

DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps24.c52.ed05>

**OS EFEITOS DA ADIPONECTINA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA EM
INDIVÍDUOS OBESOS**

**THE EFFECTS OF ADIPONECTIN IN THE CHRONIC KIDNEY DISEASE IN
OBESE INDIVIDUALS**

NÍCOLAS SÁ MUNIZ COSTA

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

JOSÉ RAONY SOUZA DINIZ

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

MARCOS ANDRÉ PEDRO DA SILVA

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

DILERMANDO SILVA BRASILEIRO

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

REBECA PENHA GUJANSKI

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

MAIK IAGO ARAÚJO

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

VITÓRIA GAIA DOS SANTOS

Discente do curso de Medicina do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

RAPHAEL FERREIRA PIMENTEL

Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade de Pernambuco (UPE), Técnico e Biomédico do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

JOÃO RICARDHIS SATURNINO DE OLIVEIRA

Doutor em Bioquímica e Fisiologia, Docente do curso de Fisioterapia do Centro Universitário do Rio São Francisco (UNIRIOS).

BIANKA SANTANA DOS SANTOS

Pós-doutora em Bioquímica e Fisiologia, Professora do curso de Medicina, do Núcleo de Ciências da Vida (NCV), Centro Acadêmico do Agreste (CAA), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

RESUMO

Objetivos: Avaliar as ações metabólicas da adiponectina na fisiopatologia da doença renal crônica (DRC) em pacientes obesos. **Metodologia:** Consiste em uma revisão integrativa, na qual foi formulada a chave de busca: "*Adiponectin*" AND "*Renal Insufficiency, Chronic*" AND "*Obesity*", que foi aplicada às bases de dados *PubMed* e *MedLine*, gerando 52 artigos na busca inicial. Em seguida, foram aplicados critérios de inclusão e de exclusão, gerando um total de 6 artigos que compuseram a amostra final deste estudo. **Resultados e Discussão:** A adiponectina possui funções anti-inflamatórias, antioxidantes e protetoras do sistema cardiovascular, dentre outras. Indivíduos obesos possuem concentrações plasmáticas de adiponectina reduzidas, associado ao maior risco de DRC. Entretanto, estudos, atualmente, têm despontado a atenção para o fato de que pacientes com DRC em estágios mais graves (em hemodiálise ou não) têm apresentado maiores níveis de adiponectina e, em especial, de algumas isoformas. Estes maiores níveis de adiponectina têm também ligação com maior risco por morte cardiovascular nesses pacientes com DRC. Contudo, estudos também continuam mostrando que estes níveis de adiponectina são mais prejudiciais quando diminuídos. Assim, falando-se até mesmo em um quadro de resistência à adiponectina, na DRC mais severa, e por isso a elevação deste hormônio. **Considerações Finais:** A adiponectina está envolvida na manutenção da barreira glomerular, sendo sua diminuição um dos fatores que levam ao desenvolvimento da DRC em pacientes obesos, entretanto, torna-se necessários mais estudos para uma melhor compreensão dos mecanismos de atuação da proteína na DRC.

Palavras-chave: Adiponectina; Doença Renal Crônica; Obesidade.

ABSTRACT

Aim: To evaluate the metabolic actions of adiponectin in the pathophysiology of chronic kidney disease (CKD) in obese patients. **Methodology:** This consists of an integrative review, where the search key was formulated as: "*Adiponectin*" AND "*Renal Insufficiency, Chronic*" AND "*Obesity*", which was applied to the *PubMed* and *MedLine* databases, resulting in 52 articles in the initial search. Inclusion and exclusion criteria were then applied, resulting in a total of 6 articles that comprised the final sample of this study. **Results and Discussion:** Adiponectin has anti-inflammatory, antioxidant, and cardiovascular protective functions, among others. Obese individuals have reduced plasma levels of adiponectin, which is associated with a higher risk of chronic kidney disease (CKD). However, recent studies have highlighted that patients with more advanced stages of CKD (whether on hemodialysis or not) have shown higher levels of adiponectin, particularly some isoforms. These elevated levels of adiponectin are also linked to a greater risk of cardiovascular death in CKD patients. Nevertheless, studies continue to show that lower levels of adiponectin are more harmful. Thus, there is even discussion of adiponectin resistance in more severe CKD, leading to elevated levels of this hormone. **Final Considerations:** Adiponectin is involved in maintaining the glomerular barrier, and its decrease is one of the factors leading to the development of chronic kidney disease (CKD) in obese patients. However, further studies are needed to better understand the mechanisms of the protein's action in CKD.

Keywords: Adiponectin; Chronic Kidney Disease; Obesity.

1. INTRODUÇÃO

A adiponectina é uma proteína (adipocina) composta por 224 aminoácidos e secretada principalmente por adipócitos, mas também pela medula óssea, osteoblastos, tecido fetal, cardiomiócitos e células epiteliais das glândulas salivares. Há três isoformas com funções biológicas variadas: trímero ou “low molecular weight” (LMW), hexâmero ou “moderate molecular weight” (MMW) e 12–18-mero ou “high molecular weight” (HMW). Outra forma ativa e circulante é a adiponectin globular gerada pela completa clivagem proteolítica da adiponectina, além da adiponectina com seu peptídeo completo, sem quebra. A adiponectina MMW se encontra mais envolvida nos processos de sensibilidade à insulina, por meio da inibição de citocinas inflamatórias, e também na redução do desenvolvimento do processo de aterosclerose, pois promove a diminuição da formação de células espumosas, por prevenir o acúmulo das gotículas de colesterol, através da inibição da expressão e da ação do receptor tipo *scavenger* dos macrófagos (MSR) classe A. Além disso, a adiponectina promove a inibição da migração de células endoteliais mediada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF); e também ocasiona uma diminuição da expressão das moléculas de adesão de células vasculares tipo 1 (VCAM-1) e do fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Parida *et al.*, 2019; Liu *et al.*, 2022).

A adiponectina funciona através dos receptores T-caderina, AdipoR1 e AdipoR2, estes acoplados à proteína G, apresentando sete domínios transmembrana, e são estrutural e funcionalmente distintos dos receptores acoplados à proteína G clássicos (GPCR) que são expressos no organismo humano. O AdipoR1 é mais encontrado nos músculos esqueléticos, com maior afinidade pela adiponectina globular, por isso esta adiponectina tem maior ação nas fibras musculares; e o AdipoR2 é mais encontrado no fígado e com maior afinidade pela adiponectina MMW. Enquanto que o receptor T-caderina apresenta afinidade maior pela isoforma HMW, o que causa maiores quantidades desta adiponectina no coração, músculo esquelético e células endoteliais, o que é bastante relevante, pois estudos têm mostrado a ação direta da HMW na redução da resposta inflamatória exacerbada provocada pelos fenômenos de glicotoxicidade e lipotoxicidade, característicos na obesidade e distúrbios metabólicos associados. Contudo, estudos têm iniciado a mostrar que a adiponectina HMW também pode ter ações pró-inflamatórias, em quadros de inflamação crônica (Pandey *et al.*, 2019; Parida; Siddharth; Sharma, 2019; Jing *et al.*, 2020).

A obesidade é uma doença, incluída na Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) pelo código E66.0, caracterizada pelo aumento da massa corpórea do indivíduo, em que o índice que quantifica essa massa corpórea,

IMC, é maior ou igual a 30 Kg/m². Obesidade traz riscos de doenças cardíacas e renais e apresenta como causas diversos fatores, como por exemplo, hábitos alimentares, sedentarismo, fatores genéticos, endócrinos, iatrogênicos e psicológicos. O acúmulo de gordura nos pacientes obesos induz um microambiente hipóxico que inibe a transcrição da adiponectina via fator induzido por hipóxia tipo 1-alfa (HIF1 α). A inflamação crônica induzida pela obesidade leva à superexpressão de TNF- α , das interleucinas 6 e 18 (IL-6 e IL-18), e de outras citocinas pró-inflamatórias que inibem a adiponectina (Jiang *et al.*, 2023; Parida; Siddharth; Sharma, 2019; Vigitel, 2023; Tutor *et al.*, 2023).

A doença renal crônica (DRC) é definida como uma anormalidade renal estabelecida há mais de 3 meses, no indivíduo, com taxa de filtração glomerular (TFG) < 60mL/min/1,73m² ou um ou mais marcadores de disfunção renal, incluindo albuminúria (Charles; Ferris, 2020). A DRC possui uma prevalência estimada de 8% a 16% na população mundial, e no Brasil tem sido mais presente entre os idosos. A obesidade está associada à progressão da DRC independente da patologia subjacente, entretanto, os mecanismos envolvidos no início e piora da DRC pela obesidade não se encontram claramente elucidados (Aguiar *et al.*, 2020; Hojs *et al.*, 2023).

Nesse sentido, o objetivo do presente estudo é analisar as ações metabólicas da adiponectina na DRC em indivíduos obesos, uma adipocina reconhecidamente como benéfica a várias funções no organismo humano, então, que poderia trazer melhores contribuições aos pacientes com DRC, mas que na obesidade, por sua vez, encontra-se reduzida.

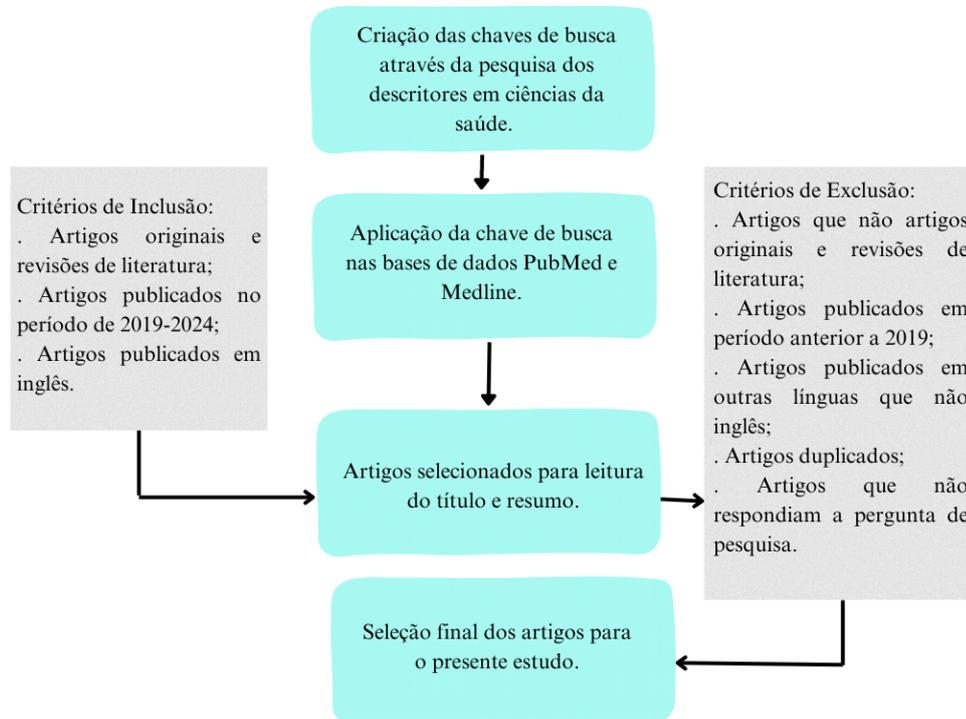
2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, realizado entre os meses de Junho e Julho de 2024, no qual foram pesquisados artigos científicos nas bases de dados *PubMed* e *MedLine*, para responder a seguinte pergunta norteadora: “Qual o impacto da adiponectina na doença renal crônica em indivíduos obesos?”. A seguinte chave de busca foi montada e aplicada, por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (*DeCS/MeSH*), escritos em inglês, unidos pelo operador booleano “AND”: *Adiponectin AND “Renal Insufficiency, Chronic” AND Obesity*. Após isso, procedeu-se para a seleção final dos artigos, com adoção de critérios de inclusão, aplicados às fontes encontradas, para a seleção da amostra final deste estudo.

Os critérios de inclusão foram: trabalhos originais e revisões de literatura com acesso gratuito e livre no período de 2019-2024, e na língua inglesa. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos com acesso restrito (pagos); artigos escritos em idiomas diferentes do inglês;

artigos duplicados; artigos publicados em anos anteriores a 2019; e aqueles que não respondiam à pergunta norteadora (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma de metodologia.



Fonte: Autores (2024).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa inicial gerou um total de 52 artigos científicos (17 oriundos da base de dados PubMed e 35, da Medline). Após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, 14 artigos foram selecionados para a leitura aprofundada, e destes, 8 artigos científicos não respondiam à questão norteadora. Deste modo, um total de 6 artigos científicos foi encontrado e selecionado para a composição da amostra final da presente revisão de literatura (Quadro 1).

Quadro 1: Artigos incluídos na presente revisão de literatura sobre obesidade, adiponectina e doença renal crônica.

Base	Título	Autor	Periódico (ano, v., ed., n., pág)	Considerações/Temática
PubMed	Adiposity, Physical Function, and Their Associations With Insulin Resistance,	Navaneethan, S. D. <i>et al.</i>	American Journal Kidney Disease (2021, v. 77, ed. 1, p. 44-55)	Examinar as associações do tecido adiposo visceral, tecido adiposo subcutâneo, gordura intra hepática e função física com inflamação, resistência à insulina e níveis de

	Inflammation, and Adipokines in CKD			adipocinas em pacientes com DRC.
PubMed	Effects of diet and exercise on adipocytokine levels in patients with moderate to severe chronic kidney disease	Aydemir, N. <i>et al.</i>	Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease (2020, v. 30, ed. 8, p. 1375-1381)	Analisar a eficácia da implementação de restrição calórica e exercícios físicos na melhora do perfil de adipocinas em pacientes com DRC em estágio moderado e grave
MedLine	Lack of adiponectin in mice accelerates high-fat diet-induced progression of chronic kidney disease	Pereira, B. M. V. <i>et al.</i>	Life Sciences (2020, v. 257)	Avaliar hipótese que a ausência de adiponectinas leva ao aumento da lipotoxicidade renal e piora da função renal.
PubMed	Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases	Choi H. M.; Doss H. M.; Kim K. S.	International journal of molecular sciences (2020, v. 21, n. 4, p. 1219)	Resumir os papéis de atuação da adiponectina nos distúrbios metabólicos e doenças autoimunes
PubMed	Adiponectin in chronic kidney disease	Przybycinski J, <i>et al.</i>	International journal of molecular sciences (2020, v. 21, n. 24, p. 9375)	Avaliar as atuações da adiponectina na doença renal crônica
PubMed	Dual inhibition of cannabinoid CB1 receptor and inducible NOS attenuates obesity-induced chronic kidney disease	Udi S. <i>et al.</i>	British journal of pharmacology (2020, v. 177, n. 1, p. 110-127)	Avaliar a relevância terapêutica do bloqueio dos receptores CB1 e iNOS na melhora da DRC induzida pela obesidade.

Fonte: Autores (2024).

Conforme relatado por Przybczinski *et al.* (2020), os três receptores para a adiponectina, nos rins, encontram-se presentes, principalmente, nos podócitos, nas células mesangiais, no epitélio da cápsula de Bowman, nas células endoteliais e também nas células tubulares proximais. Esses autores verificaram que, ao se ligar aos receptores, a adiponectina desencadeia os seguintes efeitos na fisiologia renal: diminuição da permeabilidade dos podócitos à albumina, redução da concentração das espécies reativas de oxigênio (EROs) e diminuição da inflamação nas células epiteliais renais tubulares proximais e nos glomérulos.

Przybczinski *et al.* (2020) também reportaram que indivíduos obesos apresentam menores níveis de adiponectina, evidenciando a correlação negativa entre gordura visceral e

produção de adiponectina. Também despertaram a atenção para o fato de menores concentrações de adiponectina estarem presentes em condições existentes na DRC, como ativação do sistema nervoso simpático e estresse oxidativo. Contudo, Przybcinski *et al.* (2020) trouxeram também que pacientes no último estágio da DRC, em diálise peritoneal ou em hemodiálise, em vez de terem níveis diminuídos desse hormônio, podem apresentar níveis cerca de 3 vezes maiores do que os encontrados na população em geral, pois esses métodos dialíticos não depuram significativamente a adiponectina do organismo e o tecido adiposo consegue elevar a produção, talvez por um mecanismo compensatório em resposta ao quadro inflamatório e de radicais livres. Esses autores também relataram o aumento da expressão de AdipoR1 nas fibras musculares esqueléticas de pacientes urêmicos, mas estudos também apontam para uma menor expressão de AdipoR1 em monócitos de pacientes em hemodiálise, sendo assim esses dados parcialmente conflitantes.

Já Pereira *et al.* (2020) realizaram experimento com modelos animais em dieta hiperlipídica e destacaram que os animais expostos a essa dieta apresentaram redução dos níveis de adiponectina associada ao aumento da albuminúria. Além disso, a falta de adiponectina resultou em hipertrofia renal, diminuição dos níveis da enzima Carnitina Palmitoil Transferase 1a, (*Cpt1a*), que atua na catalisação da transferência de grupos acil de ácidos graxos para carnitina, e da expressão de nefrina (sem perda de podócito) e aumento dos níveis de miR-130b renal, microRNA expresso nos rins, que está relacionado com desenvolvimento de DRC, desta forma, exacerbando o dano renal.

Conforme reportado por Choi, Doss e Kim (2020), a mortalidade associada à DRC está ligada a níveis reduzidos de adiponectina, principalmente a adiponectina de cadeia completa e a fração HMW, com aumento dos valores de proteína C reativa (PCR), IL-6 e TNF- α . Esse estudo também reporta que, por sua vez, altos níveis de adiponectina estão associados com a diminuição da mortalidade por DRC, devido a elevadas expressões de “microRNA 711” (mir-711), que ocasionam a repressão de um fator nuclear de transcrição da cadeia leve κ de linfócitos B (NF-kB), através da via do receptor tipo Toll 4 (TLR-4), desencadeando um efeito anti-inflamatório com redução dos danos renais e complicações sistêmicas nos indivíduos com doença renal, desde que NF-kB controla vários genes envolvidos com a resposta inflamatória.

Navaneethan *et al.* (2021) apontaram que os níveis mais baixos de adiponectina influenciam negativamente na fisiologia muscular de pacientes com DRC e obesidade sarcopênica. Udi *et al.* (2020) verificaram que, em indivíduos com obesidade, ocorre uma alteração nas vias do sistema endocanabinoide no receptor CB1, nos túbulos contorcidos proximais renais, cuja ativação na obesidade acarreta em inflamação renal, fibrose e lesão do

parênquima, além de, por outros mecanismos que envolvem a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), um aumento na geração de radicais livres, promovendo estresse oxidativo.

Aydemir *et al.* (2020) observaram que os níveis variados da adiponectina na DRC podem ser confundidos pela eliminação de adiponectina pelos rins ou pelo aumento de sua concentração em uma resposta adaptativa para a proteção renal, não ficando clara a real relação entre os níveis de adiponectina e DRC. Przybycinski *et al.* (2020) também mostraram uma elevação significativa nos níveis de adiponectina na nefropatia diabética, especialmente naqueles indivíduos em estágio avançado de nefropatia e com albuminúria estágio 3. Przybycinski *et al.* (2020) ainda trazem à identificação a isoforma prevalente nesta elevação, que é a HMW, evidenciando uma correlação inversa entre esta adiponectina e TFG. Ou seja, quanto menor a TFG e assim pior o estágio da DRC, maior a quantidade de HMW. Isto levou estes autores a fortalecerem a hipótese de que quanto maiores os níveis de adiponectina, maior o risco para a gravidade da nefropatia diabética.

Por fim, esses autores também despertaram a atenção para a associação conflitante entre adiponectina e mortalidade por DRC. Aumento de 3% a 6% do risco de morte foi encontrado quando os níveis de adiponectina eram mais elevados. Todavia, é colocado em pauta que pacientes com DRC em estágios mais graves apresentam geralmente menores valores de IMC, ou seja, não são obesos, e que talvez por isso não tenham níveis diminuídos de adiponectina, e sim, elevados. Estudos apontaram que para cada aumento de 10 µg/mL de adiponectina, há um aumento de 25% no risco de morte. Mas outros reforçam a presença de níveis menores de adiponectina em pacientes com DRC e com doenças cardiovasculares pré-existentes, além de que mostram que em pacientes em hemodiálise, em estágio terminal de DRC, há uma relação inversa entre adiponectina e eventos cardiovasculares e morte por esses eventos. Deste modo, é mesmo um universo ainda a ser explorado, esta relação entre adiponectina e DRC. Inclusive, um quadro de resistência tecidual à adiponectina tem sido também apontado em indivíduos urêmicos, o que justificaria o aumento dos níveis deste hormônio, mas sem a efetividade de sua ação protetora, como ocorre com a hiperinsulinemia da resistência à insulina e à hiperleptinemia.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adiponectina possui múltiplos locais de atuação, principalmente estruturas renais, como o epitélio da cápsula de Bowman e células tubulares proximais, ocasionando redução do estresse oxidativo tecidual e processos anti-inflamatórios. Quando em níveis baixos,

comumente associados a indivíduos obesos com dieta hiperlipídica, a adiponectina causa um aumento dos índices de mortalidade por DRC e doenças cardiovasculares, com a exacerbação da resposta inflamatória. Todavia, diversos estudos também trazem à luz a associação conflituosa entre adiponectina (em termos quantitativos e também qualitativos) com DRC, já que muitos dos estudos, nos últimos anos, têm demonstrado uma relação inversa entre adiponectina e piora do prognóstico nos estágios finais da DRC, em hemodiálise ou não. Diante disso, mais estudos são necessários sobre a atuação da adiponectina em pacientes obesos com doenças renais.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, L. K.; PRADO, R. R.; GAZZINELLI, A.; MALTA, D. C.. Fatores associados à doença renal crônica: inquérito epidemiológico da Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200044, 2020.

AYDEMIR, N.; PIKE, M. M.; ALSOUQI, A.; HEADLEY, S. A. E.; TUTTLE, K.; EVANS, E. E.; MILCH, C. M.; MOODY, K. A.; GERMAIN, M.; LIPWORTH, L.; HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A.; ROBINSON-COHEN, C.. Effects of diet and exercise on adipocytokine levels in patients with moderate to severe chronic kidney disease. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 8, p. 1375-1381, 2020.

CHOI, H. M.; DOSS, H. M.; KIM, K. S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 4, p. 1219, 2020.

CHARLES, C.; FERRIS, A. H. Chronic kidney disease. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 47, n. 4, p. 585-595, 2020.

COIMBRA, S.; REIS, F.; NUNES, S.; VIANA, S.; VALENTE, M. J.; ROCHA, S.; CATARINO, C.; ROCHA-PEREIRA, P.; BRONZE-DA-ROCHA, E.; SAMEIRO-FARIA, M.; OLIVEIRA, J. G.; MADUREIRA, J.; FERNANDES, J. C.; MIRANDA, V.; BELO, L.; SANTOS-SILVA, A.. The Protective Role of Adiponectin for Lipoproteins in End-Stage Renal Disease Patients: Relationship with Diabetes and Body Mass Index. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2019, n. 1, p. 3021785, 2019.

HOJS, R.; EKART, R.; BEVC, S.; HOJS, N. Chronic kidney disease and obesity. **Nephron**, v. 147, n. 11, p. 660-664, 2023.

JING, H.; TANG, S.; LIN, S.; LIAO, M.; CHEN, H.; FAN, Y.; ZHOU, J.. Adiponectin in renal fibrosis. **Ageing (Albany NY)**, v. 12, n. 5, p. 4660, 2020.

JIANG, Z.; WANG, Y.; ZHAO, X.; CUI, H.; HAN, M.; REN, X.; GANG, X.; WANG, G. . Obesity and chronic kidney disease. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 324, n. 1, p. E24-E41, 2023.

LIU, L.; SHI, Z.; JI, X.; ZHANG, W.; LUAN, J.; ZAHR, T.; QIANG, L.I. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 79, n. 5, p. 272, 2022.

NAVANEETHAN, S. D.; KIRWAN, J. P.; REMER, E. M.; SCHNEIDER, E.; ADDEMAN,

B.; ARRIGAIN, S.; HORWITZ, E.; FINK, J. C.; LASH, J. P.; MCKENZIE, C. A.; RAHMAN, M.; RAO, P. S.; SCHOLD, J. D.; SHAFI, T.; TALIERCIO, J. J.; TOWNSEND, R. R.; FELDMAN, H. I. Adiposity, physical function, and their associations with insulin resistance, inflammation, and adipokines in CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 77, n. 1, p. 44-55, 2021.

PARIDA, S.; SIDDHARTH, S.; SHARMA, D.. Adiponectin, obesity, and cancer: clash of the bigwigs in health and disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 10, p. 2519, 2019.

PANDLEY, G.K.; Vadivel, S.; RAGHAVAN, S.; MOHAN, V.; Balasubramanyam, M.; GOKULAKRISHNAN, K. High molecular weight adiponectin reduces glucolipotoxicity-induced inflammation and improves lipid metabolism and insulin sensitivity via APPL1-AMPK-GLUT4 regulation in 3T3-L1 adipocytes. **Atherosclerosis**, v. 288, p. 67-75, 2019.

PEREIRA, B. M. V.; THIEME, K.; ARAÚJO, L.; RODRIGUES, A. C. Lack of adiponectin in mice accelerates high-fat diet-induced progression of chronic kidney disease. **Life Sciences**, v. 257, p. 118061, 2020.

PRZYBYCIŃSKI, J.; DJIEDJIEJKO, V.; PUCHALOWICS, K.; DOMAŃSKI, L.; PAWLIK, A. Adiponectin in chronic kidney disease. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 24, p. 9375, 2020.

TUTOR, A. W.; LAVIE, C. J.; KACHUR, S.; MILANI, R. V.; VENTURA, H. O. Updates on obesity and the obesity paradox in cardiovascular diseases. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 78, p. 2-10, 2023.

UDI, S.; HINDEN, L.; AHMAD, M.; DRORI, A.; IYER, M. R.; CINAR, R.; HERMAN-ELDESTEIN, M.; TAM, J. Dual inhibition of cannabinoid CB1 receptor and inducible NOS attenuates obesity-induced chronic kidney disease. **British journal of pharmacology**, v. 177, n. 1, p. 110-127, 2020.