

Capítulo 2

INFLAMAÇÃO CRÔNICA DECORRENTE DA OBESIDADE E COMORBIDADES RELACIONA- DAS



INFLAMAÇÃO CRÔNICA DECORRENTE DA OBESIDADE E COMORBIDADES RELACIONADAS

CHRONIC INFLAMMATION ARISING FROM OBESITY AND RELATED COMORBITIES

Mayara Macedo de Sá¹

Guilherme Santos da Silva²

Mayara Florindo Costa³

Débora Cristina Margueron do Nascimento⁴

Luiza Raposo Dos Santos⁵

Ana Carolina Bacha Madureira⁶

Resumo: O quadro da obesidade é caracterizado como uma doença crônica na qual o indivíduo afetado apresenta um acúmulo de tecido adiposo, além de ser considerada uma patologia de saúde pública de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Nesse sentido, o recorte proposto por esse resumo expandido visa esclarecer uma relação entre a obesidade, inflamação crônica e comorbidades associadas. Dessa forma, iremos detalhar a ação dos principais fatores que coordenam esses processos, como é o caso das adipocinas, que são peptídeos bioativos secretados pelos adipócitos. Essas moléculas podem pertencer à classe das citocinas, visto que estas são secretadas por células imunes, como é o caso dos macrófagos. Dentre essas, as principais proteínas atuantes na resposta inflamatória que serão estudadas, são: interleucina (IL-6), o fator de necrose tumoral (TNF- α), leptina,

1 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

2 USP/ Universidade São Paulo

3 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

4 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

5 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho

6 UNINOVE/ Universidade Nove de Julho



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

resistina, proteína C reativa (PCR) (pró-inflamatórias) e a adiponectina (anti-inflamatória). A partir desse esclarecimento, conseguimos relacionar as principais consequências advindas do desequilíbrio no funcionamento sistemático desses derivados que atuam com diferentes mecanismos no organismo humano, neste caso, em um indivíduo afetado pela obesidade. Dessa forma, podemos entender que a partir desses fatores, surgirão novas doenças denominadas comorbidades, tendo-se em vista que estão vinculadas diretamente ao excesso de gordura corporal.

Palavras-chave: “obesidade”, “inflamação crônica”, “adipocinas”.

Abstract: Obesity is characterized as a chronic disease in which the affected person has an accumulation of adipose tissue, beyond that it's being considered a public health pathology according to the World Health Organization (WHO). In this sense, the outline proposed by this expanded summary aims to clarify a relationship between obesity, chronic inflammation and associated comorbidities. Thus, we will detail the action of the main factors that coordinate these processes, such as adipokines, which are bioactive peptides secreted by adipocytes. These molecules may belong to the class of cytokines, as they are secreted by immune cells, such as macrophages. Among these, the main proteins acting in the inflammatory response that will be studied are: IL-6, TNF- α , leptin, resistin, C-reactive protein (CRP) (pro-inflammatory) and adiponectin (anti-inflammatory). Based on this clarification, we were able to list the main consequences arising from the imbalance in the systematic functioning of these derivatives that act with different mechanisms in the human body, in this case, in an individual affected by obesity. After that, we can understand that from these factors, new diseases called comorbidities will emerge, considering that they are directly linked to excess body fat.

Keywords: “obesity”, “chronic inflammation”, “adipokine”.



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

INTRODUÇÃO

No século XXI há a presença de uma mazela no contexto mundial que já perdura há vários anos entre os indivíduos, sendo essa uma doença crônica denominada obesidade. Essa patologia pode ser definida como a presença em excesso de gordura corporal em uma proporção que cause prejuízos à saúde (>25% em homens e >33% em mulheres). O tecido adiposo abarca funções endócrinas e metabólicas, dentre as principais como: manutenção do balanço energético, termorregulação, metabolismo de lipídeos e glicose, regulação da pressão arterial e coagulação sanguínea (Izaola et al., 2015).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma pessoa nesse estado apresenta um Índice de Massa Corporal (IMC) numa parcela de 30 kg/m², tendo-se como referência o peso normal variando entre 18,5 e 24,9 kg/m² (World Health Organization, 2021). Os hábitos de vida das pessoas - como a alimentação excessiva e o sedentarismo, a influência genética e o estado psicológico dos indivíduos inserem-se como os principais fatores causadores dessa enfermidade (Hospital Israelita Albert Einstein, 2021). Além disso, tal doença configura-se como uma pandemia, visto que está presente em todos os continentes, a qual atinge aproximadamente 700 milhões de vidas (Pitanga et al., 2020). Em adição, os obesos apresentam um conjunto de diversas outras doenças, tanto agudas como crônicas. Nesse sentido, constituem-se algumas comorbidades as quais influenciam de forma significativa a perpetuação desse quadro. Dentre elas podemos citar: hipertensão arterial, aumento do colesterol e triglicérides, diabetes, apneia do sono, acúmulo de gordura no fígado, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e pode estar associado ao surgimento de alguns tipos de câncer (Atalla, 2020).

Por outro lado, o tecido adiposo desempenha um papel fundamental sobre as cascatas inflamatórias. Neste tecido há predominância de células adiposas (adipócitos) (Junqueira e Carneiro, 2017), sendo que essas células são responsáveis pela liberação de adipocinas, as quais possuem diferentes funções, como regulação de apetite e balanço energético, imunidade, sensibilidade à insulina,



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

angiogênese, inflamação e resposta de fase aguda, pressão sanguínea e metabolismo de lipídeos (Mafra et al., 2006). Dentre as adipocinas, as mais conhecidas são a leptina e resistina, pois desenvolvem importantes papéis de regulação, além de serem mecanismo chave para processos inflamatórios. Estes peptídeos bioativos secretados pelos adipócitos formam um equilíbrio de concentrações com as citocinas (Da Silveira e Regini, 2009). Enquanto essas são definidas como proteínas solúveis sintetizadas por células que mediam a comunicação intracelular por transmitirem informações às células-alvo, via interações com receptores específicos. Há também a possibilidade de uma molécula de citocina ser considerada uma adipocina, visto que as proteínas secretadas pelos adipócitos podem ser citocinas ou não, neste caso, podemos citar estruturas com esse caráter duplo: a IL-6 e a TNF- α (Prado, Wagner Luiz do et al, 2009).

Ademais, paralelamente a esses mecanismos celulares inflamatórios, há também a ocorrência de outros fatores necessários para a configuração da lipoinflamação. O tipo característico dessas inflamações pode estar relacionado a diversos fatores, como por exemplo, zonas de hipóxia advindas da hipertrofia do tecido e, por fim, à morte de adipócitos. Por outro lado, a inflamação crônica pode ser associada a consequências secundárias da obesidade, como o surgimento da resistência ao hormônio da insulina. Desse modo, aparecerão novas resultantes frente a esse último processo, tendo-se em vista a importância desse hormônio diante da regulação de processos metabólicos.

Em suma, este resumo expandido busca a partir de uma revisão literária identificar, citar e explicar quais são os principais mecanismos que envolvem a inflamação crônica de baixo grau decorrente da obesidade, além de trazer quais são as consequências primárias e secundárias que derivam desse quadro.

METODOLOGIA

Para o presente resumo expandido foi estabelecida uma pesquisa nas bases de dados Scielo,



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

PubMed, Google Acadêmico e Lilacs a partir dos descritores “inflamação crônica” e “obesidade”. Não houve delimitação de data e as pesquisas usadas estão em português, inglês e espanhol. Além do uso deste acervo online, também foram consultados referenciais teóricos, como as obras de Junqueira e Carneiro e a de Alberts, os quais foram essenciais no auxílio da construção e solidificação do conhecimento aqui exposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No indivíduo obeso há maior propensão de ocorrer processos inflamatórios crônicos de baixo grau, os quais estão intimamente ligados com mecanismos advindos da ação das adipocinas, proteínas que são produzidas em maiores proporções por pessoas que estão acima do peso, já que o percentual de gordura conduz a liberação de algumas delas (Fonseca-Alanis et al., 2006). As adipocinas, anteriormente, eram conhecidas como citocinas, sendo que estas são proteínas solúveis sintetizadas por células que mediam a comunicação intracelular por transmitirem informações às células-alvo, via interações com receptores específicos (Trayhurn e Wood, 2004). As principais adipocinas inflamatórias a serem citadas são: leptina, PCR, resistina, IL-6, TNF- α e a Proteína-1 quimioatraente de monócitos (MCP-1) sendo essas moléculas pró-inflamatórias, e também a adiponectina que atua como uma proteína anti-inflamatória (Prado, Wagner Luiz do et al, 2009).

A leptina é um hormônio expresso nos adipócitos e possui sua ação centrada na coordenação de processos como: ingestão alimentar e gasto energético. Esse hormônio também estimula a síntese de Th1 o qual é uma citocina responsável pela ativação de macrófagos. Com isso, o foco de atuação dessa adipocina está centralizado no mecanismo pró-inflamatório, visto que além dessas características, a síntese de leptina pode ser estimulada a partir de uma infecção, seguido do aumento da concentração de outras citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, o TNF- α e a IL-6 (Prado, Wagner Luiz do et al, 2009).



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

Além disso, há uma relação intrínseca entre a leptina e a PCR nos processos inflamatórios (Shamsuzzaman, 2004), nos quais a PCR atua como um dos mecanismos inflamatórios (Teixeira et al., 2009). Há também a atuação de outra adipocina nesse processo de inflamação como é o caso da resistina, tendo-se em vista que ocorre com maior ênfase em indivíduos que estão acima do peso. Ademais, essa adipocina é encontrada em grande quantidade nos macrófagos e monócitos ao invés dos adipócitos, o que sugere sua forte relação com a inflamação promovida por essas células visto que há uma correlação positiva entre a resistina e os marcadores inflamatórios (Reilly et al., 2004).

Em continuação, é interessante observar a interação entre as adipocinas e as citocinas, sendo que essas agem em conjunto nas reações de inflamação aqui explicitadas. Vale ressaltar que elas atuam a partir de um feedback positivo, no qual as citocinas, como o TNF- α e as interleucinas 1 (IL-1) e 6 (IL-6) aumentam a expressão de RNAm para a síntese de leptina e em monócitos e macrófagos, a leptina aumenta a produção de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6 (Fantuzzi, 2015).

As citocinas possuem relação direta com a morte celular, processo no qual também há a ocorrência de outros mecanismos que levam à inflamação, dentre eles podemos citar: hipertrofia, hiperplasia de adipócitos, hipóxia, estresse oxidativo, recrutamento de macrófagos e liberação de citocinas inflamatória (Luciardi et al., 2018).

A TNF- α permeia um efeito danoso na homeostase vascular a partir de mecanismos como: redução da vasodilatação, expressão de moléculas de adesão e o aumento da apoptose de células endoteliais. A IL-6 é a principal responsável pela resposta inflamatória aguda, além de participar da inflamação crônica a partir do estímulo da síntese da PCR (Mihara et al., 2011). E a MCP-1 juntamente com seus receptores são fundamentais diante do desenvolvimento de uma resposta da ação inflamatória (Panee, 2012).

Por fim, outra adipocina fundamental diante da resposta inflamatória é a adiponectina, a qual é um hormônio produzido exclusivamente pelo tecido adiposo. Essa proteína é um importante mediador do processo da resposta anti-inflamatória no organismo humano, sendo esse processo



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

orientado a partir da resposta intrínseca de feedback, positivo ou negativo, entre as diversas citocinas pró-inflamatórias. Dessa forma, podemos citar as seguintes ações regulatórias: A estrutura molecular da adiponectina coordena esse processo, visto que o alto peso molecular pode exercer efeito pró-inflamatório por induzir a síntese de IL-6, enquanto o baixo peso molecular atenua a síntese de IL-6 e potencializa a síntese de IL-1RA, o que favorece a ação anti-inflamatória. Por conseguinte, adiponectina inibe a ação da TNF- α , a qual irá também cancelar a expressão dessa adipocina anti-inflamatória, paralelamente. Por último, a presença desse hormônio diminui a expressão da PCR no organismo, o que ajuda a inibir a inflamação crônica (Prado, Wagner Luiz do et al, 2009).

O excesso de citocina circulante no organismo acarreta um desequilíbrio na resposta inflamatória. Essas, por outro lado, se mantêm em equilíbrio num indivíduo saudável, por meio de efeitos antagônicos, ou seja, diante de mecanismos de feedback. Para isso, podemos citar as interleucinas, que possuem efeito pró-inflamatório, como é o caso da IL-1, IL-6, IL-8, o TNF- α e a Th1. Já as de efeito anti-inflamatório, além da adiponectina, podemos exemplificar a ação da IL-1ra, do fator de crescimento de transformação- β (TGF- β) e das citocinas produzidas por células Th2 (IL-4, IL-5 e IL-10). Com isso, o fruto do desequilíbrio entre os dois tipos de citocinas haverá a perpetuação dos processos inflamatórios (Prado, Wagner Luiz do et al, 2009).

Todos esses reguladores são necessários para os adipócitos dos indivíduos, principalmente daqueles que são obesos. Isso se faz necessário porque o excesso de gordura impede a chegada de oxigênio, portanto, a célula necessita induzir a necrose por conta da zona de hipóxia que foi gerada. Para isso, recebe o auxílio destes moduladores, as citocinas, as quais sinalizam aos macrófagos a necessidade da ação deles naquela determinada região. A maioria dos macrófagos encontrados estão em tecido adiposo morto, sugerindo que ali ocorreu a necrose. Estes macrófagos formam uma coroa no entorno do adipócito, a Crown-Like Structure (CLS). Essa estrutura é conhecida como um centro de respostas inflamatórias para a obesidade (Kuroda e Sakaue, 2017). Os macrófagos presentes no tecido adiposo daqueles que são obesos possuem uma conformação diferente daqueles que não têm



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

essa morbidade. Nos indivíduos obesos, o macrófago assume o estado M1, o qual é conhecido como pró-inflamatório, porém, após a perda de peso esses macrófagos podem assumir o estado M2, que é o anti-inflamatório (Trayhurn, 2005).

Em concordância ao que foi dito, há uma clara relação entre a infiltração de macrófagos e citocinas no tecido adiposo com o aumento do estresse oxidativo (excesso de EROS) (Fernández-Sanchez et al., 2011). Este estresse causado induz a proliferação de citocinas pró inflamatórias (de Souza, 2019). A partir disso, é visível que a relação entre o estresse oxidativo e as citocinas pode ser vista como um ciclo, pois um estimula a atuação do outro. Sob outra perspectiva é possível perceber que a ocorrência de necroses e a formação de EROS, também pode gerar outro ciclo repetitivo, sendo que graças aos macrófagos convocados, há a geração de EROS, porém o excesso de EROS também causa a morte celular, por conta da sobrecarga do sistema de defesa antioxidante (Oliveira, et al., 2017).

Outro ponto que chama a atenção na relação entre a obesidade e a inflamação crônica é a conformidade desses dois com a resistência à insulina, que é um hormônio polipeptídico com uma importante função reguladora sobre o metabolismo, o qual é responsável pela sensação de saciedade, aumento do gasto energético e regulação da ação da leptina (Izaola et al., 2015). Tal relação é possível pelo fato das citocinas terem efeito sobre a sensibilidade da insulina (Luciardi et al., 2018). A TNF- α , por exemplo, é capaz de inibir o sinalizador do receptor de insulina e também pode promover a liberação de ácidos graxos, o que causa a resistência à insulina em tecidos como fígado e músculo (Yamasaki et al, 2018; Zhang et al., 2011). Além disso, o estresse oxidativo pode causar dano mitocondrial, o que resulta em acúmulo de lipídeos e posteriormente, em um quadro de resistência à insulina (de Souza, 2019). Por outro lado, há o surgimento de outras comorbidades em decorrência do estresse oxidativo e da resistência à insulina, como por exemplo: diabetes tipo 2, aterosclerose, doenças cardíacas e cânceres.

CONSIDERAÇÕES FINAIS



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

Diante dos fatos citados torna-se contundente a relação entre a obesidade e processos inflamatórios crônicos que ocorrem em indivíduos afetados por essa doença metabólica. Ademais, vale ressaltar a coordenação dos fatores de ação permeados pelas citocinas e adipocinas diante da modulação de mecanismos que atuam de forma síncrona e desnivelada no organismo de uma pessoa obesa, o que irá convergir nos processos inflamatórios e, secundariamente, nas demais patologias ou comorbidades associadas ao quadro.

REFERÊNCIAS

ATALLA, Marcio (2020). Obesidade avança e mata 4 milhões de pessoas no mundo. Consultado a 15.07.2021, em <https://actbr.org.br/post/obesidade-avanca-e-mata-4-milhoes-de-pessoas-no-mundo/18322/>.

DA SILVEIRA, Marcos Regini et al (2009), “Correlação entre obesidade, adipocinas e sistema imunológico. Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum”, v. 11, n. 4, p. 466-472. Consultado a 22.07.2021, em <https://periodicos.ufsc.br/index.php/rbcdh/article/download/1980-0037.2009v11n4p466/16524/0>.

EINSTEIN, Hospital Israelita Albert (2020.). Obesidade. Consultado a 25.07.2021, em <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/obesidade>

FANTUZZI, Giamila (2005). Tecido adiposo, adipocinas e inflamação. *Jornal de Alergia e Imunologia Clínica*, v. 115, n. 5, pág. 911-919, 2005. Consultado a 09.07.2021, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674905004173>.



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, Alba; MADRIGAL-SANTILLÁN, Eduardo et al (2011). Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 3117-3132, 13 maio 2011. MDPI AG. Consultado a 12.07.2021, em <http://dx.doi.org/10.3390/ijms12053117>

FONSECA-ALANIZ, Takada et al (2006). O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50(2):216-229. Consultado a 14.07.2021, em <https://www.scielo.br/j/abem/a/htcRSX7FjpchRd4gHNkg7VR/?format=pdf&lang=pt>.

IZAOLA, Olatz et al (2015). Inflamación y obesidad (lipoinflamación). *Nutricion hospitalaria*, v. 31, n. 6, p. 2352-2358, 2015. Consultado a 10.07.2021, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040339/>.

JUNQUEIRA, José Carneiro (2017). *Histologia Básica - Texto & Atlas*, 13ª edição. Grupo GEN, 2017. 9788527732178. Consultado a 15.07.2021, em <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527732178/>. Acesso em: 15 jul. 2021.

KURODA M, Sakaue H (2017). Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *J Med Invest*. 2017;64(3.4):193-196. Consultado a 20.07.2021, em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28954980/>.

LUCIARDI, MC et al (2018). Estado pró-inflamatório em crianças obesas. *Rev. chil. pediatri*; Santiago, v. 89, n. 3, pág. 346-351, junho de 2018. Consultado a 28.07.2021, em http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062018000300346&lng=en&nrm=iso.

MAFRA, Denise; FARAGE, Najla Elias (2006). O papel do tecido adiposo na doença renal crônica. *J Bras Nefrol*, v. 28, n. 2, p. 109-13, 2006. Consultado a 14.07.2021, em https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v28n2a09.pdf.



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

MIHARA, Masahiko; HASHIZUME, Misato et al (2011). IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Science*, [S.L.], v. 122, n. 4, p. 143-159, 14 out. 2011. Portland Press Ltd. Consultado a 04.08.2021, em <http://dx.doi.org/10.1042/cs20110340>.

OLIVEIRA, Ana Raquel Soares de et al (2017). Hipomagnesemia e sua relação com a inflamação crônica de baixo grau na obesidade. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 63, n. 2, p. 156-163, 2017. Consultado a 22.07.2021, em <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Mvc9WvCtXrq8hMMqs-N3pb8K/?lang=en>.

ORGANIZATION, World Health (org.) (2020). Obesity and its roots. Consultado a 12.08.2021, em <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/03/04/default-calendar/world-obesity-day>.

PANEE, Jun (2012). Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*, [S.L.], v. 60, n. 1, p. 1-12, out. 2012. Elsevier BV. Consultado a 22.07.2021, em <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.06.018>. Acesso em: 18 jul. 2021

PITANGA, Francisco José Gondim (2020); BECK, Carmem Cristina, et al. Inatividade física, obesidade e COVID-19: perspectivas entre múltiplas pandemias. *Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde*, v. 25, p. 1-4, 2020. Consultado a 15.07.2021, em <https://rbafs.org.br/RBAFS/article/view/14262>.

PRADO, Wagner Luiz do et al (2009). Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercícios. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [online]. 2009, v. 15, n. 5, pp. 378-383. Consultado a 09.08.2021, em <https://doi.org/10.1590/S1517-86922009000600012>.



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

REILLY, Muredach P (2004). et al. Os níveis plasmáticos de leptina estão associados à aterosclerose coronariana no diabetes tipo 2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , v. 89, n. 8, pág. 3872-3878, 2004. Consultado a 05.08.2021, em <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/89/8/3872/2844448>.

SHAMSUZZAMAN, Abu SM et al (2004). Associação independente entre a leptina plasmática e a proteína C reativa em humanos saudáveis. *Circulação* , v. 109, n. 18, pág. 2181-2185, 2004. Consultado a 15.07.2021, em <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000127960.28627.75>.

SOUZA, Claudio Teodoro (2018). Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada à obesidade. *HU rev*, p. 211-220, 2018. Consultado a 05.08.2021, em <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/16950/pdf>.

TEIXEIRA, Danilo Augusto et al (2009). Proteína C-reativa: associação entre inflamação e complicações pós-infarto agudo do miocárdio em idosos. *Rev Bras Clin Med*, v. 7, p. 24-26, 2009. Consultado a 26.07.2021, em <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=-google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=507141&indexSearch=ID>.

TRAYHURN, P.; WOOD, I.s (2005). Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions*, [S.L.], v. 33, n. 5, p. 1078-1081, 26 out. 2005. Portland Press Ltd. Consultado a 14.07.2021, em <http://dx.doi.org/10.1042/bst0331078>.

YAMASAKI, Masao et al (2018). Vaccinium ashei leaves extract alleviates insulin resistance via AMPK independent pathway in C2C12 myotube model. *Biochemistry and biophysics reports*, v. 14, p. 182-187, 2018. Consultado a 05.08.2021, em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/>



Estudos Interdisciplinares em Ciências da Saúde

S2405580817302212.

ZHANG, Xinmei et al (2011). Selective inactivation of c-Jun NH2-terminal kinase in adipose tissue protects against diet-induced obesity and improves insulin sensitivity in both liver and skeletal muscle in mice. *Diabetes*, v. 60, n. 2, p. 486-495, 2011. Consultado a 09.07.2021, em <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/60/2/486.short>.

