tissue regions. *J Lipid Res* 32: 423–429.

Aubert J, Darimont C, Safonova I (1997) Regulation by glucocorticoids of angiotensinogen gene expression and secretion in adipose cells. *Biochem J* 328: 701–706.

Banerjee RR, Lazar MA (2001) Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 276: 25970–25973.

Banks WA (2001) Leptin transport across the blood–brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity, *Curr. Pharm Des* 7(2): 125–133.

Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, Hainque B (2000) Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3338–3342.

Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT (2005) MMKD Study Group: Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1091-1098.

Berg AH, Scherer PE (2005) Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 96: 939–49.

Bergman RN (2003) Minimal model-based insulin sensitivity has greater heritability and a different genetic basis than homeostasis model assessment or fasting insulin. *Diabetes* 52 (8): 2168-74.

Bergman RN, Ader M (2000) Free fatty acids and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 11: 351-6.



Björntorp P (1990) "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 10: 493–496.

Bobbert T, Raila J, Schwarz F, Mai K, et al (2010) Relation between retinol, retinol-binding protein 4, transthyretin and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis* 213(2): 549-51.

Boström EA, Tarkowski A, Bokarewa M (2009) Resistin is stored in neutrophil granules being released upon challenge with inflammatory stimuli. *Biochim Biophys Acta* 1793(12): 1894-900.

Brito CP (2009) Resultados preliminares do Estudo de Prevalência da Diabetes em Portugal (PREVADIAB-2009). *Revista Portuguesa de Diabetologia* 4(2): 88-90.

Broch M, Ramírez R, Auguet MT, et al (2010) Macrophages are novel sites of expression and regulation of retinol binding protein-4 (RBP4). *Physiol Res* 59(2): 299-303.

Broch M, Gómez JM, Auguet MT, Vilarrasa N, et al (2010) Association of retinol-binding protein-4 (RBP4) with lipid parameters in obese women. *Obes Surg* 20(9): 1258-64.

Broedl UC, Leberherz C, Lehrke M, et al. (2009) Low adiponectin levels are an independent predictor of mixed and non-calcified coronary atherosclerotic plaques. *PLoS One*. 4(3): 4733.

Brook RD, Bard RL, Bodary PF, et al (2007) Blood pressure and vascular effects of leptin in humans. *Metab Syndr Relat Disord* 5: 270–4.

Brown R, Thompson HJ, Imran SA, Ur E, Wilkinson M (2008) Traumatic brain injury induces adipokine gene expression in rat brain. *Neurosci Lett* 432: 73-78.

Bruun JM, Pedersen SB, Richelsen B (2001) Regulation of interleukin 8 production and gene expression in human adipose tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1267–1273.

Bulló M, Garcia-Lorda P, Megias I, Salas-Salvado J (2003) Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Obesity Res* 11: 525–531.

Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, et al (2005) The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 182: 241-8.

Caldefie-Chezet F, Poulin A, et al. (2003) Leptin regulates functional capacities of polymorphonuclear neutrophils. *Free Radic Res* 37 (8): 809–814.

Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al (2004) Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 53(8): 2087-94.

Chaldakov GN, Stankulov IS, Fiore M, Ghenev PI, Aloe L (2001) Nerve growth factor levels and mast cell distribution in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 159: 57–66.

Chan JL (2003) The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 111: 1409–1421.

Chan JL, Bullen J, et al. (2005) Recombinant methionyl human leptin administration to achieve high physiologic or pharmacologic leptin levels does not alter circulating inflammatory marker levels in humans with leptin sufficiency or excess. *J Clin Endocrinol Metab* 90(3): 1618–1624.

Chan JL, Heist K, et al. (2003) The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 111(9): 1409–1421.

Chang AM, Halter JB (2003) Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284: E7– E12.

Chang YH, Lin KD, Wang CL, Hsieh MC, Hsiao PJ, Shin SJ (2008) Elevated serum retinol-binding protein 4 concentrations are associated with renal dysfunction and uric acid in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res* 24(8): 629–34.

Chen CC, Wu JY, Chang CT, Tsai FJ, et al. (2009) Levels of retinol-binding protein 4 and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 58(12): 1812-6.

Chiba M, Saitoh S, Ohnishi H, et al. (2010) Associations of metabolic factors, especially serum retinol-binding protein 4 (RBP4), with blood pressure in Japanese--the Tanno and Sobetsu study. *Endocr J* 57(9): 811-7.

Chinetti G, Zawadzki C, Fruchart JC, Staels B (2004) Expression of adiponectin receptors in human macrophages and regulation by agonists of the nuclear receptors PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$ , and PPAR $\gamma$ . *Biochem Biophys Res Commun* 314: 151-158.

Chong KS, Gardner RS, Morton JJ, et al. (2006) Plasma concentrations of the novel peptide apelin are decreased in patients with chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 8(4): 355–360.

Chu S, Ding W, Li K, Pang Y, Tang C (2008) Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 72(8): 1249-53.

Clark JM, Brancati FL, Diehl AM (2003) The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 98:960–967.

Cohen G, Ilic D, Raupachova J, Hörl WH (2008) Resistin inhibits essential functions of polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 181(6): 3761-8.

Considine RV, Sinha MK, et al. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New Engl J Med* 334(5): 292–295.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. (1996) Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 405 292–5.

Conus, F, Allison, DB, Rabasa-Lhoret, R, et al. (2005) Metabolic and behavioral characteristics of metabolically obese but normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5013.

Cook KS, Groves DL, Min HY, Spiegelman BM (1985) A developmentally regulated mRNA from 3T3 adipocytes encodes a novel serine protease homologue. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 6480–6484.

Cook KS, Min HY, Johnson D, Chaplinsky RJ, Flier JS, Hunt CR, Spiegelman BM (1987) Adipsin: a circulating serine protease homolog secreted by adipose tissue and sciatic nerve. *Science* 237: 402–405.

Coppack SW (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 60: 349–356.

Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. (2010) Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 31(3): 377-93.

Davutoglu M, Ozkaya M, Guler E, Garipardic M, Gursoy H, Karabiber H, Kilinc M (2009) Plasma visfatin concentrations in childhood obesity: relationships with insulin resistance and anthropometric indices. *Swiss Med Wkly* 139: 22–27.

DeFronzo RA (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223.

DeFronzo RA (1988) Lilly Lecture: The triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667–687.

DeFronzo RA (2009) From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58: 773-795.

DeFronzo RA, Sherwin RS, Kraemer N (1987) Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* 36: 1379-85.

Deng G, Long Y, Yu YR, Li MR (2010) Adiponectin directly improves endothelial dysfunction in obese rats through the AMPK-eNOS Pathway. *Int J Obes (Lond)* 34: 165-171.

Despres JP, Golay A, Sjostrom L (2005) Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 353: 2121.

Diabetes Atlas 3ª Edição (2008). Federação Internacional da Diabetes.

<http://idf.firstserved.net/staging/index.asp>.

Dietze D, Koenen M, Rohrig K, Horikoshi H, Hauner H, Eckel J (2002) Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes. *Diabetes* 51: 2369–2376.

Dong XQ, Hu YY, Yu WH, Zhang ZY (2010) High concentrations of resistin in the peripheral blood of patients with acute basal ganglia hemorrhage areas associated with poor outcome. *J Crit Care* 25:243-247.

Dong XQ, Yang SB, Zhu FL, et al. (2010) Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury. *Crit Care* 14(5): R190.

Drucker DJ, Nauck MA (2006) The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 368: 1696– 1705.

Efstathiou SP, Skeva II, Dimas C, et al. (2009) Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis*.

Efstathiou SP, Tsiakou AG, Tsioulos DI, Panagiotou TN, Pefanis AV, et al. (2007) Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke. *Clin Chim Acta* 378: 78-85.

Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, et al. (2003) Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 14211–14216.

Einstein FH, Atzmon G, Yang XM, Ma XH, Rincon M, Rudin E, et al. (2005) Differential responses of visceral and subcutaneous fat depots to nutrients. *Diabetes* 54(3): 672-678.

Ellington AA, Malik AR, Klee GG et al. (2007) Association of plasma resistin with glomerular filtration rate and albuminuria in hypertensive adults. *Hypertension*. 50(4): 708-14.

Ellinor PT, Low AF, MacRae CA (2006) Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *European Heart Journal* 27 (2): 222–226.

Eriksson J, Nakazato M, Miyazato M, Shiomi K, Matsukura S, Groop L (1992) Islet amyloid polypeptide plasma concentrations in individuals at increased risk of developing type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 35: 291– 293.

Esposito K, Pontillo A, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Nicoletti G , Giugliano D (2003) Association of low interleukin-10 levels with the metabolic syndrome in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1055–1058.

Fain JN, Garcia-Sainz JA (1983) Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res* 24:945–966.

Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P , Bahouth SW (2004) Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral.

Fain JN, Sacks HS, Buehrer B et al. (2008) Identification of omentin-1 mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin-1 in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 32: 810-815.

Fang W, Zhang Q, Peng Y et al. (2010) Resistin Level is Positively Correlated with Thrombotic Complications in Southern Chinese Metabolic Syndrome Patients. *J Endocrinol Invest*.

Farooqi I.S., et al. (2002) Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 110: 1093–1103.

Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA (2005) Beta cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes mellitus: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 493– 500.

Fietta P (2005) Focus on leptin, a pleiotropic hormone. *Minerva Med* 96: 65–75.

Flier JS (1998) Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 83: 1407– 1413.

Frey SK, Nagl B, Henze A, et al. (2008) Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. *Lipids Health Dis* 7: 29.

Fried SK, Russell CD, Grauso NL, Brodin RE (1993) Lipoprotein lipase regulation by insulin and glucocorticoid in subcutaneous and omental adipose tissues of obese women and men. *J Clin Invest* 92: 2191–2198.

Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA (2001) The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *AmJ Physiol* 280: E827–E847.

Fruhbeck G. (1999) Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration. *Diabetes* 48: 903–8.

Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. (2005) Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 307: 426–430.

Funahashi T, Nakamura T, Shimomura I, Maeda K, Kuriyama H, et al. (1999) Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 38: 202–206.

Gabay C , Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New Engl J Med* 340: 448–454.

Gao J, Chang Chua C, Chen Z et al. (2007) Resistin, an adipocytokine, offers protection against acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 43(5): 601-9.

Garvey WT, Kwon S, Zheng D, Shaughnessy S, et al. (2003) Effects of insulin resistance and type 2 diabetes on lipoprotein subclass particle size and concentration determined by nuclear magnetic resonance. *Diabetes* 52: 453– 462.

Gharibeh MY, Al Tawallbeh GM, Abboud MM et al. (2010) Correlation of plasma resistin with obesity and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 36(6): 443-9.

Glassford AJ, Yue P, Sheikh AY, et al. (2007) HIF-1 regulates hypoxia- and insulin-induced expression of apelin in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E1590–E1596.

Golden SH, Folsom AR, Coresh J et al. (2002) Risk factor grouping related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 51: 3069-76.

Goodyear LJ, Kahn BB (1998) Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med*. 49:235-61.

Greco SJ, Bryan KJ, Sarkar S, Zhu X, Smith MA, et al. (2010) Leptin reduces pathology and improves memory in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 19(4): 1155-67.

Hada Y, Yamauchi T, Waki H, Tsuchida A, Hara K, Yago H, et al. (2007) Selective purification and characterization of adiponectin multimer species from human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 356: 487–93.

Hainault I, Nebout G, Ardouin B, Quignard-Boulangé A (1998) Developmental changes in angiotensinogen expression and its secretion in the Zucker rat: adipose tissue-specific effect of FA genotype. *Eighth International Congress on Obesity. Int J Obes* 22.

Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, et al. (2001) Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 288: 1102-1107.

Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. (2004) Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 53: 2623–2632.

Harvey J (2010) Leptin: the missing link in Alzheimer disease? *Clin Chem* 56(5): 696-7.



Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, et al. (2009) Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 626-633.

Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, et al. (2005) Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 130: 7–13

Hellwig-Burgel T, Rutkowski K, Metzen E, Fandrey J, Jelkmann W (1999) Interleukin-1b and tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1. *Blood* 94: 1561–1567.

Henze A, Frey SK, Raila J, et al. (2008) Evidence that kidney function but not type 2 diabetes determines retinol-binding protein 4 serum levels. *Diabetes* 57(12): 3323-6.

Henze A, Frey SK, Raila J, Scholze A, et al. (2010) Alterations of retinol-binding protein 4 species in patients with different stages of chronic kidney disease and their relation to lipid parameters. *Biochem Biophys Res Commun* 393(1): 79-83.

Heymsfield SB (1999) Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *JAMA* 282: 1568–1575.

Hidaka S, Yoshimatsu H, Kondou S, Tsuruta Y, Oka K, Noguchi H, et al. (2002) Chronic central leptin infusion restores hyperglycemia independent of food intake and insulin level in streptozotocin-induced diabetic rats. *FASEB J* 16: 509–18.

Higa M, Zhou YT, Ravazzola M, Baetens D, Orci L, Unger RH (1999) Troglitazone prevents mitochondrial alterations, beta cell destruction, and diabetes in obese prediabetic rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 11513– 11518.

Higgins LS, Mantzoros CS (2008) The development of INT131 as a selective PPAR $\gamma$  modulator: approach to a safer insulinsensitizer. *PPARR* 93:6906.

Hotamisligil GS (2003) Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obesity* 27: S53–S55.

Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  - direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259: 87–91.

Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD (2004) Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28: 167–172.

Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J et al. (2004) Plasma insulin and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies. The DECODE Insulin Study Group. *Diabetologia* 47: 1245–56.

Hu W, Qiao S, Li J (2007) Decreased C-reactive protein-induced resistin production in human monocytes by simvastatin. *Cytokine* 40(3): 201-6.

Huang SS, Huang PH, Chen YH, et al. (2010) Association of adiponectin with future cardiovascular events in patients after acute myocardial infarction. *J Atheroscler Thromb* 17(3): 295-303.

Hung WC, Wang CP, Lu LF, et al. (2010) Circulating adiponectin level is associated with major adverse cardiovascular events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Endocr J* 57(9): 793-802.

Hwang JH, Pan JW, Heydari S, Hetherington HP, Stein DT (2001) Regional differences in intramyocellular lipids in humans observed by in vivo <sup>1</sup>H-MR spectroscopic imaging. *J Appl Physiol* 90: 1267-74.

Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S (2005) Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 54: 281–286.

Inoue M, Yano M, Yamakado M, Maehata E, Suzuki S (2006) Relationship between the adiponectin–leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia.

Metabolism 55: 1248–1254.

Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. (2004) Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension* 43: 1318-132.

Juge-Aubry C, Henrichot E, Meier C (2005) Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19: 547-66.

Kaplan NM (1989) The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149: 1514-20.

Karlsson C, Lindell K, Ottoson M, et al. (1998) Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3925–3929.

Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, et al. (2003) Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 309: 286–290.

Katz A (2000) Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2402-10.

Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, et al. (2010) Serum High Molecular Weight Adiponectin is Associated with Mild Renal Dysfunction in Japanese Adults. *J Atheroscler Thromb* 17(11): 1141-8.

Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, et al. (1999) Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 1192-7.

Kern PA (1996) High adipose tissue lipoprotein lipase activity plays a causal role in the etiology of obesity In: Angel A, Anderson H, Bouchard C, Lau D, Leiter L, Mendelson R (eds) *Progress in Obesity Research: Proceedings of the Seventh International Congress on Obesity* (Toronto,

Canada). John Libbey, Company 7: 89–94.

Kim YB, Uotani S, et al. (2000) In vivo administration of leptin activates signal transduction directly in insulin-sensitive tissues: overlapping but distinct pathways from insulin. *Endocrinology* 141(7): 2328–2339.

Kissebah AH (1997) Central obesity: measurement and metabolic effects. *Diabetes Rev* 5: 8–20.

Kitaoka H, Kubo T, Okawa M, et al. (2010) Plasma adiponectin levels and left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy. *Int Heart J* 51(1): 51-5.

Kloting N, Kloting I (2005) Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun* 332: 1070–1072.

Knight ZA, Hannan KS, Greenberg ML, Friedman JM (2010) Hyperleptinemia is required for the development of leptin resistance. *PLoS One* 5(6): e11376.

Koch A, Gressner OA, Sanson E, et al. (2009) Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. *Crit Care* 13(3): R95.

Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. (2004) Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients. *Circulation* 110: 3687-92.

Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. (2005) Vascular and metabolic effects of combined therapy with ramipril and simvastatin in patients with type 2 diabetes. *Hypertension* 45: 1088-93.

Koh, KK, Han, SH, Quon, MJ (2005) Inflammatory markers and the metabolic syndrome insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 46: 1978.

Kolberg JA, Jørgensen T, Gerwien RW, et al. (2009) Development of a type 2 diabetes risk model from a panel of serum biomarkers from the Inter 99 cohort. *Diabetes Care* 32: 1207–1212.

Kotani K, Sakane N, Saiga K, Kurozawa Y (2005) Leptin: adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness. *Diabetologia* 48: 2684–2686.

Krećki R, Krzemińska-Pakuła M, Peruga JZ, et al. (2011) Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong, independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med Sci Monit* 17(1): CR26-32.

Lee DH, Silventoinen K, Jacobs Jr DR, Jousilahti P, Tuomileto J (2004) Glutamyltransferase, obesity, and the risk of type 2 diabetes: observational cohort study among 20,158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5410–5414.

Leung YM, Kwan CY (2008) Dual vascular effects of leptin via endothelium: hypothesis 407 and perspective. *Chin J Physiol* 51: 1–6.

Li L, Yang G, Li Q, et al. (2006) Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114: 544–548.

Li ZZ, Lu XZ, Liu JB, Chen L (2010) Serum retinol-binding protein 4 levels in patients with diabetic retinopathy. *J Int Med Res* 38(1): 95-9.

Licinio J, Mantzoros C, et al. (1997) Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary–adrenal function, *Nat. Med* 3(5): 575–579.

Lim S, Koo BK, Cho SW, et al. (2008) Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: the Korean atherosclerosis study (KAS): a 42-month prospective study. *Atherosclerosis* 196: 398-404.

Lin J, Hu FB, Curhan G (2007) Serum adiponectin and renal dysfunction in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30: 239-244.

Lin Y, Rajala MW, Berger JP, Moller DE, Barzilai N, Scherer PE (2001) Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 276: 42077–42083.

Lin YH, Ho YL, Lee JK, Huang HL, Huang KC, Chen MF (2011) Plasma leptin levels and digital pulse volume in obese patients without metabolic syndrome - A pilot study. *Clin Chim Acta* 12: 32.

Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. (2002) Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 360, adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through c-AMP dependent pathway. *Circulation* 102: 1296-1301.

Lindsay, RS, Howard, BV (2004) Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 4: 63.

Lolmede K, Durand de Saint Front V, Galitzky J, Lafontan M, Bouloumie A (2003) Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int J Obesity* 27: 1187–1195.

Lönnqvist F, Thorne A, Large V, Arner P (1997) Sex differences in visceral fat lipolysis and metabolic complications of obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1472–1480.

Luc G, Empana JP, Morange P, et al. (2010) Adipocytokines and the risk of coronary heart disease in healthy middle aged men: the PRIME Study. *Int J Obes* 34: 118-26.

Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA (2003) Minireview: adiposity, inflammation and atherogenesis. *Endocrinology* 144: 2195-2200.

Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, Del Guerra S, Orho-Melander M, et al. (2007) Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117: 2155–2163.

Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. (2001) PPARligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 50: 2094-2099.

Manco M, Fernandez-Real JM, Equitani F et al. (2007) Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 483–490.

Manduteanu I, Pirvulescu M, Gan AM, et al. (2010) Similar effects of resistin and high glucose on P-selectin and fractalkine expression and monocyte adhesion in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 391: 1443-8.

Mantzoros CS, Qu D, et al (1996) Activation of beta (3) adrenergic receptors suppresses leptin expression and mediates a leptin-independent inhibition of food intake in mice. *Diabetes* 45(7): 909–914.

Mantzoros JL, Mantzoros CS (2005) Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa, *Lancet* 366 (9479): 74–85.

Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. (2003) Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37: 917–923.

Märin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, et al. (1992) The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism* 41: 1242–1248.

Margetic S, Gazzola C, et al. (2002) Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26(11): 1407–1433.

Masaki T, Anan F, Tsubone T, Gotoh K, Chiba S, et al. (2008) Retinol binding protein 4 concentrations are influenced by renal function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 57(10): 1340–4.

Matarese G, Moschos S, et al. (2005) Leptin in immunology, *J Immunol* 174(6): 3137–3142.

Matochik JA, London ED, et al. (2005) Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 90(5): 2851–2854.

Matsuda, M (1999) Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 22(9): 1462-70.

Matsuzawa Y (2010) Establishment of a concept of visceral fat syndrome and discovery of adiponectin. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 86(2): 131-41.

McTerman P, Kusminski M, Kumar S (2006) Resistin. *Current Opinion in Lipidology* 17: 170-175.

Meier JJ, Hucking K, Holst JJ, Deacon CF, Schmiegel WH, Nauck MA (2001) Reduced insulinotropic effect of gastric inhibitory polypeptide in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 50: 2497– 2504.

Meier JJ, Nauck MA (2006) Incretins and the development of type 2 diabetes. *Curren Diab Reports* 6: 194– 201.

Mercader J, Granados N, Caimari A, Oliver P, Bonet ML, Palou A (2008) Retinol-binding protein 4 and nicotinamide phosphoribosyl transferase/visfatin in rat obesity models. *Horm Metab Res* 40: 467–472.

Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, Previs SF, Shulman GI, Magnuson MA, Kahn CR (2000) Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 6: 87–97.

Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H, Eguchi K (2006) The serum levels of resistin inr heumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 24: 698–701.



Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, et al. (2009) Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 29: 359–370.

Montague CT, Prins JB, Pierroz DD, Ziotopoulou MM, et al (2002) Depot and sex-specific differences in human: Effects of acute and chronic administration of the melanocortin agonist MTII in mice with diet-induced obesity. *Diabetes* 51(5): 1337–1345.

Moon B, Kwan JJ, Duddy N, Sweeney G, Begum N (2003) Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E106–E115.

Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, et al. (2010) Circulating omentin concentration increases after weight loss. *Nutr Metab (Lond)* 9: 7-27.

Morton GJ (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443: 289–295.

Muller DC, Elahi D, Tobin JD, Andres R (1996) Insulin response during the oral glucose tolerance test: the role of age, sex, body fat and the pattern of fat distribution. *Aging* 8: 13–21.

Mutch NJ, Wilson HM, Booth NA (2001) Plasminogen activator inhibitor-1 and haemostasis in obesity. *Proc Nutr Soc* 60: 341–347.

Norata G, Raselli S, Grigore L, et al. (2007) Leptin: adiponectin ratio is an independent predictor of intima media thickness of the common carotid artery. *Stroke* 38(10): 2844-6.

Oller do Nascimento C, Hunter L, Trayhurn P (2004) Regulation of haptoglobin gene expression in 3T3-L1 adipocytes by cytokines, catecholamines, and PPAR $\gamma$ . *Biochem Biophys Res Commun* 313: 702–708.

Ohbayashi H (2008) Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 15(2): 87-93.

Oral EA (2002) Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med* 346: 570–578.

Osawa H, Doi Y, Makino H, Ninomiya T, et al. (2009) Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 18: 60.

Oswal A, Yeo G (2009) Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 18 (2): 221–229.

Ost A, Danielsson A, Lidén M, et al. (2007) Retinol-binding protein-4 attenuates insulin-induced phosphorylation of IRS1 and ERK1/2 in primary human adipocytes. *FASEB J* 21(13): 3696-704.

Otake S, Takeda H, Fujishima S, et al. (2010) Decreased levels of plasma adiponectin associated with increased risk of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 16(10): 1252-7.

Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. (2006) Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 48: 1155-1162.

Ozcan L, Ergin AS, et al. (2009) Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. *Cell Metab* 9(1): 35–51.

Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. (2006) Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3165–3170.

Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. (2003) Function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem* 278: 9073-9085.

Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, Rajala MW, Doebber T, Berger JP, et al. (2004) Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated

improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 279: 12152–62.

Palanivel R, Maida A, Liu Y, Sweeney G. Regulation of insulin signalling, glucose uptake and metabolism in rat skeletal muscle cells upon prolonged exposure to resistin. *Diabetologia* 49, 183–190, 2006.

Pannacciulli N, Cantatore FP, Minenna A, Bellacicco M, Giorgino R, De Pergola G (2001) C-reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *Int J Obesity* 25: 1416–1420.

Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, et al. (2003) Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 300: 472–476.

Peeraully MR, Jenkins JR, Trayhurn P (2004) NGF gene expression and secretion in white adipose tissue: regulation in 3T3-L1 adipocytes by hormones and inflammatory cytokines. *Am J Physiol* 287.

Pessin JE, Saltiel AR. (2000) Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest* 106: 165-9.

Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, et al. (2004) Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 291: 1730-1737.

Porte D (2006) Central regulation of energy homeostasis. *Diabetes* 55: S155– S160.

Pravenec M, Kazdova L, Cahova M, Landa V, Zidek V, et al. (2006) Fat-specific transgenic expression of resistin in the spontaneously hypertensive rat impairs fatty acid re-esterification. *Int J Obes (Lond)* 30: 1157–1159.

Prentki M, Nolan CJ (2006) Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 116: 1802–1812.

Raila J, Henze A, Spranger J, Mohlig M, Pfeiffer AF, Schweigert FJ (2007) Microalbuminuria is a major determinant of elevated plasma retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 72(4): 505–11.

Ravussin E, Smith SR, et al. (2009) Enhanced weight loss with pramlintide/metreleptin: an integrated neurohormonal approach to obesity pharmacotherapy. *Obesity (Silver Spring)* 17(9): 1736–1743.

Rayner DV, Trayhurn P (2001) Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions. *J Mol Med* 79: 8–20.

Reaven GM (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607.

Rebuffé-Scrive M, Andersson B, Olbe L, Björntorp P (1990) Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots in severely obese men and women. *Metabolism* 39: 1021–1025.

Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, et al. (2004) Plasma leptin levels are associated with 417 coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3872–8.

Relatório anual do Observatório da Diabetes (2011) [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)

Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, et al. (2010) Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia* 53(2): 268-76.

Reynisdottir S, Wahrenberg H, Carlström K, Rössner S, Arner P (1994) Catecholamine resistance in fat cells in women with upper-body obesity due to  $\beta_2$ -adrenoceptors. *Diabetologia* 37: 428–435.

Rittig K, Hildebrandt U, Thamer C, et al. (2011) Apelin Serum Levels are not Associated with Early Atherosclerosis or Fat Distribution in Young Subjects with Increased Risk for Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.

Ritzel RA, Meier JJ, Lin CY, Veldhuis JD, Butler PC (2007) Human islet amyloid polypeptide oligomers disrupt cell coupling, induce apoptosis, and impair insulin secretion in isolated human islets. *Diabetes* 56: 65– 71.

Rosenbaum M (2008) Leptin reverses weight loss-induced changes in regional neural activity responses to visual food stimuli. *J Clin Invest* 118(7): 2583–2591.

Rosenbaum M, Goldsmith R, et al. (2005) Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 115(12): 3579–3586.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA (1990) Glucose toxicity (Review). *Diabetes Care* 13: 610–630.

Rossetti L, Shulman GI, Zawulich W, DeFronzo RA (1987) Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest* 80: 1037– 1044.

Rothwell SE, Richards AM, Pemberton CJ (2006) Resistin worsens cardiac ischaemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 349: 400-7.

Rupnick MA, Panigrahy D, Zhang C-Y, Dallabrida SM, Lowell BB, et al. (2002) Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 10730–10735.

Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. (2004) Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 68: 975-981.

Sasaki M, Otani T, Kawakami M, Ishikawa SE (2010) Elevation of plasma retinol-binding protein 4 and reduction of plasma adiponectin in subjects with cerebral infarction. *Metabolism* 59(4): 527-32.

Sattar N, Gaw A, Scherbakova O (2003) Metabolic syndrome with and without c-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 108: 414-9.

Scherer PE (2006) Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 55: 1537–45.

Schneider JG, Von Eynatten M, Schiekofer S, et al. (2005) Low plasma adiponectin levels are associated within creased hepatic lipase activity in vivo. *Diabetes Care* 28: 2181-6.

Schulze MB, Shai I, Rimm EB, Li T, Rifai N, Hu FB (2005) Adiponectin and future coronary heart disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes* 54: 534-539.

Seo JA, Kim NH, Park SY, et al. (2008) Serum retinol-binding protein 4 levels are elevated in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68(4): 555-60.

Sharma Am, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Luft FC (2002) Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fatcells. *Hypertension* 40: 609-11.

Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, et al. (2008) Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin-resistance. *Endocrine* 33: 135–143.

Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE (2009) Adiponectinin health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci* 30:234–9.

Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, Ou HC, Wu CM, et al. (2008) Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women. *Obesity (SilverSpring)* 16: 1033–1038.

Shibata R, Izumiya Y, Sato K, et al. (2007) Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 42: 1065-1074.

Shim CY, Park S, Kim JS, et al. (2010) Association of plasma retinol-binding protein 4, adiponectin, and high molecular weight adiponectin with insulin resistance in non-diabetic hypertensive patients. *Yonsei Med J* 51(3): 375-84.

Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, Fukura M, Yano H, et al. (2007) Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 102(9): 1931-8.

Shulman GI (2000) Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 106: 171-6.

Shyu KG, Lien LM, Wang BW et al. (2011) Resistin contributes to neointimal formation via oxidative stress after vascular injury. *Clin Sci (Lond)* 120(3): 121-9.

Silvani A, Bastianini S, Berteotti C, Franzini C, Lenzi P, e tal. (2010) Dysregulation of heart rhythm during sleep in leptin-deficient obese mice. *Sleep* 33(3): 355-61.

Simpson F, Whitehead JP (2010) Adiponectin -it's all about the modifications. *Int J Biochem Cell Biol* 42(6): 785-8.

Singh M, Bedi US, Singh PP, Arora R, Khosla S (2010) Leptin and the clinical cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 140: 266–71.

Sniderman AD, Julien P, Cianflone K (1995) Peripheral triglyceride clearance, the Adipsin-ASP pathway and Type IV hyperlipoproteinemia. In: Bagdade JD (ed) *Year Book of Endocrinology*. Mosby-Year Book, Inc, St Louis 19–23.

Solini A, Santini E, Madec S, Rossi C, Muscelli E (2009) Retinol-bindingprotein-4 in women with untreated essential hypertension. *Am J Hypertens* 22: 1001-6.

Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ et al. (2007) Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 56: 1655-1661.

Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ , Hromas R (2002) Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 169: 642–646.

Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerje et al. (2001) A family of tissue-specific

resistin-like molecules. Proc Natl Acad Sci USA 98: 502-506.

Stern M, Williams K, Gonzalez-Villalpando C et al. (2004) Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? Diabetes Care 27(11): 2676-81.

Stern MP (2000) Strategies and prospects for finding insulin resistance genes. J Clin Invest 106: 323-7.

Stofkova A (2010) Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. Endocr Regul 44(1): 25-36.

Sun G, Bishop J, Khalili S, Vasdev S, Gill V, et al. (2007) Serum visfatin concentrations are positively correlated with serum triacylglycerols and down-regulated by overfeeding in healthy young men. Am J Clin Nutr 85: 399-404.

Tabák AG, Brunner EJ, Miller MA, et al. (2009) Low serum adiponectin predicts 10-year risk of type 2 diabetes and HbA1c independently of obesity, lipids, and inflammation: Whitehall II study. Horm Metab Res. 41(8): 626-9.

Taguchi T, Kishikawa H, Motoshima H, et al (2000) Involvement of bradykinin in acute exercise-induced increase of glucose uptake and GLUT-4 translocation in skeletal muscle: studies in normal and diabetic humans and rats. Metabolism 49: 920-30.

Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T (2007) Retinol binding protein-4 levels and clinical features of type 2 diabetes patients. J Clin Endocrinol Metab 92(7): 2712-9.

Takeishi Y, Niizeki T, Arimoto T et al. (2007) Serum resistin is associated with high risk in patients with congestive heart failure--a novel link between metabolic signals and heart failure. Circ J. 71(4): 460-4.

Tao L, Gao E, Jiao X, Yuan Y, et al. (2007) Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrative stress. Circulation 115: 1408-



1416.

Taylor SI, Kadowaki T, Accili D, et al. (1990) Mutations in the insulin receptor gene in genetic forms of insulin resistance. *Recent Prog Horm Res* 46:185-213.

Tchernof A, Nolan A, Sites CK, Ades PA, Poehlman ET (2002) Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 105: 564–569.

Thaler JP, Choi SJ, Schwartz MW, Wisse BE (2010) Hypothalamic inflammation and energy homeostasis: resolving the paradox. *Front Neuroendocrinol* 31: 79–84.

Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, et al. (1999) Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 277: E733-E741.

Toruner F, Altinova AE, Akturk M, et al. (2010) The relationship between adipocyte fatty acid binding protein-4, retinol binding protein-4 levels and early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.*

Trayhurn P, Beattie JH (2001) Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 60: 329–339.

Trayhurn P, Wood I (2004) Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* 92: 347–355.

Tschoner A, Sturm W, Engl J, et al. (2008) Retinol-binding protein 4, visceral fat, and the metabolic syndrome: effects of weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 16(11): 2439-44.

Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M et al. (2010) Association of resistin with urinary albumin excretion in nondiabetic patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 23(6): 681-6.

Ueno N, Inui A, Kalra PS, Kalra SP (2006) Leptin transgene expression in the hypothalamus enforces euglycemia in diabetic, insulin-deficient nonobese Akita mice and leptin-deficient obese ob/ob mice. *Peptides* 27(9): 2332-42.

Ulgen F, Herder C, Kühn MC, Willenberg HS, et al. (2010) Association of serum levels of retinol-binding protein 4 with male sex but not with insulin resistance in obese patients. *Arch Physiol Biochem* 116(2): 57-62.

Vazquez MJ, Gonzalez CR, Varela L et al. (2008) Central resistin regulates hypothalamic and peripheral lipid metabolism in a nutritional-dependent fashion. *Endocrinology* 149: 4534–4543.

Venkatesh B, Hickman I, Nisbett J, Cohen J, Prins J (2009) Changes in serum adiponectin concentrations in critical care investigation. *Crit Care* 13: R105.

Verma S, Li SH, Wang CH, et al. (2003) Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 108: 736-40.

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB (1999) Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J Am Med Assoc* 282: 2131–2135.

Von Eynatten M, Liu D, Hock C, et al. (2009) Urinary adiponectin excretion: a novel marker for vascular damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 58(9): 2093-9.

Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE (2001) Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obesity Res* 9: 414–417.

Wang JH, Lee CJ, Lee CC, Chen YC, Lee RP, Hsu BG (2010) Fasting adiponectin is inversely correlated with metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Intern Med* 49(8): 739-47.

Weikert C, Westphal S, Berger K et al. (2008) Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab* 93(7): 2647-53.

Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1796–1808.

Weiss R, Otvos JD, Flyvbjerg A, et al. (2009) Adiponectin and lipoprotein particle size. *Diabetes*

Care 32(7): 1317-9.

Welt CK (2004) Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 351: 987–997.

Welters HJ, Kulkarni RN (2008) Wnt signaling: relevance to  $\beta$ -cell biology and diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 19: 349– 355.

Wiesner G, Brown RE, Robertson GS, Imran SA, Ur E, Wilkinson M (2006) Increased expression of the adipokine genes resistin and fasting-induced adiposefactor in hypoxic/ischaemic mouse brain. *Neuroreport* 17: 1195-1198.

Wijesekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, et al. (2010) Adiponectin induced ERK and AKT phosphorytion protects against pancreatic beta cell apoptosis and increases insulin gene expression and secretion. *J Biol Chem* 285(44): 33623-31.

Wilkinson M, Brown R, Imran SA, Ur E (2007) Adipokine gene expression in brainand pituitary gland. *Neuroendocrinology* 86: 191-209.

Wisse BE, Schwartz MW (2009) Does hypothalamic inflammation causeobesity? *Cell Metab* 10: 241–242.

Wojtaszewski JF, Hansen BF, Gade, et al. (2000) Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes*. 49: 325-31.

Wojtaszewski JF, Higaki Y, Hirshman MF, et al. (1999) Exercise modulates postreceptor insulin signaling and glucose transport in muscle-specific insulin receptor knockout mice. *J Clin Invest* 104: 1257-64.

Wu H, Wei L, Bao Y, Lu J, et al. (2009) Fenofibrate reduces serum retinol-binding protein-4 by suppressing its expression in adipose tissue. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296(4): E628-34.

Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. (2003) Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the

development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 112: 1821–1830.

Yamashita T, Matsuda M, Nishimoto O, et al. (2010) Combination of serum adiponectin level and metabolic syndrome is closely associated with coronary artery disease in Japanese subjects with good glycemic control. *Intern Med* 49(8): 721-7.

Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. (2003) Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 423: 762–9.

Yanagawa Y, Morimura T, Tsunekawa K, et al. (2010) Oxidative stress associated with rapid weight reduction decreases circulating adiponectin concentrations. *Endocr* 57(4): 339-45.

Yang RZ, Lee MJ, Hu H et al. (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: 1253-1261.

Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. (2006) Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: 1253-1261.

Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. (2000) Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 96: 1723–1732.

Yokoyama H, Hirose H, Moriya S, Saito I (2002) Significant correlation between insulin resistance and serum-glutamyl transpeptidase (-GTP) activity in non-drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 26: 91S–94S.

Yue P, Jin H, Aillaud M, et al. (2010) Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298(1): E59-67.

Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J et al. (2007) Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 56: 1131–1134.

Zaletel J, Barlovic DP, Prezelj J (2010) Adiponectin-leptin ratio: a useful estimate of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*.

Zhang MH, Na B, Schiller NB, Whooley MA (2010) Resistin, exercise capacity, and inducible ischemia in patients with stable coronary heart disease: data from the Heart and Soul study. *Atherosclerosis* 213(2): 604-10.

Zhang MH, Na B, Schiller NB, Whooley MA (2011) Association of resistin with heart failure and mortality in patients with stable coronary heart disease: data from the heart and soul study. *J Card Fail* 17(1): 24-30.

Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM (1994) Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 372: 425–432.

Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lossner U, Kratzsch J, Bluher M, et al. (2007) Serum levels of adipokine retinol-bindingprotein-4 in relation to renal function. *Diabetes Care* 30(10): 2588–92.