

## TECIDO ADIPOSEO, UMA NOVA VISÃO: AS ADIPOCINAS E SEU PAPEL ENDÓCRINO / ADIPOSE TISSUE, A NEW VISION: ADIPOCINES AND ITS ENDOCRINE PAPER

Marcelle Sousa Lacerda<sup>1</sup>, Glícia Campanharo Malheiros<sup>1\*</sup>, Annelise de Oliveira Wilken de Abreu<sup>2</sup>

1: Acadêmicas de Medicina da Faculdade de Medicina de Campos

2: Doutora em Biociência e Biotecnologia na Universidade Estadual do Norte Fluminense, Docente da Faculdade de Medicina de Campos

Faculdade de Medicina de Campos, Av. Alberto Torres, 217, Centro, Campos dos Goytacazes - RJ

\*Glícia Campanharo Malheiros: gliciamalheiros@hotmail.com

### RESUMO

O tecido adiposo é um tipo especial de tecido conjuntivo que há muito tempo se tem conhecimento de suas funções como armazenamento de gordura e amortecimento. Porém, recentemente vem se descobrindo uma nova face desse tecido, este vem se mostrando no cenário endocrinológico como um órgão multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocinas. Este conceito emergente define para o tecido adiposo importante função endócrina, mantendo intensa comunicação com os demais órgãos e sistemas orgânicos. Tendo um papel importante na fisiopatologia de diversas doenças como obesidade, diabetes resistente à insulina, inflamação, doenças cardiovasculares, aterosclerose, síndrome metabólica, entre outras. Acredita-se que com maior elucidação das funções fisiológicas das adipocinas, há possibilidade de ampliar a compreensão mecanismos associados a patologias, podendo representar avanço importante na prevenção e terapêutica das doenças.

**Palavras-chave:** “tecido adiposo”, “adipócitos”, “adipocinas”, “leptina”, “síndrome metabólica”.

### ABSTRACT

Adipose tissue is a special type of connective tissue that long ago was aware of his duties as fat storage and cushioning. But recently has been discovering a new side of this fabric, this is proving the endocrine scenario as a multifunctional organ produces and secretes numerous bioactive peptides and proteins, called adipokines. This emerging concept sets for important adipose tissue endocrine function, maintaining close communication with other organs and organ systems. Having an important role in the pathophysiology of several diseases such as obesity, insulin resistant diabetes, inflammation, cardiovascular diseases, atherosclerosis, metabolic syndrome, among others. It is believed that with greater elucidation of the physiological functions of adipokines, there is a possibility of broadening the understanding mechanisms associated with pathologies, and may represent important advance in the prevention and therapeutics of diseases.

**Keywords:** “adipose tissue”, “adipocytes”, “adipokines”, “leptin”, “metabolic syndrome”.

## INTRODUÇÃO

O tecido adiposo é um tipo especial de tecido conjuntivo que há muito tempo se tem conhecimento de suas funções, como armazenamento de gordura e amortecimento. Porém, recentemente vem se descobrindo uma nova face desse tecido, este vem se mostrando no cenário endocrinológico como um órgão multifuncional, produtor e secretor de inúmeros peptídeos e proteínas bioativas, denominadas adipocinas.<sup>1</sup>

A ideia limitada sobre o papel do tecido adiposo perdurou até a década de 90 quando então foi descoberta a leptina. Pesquisadores verificaram que camundongos *ob/ob* portadores de uma mutação disfuncional do gene da leptina eram obesos e tinha o apetite aumentado. A partir daí inaugurou-se uma nova era de estudos sobre o tecido adiposo como um órgão endócrino e desde então, muitos trabalhos vêm sendo feitos tentando interpretar a ação fisiológica dessa adipocina.<sup>2</sup>

Outras foram sendo descobertas, como a adiponectina, também envolvidas na homeostase glicêmica e alguns tipos de substâncias já conhecidas em outros sistemas começaram a ser relacionadas ao tecido adiposo, por exemplo, algumas citocinas do sistema imune como o Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa) e a Interleucina-6 (IL-6), proteínas da via alternativa de complemento como a adipsina, substâncias envolvidas na coagulação sanguínea como o Inibidor de Ativador de Plasminogênio (PAI-1), também na angiogênese como o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) e na regulação da pressão como o angiotensinogênio, entre outros.<sup>1</sup>

As adipocinas, como visto, podem influenciar uma variedade de processos fisiológicos, entre eles, o controle da ingestão alimentar, homeostase energética, sensibilidade à insulina, angiogênese, proteção vascular, regulação da pressão e coagulação sanguínea. O tecido adiposo mantém intensa comunicação com os demais órgãos e sistemas orgânicos através de ações autócrinas, parácrinas e endócrinas. Alterações na secreção dessas substâncias, consequentes de alterações na quantidade de tecido adiposo, poderiam constituir situação relacionada à gênese do processo fisiopatológico da obesidade e suas complicações.<sup>1</sup>

Até o momento sabe-se que as concentrações de várias adipocinas elevam-se na obesidade e têm sido relacionadas a várias patologias como à hipertensão arterial (angiotensinogênio), ao prejuízo da fibrinólise (PAI-1) e à resistência à insulina (TNF-alfa, IL-6 e resistina). A leptina e a adiponectina também têm efeitos sobre a sensibilidade à insulina, na obesidade pode haver resistência à leptina e os teores plasmáticos de adiponectina reduzidos levando, respectivamente, a diminuição da sensação de saciedade e da ação da insulina, podendo desenvolver diabetes mellitus tipo 2. Essas duas adipocinas, em especial, ainda exercem efeitos orgânicos adicionais distintos como a participação da leptina no controle da ingestão alimentar e a ação da adiponectina como potente anti-aterogênica.<sup>1</sup>

O trabalho em questão teve como objetivo avaliar a nova visão do tecido adiposo como órgão endócrino e verificar as descobertas feitas nesse âmbito nas últimas décadas, além de descrever as ações endócrinas das diversas adipocinas descritas até o momento.

Muitas lacunas ainda existem sobre o tema estudado, acredita-se que com maior elucidação das funções fisiológicas das adipocinas há possibilidade de ampliar a compreensão dos mecanismos das várias patologias associadas à obesidade, podendo futuramente representar avanço importante na prevenção e terapêutica das doenças.

## MÉTODOS

O método utilizado para o presente estudo foi uma revisão bibliográfica. Sendo que, o material foi obtido através de pesquisas realizadas na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde. Foram obtidos artigos originais científicos na LILAC, SciELO, Scopus e PubMed. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “adipose tissue”, “adipocytes”, “adipokines”, “leptin”, “metabolic syndrome”. O limite temporal foi 2010 e o idioma escolhido foi o inglês.

## REVISÃO ACADÊMICA

Desde a descoberta da leptina em 1994 até hoje, várias adipocinas foram sendo descobertas e estudadas. Estas desempenham funções autócrinas, parácrinas ou endócrinas, interferindo no metabolismo de lipídios e de glicose e se sua produção estiver desregulada podem gerar diversas complicações patológicas.<sup>1</sup>

Nessa revisão, faremos um breve relato das adipocinas que mais têm sido estudadas, com especial ênfase para a leptina, adiponectina, resistina, Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF-alfa), Interleucina-6 (IL-6), Inibidor de Ativador de Plasminogênio (PAI), angiotensinogênio e omentina.<sup>1</sup>

### Leptina

Descoberta em 1994, a leptina foi a primeira adipocina a ser identificada. Produto do gene *ob*, é um hormônio peptídico produzido e secretado predominantemente pelo tecido adiposo, mas se expressa também em baixos níveis pelo epitélio gástrico, músculo, placenta e Sistema Nervoso Central (SNC). Sua produção é menor em tecido adiposo visceral do que no subcutâneo em humanos, pelo fato dos adipócitos subcutâneos serem maiores do que os do omento, especialmente no sexo feminino.<sup>3</sup>

A descoberta da leptina se deu no contexto das investigações feitas com modelos experimentais de obesidade. Foram utilizados camundongos pertencentes às cepas *ob/ob* e *db/db* que são três vezes mais pesados do que as cepas selvagens. No estudo ficou claro que a cepa *ob/ob* era incapaz de produzir um fator circulante presente no tecido adiposo da cepa *db/db*. O achado mais interessante destes estudos foi a constatação de que a cepa

ob/ob perdia peso quando em contato com o sangue da cepa db/db, demonstrando que seu cérebro respondia a esse fator. Passaram-se duas décadas até que descobriram que devido à mutação disfuncional do gene *ob* ou também conhecido como gene da leptina, os camundongos ob/ob eram obesos e tinham um apetite voraz.<sup>2</sup>

Atualmente, sabe-se que a leptina ocupa papel central na homeostase energética, bem como nas funções metabólica, reprodutiva, neuroendócrina e imunológica. No hipotálamo atua inibindo a produção de peptídeos orexígenos (aumentam a ingestão alimentar), como o neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína agouti-relacionada (AgRP), bem como estimulando peptídeos anorexígenos (reduzem a ingestão alimentar) da via pró-opiomelanocortina (POMC) e os transcritos relacionados à anfetamina e à cocaína (CART), resultando em modulação do apetite e saciedade.<sup>4</sup>

Além disso, a leptina afeta outros mecanismos neuroendócrinos como a atividade hipotálamo-pituitária, tal como no desencadeamento da puberdade em meninos. No metabolismo lipídico a leptina ativa a enzima adenilciclase, aumentando a oxidação lipídica no músculo esquelético além de diminuir a síntese hepática de triglicerídeos. Exerce também ação sensibilizadora da insulina, mediada pelo aumento da oxidação de ácidos graxos livres e redução dos estoques de triglicerídeos no músculo esquelético, assim como regula a sua secreção através da atuação nos receptores nas células beta pancreáticas. Foram demonstradas também em casos de hiperleptinemia propriedades proliferativas e aterogênicas dessa adipocina, associando-se ao aumento do risco cardiovascular.<sup>5</sup>

Pacientes obesos apresentam um perfil de resistência central à ação da leptina. A obesidade está relacionada com um aumento dos níveis séricos de leptina, numa relação direta com o Índice de Massa Corporal (IMC) e a adiposidade corporal. Indivíduos com mutações no gene *ob*, consequentemente incapazes de produzir leptina, apresentam quadros de obesidade mórbida, sugerindo que esta adipocina é fundamental na regulação do balanço energético corporal. O jejum prolongado induz a leptinemia em desproporção com as variações da massa de tecido adiposo.<sup>4</sup>

Verificou-se que a ocorrência de mutações nos receptores de leptina imprime, tanto em roedores como em humanos, resistência aos efeitos do controle da ingestão de alimentos atribuídos a essa adipocina. Estudos acerca da obesidade humana sugerem que a resistência poderia resultar ainda de um defeito no transporte da leptina ao SNC ou também um defeito pós-receptor, levando a uma falha na ativação dos mediadores neuroendócrinos reguladores do peso corporal. A base molecular da resistência à leptina, exceto mutações no receptor, permanece indeterminada.<sup>2</sup>

O balanço energético constitui o maior alvo dessa adipocina, porém, várias outras ações fisiológicas vêm sendo atribuídas à leptina, entre elas, envolvimento na função

reprodutora, hematopoiese, angiogênese, resposta imune e formação óssea. No sistema imune, a leptina aumenta a produção de citocinas, adesão e fagocitose em macrófagos, além de estimular a proliferação das células T, levando ao aumento da competência imunológica. Quanto à regulação hormonal, a insulina e os glicocorticoides têm efeito estimulador nas concentrações circulantes de leptina, bem como os estrogênios e TNF-alfa. Por outro lado, as catecolaminas e androgênios reduzem os níveis de leptina.<sup>1</sup>

### Adiponectina

Em 1995 mais uma proteína expressa predominantemente pelo tecido adiposo e que demonstra importantes efeitos sobre o metabolismo foi identificada e denominada adiponectina. É uma adipocina de estrutura proteica cuja transcrição é regulada principalmente pelo PPAR-gama (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma*). Atua através de três receptores transmembrana, AdipoR1, AdipoR2 e T-cadherin, sendo que os dois primeiros predominam no tecido muscular esquelético e hepático, respectivamente. Ela apresenta maior expressão em tecido adiposo visceral e seus níveis circulantes correspondem a cerca de 0,01% dos níveis séricos de proteínas plasmáticas.<sup>6</sup>

Ao contrário da maioria das proteínas secretada pelos adipócitos, sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta e sua concentração no soro encontra-se reduzida em indivíduos e roedores obesos ou resistentes à insulina. Sendo sugerido, indivíduos com concentrações circulantes elevadas de adiponectina estão menos sujeitos ao desenvolvimento de diabetes mellitus tipo II, quando comparados àqueles com concentrações reduzidas. Em um estudo feito com adipócitos de rato *in vitro* a redução de 60% na expressão de adiponectina resultou em significativo aumento da resistência insulínica.<sup>2</sup>

Outros efeitos relatados são os antiaterogênicos, capacidade de inibir a adesão de monócitos ao endotélio vascular, a transformação de macrófagos em macrófagos espumosos (*“foam cells”*) e a expressão de moléculas de adesão, suprimindo, inclusive, a expressão de TNF-alfa induzida por essas moléculas de adesão. Dessa forma, a concentração plasmática reduzida de adiponectina também se associa significativamente com risco de doenças cardiovasculares em humanos. Nesse sentido, a adiponectina circulante parece proteger o endotélio vascular contra a maioria dos processos envolvidos na etiopatogenia da aterosclerose.<sup>6</sup>

Em indivíduos que apresentaram uma redução nos teores circulantes dessa adipocina, foram observadas várias disfunções metabólicas associadas. Grande parte dos indivíduos manifesta diabetes, hipertensão arterial, dislipidemia e aterosclerose, sugerindo a existência de associação entre hipoadiponectinemia e o estabelecimento da síndrome metabólica.<sup>7</sup>

Manipulações nutricionais e terapêuticas que melhoram a sensibilidade à insulina, tais como restrição

energética, perda de peso e tratamento com tiazolidinedionas (TZDs), aumentam a expressão gênica de adiponectina, bem como o seu conteúdo circulante. Contrariamente, TNF-alfa e IL-6 são potentes inibidores da expressão e secreção de adiponectina.<sup>6</sup>

### Resistina

Descrita em 2001, quando se demonstrou uma relação entre resistina e resistência à insulina induzida pela obesidade, por isso esse nome da adipocina. Genericamente denominadas de *Resistin-Like Molecules* (RELM), pertencente a uma família de proteínas ricas em cisteína, encontradas em regiões de inflamação. É expressa especificamente no tecido adiposo branco.<sup>8</sup>

A sua secreção é aparentemente estimulada pela insulina e também por processos inflamatórios, glicocorticoides e lipopolissacarídeos (LPS).<sup>8</sup> Seus mecanismos de ação ainda não são totalmente elucidados, embora se saiba que ela atue no coração, no fígado e nos tecidos muscular e adiposo.<sup>5</sup>

Sabe-se que sua secreção está fortemente relacionada à resistência à insulina, verificando-se aumento nas concentrações de resistina em animais obesos e diabéticos. Há ainda evidências de que a obesidade induzida por dietas hiperlipídicas, bem como mutações do gene da leptina estão associadas com elevadas concentrações circulantes de resistina.<sup>9</sup>

Existem estudos envolvendo a administração de resistina recombinante em ratos. Isso promoveu resistência à insulina sistêmica e diminuiu o transporte de glicose estimulado pela insulina, enquanto a administração do anticorpo anti-resistina produziu efeito contrário. Adicionalmente, anticorpos anti-resistina diminuem a glicemia e melhoram a sensibilidade à insulina em ratos obesos. Estudos em humanos ainda são muito controversos.<sup>9</sup>

Mais evidente do que sua atuação no perfil metabólico é o seu papel nos processos inflamatórios. A resistina tem a sua expressão estimulada por citocinas pró-inflamatórias como o TNF-alfa e a IL-6, e é capaz de induzir a expressão dessas citocinas no tecido adiposo e nas células mononucleares do sangue periférico. Assim, especula-se que essa adipocina possa representar o elo entre inflamação e sinalização metabólica.<sup>5</sup>

### Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa)

Há mais de 20 anos se sabe que o tecido adiposo expressa o TNF-alfa. Todas as células desse tecido são capazes de produzir citocinas, porém os adipócitos são os principais secretoras e expressam ambos os receptores que medeiam a transdução de sinal desencadeada por essa citocina, o TNFR I e II. Os genes que codificam esta citocina são expressos diferentemente no tecido adiposo subcutâneo e visceral.<sup>10</sup>

O TNF-alfa é uma citocina multifuncional, implicada em inflamação, apoptose, citotoxicidade, produção de outras

citocinas como IL-1 e IL-6, e indução de resistência à insulina. Com relação aos adipócitos, age diretamente em processos dependentes de insulina, incluindo a homeostase do metabolismo de carboidratos e de lipídeos, inibindo a lipogênese e estimulando a lipólise, tendo papel como importante regulador no acúmulo de gordura no tecido adiposo.<sup>10</sup>

As primeiras informações acerca das ações biológicas associadas ao TNF-alfa definiam um envolvimento na resistência à insulina, perda de peso corporal e anorexia. O aumento da lipólise decorreria do estímulo proporcionado pelo TNF-alfa na expressão da enzima lipase hormônio sensível (LHS), levando à diminuição da atividade da lipase lipoproteica (LPL). Entretanto, investigações mais recentes têm revelado vínculo molecular mais estreito entre o TNF-alfa e a obesidade, verificando-se que a expressão de TNF-alfa está aumentada na obesidade e diminui com a perda de peso corporal, melhorando a sensibilidade à insulina.<sup>10</sup>

A produção de TNF-alfa por células imunes pode ser estimulada também por níveis aumentados de leptina. Essa citocina aparece em níveis elevados em modelos animais de obesidade comparados aos controles magros, sendo um importante intermediário entre inflamação e obesidade. Ele reduz a sensibilidade à insulina, contribuindo para a resistência ao hormônio.<sup>10</sup>

Roedores tratados com dieta hiperlipídica apresentaram aumento significativo da expressão de TNF-alfa e alteração da via de sinalização insulínica *in vivo*, demonstrando que os níveis de TNF-alfa no organismo apresentam correlação positiva com o IMC além de contribuir para a resistência à insulina. Existe correlação inversa entre TNF-alfa e metabolismo glicêmico em humanos obesos.<sup>11</sup>

O TNF-alfa também apresenta importante papel na formação do ateroma. Camundongos deficientes em TNF-alfa mostraram redução na formação da lesão aterosclerótica com redução na expressão de moléculas de adesão e expressão de receptores para quimiocinas. A literatura aponta que a presença desta citocina favorece a migração de monócitos e sua maturação, levando ao processo inflamatório na parede endotelial e formação da placa de aterosclerose.<sup>11</sup>

Há ainda indícios de que o aumento da expressão gênica de TNF-alfa no tecido adiposo bem como a sua elevada concentração plasmática poderiam induzir à obesidade, em parte, por alterar a liberação na circulação de outras adipocinas, como o inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e a adiponectina. Ratificam essa hipótese resultados de experimentos envolvendo ratos tratados com TZDs. Foi verificada diminuição da expressão gênica de TNF-alfa no tecido adiposo bem como sensibilidade inalterada à insulina neste tecido. Além disso, ocorreu aumento da expressão de PAI-1 e diminuição da adiponectina no tecido adiposo branco.<sup>12</sup>

Em um determinado estudo verificou uma correlação positiva entre os níveis de RNAm do TNF-alfa no tecido subcutâneo e insulinemia em mulheres, e pacientes obesos

com resistência à insulina. Corroborando novamente a associação do TNF-alfa à resistência a insulina na obesidade.<sup>11</sup>

Os mecanismos da resistência à insulina induzida por TNF-alfa incluem a aceleração da lipólise elevando ácidos graxos livres na circulação, a diminuição da síntese de GLUT-4 e da expressão do receptor de insulina e do IRS-1.<sup>10</sup>

### Interleucina 6 (IL-6)

A IL-6 é um exemplo de outra adipocina que possui efeito pró-inflamatório e ação no metabolismo de carboidratos e lipídeos. O tecido adiposo humano produz quantidades elevadas dessa adipocina, a secreção pode representar cerca de 10% a 30% dos teores circulantes, que também podem ser produzida por outros diferentes tipos de células como os monócitos e macrófagos, fibroblastos e células endoteliais.<sup>13</sup>

O tecido adiposo visceral produz e secreta três vezes mais IL-6 do que o subcutâneo. O conteúdo plasmático dessa adipocina apresenta-se positivamente correlacionado ao aumento da massa corporal e, inversamente, à sensibilidade à insulina. O TNF-alfa, glicocorticoides e catecolaminas representam alguns importantes moduladores da expressão de IL-6 pelo tecido adiposo.<sup>13</sup>

A infusão de IL-6 em doses próximas a fisiológica em humanos saudáveis promove a lipólise, independente da modulação de catecolaminas, glucagon e insulina. Esse efeito se dá a partir da inibição da lipoproteína lipase (LPL) e do aumento na liberação de ácidos graxos livres e glicerol, indicando a IL-6 como fator importante no metabolismo lipídico.<sup>14</sup>

A IL-6, além de ser um regulador autócrino e parácrino da função do adipócito, tem efeitos em outros tecidos, como estimulando a síntese de proteínas da fase aguda e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, sendo importante no metabolismo acelerado do cortisol, uma característica da obesidade visceral.<sup>15</sup>

Além disso, sua expressão aumentada parece estar relacionada à supressão de leptina e estimulação da produção de Proteína C Reativa (PCR), bem como na redução da expressão de IRS-1 (*Insulin Receptor Substrate 1*) e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático. Há indícios de que a IL-6 exerça ação direta sobre a sensibilidade à insulina, alterando a sinalização insulínica em hepatócitos, mediante a inibição do receptor de insulina dependente de autofosforilação, promovendo, desse modo, resistência à ação do hormônio no tecido. A IL-6 é capaz de induzir a produção de PCR pelos hepatócitos, ativar células do sistema imune e apresenta grande correlação com complicações cardiovasculares.<sup>14</sup>

O impacto metabólico produzido pelo aumento da expressão de IL-6 nos depósitos corporais de gordura pode ser de crucial importância na patogenia da obesidade. O conteúdo plasmático aumentado de IL-6 poderia estimular a síntese hepática de triglicerídeos, contribuindo para a hipertrigliceridemia associada à obesidade visceral.<sup>15</sup>

Indivíduos apresentando doença cardiovascular mostraram teores circulantes elevados de IL-6. Foi sugerido que a IL-6 poderia constituir fator de interligação entre a aterosclerose e o processo inflamatório, dada a demonstração de associação negativa entre IL-6 e HDL-c e a forte associação positiva entre essa citocina e mediadores inflamatórios tais como, o TNF-alfa e as moléculas de adesão ICAM-1 e selectina.<sup>14</sup>

O conjunto desses achados sugere que a IL-6 pode agir de formas distintas, dependendo da sua concentração orgânica, tanto nos tecidos periféricos quanto no sistema nervoso central, influenciando o peso corporal, a homeostase energética e a sensibilidade insulínica.<sup>14</sup>

### Angiotensinogênio

O angiotensinogênio, sintetizado primariamente no fígado, é também secretado em abundância pelo tecido adiposo, uma importante fonte extra-hepática, contribuindo, possivelmente, para a elevação dos teores circulantes em indivíduos obesos. Sendo a produção dessa adipocina similar na massa visceral e subcutânea.<sup>16</sup>

A expressão de angiotensinogênio pelo tecido adiposo é regulada por fatores nutricionais. Nesse sentido, durante o jejum, verifica-se diminuição da expressão dessa adipocina, enquanto que após a ingestão de alimento, observa-se a sua elevação.<sup>16</sup>

O angiotensinogênio é clivado pela renina à angiotensina I e esta é convertida em angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina (ECA), ambas as enzimas também expressas no tecido adiposo. A angiotensina II produzida localmente no tecido adiposo estimula a produção de prostaciclina pelos adipócitos que pode induzir a diferenciação dos pré-adipócitos a adipócitos. Além do efeito no desenvolvimento do tecido adiposo, o aumento da secreção do angiotensinogênio, via angiotensina II, poderia induzir um aumento da pressão arterial observado com frequência na obesidade.<sup>16</sup>

A hipertensão arterial é um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Experimentos envolvendo ratos geneticamente manipulados têm buscado esclarecer a importância fisiopatológica da produção de angiotensinogênio pelo tecido adiposo. Por exemplo, a introdução do gene que expressa essa adipocina, especificamente no tecido adiposo branco, resulta em concentração plasmática aumentada de angiotensinogênio, hipertensão e aumento da massa adiposa. Ratos deficientes em angiotensinogênio manifestam hipotensão aliada à diminuição da massa adiposa.<sup>17</sup>

Ademais, a angiotensina II possui forte papel aterogênico, pois estimula diretamente a produção de molécula de adesão-1 e fator estimulador de colônia de macrófagos na parede endotelial, aumenta o metabolismo de óxido nítrico em radicais livres, a atividade plaquetária e a expressão do PAI-1 ou inibidor-1 do ativador do plasminogênio.<sup>17</sup>

### Inibidor do ativador de plasminogênio (PAI)

O PAI-1 é uma proteína anti-fibrinolítica produzida, sobretudo pelo fígado, mas também pelo tecido adiposo, que é sua principal fonte na obesidade. Atribui-se ao PAI-1 o papel de principal inibidor fisiológico da fibrinólise, na medida em que apresenta a capacidade de bloquear o precursor da plasmina, cuja ação no processo de rompimento das redes de fibrina evita a formação do trombo. O PAI-1 promove a formação de trombos e ruptura de placas aterogênicas instáveis, pois é capaz de alterar o balanço entre fibrinólise e fibrinogênese, contribuindo para a remodelação da arquitetura vascular e processo aterosclerótico.<sup>18</sup>

Como citado, na obesidade o tecido adiposo branco constitui a principal fonte geradora de PAI-1, principalmente a gordura visceral. Pré adipócitos, mais numerosos no tecido adiposo visceral do que no subcutâneo, contribuem mais para a produção de PAI-1 em humanos. Há evidências de que a insulina e o fator de crescimento transformador-beta induzem a síntese de PAI-1 no tecido adiposo. Evidências adicionais apontam efeito estimulador também do TNF-alfa e a IL-1, o que possivelmente contribui para o aumento das concentrações de PAI-1 verificado nos indivíduos obesos e resistentes à insulina.<sup>18</sup>

Estudos têm encontrado intensa correlação entre elevados níveis de PAI-1, em obesos, com outras condições relacionadas à síndrome metabólica como hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia de jejum e altas concentrações de LDL-colesterol, além de potencializar o poder de hipercoagulação. Há também referências acerca da relação entre o aparecimento de eventos tromboembólicos e concentrações aumentadas de PAI-1. A deterioração do sistema de fibrinólise faz parte das complicações cardiovasculares da obesidade.<sup>18</sup>

Além de participar no processo de regulação da fibrinólise, o PAI-1 também tem sido reconhecido capaz de influenciar a migração celular e a angiogênese. Há descrição de que, no tecido adiposo branco, o PAI-1 poderia prejudicar a migração de pré adipócitos, afetando o crescimento desse tecido.<sup>18</sup>

Em um estudo feito com ratos que haviam passado por uma manipulação genética gerando um aumento da expressão gênica de PAI-1 pelos adipócitos e também submetidos à dieta hiperlipídica, atenuaram a hipertrofia do tecido adiposo. Em conclusão, apesar de a maior expressão de PAI-1 promover efeito desfavorável na fibrinólise, o aumento dessa adipocina mostra-se capaz de proteger o organismo contra o crescimento excessivo do tecido adiposo, pelo menos quando associado a dieta hiperenergética.<sup>19</sup>

### Omentina

A omentina, também denominada intelectina-1, é uma adipocina identificada em 2003 a partir de um cDNA de tecido adiposo visceral omental. É sintetizada preferencialmente nas células do estroma vascular do tecido adiposo visceral,

podendo ainda ser detectada no intestino pulmão, coração e rins.<sup>5,20</sup>

Os níveis circulantes de omentina encontram-se reduzidos nos pacientes obesos ou com distúrbios metabólicos associados à obesidade, como a resistência insulínica e o diabetes mellitus tipo 2. Essa adipocina associa-se negativamente ao IMC, circunferência abdominal, leptina, e positivamente com a adiponectina e com o HDL.<sup>5,20</sup>

Especula-se que a omentina esteja envolvida na modulação do metabolismo energético e na distribuição de gordura em humanos, além de exercer ação anti-inflamatória e antiaterosclerótica. E foi verificado que administração de omentina recombinante aumenta a captação de glicose estimulada pela insulina e a fosforilação da Akt em adipócitos humanos, melhorando a sensibilidade insulínica.<sup>5</sup>

A omentina parece ter um efeito vasodilatador, aumentando a produção de óxido nítrico derivado do endotélio, apresentando relação negativa com a pressão arterial e com marcadores inflamatórios como a IL-6 e a PCR. Estes dados sugerem que a omentina possa representar um biomarcador não apenas para doenças metabólicas, mas também para doenças cardiovasculares.<sup>5</sup>

No quadro 1 é apresentado o resumo das principais adipocinas apresentadas e seus efeitos no organismo.<sup>21</sup>

Citocina	Papel Fisiológico
Adiponectina	Sensibilização insulínica e propriedades anti-aterogênicas
Angiotensinogênio	Precursor da angiotensina II, regulador da pressão arterial e influencia na adiposidade
IL-6	Mediador do processo inflamatório e metabolismo lipídico
Leptina	Sinalização cerebral do estoque de gordura corporal, sensibilização insulínica, regulação do apetite e gasto energético
Omentina	Modulação do metabolismo energético, distribuição de gordura, ação anti-inflamatória e antiaterosclerótica
PAI-1	Potente inibidor do sistema de fibrinólise
Resistina	Desenvolvimento da resistência insulínica

Quadro 1: Adipocinas e o papel fisiológico. Fonte: Adaptada de ESTEVES, 2013.

## CONCLUSÃO

A presente revisão buscou contribuir para o conhecimento de características relacionadas ao tecido adiposo e seu papel endócrino no organismo. O tecido adiposo é hoje considerado um órgão multifuncional que secreta diversas substâncias, as adipocinas. Essa nova visão apareceu depois da descoberta da leptina na década de 90 e a partir daí muitos estudos foram feitos para hoje sabermos que existem diversas adipocinas que influenciam em uma grande variedade de processos fisiológicos e outras mais estão sendo descobertas e estudadas.

Compreender o papel funcional do tecido adiposo significa entender sua habilidade de “conversar” com os demais tecidos. Muito precisa ser estudado quanto ao papel do tecido adiposo e a ação das adipocinas sobre os diversos sistemas corporais. 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 patologias.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015; 21(1): 57–74.
- 2 - Liaw JJT, Peplow PV. Effects of Electroacupuncture on Pro-/Antiinflammatory Adipokines in Serum and Adipose Tissue in Lean and Diet-induced Obese Rats. *J Acupunct Meridian Stud*. 2016; 9(2):65-72.
- 3 - Cao HM, Ye XP, Ma JH, Jiang H, Li SH, Li RY, et al. Mimosin, a Hormone Abundantly Expressed in Adipose Tissue, Reduced Food Intake Independently of Leptin Signaling. *EBioMedicine*. 2015; 1718–24.
- 4 - Belza A, Ritz C, Sørensen MQ, Holst JJ, Rehfeld JF, Astrup A. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *Am J Clin Nutr*. 2013; 97:980–9.
- 5 - Matos AFG, Cruz IC, Costa R, Silva WS. Adipokines: an overview of its metabolic effects. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014; 13(1):54-60.
- 6 - 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; 59:692–9.
- 7 - 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.
- 8 - Porbén SS. Las adipocitoquinas en la génesis y evolución del Síndrome metabólico. *Rev Cubana Aliment Nutr*. 2010; 20(2):304-17.
- 9 - Hu Q, Tan H, Irwin DM. Evolution of the Vertebrate Resistin Gene Family. *PLOS ONE*. 2015; 1-16.
- 10 - Fjeldborg K, Pedersen SB, Møller HJ, Christiansen T, Bennetzen M, Richelsen B. Human Adipose Tissue Macrophages Are Enhanced but Changed to an Anti-Inflammatory Profile in Obesity. *Journal of Immunology Research*. 2014; 1-10.
- 11 - Aubin K, Safoine M, Proulx M, Casgrain MAA, Côté JF, Têtu FA, et al. Characterization of In Vitro Engineered Human Adipose Tissues: Relevant Adipokine Secretion and Impact of TNF- $\alpha$ . *PLOS ONE*. 2015; 1-24.
- 12 - Gazioglu SB, Akan G, Atalar F, Erten G. PAI-1 and TNF- $\alpha$  profiles of adipose tissue in obese cardiovascular disease patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(12):15919-25.
- 13 - You T, Wang X, Murphy KM, Lyles MF, Demons JL, Yang R, et al. Regional Differences in Adipose Tissue Hormone/Cytokine Production Before and After Weight Loss in Abdominally Obese Women. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(7): 1679–84.
- 14 - Wan Z, Perry CGR, Macdonald T, Chan CB, Holloway GP, Wright DC. IL-6 Is Not Necessary for the Regulation of Adipose Tissue Mitochondrial Content. *PLOS ONE*. 2012; 7:1-10.
- 15 - Sindhu S, Thomas R, Shihab P, Sriraman D, Behbehani K, Ahmad R. Obesity Is a Positive Modulator of IL-6R and IL-6 Expression in the Subcutaneous Adipose Tissue: Significance for Metabolic Inflammation. *PLOS ONE*. 2015; 1-17.
- 16 - Zhang J, Zhang Y, Deng W, Chen B. Elevated serum uric acid is associated with angiotensinogen in obese patients with untreated hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014; 16(8):569-74.
- 17 - Park S, Lu KT, Liu X, Chatterjee TK, Rudich SM, Weintraub NL, et al. Allele-Specific Expression of Angiotensinogen in Human Subcutaneous Adipose Tissue. *Hypertension*. 2013; 62(1):41–7.
- 18 - Yildiz SY, Kuru P, Oner ET, Agirbasli M. Functional Stability of Plasminogen Activator Inhibitor-1. *The Scientific World Journal*. 2014; 1-11.
- 19 - Tamura Y, Kawao N, Yano M, Okada K, Okumoto K, Chiba Y, et al. Role of Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Glucocorticoid-Induced Diabetes. *Diabetes*. 2015; 64:2194–206.
- 20 - Shibata R, Ouchi N, Takahashi R, Terakura Y, Ohashi K, Ikeda N, et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2012; 4:37.
- 21 - Esteves ANP. O tecido adiposo como órgão endócrino o papel na insulo-resistência. [Tese de Mestrado]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2013.