

# PAPEL DO TECIDO ADIPOSITO NA INFLAMAÇÃO E METABOLISMO DO DOENTE OBESO

Moura V<sup>1</sup>, Monteiro R<sup>1</sup>

## Resumo

*A obesidade foi considerada pela Organização Mundial de Saúde como a epidemia do século XXI. É uma doença que resulta da acumulação excessiva de gordura e aumenta o risco cardiovascular, o risco de diabetes tipo 2 e de desenvolvimento de alguns tipos de cancro, entre outros problemas de saúde. Urge, portanto, tomar medidas para a sua prevenção e tratamento.*

*O tecido adiposo tem um papel preponderante na instalação do estado inflamatório de baixa intensidade que caracteriza a obesidade. Por outro lado, o reconhecimento da contribuição da inflamação para a desregulação metabólica associada à obesidade tem provocado uma alteração nos paradigmas estabelecidos para o tratamento destas doenças.*

*Neste sentido, é importante conhecer a fisiologia e o metabolismo dos adipócitos, unidades funcionais do tecido adiposo, bem como as principais alterações que neles ocorrem durante a obesidade, como forma de tentar encontrar estratégias terapêuticas mais eficazes contra esta patologia e as complicações que lhe estão associadas.*

*Palavras-chave:*

*Inflamação; Obesidade; Tecido adiposo.*

## Abstract

*Obesity is considered by the World Health Organization as the epidemic of the XXI century. It is a disease that results from excessive accumulation of fat, and increases the risk of developing cardiovascular diseases, type 2 diabetes and some types of cancers, among other health problems. Therefore, measures for the prevention and treatment of obesity are urgently needed.*

*Adipose tissue plays a key role in the low grade inflammatory state that characterizes obesity. On the other hand, the recognition of the contribution of inflammation to metabolic dysregulation associated with obesity has caused a change in the paradigms that had been established for the treatment of these diseases.*

*Thus, it is important to understand the physiology and metabolism of adipocytes, functional units of adipose tissue, as well as the major changes they are subjected to during obesity, as a way of finding more effective therapeutic strategies, both against obesity and associated health problems.*

*Keywords:*

*Adipose tissue; Inflammation; Obesity.*

## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que pelo menos 1 em cada 10 adultos no mundo são obesos e que em alguns países ocidentais uma percentagem muito maior da população (25% ou mais) seja afectada<sup>1</sup>. A obesidade constitui uma preocupação séria, dado que aumenta o risco cardiovascular, de diabetes tipo 2 e de desenvolvimento de alguns tipos de cancro, entre outros problemas de saúde. Segundo a OMS, a obesidade pode ser definida como acumulação excessiva, ou anormal, de gordura que pode prejudicar a saúde<sup>2</sup>. De forma a desenvolver intervenções eficazes, nomeadamente políticas de saúde e opções de tratamento, é necessário compreender a interacção entre factores genéticos e ambientais que favorecem o ganho de peso e de que forma o peso excessivo perturba o metabolismo.

Contudo, compreender as causas da obesidade e respectivos distúrbios metabólicos é um enorme desafio, em parte porque muitos sistemas do organismo são afectados. Separar as causas e os efeitos é difícil,

<sup>I</sup> Aluna do Mestrado em Nutrição Clínica da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto; Enfermeira de nível 1.

<sup>II</sup> Serviço de Bioquímica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

mnc08006@fcna.up.pt

porque distúrbios num determinado órgão ou tecido podem comprometer a função de vários outros. Assim, têm emergido, actualmente, novas perspectivas na temática da obesidade. Entre estas, está a noção de que a disfunção metabólica associada à obesidade surge da exposição das células do tecido adiposo ao excesso de nutrientes<sup>1</sup>. Uma possível extensão da presente opinião é que, embora as consequências celulares do excesso de nutrientes sejam semelhantes em diversos tipos de células, a natureza diversa das respostas celulares subjacentes pode ser obscurecida pela complexidade dos acontecimentos que iniciarem. Identificar com sucesso as respostas celulares que causam doença requer uma abordagem ampla e integrada, que pode vir a traduzir-se em estratégias terapêuticas mais eficazes contra a obesidade<sup>1</sup>.

Neste sentido, importa perceber a fisiologia e o metabolismo dos adipócitos, as unidades funcionais do tecido adiposo, pois encerram em si muitas das respostas a nível da regulação metabólica e inflamatória do organismo, numa situação de obesidade.

## **FISIOLOGIA/METABOLISMO DO ADIPÓCITO**

Num indivíduo normal, o tecido adiposo representa cerca de 20% (8-18% nos homens e 14-28% nas mulheres) do peso corporal, sendo assim um dos maiores órgãos do corpo humano. É constituído por adipócitos (50%), tecido nervoso, fibras de colagénio, nódulos linfáticos, leucócitos, macrófagos, células do mesênquima, fibroblastos e pré-adipócitos (células precursoras dos adipócitos)<sup>3</sup>.

Anatomicamente, o tecido adiposo está distribuído principalmente entre os compartimentos subcutâneo e visceral. A nível visceral, os depósitos localizam-se a nível torácico (mediastínico) e abdominal (omental, mesentérico, perirrenal, retroperitoneal, parametrial, periovárico e epididimal). Alguns adipócitos encontram-se na pele, timo, nódulos linfáticos, medula óssea, glândulas parótida e paratiróide, pâncreas, entre outros tecidos<sup>3</sup>.

Podemos distinguir dois tipos de tecido adiposo, o branco e o castanho, constituídos por adipócitos brancos e castanhos, respectivamente. A sua distribuição corporal é determinada geneticamente e dependente de factores como a idade, sexo, temperatura ambiente e estado nutricional. O tecido adiposo castanho tem um papel muito relacionado com funções de termorregulação, uma vez que tem a capacidade de dissipar as reservas energéticas sob a forma de calor, sendo mais abundante nos recém-nascidos. Embora se pensasse que ao longo dos anos fosse desaparecendo progressivamente, acabando por ficar disperso no tecido adiposo branco, e tornando-se um órgão vestigial<sup>3</sup>, foi recentemente descrito que pode existir no adulto, principalmente na região cervical e intra-escapular. A sua funcionalidade e activação pelo frio foram igualmente demonstradas<sup>4,5</sup>.

No desenrolar deste trabalho, salvo indicação em contrário, sempre que houver referência a tecido adiposo, será ao tecido a adiposo branco que se faz alusão.

Além dos importantes papéis que desempenha ao nível da protecção mecânica dos órgãos que envolve e contribuição para a manutenção da temperatura corporal ao nível subcutâneo, dado que serve de isolador térmico, o tecido adiposo foi tradicionalmente definido como principal local de armazenamento de importantes reservas energéticas<sup>3,6</sup>.

Actualmente sabe-se que, para além desta importante função, os adipócitos produzem péptidos, hormonas e citocinas com capacidade de modular o estado inflamatório, denominadas adipocinas, com efeitos endócrinos, autócrinos ou parácrinos, que controlam funções tão diversas como o metabolismo lipídico e glicídico, coagulação sanguínea, pressão sanguínea e de modulação hormonal. Neste sentido, o tecido adiposo passou a ser considerado um verdadeiro órgão endócrino<sup>7</sup>.

O armazenamento de energia no tecido adiposo é feito sob a forma de triacilgliceróis (TAGs) em gotículas intracelulares lipídicas, ou adipossomas. Esta energia advém sobretudo dos TAGs ingeridos e é armazenada nos períodos pós-prandiais. Posteriormente, esta reserva energética é utilizada pelo organismo em situações de restrição calórica, exercício físico e entre as refeições, de forma a suprir as necessidades energéticas de outros órgãos<sup>7</sup>.

A mobilização de TAGs é feita a partir da lipólise (hidrólise de TAGs intracelulares), que resulta na libertação de glicerol e ácidos gordos. O glicerol é utilizado a nível da gliconeogénese, para sintetizar novas moléculas de glicose. Os ácidos gordos entram em circulação sob a forma de ácidos gordos não esterificados (NEFAs), transportados pela albumina, que serão posteriormente utilizados pelos músculos (oxidação), fígado (oxidação completa em CO<sub>2</sub>, incompleta originando corpos cetónicos, síntese de TAGs, secreção e armazenamento de lipoproteínas de muito baixa densidade, VLDL) e tecido adiposo (re-esterificação de ácidos gordos), por exemplo<sup>7</sup>.

Em condições normais o adipócito tem a capacidade de integrar um número significativo de sinais hormonais e nervosos, de forma a manter um balanço adequado entre a síntese (lipogénese) e o catabolismo (lipólise) de TAGs, respondendo às necessidades fisiológicas. Através da capacidade de armazenamento de TAGs, que envolve uma actividade lipogénica/lipolítica equilibrada, o adipócito consegue limitar um aumento plasmático anormal de NEFAs<sup>8</sup>.

A forma como os lípidos são retirados do plasma, pelo tecido adiposo, e como os ácidos gordos são libertados aquando da lipólise, assume um importante papel na regulação diária dos lípidos plasmáticos, uma vez que se ocorrerem alterações do metabolismo do tecido adiposo, os níveis plasmáticos de lípidos, bem como os riscos de doença cardiovascular e diabetes aumentam<sup>7,8</sup>. Os NEFAs são considerados factores importantes na iniciação da insulino-resistência e síndrome metabólica e encontram-se em níveis elevados no plasma de indivíduos obesos<sup>8</sup>.

Importa perceber quais os factores que interferem com os adipócitos e que predispõem ao aparecimento de distúrbios metabólicos, bem como a contribuição dos produtos segregados por estas células no aparecimento de doenças relacionadas com a obesidade.

### **FACTORES QUE REGULAM O METABOLISMO DOS ADIPÓCITOS (AFERENTES)**

A estimulação nervosa dos adipócitos é feita por inervação simpática e parassimpática, através do neuropeptídeo Y, noradrenalina e adrenalina, como mediadores específicos, que aumentam a lipólise (inervação simpática) e a sensibilidade à insulina (inervação parassimpática) dos adipócitos<sup>8,9</sup>.

A activação dos **receptores adrenérgicos  $\beta 1$  e  $\beta 2$** , nos adipócitos, iniciam a activação da cascata lipolítica, estimulando a produção de AMP cíclico (AMPC), que por sua vez activa a cínase A de proteínas (PKA), cuja participação na lipólise ocorre pelo favorecimento da fosforilação da perilipina e da lipase sensível a hormonas (HSL). Contudo, os adipócitos apresentam também receptores adrenérgicos  $\alpha 2$ , cuja estimulação inibe a produção de AMPC e, por consequência, a lipólise<sup>8,9</sup>. Seja qual for o mecanismo de controlo da expressão dos receptores adrenérgicos, no tecido adiposo, o balanço entre os dois tipos de receptores ( $\alpha$  e  $\beta$ ) regulará a excessiva libertação de NEFAs de alguns depósitos de gordura e será importante para a regulação da capacidade de armazenamento de TAGs e hipertrofia dos adipócitos<sup>8,9</sup>.

No tecido adiposo subcutâneo abdominal/femoral verifica-se uma menor sensibilidade às catecolaminas que induzem a lipólise, dado que há uma elevada expressão de receptores  $\alpha 2$ , face a uma menor expressão de receptores  $\beta 1-2$ . Tudo leva a concluir que esta seja uma resposta fisiológica adaptativa, evidente sobretudo nas mulheres. Quando esta resposta adaptativa falha, grandes quantidades de NEFAs são libertadas, resultando em alterações da sinalização insulínica e insulino-resistência. Em indivíduos obesos, é comum haver falhas no sistema de contenção de lípidos e sua libertação na forma de NEFAs, a partir dos adipócitos<sup>8,9</sup>.

No que diz respeito à inervação parassimpática dos adipócitos, esta acompanha-se dum aumento da sensibilidade à **insulina**, e predispõe a um aumento da lipogénese. A insulina desempenha um papel importante no controlo do desenvolvimento e função dos adipócitos. Além de regular a lipogénese, a insulina também interfere na lipólise e libertação de NEFAs. Controla a absorção de glicose e reforça a absorção de ácidos gordos pelos adipócitos, inibe a lipólise estimulada pelas catecolaminas, uma vez que activa a fosfodiesterase-3-B (PDE-3B) diminuindo o AMPC para níveis que impedem a activação da HSL. (predominantemente no tecido adiposo subcutâneo)<sup>8,9</sup>.

Em condições normais, quando ocorre sinalização da insulina nos adipócitos, aquela liga-se ao receptor na membrana, o qual fosforila o substrato (substrato do receptor da insulina, IRS) em resíduos de tirosina, sendo este o passo inicial da cascata de sinalização insulínica. Quando há acumulação de ácidos gordos ou dos seus metabolitos no interior do adipócito, ocorre activação de cínases de serina na célula (muitas das quais pertencentes a vias inflamatórias), o que impede a fosforilação do IRS em tirosina, provocando insulino-resistência<sup>8,9</sup>.

O **peptídeo natriurético auricular (ANP)** e o **peptídeo natriurético cerebral (BNP)** têm um efeito lipolítico similar ao dos agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, contudo não são influenciados pela insulina (a via lipolítica não é alterada pela activação da PDE-3B ou produção de AMPC) por terem como mediador o GMP cíclico. Nos adipócitos encontram-se níveis elevados de receptores para o BNP e o ANP (subtipos NPR-A e NPR-C). A administração intravenosa de ANP humano condiciona um aumento notável dos níveis plasmáticos de glicerol e NEFAs, sendo um activador fisiológico relevante na mobilização de gordura induzida pelo exercício<sup>8,9</sup>.

A **hormona do crescimento** (administrada por via endovenosa) aumenta significativamente os NEFAs em circulação, estimulando a lipólise, bem como a cetogênese. O aumento noturno das concentrações plasmáticas da hormona do crescimento regula a lipólise do tecido adiposo<sup>8,9</sup>.

O **cortisol** tem uma acção lipolítica menos potente do que a das catecolaminas. A mobilização lipídica induzida pelo cortisol é impedida pela secreção insulínica, que ocorre em simultâneo. Tratamentos de curto prazo com doses-padrão de análogos de hormonas corticóides (prednisolona) induzem aumento da lipólise no tecido adiposo abdominal, hiperglucagonemia e resistência à insulina<sup>8,9</sup>.

Além dos distúrbios metabólicos resultantes da libertação desregulada de NEFAs, o tecido adiposo assume um impacto substancial nas situações de insulino-resistência e disfunções cardiovasculares, dado que segrega adipocinas capazes de interferir nestes mecanismos, que passaremos a considerar.

## **FACTORES SINTETIZADOS PELOS ADIPÓCITOS (EFERENTES)**

Em condições normais, o adipócito regula uma série de sinais nervosos e hormonais, de que resulta um equilíbrio entre as vias de síntese e catabolismo de TAGs, que irão satisfazer as necessidades fisiológicas, possuindo ainda uma importante função na regulação do metabolismo glicídico e regulação da glicemia<sup>8,10</sup>. Recentemente, foram ainda identificadas algumas das actividades dos adipócitos ao nível da secreção de substâncias. Os adipócitos segregam péptidos hormonais e citocinas pró- e anti-inflamatórias, denominadas de adipocinas, com efeitos endócrinos. As adipocinas permitem ao adipócito iniciar potentes acções de *feedback*, ao nível da regulação do apetite, ingestão alimentar, utilização da glicose e dispêndio energético. Contudo, a produção destas adipocinas é afectada pela obesidade, estando implicadas, muito provavelmente, nas complicações da obesidade como a insulino-resistência, perturbação da homeostasia energética, alterações da coagulação e hipertensão arterial<sup>10</sup>.

No que diz respeito à insulino-resistência, actuam ao nível hepático, pancreático e do músculo-esquelético, bem como em processos aterogénicos. Adicionalmente, alguns dos produtos segregados pelos adipócitos têm acção parácrina e autócrina, condicionando a remodelação do tecido adiposo, adipogénese e angiogénese, não sendo por isso encontrados em quantidades elevadas na circulação sanguínea<sup>8,10</sup>. Daqui também se depreende que a sua concentração plasmática poderá não reflectir as concentrações teciduais, que serão as mais preponderantes para os efeitos locais das secreções do tecido.

Existem, adicionalmente, diferenças bioquímicas entre o tecido adiposo proveniente de diferentes localizações anatómicas. Em particular, a produção de leptina, angiotensinogénio ou interleucina-6 (IL-6) difere entre tecido adiposo subcutâneo e visceral, mas não há diferenças regionais na produção do factor de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>10</sup>. As variações regionais na produção de proteínas do tecido adiposo são de importância em alguns dos distúrbios endócrinos e metabólicos observados em diferentes formas de obesidade, nomeadamente na determinação das diferentes consequências da obesidade ginóide (periférica ou subcutânea, com acumulação de gordura subcutânea a nível glúteo-femoral), e da obesidade andróide (central ou visceral, com acumulação de gordura visceral e subcutânea, a nível abdominal e torácico, predispondo a um maior risco de complicações metabólicas e cardiovasculares, sobretudo se os depósitos de gordura visceral forem abundantes) conforme será abordado<sup>9,10</sup>.

A **leptina** funciona, entre outras acções, como um sistema de sinalização do tecido adiposo para o sistema nervoso central, actuando para regular o volume do depósito de gordura corporal, controlando a mobilização e utilização dessa mesma reserva energética. Esta hormona exerce função na homeostasia energética por estimulação do dispêndio energético e redução do apetite. Assim sendo, funciona simultaneamente como um sinal eferente e aferente de *feedback* negativo, que permite regular o tecido adiposo, reduzindo a ingestão alimentar<sup>8,11</sup>. É uma molécula pleiotrópica e o seu gene controla diversas características do fenótipo que muitas vezes não estão relacionadas, com influência em vários processos biológicos, nomeadamente na função reprodutora, pois a sua ausência provoca infertilidade, na função hematopoética, resposta imunitária, angiogénese e formação óssea. Além disso, através da estimulação da cínase de proteínas dependente do AMP (AMPK) estimula vias catabólicas, tais como a beta-oxidação, a glicólise e a biogénese mitocondrial, inibindo vias anabólicas<sup>8,11</sup>.

O tamanho dos adipócitos e respectiva localização anatómica parecem ser os grandes determinantes da expressão do ARNm da leptina. Assim, o tecido adiposo subcutâneo expressa e produz a maior quantidade de leptina, tendo por função limitar, aos adipócitos, o armazenamento de excesso de calorías, impedindo o aparecimento de esteatose crónica noutra tipo de células<sup>8,11</sup>.

Considerando-se a obesidade como uma doença inflamatória crônica de baixo grau<sup>12</sup>, tudo indica que as alterações qualitativas e quantitativas na sinalização pelo tecido adiposo não permitem a subsistência do equilíbrio energético, gerando-se um estado maladaptativo que predispõe a doenças metabólicas. Assim, apesar da importância que a leptina tem manifestado na regulação da homeostasia energética, alterações na sua sinalização poderão estar associadas com o surgimento de obesidade. Em indivíduos obesos, contrariamente ao esperado, não existe falta de leptina mas hiperleptinemia. A grande quantidade de leptina circulante em obesos sugere, deste modo, um estado de “resistência à leptina”, cuja comprovação ou esclarecimento de mecanismos permanecem ainda por fazer, dada a multiplicidade de condições que poderão estar envolvidas. Assim sendo, salienta-se a grande importância da realização de mais estudos nesta área como forma de aprofundar o conhecimento do papel da leptina como hormona anti-obesidade e, sobretudo, de forma de contornar esta desregulação<sup>8,11</sup>.

A **IL-6** apresenta concentrações plasmáticas aumentadas em indivíduos obesos e está positivamente correlacionada com níveis elevados de massa gorda e com o índice de massa corporal (IMC). Em diabéticos de tipo 2 verificam-se níveis elevados de IL-6 no plasma, os quais também se correlacionam positivamente com níveis de insulina em jejum. A secreção de IL-6 é fortemente estimulada por activação  $\beta$ -adrenérgica e ligeiramente suprimida pelos glicocorticóides. Fundamentalmente, tem acções anti-insulínicas, porque aumenta a expressão do supressor de sinalização das citocinas-3 (SOCS-3), um inibidor da sinalização da insulina, e aumenta a lipólise no tecido adiposo subcutâneo<sup>8,11</sup>.

O **TNF- $\alpha$**  é um marcador inflamatório associado à adiposidade e factores de risco cardiovascular, produzido pelos adipócitos e por macrófagos existentes no tecido adiposo<sup>8,12,13</sup>. Estimula a lipólise, após um longo período de exposição, uma vez que diminui os níveis de perilipina, e inibe o transporte da glicose estimulado pela insulina nos adipócitos ao estimular a fosforilação dos IRSs em serina<sup>8,13</sup>. Estudos sugerem que o TNF- $\alpha$  esteja correlacionado com a insulino-resistência periférica, bem como com o aparecimento de hipertriglicérolémia, nos obesos, dado que inibe a acção da lipase das lipoproteínas (LPL), comprometendo a hidrólise dos TAGs das VLDL circulantes<sup>14,15</sup>.

Ao contrário de outras adipocinas, a **adiponectina** está diminuída na obesidade e aumenta depois de redução de peso. Assim, numa grande parte de obesos e em estados de insulino-resistência, as concentrações séricas de adiponectina são reduzidas. Este factor desempenha um papel protector na aterosclerose, melhora a acção da insulina a nível hepático, diminui a gliconeogénese hepática e evita a acumulação de lípidos em tecidos que não o tecido adiposo. Ao nível do músculo esquelético, aumenta a absorção de glicose e a oxidação de ácidos gordos<sup>8,12,13</sup>.

Níveis séricos de **resistina**, um outro factor produzido pelo tecido adiposo, são mais elevados em ratos obesos e diminuem após tratamento com agonistas dos receptores activados pela proliferação de peroxissomas  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) como as tiazolidinedionas. A resistina tem um rápido efeito sobre a sensibilidade à insulina a nível hepático, mas não a nível periférico. Este efeito a nível hepático é, em parte, mediado pela activação da AMPK e diminuição da expressão de enzimas hepáticas gliconeogénicas<sup>8</sup>.

Tudo indica que o **cortisol** está envolvido no desenvolvimento de adiposidade visceral, bem como na diferenciação de pré-adipócitos. A enzima desidrogenase dos 11 $\beta$  hidroxí-esteróides (11 $\beta$ -HSD) é sintetizada no tecido adiposo e tem efeitos bidireccionais, funcionando como desidrogenase do cortisol ou redutase da cortisona. Neste sentido, a 11 $\beta$ -HSD1 predispõe para a obesidade visceral e síndrome metabólica, uma vez que estimula a reactivação local de cortisona a cortisol<sup>6,8</sup>.

Os **estrogénios** são outras hormonas que podem ser produzidas nos adipócitos através da aromatização dos androgénios circulantes pela acção da aromatase, e a sua expressão é menor no tecido adiposo visceral, em comparação com o subcutâneo, devido à sua menor expressão de aromatase. Os adipócitos são alvo dos estrogénios, que têm efeitos sobre a lipogénese (diminuindo a expressão da LPL), lipólise (aumentando a actividade da HSL e a libertação de adrenalina, embora nos adipócitos subcutâneos atenuem a lipólise) e adipogénese (aumentando a proliferação de pré-adipócitos e a expressão de factores de diferenciação)<sup>6,8</sup>.

Expostos os factores que regulam a função dos adipócitos, bem como os factores sintetizados pelos mesmos, importa compreender as diferenças entre os dois tipos de obesidade (hiperplásica e hipertrófica) e as diferenças na distribuição de gordura (visceral e subcutânea), que assumem um papel importante no desenvolvimento de alguns factores de risco para a saúde.

## OBESIDADE HIPERPLÁSICA E HIPERTRÓFICA

Quando a ingestão energética excede o gasto energético, o estado resultante da ingestão de nutrientes em excesso pode desencadear respostas em muitos tipos de células, nomeadamente, células endoteliais, hepatócitos, miócitos, adipócitos, monócitos e macrófagos, o que pode dar origem a disfunção metabólica<sup>1</sup>.

O excesso de nutrientes tem efeitos nefastos no tecido vascular. Uma das principais funções do endotélio que reveste os vasos sanguíneos é gerar e libertar monóxido de azoto (NO), um vasodilatador. Como em outros tecidos, o excesso de nutrientes rapidamente induz inflamação endotelial. Em consequência, a libertação de NO pode ser inibida. Assim, a resposta do tecido vascular oferece uma relação plausível entre o excesso de nutrientes ingeridos e a doença cardiovascular<sup>1</sup>. Por outro lado, sugere uma alteração da perfusão tecidual na obesidade, que poderá ocorrer, por exemplo no tecido adiposo.

Quanto ao tecido adiposo, em situações de desequilíbrio crónico entre as calorias consumidas e as dispendidas, ocorre um aumento do armazenamento da energia nos adipócitos, sob a forma de TAGs intracelulares. O aumento da massa gorda manifesta-se tanto pelo aumento do conteúdo intracelular de lípidos com aumento do tamanho dos adipócitos (hipertrofia), como também com o aumento do número de adipócitos (hiperplasia)<sup>14</sup>.

O processo de hipertrofia, especialmente se acompanhado de insuficiência do suprimento vascular, condiciona situações de hipóxia dos adipócitos com conseqüente produção de espécies reactivas de oxigénio. Estas moléculas são geradas pela oxidação mitocondrial de nutrientes e outros processos metabólicos no interior da célula. Caso haja produção excessiva destas moléculas, pode criar-se uma situação de stresse oxidativo, com danificação de estruturas celulares e desencadeamento duma resposta inflamatória<sup>14,15,16</sup>. A hipertrofia também prejudica o funcionamento do retículo endoplasmático (cuja função envolve o processamento de proteínas recém-sintetizadas, originando proteínas maduras), proporcionando também a produção excessiva de espécies reactivas de oxigénio e activando uma resposta celular que poderá resultar em inflamação e insulino-resistência<sup>1,17</sup>.

Numa perspectiva de homeostasia celular, esta resposta protectora de bloqueio da sinalização da insulina poderá fazer sentido na medida em que limita a captação de nutrientes e facilita a libertação dos já acumulados. No entanto, células vizinhas e tecidos distantes que se mantêm insulino-sensíveis são colocados em maior risco. Quando a resistência à insulina progride e a inflamação se agrava, pode gerar-se um ciclo vicioso com conseqüente acumulação de factores pró-inflamatórios<sup>1,14,17</sup>.

A acumulação de factores pró-inflamatórios, bem como o stresse do retículo endoplasmático, condicionam o recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo, que se encarregarão da remoção dos produtos resultantes da lise dos adipócitos, conforme se abordará adiante<sup>16,18</sup>.

Assim, o crescimento do tecido adiposo por hipertrofia dos adipócitos, evidente em doentes obesos, mas também em pacientes com diabetes de tipo 2, foi em tempos considerado uma adaptação do organismo para armazenar o excesso de energia ingerida. Contudo, actualmente reconhece-se que o seu crescimento por hiperplasia, acompanhando-se de adipogénese, contribui também para o aumento de massa gorda nos obesos<sup>12,14</sup>.

Os factores que regulam a hipertrofia e a hiperplasia dos adipócitos ainda não estão claramente esclarecidos, contudo concentrações elevadas de insulina e glicocorticóides, em circulação no organismo, parecem estimular diferenciação de pré-adipócitos. Substâncias como o *insulin-like growth factor 1* (IGF-1), libertado pelos adipócitos hipertrofos, estimulam a hiperplasia dos adipócitos de forma parácrina<sup>14</sup>.

Quer a hipertrofia, quer a hiperplasia, ocorrem em resposta aos desequilíbrios energéticos e a sua predominância pode variar com a localização anatómica do tecido adiposo (visceral ou subcutâneo), podendo associar-se aos distúrbios metabólicos mais ou menos deletérios, que a acumulação de gordura acarreta. Contudo, trabalhos mais recentes sugerem que as mudanças associadas com hipertrofia dos adipócitos parecem ser os primeiros passos em direcção à disfunção celular do adipócito<sup>12</sup>.

Em virtude das alterações inflamatórias induzidas pelo excesso de peso/obesidade e respectivas co-morbilidades associadas, é importante considerar as importantes alterações inflamatórias induzidas pela perda de peso.

Cancelo et al<sup>12</sup> demonstraram que, com a perda de peso, o tamanho dos adipócitos é reduzido, com conseqüente aumento de moléculas anti-inflamatórias, especificamente a interleucina-10 (IL-10). Assiste-se também a uma redução nas moléculas quimiotáticas para monócitos e macrófagos (*monocyte chemoattractant protein*, MCP-1), além de uma menor expressão de TNF- $\alpha$ , inversamente proporcional à actividade da LPL, com melhoria do perfil lipídico.

## A LISE DE ADIPÓCITOS DEFINE LOCALIZAÇÃO E FUNÇÃO DE MACRÓFAGOS NO TECIDO ADIPOSEO

Cinti et al<sup>18</sup> mostraram que a acumulação de macrófagos no tecido adiposo ocorre maioritariamente na proximidade de adipócitos mortos, onde as células inflamatórias sequestram gotículas lipídicas residuais. Os autores demonstraram uma clara sequência de eventos resultantes da morte dos adipócitos, que conduzem a um estado inflamatório crónico, subjacente às complicações da obesidade. No entanto, embora os autores mostrassem que existe uma importante correlação positiva desses eventos com o tamanho dos adipócitos, nenhuma explicação foi proposta para a associação entre dimensão do adipócito e a predisposição para a morte celular.

Noutro estudo, Monteiro et al<sup>19</sup> demonstraram que quanto maiores são os adipócitos, mais frágeis e susceptíveis ficam à ruptura, quando submetidos a forças físicas comuns. Estas considerações apoiam o facto de que a localização do tecido adiposo influencia marcadamente as suas consequências sobre a saúde, sendo a obesidade visceral a mais patogénica, dado que os adipócitos na cavidade abdominal estão sujeitos a variações súbitas da pressão intra-abdominal, como por exemplo durante a tosse, exercício físico, bem como patologias intra-abdominais. Além disso, a pressão intra-abdominal é mais elevada em indivíduos obesos. Assim, os adipócitos viscerais na cavidade abdominal são mais expostos a stress mecânico do que os adipócitos no tecido adiposo subcutâneo.

Em suma, o tamanho dos adipócitos parece constituir, por si só, um risco para a inflamação com uma subsequente série de eventos cardiovasculares e metabólicos deletérios. Atendendo a que a lipodistrofia é caracterizada pela perda parcial ou generalizada de tecido adiposo, com acumulação do excesso lipídico em tecido não adiposo (esteatose), hipoleptinemia, resistência à insulina, diabetes, dislipidemia, e que a quantidade de gordura que um sujeito acumula depende de múltiplos factores, estes deverão ser abordados através de uma combinação de medidas de prevenção e/ou terapêuticas<sup>8,11</sup>. Entre estas medidas, as intervenções para aumentar o número de adipócitos, relativamente ao volume de gordura acumulado, podem ajudar a reduzir o risco de doenças associadas à obesidade<sup>19</sup>.

Por fim, mas não menos importante, passaremos a considerar alguns aspectos fisiopatológicos condicionados por diferenças regionais da distribuição do tecido adiposo.

### DIFERENÇAS REGIONAIS NO TECIDO ADIPOSEO (SUBCUTÂNEO VS. VISCERAL)

A topografia anatómica da distribuição de tecido adiposo assume um papel importante no desenvolvimento de alguns factores de risco de doença<sup>9</sup>. A gordura abdominal, particularmente a visceral, está relacionada com características da síndrome metabólica, nomeadamente intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertriacilglicerolemia, bem como hipertensão arterial, alteração dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e VLDL<sup>9</sup>. Assim, a nível do tecido adiposo visceral verifica-se uma maior expressão de receptores  $\beta$ 1-2 face aos  $\alpha$ 2, o que o torna especialmente sensível à lipólise induzida pelas catecolaminas. Há também um menor efeito da sinalização insulínica com diminuição dos efeitos anti-lipolíticos, em virtude da redução do substrato dos receptores de insulina (IRS-1)<sup>18</sup>. Verifica-se uma maior expressão de  $11\beta$ -HSDH, que converte a cortisona em cortisol, o que predispõe a uma maior capacidade de resposta aos glicocorticóides e consequente acumulação de gordura<sup>9,16</sup>.

Por outro lado, o tecido adiposo subcutâneo tem um contributo fundamental para a regulação do apetite e dos depósitos de gordura, uma vez que produz grande quantidade de leptina. Ao apresentar uma maior expressão de aromatase e, consequentemente, produzir maior quantidade de estrogénios, a regulação do tecido por estas hormonas ocorre principalmente a nível subcutâneo, onde poderão facilitar a acumulação preferencial de gordura e estimular a adipogénese<sup>9</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo a OMS<sup>1,2</sup>, a prevalência da obesidade, a nível mundial, é tão elevada que foi considerada como a epidemia global do século XXI. Contudo, ao contrário de outras epidemias, a obesidade é perfeitamente tratável. Neste sentido, é necessário tomar medidas capazes de prevenir e tratar a obesidade, sob pena de mais de 50% da população mundial ser obesa em 2025.

A obesidade é uma doença crónica, com génese multifactorial, que requer esforços continuados para ser controlada, constituindo um importante factor de risco para o desenvolvimento e agravamento de outras

doenças. Acresce que os benefícios na saúde das pessoas obesas, conseguidos através da perda intencional de peso, principalmente se mantida a longo prazo, se podem manifestar na saúde em geral, na melhoria da qualidade de vida, na redução da mortalidade e na melhoria das doenças crónicas associadas, com destaque para a diabetes tipo 2, para as doenças cardiovasculares e para o cancro<sup>8,12,20,21</sup>.

Apesar das noções clássicas de que o tratamento da obesidade deve passar pela redução dos depósitos de gordura, assiste-se actualmente a uma discussão científica muito bem fundamentada, propondo a alteração deste paradigma. Será da incapacidade de acomodar o excesso de energia ingerida que se geram as complicações associadas à obesidade e não da sua acumulação no tecido adiposo<sup>8</sup>. É então sugerido que a diferenciação de novos adipócitos para acomodar esse excesso, especialmente no tecido adiposo subcutâneo, para evitar a hipertrofia e a disfunção dos adipócitos existentes, possa ajudar a impedir o desenvolvimento de complicações da obesidade<sup>20,21</sup>.

O tecido adiposo assume-se como um órgão importante a vários níveis, nomeadamente no que diz respeito à regulação inflamatória do organismo<sup>3</sup>. Neste sentido, a obesidade, sobretudo visceral, é considerada uma doença inflamatória crónica de baixo grau, o que poderá constituir a base das alterações orgânicas que condicionam a sua associação a co-morbilidades específicas<sup>12</sup>. Por outro lado, a adiponectina, adipocina com propriedades anti-inflamatórias, poderá constituir um adjuvante da saúde em situações de adequado desenvolvimento e função do tecido adiposo.

## REFERÊNCIAS

1. Wisse B. An Integrative View of Obesity. *Science*. 2005; 318:928-9.
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
3. Cinti S. The Adipose Organ. *Nutrition and Health: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. 1999; 3-19.
4. Virtanen K, Lidell M. Functional Brown Adipose Tissue in Healthy Adults. *N Engl J Med*. 2009; 360:1518-25.
5. Cypess A, Lehman S. Identification and Importance of Brown Adipose Tissue in Adult Humans. *N Engl J Med*. 2009; 360:1509-17.
6. Sethi JK, Vidal-Puig AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*. 2007; 48:1253-62.
7. Beylot M. Metabolism of White Adipose Tissue. *Nutrition and Health: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. 1999; 21-33.
8. Lafontan M. Fat cells: afferent and efferent messages define new approaches to treat obesity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005; 45:119-46.
9. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci*. 2003; 24:276-83.
10. Arner P. Regional differences in protein production by human adipose tissue. *Biochemical Society Transactions* 2001; 29:72-5.
11. Jackson M. Leptin. *Nutrition and Health: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. 1999; 35-46.
12. Canello R, Henegar C, Viguier N, Taleb S, Poitou C. Reduction of Macrophage Infiltration and Chemoattractant Gene Expression Changes in White Adipose Tissue of Morbidly Obese Subjects After Surgery-Induced Weight Loss. *Diabetes*. 2005; 54:2277-86.
13. Bahceci M, Gokalp D, Bahceci S, Tuzcu A, Atmaca S, Arkan S. The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults? *J Endocrinol Invest*. 2007; 30:210-4.
14. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem*. 2008; 54:945-55.
15. Avram M. Subcutaneous fat in normal and diseased states. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53:663-70.
16. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444:860-7.
17. Sch
18. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Falaria E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res*. 2005; 46:2347-55.
19. Monteiro R, Castro P, Conceição Calhau C, Azevedo I. Adipocyte Size and Liability to Cell Death. *Obesity Surgery*. 2006; 16:1-3.
20. Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. Adipose tissue as a therapeutic target in obesity. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56(8):404-11.
21. Laclaustra M, Corella D, Ordovas J. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2007; 17:125-139.