

Artigo de revisão

Níveis plasmáticos de adiponectina e sua relação com obesidade e comorbidades: uma revisão da literatura

Plasma levels of adiponectin and their relationship with obesity and comorbidities: a literature review

André Everton de Freitas¹, Mariana Marcolino Costa², Warlen Eduardo Queiroz³, Raquel Pereira Fonseca⁴, Joel Alves Lamounier⁵

1 Departamento de Medicina da Universidade de Uberaba, Uberaba, MG, Brazil.

2 Docente na Faculdade Anhanguera, Divinópolis, MG, Brazil.

3 Farmacêutico pela Faculdade Anhanguera, Divinópolis, MG, Brazil.

4 Farmacêutica pela Faculdade Anhanguera, Divinópolis, MG, Brazil.

5 Departamento de Medicina da Universidade Federal de São João Del Rey, MG, Brazil.

Autor correspondente: André Everton de Freitas

Contato: aefreitas@yahoo.com

Palavras-chave:

Adiponectina.
Comorbidade.
Obesidade.
Sobrepeso.

Keywords:

Adiponectin.
Comorbidity.
Obesity.
Overweight.

RESUMO

O tecido adiposo é um órgão endócrino capaz de secretar diversas substâncias bioativas. Dentre as proteínas secretadas pelos adipócitos, a adiponectina é a mais abundante, apresentando ações fisiológicas importantes. Esta revisão teve como objetivo descrever o mecanismo de ação dessa proteína no organismo e as comorbidades associadas aos baixos níveis plasmáticos. Para realizar as buscas na literatura, foram consultadas quatro bases de dados: PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medline, abrangendo os anos de 2006 a 2023. A redução da adiponectina, observada nos indivíduos obesos, impacta na suscetibilidade ao desenvolvimento de diversas comorbidades. Além disso, por ser um hormônio protetor, seria interessante incluir tais exames para acompanhamento e diagnóstico de sobrepeso e obesidade.

ABSTRACT

Adipose tissue is an endocrine organ capable of secreting several bioactive substances. Among the proteins secreted by adipocytes, adiponectin is the most abundant, exhibiting important physiological actions. This review aims to describe the adiponectin action mechanism in the body and the comorbidities associated with adiponectin low plasma levels. To conduct the literature searches, four databases were consulted: PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) and Medline and included the years from 2006 to 2023. The adiponectin reduction, observed in obese individuals impacts on the susceptibility to the development of several comorbidities. Also, because it is a protective hormone, it would be interesting to include such tests for monitoring and diagnosing overweight and obesity.

Recebido em:

11/07/2023

Aprovado em:

07/10/2023

Publicado em:

26/12/2023

INTRODUÇÃO

O sobrepeso e a obesidade são considerados problemas de saúde no mundo, atingindo crianças, adolescentes, adultos e idosos de ambos

os sexos. No panorama mundial, tem havido um notável aumento no sobrepeso, o qual está associado a comorbidades¹. A obesidade pode ser definida como o acúmulo excessivo de gordura no tecido adiposo (TA), podendo ocorrer localizada-



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propositos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

mente ou afetar todo o corpo, resultando em um aumento significativo da massa corporal e impactando negativamente a saúde².

O tecido adiposo é um tipo especial de tecido conjuntivo especializado que armazena gordura, funciona como barreira física ao trauma, isolamento térmico e síntese e secreção de substâncias bioativas³. Por ser capaz de secretar diversas adipocinas, citocinas e quimiocinas que estão envolvidas no metabolismo energético e na imunidade⁴, o TA tem sido cada vez mais reconhecido como o maior órgão endócrino do corpo.

As evidências indicam que a obesidade tem relação causal com um estado inflamatório crônico de baixo grau⁴, porque o tecido adiposo sintetiza e secreta substâncias bioativas, como as adipocinas, que estão elevadas em indivíduos obesos. A expressão desregulada desses fatores, causada pelo excesso de adiposidade e disfunção dos adipócitos, tem sido associada à patogênese de diversas doenças. Por outro lado, as concentrações plasmáticas de adiponectina estão negativamente correlacionadas com o acúmulo de gordura visceral⁵. Ao contrário da maioria das outras adipocinas, os níveis circulantes de adiponectina são reduzidos na obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) e condições associadas⁶. Um desequilíbrio entre as citocinas pró e anti-inflamatórias pode induzir respostas inflamatórias ou de hipersensibilidade⁷.

A adiponectina, descoberta em 1995, é uma proteína composta por 244 aminoácidos, sendo produzida e secretada exclusivamente pelo TA e circula em quantidades mais altas no plasma, entretanto pode ser encontrada em quantidades baixas na medula óssea, placenta e células da pituitária^{8,9}. Considerada a adipocina mais abundante do plasma, sua concentração plasmática é de cerca de 3,0 a 30,0 µg/mL, representando 0,01% a 0,05% do total de proteínas plasmáticas⁸.

Devido a comorbidades associadas aos baixos níveis séricos de adiponectina, o presente artigo teve como objetivo descrever a ação dessa proteína no organismo e as comorbidades associadas aos baixos níveis plasmáticos (hipoadiponectinemia).

MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura de caráter qualitativo, ou seja, não requer uso de técnicas estatísticas. O levantamento bibliográfico foi conduzido nas bases de dados PubMed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Medline, onde foram selecionados estudos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, e abrangeu os anos de 2006 e 2023. As palavras-chaves usadas para a pesquisa foram: “obesidade”, “sobrepeso”, “adiponectina”, “obesity”, “overweight”, “adiponectin”, “obesidad”. Além disso, foram selecionados apenas os artigos condizentes com o objetivo proposto, ou seja, promover uma reflexão teórica sobre a relação entre adiponectina e obesidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As concentrações circulantes do hormônio adiponectina apresentam-se de forma variada no plasma. As variações estão relacionadas às condições de saúde¹⁰. Sua expressão é aumentada 100 vezes durante o período de diferenciação de adipócitos e sua secreção é estimulada pela insulina¹¹. Os baixos níveis plasmáticos de adiponectinas apresentam dimorfismo sexual, tendo as mulheres aproximadamente 40% maior concentração sanguínea de adiponectina total e maior proporção de adiponectina de alto peso molecular¹². A referida variação ocorre por conta da inibição da secreção dessa proteína realizada por meio da testosterona¹³. Acredita-se que essa diferença se mostra evidente também pela influência do estrogênio na produção da adiponectina¹⁴. Ademais, a herança do indivíduo para alterações desse tipo de hormônio manifesta-se com níveis mais elevados no sexo feminino, ocorrendo em cerca de 65% em mulheres e aproximadamente 54% em homens¹².

A adiponectina possui exclusivamente um domínio semelhante ao colágeno com uma propriedade aderente à nectina, o que explica a origem de sua denominação¹⁰. Ela é codificada pelo

gene *ADIPO Q*, localizado no cromossomo 3q27, e produz uma proteína transcrita exclusivamente no TA. Vale ressaltar que o cromossomo 3q27 foi identificado como uma região portadora de gene de susceptibilidade para o DM 2 e Síndrome Metabólica (SM). Seus polimorfismos mais comuns associados à obesidade são: -11391 G > A, -11377 C > G, 45 T > G e 276 G > T¹⁵. A presença de polimorfismos nos genes da adiponectina pode alterar suas concentrações séricas e predispor à obesidade¹⁶.

Evidências indicam que o polimorfismo -11377 C > G está positivamente associado a fatores de risco cardiovascular, como pressão arterial sistólica, espessura das camadas íntima-média da aorta, concentração sanguínea de triacilgliceróis, resistência à insulina (RI), obesidade central. Já o polimorfismo -11391 G > A está diretamente associado à SM, à RI e ao aumento da concentração sanguínea de triacilgliceróis. O polimorfismo 45 T > G têm associação com intolerância à glicose, acúmulo de gordura visceral, formação de placas ateroscleróticas, pressão arterial e SM. Em relação ao 276 G > T, observou-se associação com o perfil lipídico, pressão arterial, gordura corporea e SM¹⁷.

Um estudo de coorte¹⁸, investigou a correlação entre a obesidade infantil e as concentrações séricas de adiponectina e leptina (adipocina pró-inflamatória) em uma população de 623 estudantes de 9 a 13 anos. O estudo revelou que a concentração de adiponectina foi menor que a leptina em crianças obesas comparadas às não obesas. Além disso, foram encontrados valores elevados do perfil lipídico das crianças de 12 a 13 anos em comparação aos referentes de crianças entre 9 e 11 anos, dados que podem ser atribuídos, talvez, ao aumento da secreção hormonal pós-puberdade. Outro estudo comparou a adiponectina sérica em crianças de 5 a 12 anos e evidenciou que os níveis médios estavam significativamente mais elevados no grupo de eutróficos (13,3 µg/mL) em comparação com o grupo de sobrepeso (8,57 µg/mL) e obesos (6,91 µg/mL)¹⁹.

A adiponectina é uma proteína anti-inflamatória e relaciona-se com a regulação do balanço energético, desenvolvendo um papel ano-

rexígeno. Sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta e sua concentração no soro encontra-se reduzida em indivíduos obesos ou com RI²⁰. A redução de peso provoca redução no tamanho do adipócito e diminuição nas secreções de citocinas inflamatórias²¹. O aumento das células adiposas resulta em diminuição na produção da adiponectina, cujas principais funções estão relacionadas à diminuição dos níveis séricos de glicose e redução da resistência à insulina²².

A ação anti-inflamatória da adiponectina é consequência da inibição de produção e ação de citocinas pró-inflamatórias, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), a interleucina 6 (IL6) e a proteína C reativa (PCR), uma vez que seus níveis se encontram aumentados na obesidade^{7,23}. Por outro lado, a adiponectina baixa correlaciona-se com elevação desses marcadores de inflamação^{24, 25}. Além de reduzir a expressão de TNF-α, a adiponectina diminui a quimiotaxia de macrófagos, inibe a adesão de monócitos e a transformação de macrófagos em células espumosas, aumenta a produção de óxido nítrico e estimula a angiogênese¹⁶.

A inflamação sistêmica, condição intimamente envolvida na aterogênese e na resistência à insulina, também pode sofrer influência da adiponectina. Nesse contexto, a adiponectina influencia na supressão do crescimento e da proliferação de progenitores de macrófagos na medula óssea, na inibição da atividade fagocitária, na redução da expressão gênica de mediadores pró-inflamatórios (IL-6 e TNF-α) e no aumento de mediadores anti-inflamatórios (IL-10) em macrófagos¹⁷, pois contém propriedades de estimular IL-10, que age protegendo as células de apoptose induzida por citocinas inflamatórias²⁶.

A ação da adiponectina se dá através da sua ligação com os receptores AdipoR1 que é expresso principalmente no músculo esquelético²⁷. Recentemente, outro receptor chamado T-caderina foi estabelecido, uma proteína de ligação para adiponectina, que desempenha um papel fundamental na sua sinalização⁶. Os adipócitos submetidos à superexpressão de adiponecti-

na apresentam menor expressão dos receptores AdipoR1 e AdipoR2, apontando a existência de um mecanismo de *feedback* negativo. A expressão de AdipoR1 e AdipoR2 no músculo e no fígado está negativamente associada ao estado pós-prandial, à resistência à insulina e à obesidade. Desse modo, a obesidade não leva apenas à redução da concentração circulante de adiponectina, mas também à diminuição da expressão de seus receptores, o que, por sua vez, poderia resultar em maior RI, levando a um círculo vicioso¹⁷.

A ligação da adiponectina aos seus receptores resulta na ativação da AMPK (quinase AMP-dependente) e o PPAR- α (receptores ativados pelo peroxisome proliferator alfa). Como resultado, desencadeia-se uma cascata de sinalização que inibe as vias metabólicas que consomem energia enquanto ativa aqueles que geram ATP (adenosina trifosfato). O fluxo de ácidos graxos na mitocôndria para β -oxidação é aumentado, diminuindo a concentração sérica de triglicerídeos. Essa diminuição, por sua vez, poderia melhorar a transdução do sinal do receptor de insulina, aumentando assim a captação de glicose. O aumento da oxidação hepática e muscular dos ácidos graxos também diminui a expressão das principais enzimas envolvidas na gliconeogênese^{28, 29}.

A adiponectina faz parte de forma importante do metabolismo da glicose, elevando assim a sensibilidade à insulina, a captação de glicose, assim como aumento da glicólise por meio da fosforilação da fosfo-frutoquinase e oxidação de ácidos graxos³⁰⁻³². Além disso, o tecido muscular passa a oxidar mais gorduras em resposta à adiponectina e ela atua especificamente no endotélio vascular, resultando na proteção contra doenças cardiovasculares^{31, 32}. Com relação às suas ações de sensibilização à insulina, a adiponectina diminui os níveis de glicose circulante ao suprimir a gliconeogênese no fígado e aumentar a sinalização da insulina no músculo esquelético³³.

No fígado, a adiponectina tem um efeito semelhante ao efeito da insulina em estimular a oxidação das gorduras e inibir a produção de glicose hepática, reduzindo assim os níveis séricos

de glicose e ácidos graxos livres^{34, 35}. A adiponectina possui atividades anti-inflamatórias e hepatoprotetoras responsáveis que melhoram a resistência periférica à insulina, que desempenha um papel fundamental na patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica, também chamada de esteatose hepática⁶.

Existem evidências do envolvimento da adiponectina na regulação do metabolismo de carboidratos, o que inclui a diminuição dos níveis séricos dessa adipocina em pacientes com DM 2, independentemente do seu grau de adiposidade³⁶. Em indivíduos que apresentaram hipoadiponectinemia, foram observadas disfunções metabólicas associadas, como inflamação crônica, diabetes resistente à insulina, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), doenças cardiovasculares, dislipidemia e aterosclerose, sugerindo a existência de associação entre hipoadiponectina e o estabelecimento da SM³⁷. A prevalência da SM é maior em indivíduos com concentração de adiponectina menor que 4,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ do que naqueles com uma concentração superior a 4,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ³⁸. A adiponectina sérica pode ser um biomarcador para prever a SM²⁸ alterações endoteliais, dislipidemia e aterosclerose em eutróficos e obesos⁶.

Já foi demonstrada uma estreita relação entre os baixos níveis de adiponectina e o desenvolvimento de quase todas as fases da doença vascular³⁹. A adiponectina circulante parece proteger o endotélio vascular contra a maioria dos processos envolvidos na etiopatogenia da aterosclerose⁴⁰. Essa adipocina pode controlar a aterosclerose, reduzindo a inflamação, o acúmulo de lipídios e o estresse oxidativo presente nos vasos sanguíneos⁴¹.

São atribuídas à adiponectina funções anti-diabéticas, anti-hipertensivas, anti-inflamatórias, antiaterogênicas, antioncogênicas, antiapoptóticas, antioxidantes e vasodilatadoras⁴. Dentre outras funções, encontra-se a estimulação da oxidação de lipídios teciduais e circulantes, impedindo complicações como a formação de aneurisma e tumores⁴². Estudos também demonstram ação antineoplásica dessa adipocina⁴³. Baixas concen-

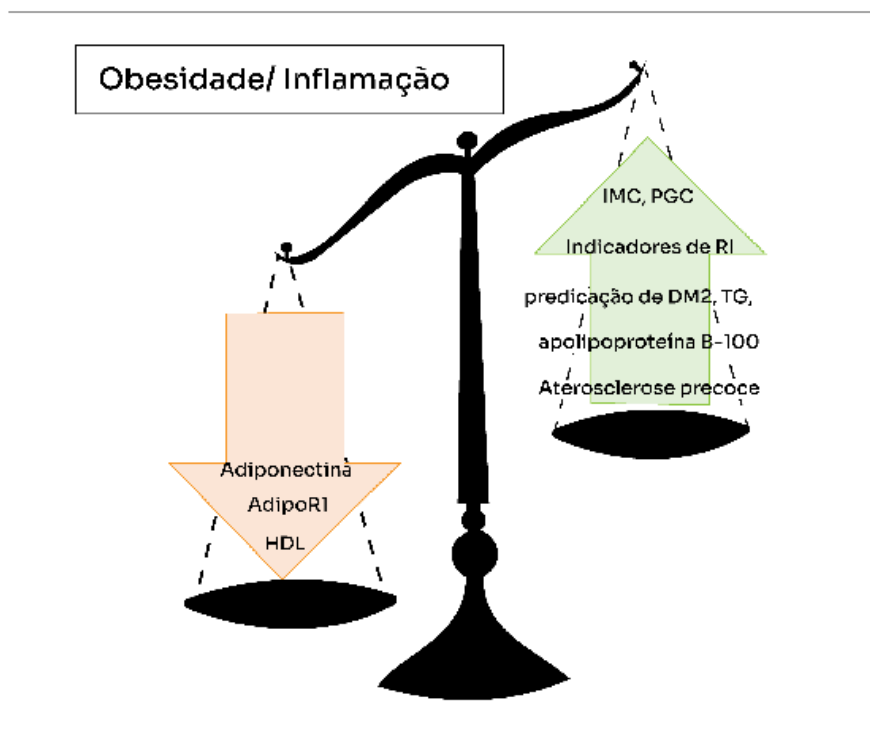


Figura 1. Desenho esquemático da concentração plasmática de adiponectina desbalanceada em humanos e repercussões clínicas e de outros marcadores. IMC, índice de massa corporal; PGC, percentual de gordura corporal, RI, resistência à insulina, TG, triglicérides plasmáticos; DM2, diabetes mellitus tipo 2

trações de adiponectina estão associadas à ocorrência de diversos tipos de câncer; altas concentrações, à inibição do crescimento de tumores⁷. Adicionalmente, outros estudos demonstraram que pacientes com vários tipos de câncer (gástrico, no endométrio, próstata e pulmão) apresentam baixas concentrações de adiponectina sérica^{44,45}. E o tabagismo também está associado a suas baixas concentrações circulantes⁴⁶.

A adiponectina atua nas principais regiões hipotalâmicas envolvidas com o controle da fome e da termogênese, exatamente os mesmos sítios ricamente povoados por neurônios responsivos à leptina e insulina. A adiponectina é capaz de reduzir a ingestão espontânea de alimento e de ativar vias de sinalização classicamente envolvidas na transdução do sinal da leptina e da insulina por intermédio do AdipoR1. Esse efeito no controle da fome é consideravelmente mais discreto que o exercido pela leptina e pela insulina, mas ainda assim é uma ferramenta terapêutica em obesida-

de e doenças afins⁴⁷.

A Figura 1 apresenta um desenho esquemático da concentração plasmática de adiponectina em humanos, sendo negativamente correlacionada ao índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, percentual de gordura corporal, concentração de insulina em jejum, fatores de risco cardiovascular, com indicadores de RI, triglicérides plasmáticos, apolipoproteína B-100, predição de DM 2 e aterosclerose precoce. Há ainda uma correlação positiva entre as concentrações de adiponectina e os níveis de colesterol HDL (*High-densitylipoprotein*)⁴⁸.

Na clínica, estudos têm buscado aplicações práticas de mensuração no plasma e aplicação terapêutica. Manipulações nutricionais e terapêuticas que melhoram a sensibilidade à insulina, tais como restrição energética, perda de peso e tratamento com medicamento tiazolidinedionas (TZD), aumentam a expressão gênica de adiponectina, bem como o seu conteúdo cir-

culante. A administração de adiponectina pode promover reversão da resistência insulínica em situações como a obesidade. Um dos efeitos atribuídos às TZD é promover a elevação da adiponectina no plasma. As TZD podem ser empregadas no tratamento de pacientes com DM 2, sendo a elevação da adiponectina um de seus efeitos farmacológicos⁴⁰.

Aplicações clínicas com uso terapêutico da adiponectina em humanos têm sido descrito. O tratamento com adiponectina por longo período melhora a sensibilidade à insulina e reduz os triglicérides no fígado. A definição de mecanismos de ação e características destas adipocinas pode se tornar um importante alvo terapêutico para prevenção ou mesmo o tratamento de diversas doenças. Algumas drogas atualmente utilizadas têm a capacidade de aumentar a concentração circulante de adiponectina, como estatinas, inibidores da enzima conversora de angiotensina e tiazolidinedionas, mas cabe ressaltar que a ação dessas drogas sobre a expressão de adiponectina não é específica⁴⁹.

Diante do exposto, pôde-se observar a importância da adiponectina como efetivo hormônio da homeostase energética na regulação de processos fisiológicos e fisiopatológicos. A redução da adiponectina, observada nos indivíduos obesos, impacta na suscetibilidade ao desenvolvimento de diversas comorbidades associadas à obesidade. A hipoadiponectinemia é um importante biomarcador do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos. Os níveis de adiponectina no plasma na obesidade diminuem com o ganho de peso e contribuem para a manutenção do estado inflamatório agudo, atuando como um importante hormônio protetor contra os efeitos da obesidade, que deveria ser incluído na investigação clínica em casos de sobrepeso e obesidade.

REFERÊNCIAS

1. Alberto Menezes C, Santos Vasconcelos R. Distanciamento social, risco cardiometabólico e alteração psicossocial em crianças obesas durante pandemia do COVID-19. *Saúde Coletiva* (Barueri). 2021;11(65):5870-81.
2. Paim MB, Kovaleski DF. Análise das diretrizes brasileiras de obesidade: patologização do corpo gordo, abordagem focada na perda de peso e gordofobia. *Saúde e Sociedade*. 2020;29.
3. Silva AA, Priore SE, Natali AJ. Exercício físico e adipocinas: uma revisão dos efeitos do exercício crônico *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*. 2011;19(4):120-30.
4. Pinho KHdS. Leptin and adiponectin: role of these hormones in metabolic processes and its deregulation. Paiva MJd, Oliveira RAdC, editors2022.
5. Martínez-Hernández JE, Suárez-Cuenca JA, Martínez-Meraz M, López-Rivera IM, Pérez-Cabeza de Vaca R, Mondragón-Terán P. Papel de la adiponectina en obesidad y diabetes tipo 2. *Med interna Méx*. 2019;35(3):389-96.
6. Fernández G, Fernández CA, Valero N, Martínez JA, López J. Adiponectina, esteatosis hepática y la prevención de la obesidad infantil. *Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*. 2020;5(1):17-24.
7. Prado Wld, Lofrano MC, Oyama LM, Dâmaso AR. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2009;15.
8. da Silva NI, Sobrinho HMdR, Blanch GT, Cruvinel WM, Gomes CM. Adipocinas e sua relação com a obesidade. *Revista Estudos - Vida e Saúde (Revista de Ciências Ambientais e Saúde)*. 2019;46(1):53-64.
9. Silvério MF. Obesidade no gato doméstico : verificação dos factores de risco associados à obesidade felina num Centro Urbano. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2013.
10. Maeda N, Funahashi T, Matsuzawa Y, Shimomura I. Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis*. 2020;292:1-9.
11. Ye R, Scherer PE. Adiponectin, driver or passenger on the road to insulin sensitivity? *Mol Metab*. 2013;2(3):133-41.
12. Heid IM, Henneman P, Hicks A, Coassin S, Winkler T, Aulchenko YS, et al. Clear detection of ADIPOQ locus as the major gene for plasma adiponectin: results of genome-wide association analyses including 4659 European individuals. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):412-20.
13. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibi-

- ting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem.* 2005;280(18):18073-80.
14. Ignacio DL, Frankenfeld TG, Fortunato RS, Vaisman M, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP. [Body mass regulation by estrogen and physical activity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(3):310-7.
 15. Morais AMd, Carvalho K, Manica-Cattani MF, editors. *Genes do metabolismo associados a obesidade. VII Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG e V Salão de Extensão; 2019; Caxias do Sul - RS.*
 16. Menezes CA, Alves Junior ER, Costa GNdO, Dombroski TCD, Mattos RTd, Gomes JdAS, et al. Genetic polymorphisms and plasma concentrations of leptin (rs7799039) and adiponectin (rs17300539) are associated with obesity in children and adolescents. *Revista Paulista de Pediatria.* 2022;40.
 17. Borges MC. Adiponectina: relação com a distribuição de gordura corporal e influência sobre o risco de doenças cardiovasculares. . Pelotas: Universidade Federal de Pelotas; 2016.
 18. Nishimura R, Sano H, Matsudaira T, Miyashita Y, Morimoto A, Shirasawa T, et al. Childhood obesity and its relation to serum adiponectin and leptin: a report from a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76(2):245-50.
 19. Penha JTD, Gazolla FM, Carvalho CNM, Madeira IR, Rodrigues-Junior F, Machado EA, et al. Physical fitness and activity, metabolic profile, adipokines and endothelial function in children. *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(5):531-7.
 20. Liaw JJ, Peplow PV. Effects of Electroacupuncture on Pro-/Anti-inflammatory Adipokines in Serum and Adipose Tissue in Lean and Diet-induced Obese Rats. *J Acupunct Meridian Stud.* 2016;9(2):65-72.
 21. Brandt C, Jakobsen AH, Adser H, Olesen J, Iversen N, Kristensen JM, et al. IL-6 regulates exercise and training-induced adaptations in subcutaneous adipose tissue in mice. *Acta Physiol (Oxf).* 2012;205(2):224-35.
 22. Garcia-Hermoso A, Ceballos-Ceballos RJ, Poblete-Aro CE, Hackney AC, Mota J, Ramirez-Velez R. Exercise, adipokines and pediatric obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes (Lond).* 2017;41(4):475-82.
 23. Li L, Yang G, Shi S, Yang M, Liu H, Boden G. The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) in vivo. *Cytokine.* 2009;45(1):12-9.
 24. Pereira RI, Snell-Bergeon JK, Erickson C, Schauer IE, Bergman BC, Rewers M, et al. Adiponectin dysregulation and insulin resistance in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E642-7.
 25. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1341-50.
 26. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5).
 27. Silva NS, Castro CFB. O papel das adipocitocinas leptina e adiponectina no desenvolvimento da obesidade. *Revista Brasileira de Educação e Saúde.* 2019;9:70-6.
 28. Peralta Romero JJ, Karam Araujo R, Burguete Garcia AI, Estrada Velasco BI, Lopez Islas C, Figueroa Arredondo P, et al. ADIPOQ and ADIPOR2 gene polymorphisms: association with overweight/obesity in Mexican children. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(1):26-33.
 29. Moreno-Mascareño D, Magaña-Gómez J, editors. *Adiponectina, obesidad y síndrome metabólico: una relación para profundizar* 2012.
 30. Costa MC, Brito LL, Barbosa PJ, Lessa I. [Adiponectin and low cardiometabolic risk in obese women]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(2):146-54.
 31. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):282-9.
 32. Ishioka K, Omachi A, Sagawa M, Shibata H, Honjoh T, Kimura K, et al. Canine adiponectin: cDNA structure, mRNA expression in adipose tissues and reduced plasma levels in obesity. *Res Vet Sci.* 2006;80(2):127-32.
 33. Klempel MC, Varady KA. Reliability of leptin, but not adiponectin, as a biomarker for diet-induced weight loss in humans. *Nutr Rev.* 2011;69(3):145-54.
 34. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab.* 2014;40(1):16-28.
 35. Havel PJ. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes.* 2004;53 Suppl 1:S143-51.
 36. Martos-Moreno GA, Kopchick JJ, Argente J. [Adipokines in healthy and obese children]. *An Pediatr (Barc).* 2013;78(3):189 e1- e15.
 37. Song X, Kestin M, Schwarz Y, Yang P, Hu X, Lampe JW, et al. A low-fat high-carbohydrate diet reduces plasma total adiponectin concentrations compared to a moderate-fat diet with no impact on biomarkers of systemic inflammation in a randomized controlled feeding study. *Eur J Nutr.* 2016;55(1):237-46.
 38. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:415-41.

39. Kizer JR, Benkeser D, Arnold AM, Djousse L, Ziemman SJ, Mukamal KJ, et al. Total and high-molecular-weight adiponectin and risk of coronary heart disease and ischemic stroke in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):255-63.
40. Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59(4):692-9.
41. Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in Inflammation and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
42. Funcke JB, Scherer PE. Beyond adiponectin and leptin: adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *J Lipid Res.* 2019;60(10):1648-84.
43. Harvey I, Boudreau A, Stephens JM. Adipose tissue in health and disease. *Open Biol.* 2020;10(12):200291.
44. Ishikawa M, Kitayama J, Kazama S, Hiramatsu T, Hatano K, Nagawa H. Plasma adiponectin and gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(2 Pt 1):466-72.
45. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, Sonmez A, Kilic S, Bedir S. Prostate cancer and adiponectin. *Urology.* 2005;65(6):1168-72.
46. Efstathiou SP, Skeva, II, Dimas C, Panagiotou A, Parisi K, Tzanoumis L, et al. Smoking cessation increases serum adiponectin levels in an apparently healthy Greek population. *Atherosclerosis.* 2009;205(2):632-6.
47. Coope A, Milanski M, Araujo EP, Tambascia M, Saad MJ, Geloneze B, et al. AdipoR1 mediates the anorexigenic and insulin/leptin-like actions of adiponectin in the hypothalamus. *FEBS Lett.* 2008;582(10):1471-6.
48. Aguirre RA, Rojas XF, Salas GG. Biomarcadores de adiposidad y perfil lipídico en escolares costarricenses del distrito de San Juan de la Unión, de la provincia de Cartago. *Población y Salud en Mesoamérica.* 2020;18(1):331-50.
49. Lacerda MS, Malheiros GC, Abreu AdOWd. Tecido adiposo, uma nova visão: as adipocinas e seu papel endócrino. *Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos.* 2016;11(2):25-31.