

# PAPEL DO TECIDO ADIPOSEO E DOS MACRÓFAGOS NO ESTADO DE INFLAMA- ÇÃO CRÓNICA ASSOCIADA À OBESIDADE

## Implicações Clínicas

### Errata/ Correction:

<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13603>

Kenata KAMALHO, Cristina GUIMARAES

### RESUMO

Nas últimas décadas, a transformação do estilo de vida, e em particular a mutação dos padrões alimentares, determinou uma pandemia sem precedentes na história da Humanidade – a obesidade. Num passado recente, as únicas funções significativas atribuídas ao tecido adiposo eram o armazenamento e a libertação de ácidos gordos. Actualmente, encontra-se bem documentado que o tecido adiposo também contribui para a produção de moléculas pró-inflamatórias (citocinas, adipocinas e factores quimiotáticos) envolvidas no estado de inflamação crónica sistémica de baixo índice observado na obesidade. Os adipócitos têm um papel activo no estabelecimento deste estado inflamatório quer pela produção de mediadores inflamatórios (adipocinas) quer pela sua interacção célula-célula com os macrófagos residentes. O tecido adiposo é igualmente pouco vascularizado e a proporção do fluxo encontra-se ainda mais diminuída em indivíduos obesos, podendo a hipoxia ser um factor crítico no aparecimento do estado inflamatório associado à obesidade. Estes dois tipos celulares interagem, não só pela potenciação da produção de citocinas e proteínas de fase aguda pelo tecido adiposo e outros tecidos, mas também pela conversão de pré-adipócitos a macrófagos. Os macrófagos, um dos componentes do sistema fagocítico mononuclear, desempenham um papel dominante no estado de inflamação crónica associada à obesidade. Estas células encontram-se proporcionalmente aumentadas em número e tamanho no tecido adiposo em função do Índice de Massa Corporal, podendo atingir cerca de 60% dos componentes deste tecido. A acumulação proporcional dos macrófagos com o aumento da quantidade e do tamanho dos adipócitos poderá conduzir ao aumento da expressão de moléculas pró-inflamatórias e contribuir, de forma significativa, para este estado inflamatório.

Quanto à reversão do estado inflamatório observado na obesidade, parece que a redução do Índice de Massa Corporal e consequente perda de tecido adiposo conduzem a uma redução da produção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e ao aumento de mediadores anti-inflamatórios, com redução concomitante do risco de patologias associadas. O objectivo deste trabalho é descrever o impacto das interacções entre o tecido adiposo e os macrófagos no estado de inflamação crónica subjacente à obesidade e a sua implicação da génese de patologias associadas, efectuando uma revisão crítica da literatura científica dos últimos cinco anos.

R.R., C.G.: Serviço e Laboratório de Imunologia. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto

© 2008 CELOM

## SUMMARY

### THE ROLE OF ADIPOSE TISSUE AND MACROPHAGES IN CHRONIC INFLAMMATION ASSOCIATED WITH OBESITY

#### Clinical Implications

In the last decades, life style modifications particularly those related to food patterns and food choices, gave risen to a worldwide pandemic disease with no precedent in Human History: obesity.

Energy storing and free fatty acids production were the only adipose tissue functions. However, it has been well established other adipose tissue functions like low grade pro-inflammatory molecules production (cytokines, adipokines and chemotatic factors) evolved in obese inflammatory condition. In this inflammatory state, adipocytes active role is inflammatory mediators (adipokines) production and cell to cell interaction with resident macrophages. Adipose tissue low vascularization is even lower in the obese; so, hypoxia can be a critical factor in inflammatory obese state manifestation. Adipose tissue cytokines production and pre-adipocyte conversion into macrophage results in adipose tissue and macrophages interactions. One of the mononuclear phagocytic system components – macrophage, has an important role in obese-related inflammatory state. These cells have been found to be increased in number and shape proportional to Body Mass Index, rising to up to 60% of total adipose tissue components. The macrophages proportional accumulation could lead to an increase in pro-inflammatory molecules expression and contribute to the inflammatory state in a significant way.

The reversion of the low grade inflammation and the reduction of risk factors in obese individuals seem to occur when a reduction in Body Mass Index is achieved and loss of adipose tissue is observed.

We performed a critical review of last five years literature in order to better describe the impact of adipose tissue and macrophages interactions in low grade chronic inflammatory condition in the obese and their role in comorbidities pathogenesis.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a transformação do estilo de vida, e em particular a mutação dos padrões alimentares, determinou uma pandemia sem precedentes na história da Humanidade – a obesidade<sup>1</sup>. A obesidade é um factor predisponente a diminuição da longevidade (em média, 13 anos) e aumento da mortalidade<sup>2</sup>. A associação com o Índice de Massa Corporal (IMC) revela que o risco de mortalidade e comorbilidade, associados a doenças como diabetes mellitus tipo II, hipertensão, neoplasias, dislipidemia, doenças cardiovasculares, aumenta proporcionalmente com o aumento desta medida *standard*<sup>3</sup>. Estas comorbilidades relacionam-se com o estado de inflamação crónica sistémica de baixo grau observada na obesidade, resultado do aumento das concentrações plasmáticas de proteínas de fase aguda e de várias citocinas<sup>4</sup>.

No Homem, a expansão do tecido adiposo observada na obesidade, resulta igualmente num aumento do número

de vasos, fibroblastos e principalmente de macrófagos (fracção estromovascular)<sup>5</sup>. O macrófago, um dos componentes do sistema fagocítico mononuclear, desempenha um papel dominante no estado de inflamação crónica associada à obesidade<sup>6</sup>.

O objectivo deste trabalho é descrever o impacto das interacções entre o tecido adiposo e os macrófagos no estado de inflamação crónica e a sua implicação clínica, efectuando uma revisão crítica da literatura científica dos últimos cinco anos.

#### Tecido Adiposo, Inflamação e Obesidade

Cerca de 99% das espécies *metazoa* baseiam-se unicamente na sua imunidade inata para se defenderem de infecções<sup>7</sup>. Nos insectos, o corpo gorduroso é o órgão responsável por essa resposta, cujos receptores (Toll-receptor) reconhecem constituintes da parede de bactérias e fungos<sup>7</sup>. Estes receptores activam a cascata de sinalização do factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) induzindo a secreção de

peptídeos antibacterianos e activando outros mecanismos de defesa<sup>7</sup>. O corpo gorduroso dos insectos controla simultaneamente as funções do fígado do animal e o armazenamento de lípidios<sup>7</sup>. No entanto, num determinado momento da história da evolução das espécies, os vertebrados quebraram esta ligação de funções. Evidências recentes mostram que, na escala evolutiva, o tecido adiposo (TA) adquiriu a capacidade de executar também alguns aspectos da imunidade inata<sup>7</sup>. Actualmente, o TA não é considerado simplesmente um reservatório de energia, mas também um órgão endócrino activo, enviando e respondendo a sinais que modulam o apetite, o consumo de energético, a sensibilidade à insulina, o sistema endócrino e reprodutivo, o metabolismo ósseo, a inflamação e a imunidade<sup>8</sup>.

O TA é composto por uma ampla variedade de células, sendo os adipócitos os mais abundantes. Os restantes tipos celulares presentes neste tecido constituem da fracção estromovascular (FEV)<sup>8</sup>. Esta fracção inclui fibroblastos, pré-adipócitos, constituintes vasculares e macrófagos<sup>7</sup>, sendo que estes últimos representam cerca de 10% do seu total<sup>8</sup>. No FEV são, ainda, produzidos factores que contribuem para a adesão celular e para a remodelação da matriz extracelular (metaloproteinases e VCAM-1) e algumas citocinas (CCL19 e IL12A)<sup>9</sup>. Os adipócitos possuem propriedades inflamatórias intrínsecas significativas, sendo igualmente sensíveis a agentes infecciosos e a sinais inflamatórios mediados por citocinas. Expressam receptores que lhes permitem detectar a presença de patogénios e de mediadores inflamatórios. De facto, os adipócitos reagem a diversos mediadores inflamatórios – IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-11, IFN- $\gamma$  e componentes da parede celular de fungos<sup>7</sup>. Aquando da estimulação desses receptores, são activados inúmeros sinais de transdução da cascata inflamatória que induzem a expressão e secreção de diversas proteínas de fase aguda e mediadores da inflamação, incluindo TNF- $\alpha$  (*Tumoral necrose factor  $\alpha$* ), PAI-1 (*Plasminogen activator inhibitor 1*), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 e IL-15, LIF (*Leukemia inhibitory factor*), hepatopoetina (factor de crescimento dos hepatócitos), SAA3 (*Serum amyloid A3*), MIF (*Macrophage inhibitory factor*), haptoglobina, factores B e C3 do complemento, prostaglandina E2, TGF- $\beta$  (*Transforming growth factor*), MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*)<sup>7</sup>, VEGF (*Vascular endothelium growth factor*)<sup>10</sup>, adipina (factor do complemento D)<sup>8</sup>, apelina e visfatina<sup>11</sup>, iNOS2 (*Induced NO synthase*)<sup>12</sup>, DIF (*monocyte-macrophage differentiation factor*)<sup>9</sup> e possíveis moduladores inflamatórios como a leptina, a adiponectina e a resistina<sup>7</sup>.

Estas proteínas (actualmente mais de 50) são geralmente denominadas adipocinas. O conjunto de adipocinas

(*adipocinoma*) e outras secreções lípidicas constitui o *secretoma* dos adipócitos<sup>10</sup>. Esta nomenclatura não é consensual, havendo autores que apenas reconhecem como adipocinas a leptina, a adiponectina e, eventualmente, a resistina, a adipina e a visfatina, por serem principalmente produzidas pelos adipócitos<sup>8</sup>. As adipocinas estão igualmente envolvidas em vários processos fisiológicos como o metabolismo lipídico, a regulação da pressão sanguínea e a angiogénese<sup>10</sup>. O aumento do TA na obesidade contribui directamente para um aumento da inflamação sistémica<sup>7</sup>. As primeiras observações deste facto datam de 1985 quando foi estabelecida uma relação entre o IMC e o número de leucócitos circulantes<sup>7</sup>.

Desde então, vários estudos têm estabelecido uma relação entre o aumento do IMC e o nível de determinadas proteínas inflamatórias<sup>7</sup>. A expressão, produção e libertação de citocinas – principalmente, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, PAI-1, haptoglobina e leptina, encontram-se aumentadas em indivíduos obesos. Algumas excepções são a adiponectina<sup>10</sup> e a IL-10<sup>13</sup> cuja produção e níveis circulantes se encontram diminuídos em indivíduos obesos. A IL-10 aumenta a sua expressão após perda de peso e inibe a formação de citocinas pró-inflamatórias – IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , por parte dos macrófagos<sup>9</sup>. Apesar de muitas destas actividades estarem restringidas a efeitos autócrinos e parácrinos, algumas citocinas segregadas por adipócitos e macrófagos residentes no TA têm uma contribuição sistémica relevante<sup>7</sup>. A inflamação sistémica observada na obesidade não se deve unicamente ao TA, mas também a outros tecidos inflamatórios importantes como o fígado, que liberta proteínas de fase aguda como a proteína C reactiva (PCR) que é segregada em resposta à libertação de IL-6 pelo TA<sup>7</sup>.

O TA é pouco vascularizado e a proporção do fluxo encontra-se ainda mais diminuída em indivíduos obesos. A hipoxia pode ser um factor crítico no aparecimento do estado inflamatório associado à obesidade uma vez que, com a expansão do TA, vários adipócitos se afastam dos vasos tornando-se hipóxicos<sup>10</sup> e podendo mesmo necrosar<sup>14</sup>. Alguns autores têm sugerido que o início da hipoxia estimula a libertação de citocinas inflamatórias, quimiocinas e factores angiogénicos (VEGF) de forma a aumentar o fluxo sanguíneo e estimular a vascularização<sup>10</sup>. O factor de transcrição HIF-1 (*Hipoxia-inducible factor-1*) desempenha um papel fundamental na transdução da resposta metabólica à hipoxia. O HIF-1 é activado nos estados de hipoxia pela estimulação da expressão da subunidade  $\alpha$ , formando um factor de transcrição activado<sup>10</sup>. A hipoxia é ainda conhecida por atrair e reter macrófagos, particularmente em tumores e no processo aterosclerótico<sup>13</sup>.

Outra molécula relacionada com a hipoxia tecidual, a hepcidina (regulador chave da homeostasia do ferro) também está aumentada em situações de inflamação. A produção de hepcidina é regulada por três mecanismos: homeostasia do ferro, hipoxia e estímulos inflamatórios. O aumento de expressão de hepcidina hepática nas doenças inflamatórias, devido ao aumento da libertação de IL-6, provoca hipoferremia, resultado da diminuição de absorção de ferro no duodeno e do aumento da sequestração de ferro pelos macrófagos. De facto, foi observada uma correlação entre os níveis de hepcidina e o IMC<sup>4</sup>, que condiciona o aumento da hipoxia e consequente diminuição da oxigenação tecidual em indivíduos obesos.

### Macrófagos, Inflamação e Obesidade

Os macrófagos podem ser activados por uma variedade de estímulos, incluindo as citocinas das células T<sub>H</sub> imunologicamente activadas, como o interferão- $\gamma$  (INF $\gamma$ ), ou por estímulos não imunológicos, como as endotoxinas, fibronectina e mediadores químicos<sup>6</sup>.

Os macrófagos activados libertam citocinas pré-definidas e biologicamente activas como o óxido nítrico (NO), TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 que aumentam a produção de proteínas de fase aguda PAI-1, PCR e haptoglobina<sup>12</sup>. A activação dos macrófagos em locais de inflamação é tipicamente transitória, dando lugar aos processos de reparação que restabelecem a função local do tecido.

Os macrófagos residentes e os adipócitos não só contribuem independentemente para o estado de inflamação local no TA, como estimulam sinergicamente a actividade inflamatória um do outro. De facto, os sinais inflamatórios libertados pelos adipócitos induzem grandes aumentos na secreção de IL-6 e TNF- $\alpha$  em macrófagos não activados *in vitro*<sup>7</sup>. Além disso, os adipócitos expressam CSF-1 (*Colony-stimulating factor-1*), criando um ambiente favorável para os monócitos no TA, que se diferenciam e sobrevivem nestas condições<sup>12</sup>. O aumento do IMC está directamente relacionado com um aumento da concentração de monócitos no sangue. Como referido anteriormente, o aumento da quantidade de TA está associado a um aumento da libertação de mediadores pró-inflamatórios (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) envolvidos no estado de inflamação crónica nos obesos. Estes mediadores estimulam a produção de PCR pelo fígado, podendo considerar-se que seja este o responsável pelo aumento de monócitos no sangue que, por sua vez, vão produzir citocinas, factores teciduais, enzimas proteolíticas e factores de crescimento. Por outro lado, o aumento de monócitos no sangue pode também ser justificado pela presença de arteriosclerose em indivíduos com IMC elevado, uma vez que o IL-6 e TNF- $\alpha$  po-

dem contribuir para arteriosclerose, directa ou indirectamente, promovendo inflamação, trombose ou fibrinólise<sup>15</sup>.

Sinais parácrinos, autócrinos e endócrinos assim como modificadores mecânicos do TA estão na origem do recrutamento de monócitos para este tecido, através de MCP-1, CSF-3 (*Colony-stimulating factor-3*) e PLAUR (*Plasminogen activator urokinase receptor*)<sup>13</sup>.

Vários estudos sugerem que a MCP-1, um importante factor quimiotático dos monócitos, seja uma adipocina cuja expressão se encontra aumentada em obesos<sup>16</sup>, estando directamente relacionada com o IMC. A produção de MCP-1 é cinco vezes maior no FEV do que nos adipócitos, sugerindo que a produção por parte dos macrófagos seja a principal responsável pela associação MCP-1/obesidade<sup>17</sup>. No entanto, o recrutamento dos monócitos para o TA não será o único responsável pelo aumento de macrófagos neste tecido. Os macrófagos partilham várias características proteicas e funcionais com células da linhagem dos adipócitos (pré-adipócitos), mais do que com os próprios adipócitos maduros. Foi observado que quando em contacto célula-célula com macrófagos, os pré-adipócitos podem adquirir função (alta capacidade fagocítica), propriedades antigénicas (expressão de F4/80, Mac-1, e CD45) e expressar proteínas apresentadoras de antígeno (CD80 e CD86) idênticas à dos macrófagos<sup>18</sup>. Assim, os macrófagos estão proporcionalmente aumentados, em número e tamanho, no TA em função do IMC<sup>12</sup>. Cancellero et al (2005) verificaram que a percentagem de macrófagos no TA em indivíduos normoponderais e obesos era de 1,4%  $\pm$  0,6% e de 22,6%  $\pm$  4,3%, respectivamente<sup>13</sup>. No entanto, na obesidade mórbida estes valores podem atingir cerca de 60%<sup>7</sup>. O infiltrado macrofágico no TA pode ser causa e consequência do estado inflamatório crónico da obesidade<sup>13</sup>.

Conclui-se assim, que o aumento do número de macrófagos no TA observado na obesidade é o resultado de uma maior infiltração de monócitos circulantes e da conversão dos pré-adipócitos residentes em macrófagos<sup>18</sup>.

Análises imuno-histoquímicas do TA subcutâneo humano mostram que o tamanho médio dos adipócitos é um forte preditor da percentagem de macrófagos neste tecido, para além do IMC. Os macrófagos no TA de um indivíduo normoponderal são uniformemente pequenos, isolados e dispersos<sup>12</sup>, rodeando a árvore endotelial e atingindo por vezes os pequenos capilares entre os adipócitos<sup>13</sup>. Em indivíduos obesos, os macrófagos formam agregados em forma de coroa e cercam por completo os adipócitos<sup>12</sup>. Observou-se que os macrófagos formam células gigantes multinucleadas similares às que estão presentes em granulomas (células de Langhans), sugerindo um fenótipo



activado<sup>8,17</sup>. Os macrófagos presentes no TA são maduros (positivamente marcados para o HAM56) e apresentam actividade fagocítica (positivamente marcados para o receptor CD68)<sup>13</sup>; exibem TGs no citoplasma, assemelhando-se a células espumosas e apresentam projecções próximas da membrana plasmática dos adipócitos, direccionadas para as regiões ricas em lipofuscina, típicas de células danificadas, sob stress e não funcionais. Isto sugere uma actividade fagocítica direccionada para os adipócitos<sup>13</sup>.

Em indivíduos obesos, os adipócitos rodeados por macrófagos apresentam ruptura da membrana plasmática, retículo endoplasmático dilatado, restos celulares no espaço extracelular e pequenas gotas lipídicas no citoplasma, sugerindo um estado de necrose. Não exibem nenhuma das características ultraestruturais da apoptose: condensação da cromatina, bolhas na membrana plasmática (zeiose) ou corpos apoptóticos<sup>14</sup>.

A relativa ausência de neutrófilos nos locais de morte dos adipócitos em humanos e ratos contraria a hipótese de morte por necrose e apoia a de morte por apoptose dos adipócitos na obesidade. Enquanto a apoptose activa macrófagos sem a participação de outras células pró-inflamatórias (ex: neutrófilos), a resposta inflamatória na necrose é tipicamente um processo no qual participam os neutrófilos<sup>14</sup>. A infiltração dos neutrófilos no TA é observada em resposta à necrose dos adipócitos em condições patológicas, assim como na necrose de adipócitos induzida em ratos, mas não na obesidade<sup>14</sup>. Assim, a morte de adipócitos na obesidade parece ocorrer via um processo alternativo, partilhando características de ambos os processos de necrose e de apoptose. Várias vias alternativas de destruição celular foram recentemente descritas (*morte celular programada semelhante à necrose, paraptose*), nas quais provavelmente participam as vias de sinalização da apoptose e as cascatas proteolíticas. No entanto, a morfologia da destruição celular é predominantemente necrótica<sup>14</sup>. Cinti et al (2005) demonstraram que cerca de 90% dos macrófagos em humanos e ratos obesos estão seletivamente localizados em volta dos adipócitos necróticos e que a frequência da morte dos adipócitos é maior em obesos (cerca de 30 vezes) e num modelo de ratos com hipertrofia dos adipócitos sem obesidade. Estes dados fundamentam a morte do adipócito como um importante modulador da resposta dos macrófagos associada à obesidade<sup>14</sup>. As células gigantes multinucleadas persistem nos locais de morte dos adipócitos para remover os lípidos que se encontram no interstício. Esta remoção lipídica aparenta ter um papel protector, pelo menos inicialmente. A persistência dos macrófagos e a formação de células gigantes multinucleadas nos locais onde existem gotas

lipídicas livres no citoplasma e adipócitos mortos sugere que estas gotas lipídicas actuem como local crónico de activação dos macrófagos no TA<sup>14</sup>.

O MIF é favorável à sobrevivência macrofágica e à sua função, suprimindo a actividade da proteína p53 que controla a proliferação celular e a apoptose. A baixa concentração de MIF observada na obesidade poderá afectar a função dos macrófagos e este poderá ser uma explicação para a maior existência de complicações pós-operatórias em indivíduos obesos mórbidos quando comparados com indivíduos normoponderais<sup>3</sup>.

Em resposta ao ambiente que os rodeia, os macrófagos apresentam estados funcionais diferentes<sup>9</sup>. Assim, os macrófagos residentes no TA de indivíduos obesos encontram-se num estado M1 que se designa pró-inflamatório. No entanto, após perda de peso e consequente diminuição da massa gorda, parece existir uma transição fenotípica dos macrófagos para um estado anti-inflamatório (M2), comprovada pelo aumento de expressão de IL-10<sup>13</sup> e IL-1RA<sup>9</sup>. Durante a perda de peso e restrição calórica ocorre activação do receptor CD1d dos macrófagos que leva a uma rápida e sustentada produção de IL-10. A adaptação é complexa e depende do aumento ou diminuição de moléculas como a IL-12, o MCP1 e marcadores de macrófagos M1<sup>9</sup>. Esta mudança fenotípica acompanha-se de alterações de número e de distribuição no TA, que parecem ser reguladas por genes do FEV que alteram a sua expressão em resposta a alterações do IMC.

### Implicações Clínicas

O estado de inflamação crónica de baixo índice observado em indivíduos obesos, e particularmente a produção de adipocinas inflamatórias, é relevante para o desenvolvimento de patologias associadas a um IMC elevado<sup>10</sup>. Por exemplo, o TNF- $\alpha$  e a resistina estão implicados na patogénese da resistência à insulina; a leptina, na hipertensão arterial e aterosclerose; o PAI-1, na trombogénese e a IL-6 contribui para o estado crónico pró-inflamatório<sup>11</sup>. Adicionalmente, esta interleucina conduz a uma hipertrigliceridemia ao estimular a lipólise e a secreção hepática de lípidos<sup>12</sup>. Além disso, a IL-6 circulante estimula o eixo hipotálamo-hipofiso-adrenérgico, cuja activação está associada a obesidade central, hipertensão e resistência à insulina<sup>7</sup>.

A acumulação do TA em localizações anatómicas diferentes relaciona-se com o desenvolvimento de comorbidades associadas à obesidade. TA acumulado de forma excessiva na metade superior do corpo (obesidade andróide ou central) constitui, geralmente, um factor de risco para diabetes mellitus tipo II, hipertensão, doenças car-

diovasculares e dislipidemia, especialmente na mulher. Intolerância à glicose e níveis de TG's são significativamente maiores nas mulheres com obesidade predominantemente central, quando comparadas com mulheres com obesidade concentrada na metade inferior do corpo (obesidade ginecóide).

A localização anatómica do TA revela diferenças funcionais, em particular para a expressão e secreção de muitas adipocinas. A leptina é segregada preferencialmente no TA subcutâneo, enquanto que a adiponectina, PAI-1, IL-8 e IL-1 são principalmente segregados pelo TA visceral. A segregação de IL-6 é da responsabilidade de ambos os depósitos adiposos<sup>19</sup>.

A obesidade contribui para o estabelecimento da doença cardiovascular através de todos os mecanismos de vasculopatia coronária: aterosclerose, hipercolesterolemia, hipercoagulabilidade, disfunção plaquetária e diabetes mellitus tipo II. Estes mecanismos encontram-se ligados por factores circulantes produzidos principalmente pelo TA, ou cuja expressão por outros tecidos é controlada directamente pelo TA<sup>7</sup>. A proteína de fase aguda SAA3, cuja segregação está a cargo do adipócito e outros tecidos, parece contribuir, igualmente, para o processo de aterogénese<sup>7</sup>. No TA, apenas os adipócitos maduros produzem a SAA3<sup>9</sup>. Os seus níveis circulantes estão elevados em obesos e diabéticos, por indução de cascatas inflamatórias e activação pela glicemia, respectivamente<sup>7</sup>. No contexto de inflamação associada à obesidade, a SAA3 parece promover a inflamação local e a acumulação inapropriada de lípidos<sup>7</sup>.

A contribuição do TNF- $\alpha$  nas vasculopatias é complexa e controversa. Em indivíduos obesos, o TNF- $\alpha$  é segregado principalmente por macrófagos residentes no TA. O TNF- $\alpha$  circulante também contribui para a indução da produção de PCR e para o estado de inflamação geral, que por sua vez tem impacto ao nível dos vasos<sup>7</sup>. Em lesões ateroscleróticas iniciais, as células espumosas macrófágicas e as células do músculo liso exprimem IL-6, sugerindo um papel desta citocina nos estádios mais precoces da aterogénese<sup>7</sup>.

Estudos de casos-controlos retrospectivos demonstraram que pacientes com os níveis mais elevados de adiponectina vêem dramaticamente reduzido o risco de sofrerem um enfarte do miocárdio, quando comparados com os controlos<sup>7</sup>. Esta relação mantém-se mesmo depois de se controlar a história familiar, IMC, consumo de álcool, história de diabetes e hipertensão, hemoglobina A1c, PCR e níveis de lipoproteínas<sup>7</sup>. Modelos animais corroboram estas observações, mostrando que a adiponectina é particularmente importante para a prevenção da progressão de

aterosclerose induzida pela dieta<sup>7</sup>. O mecanismo exacto desta actividade anti-aterosclerótica da adiponectina ainda não foi completamente elucidado<sup>7</sup>.

## CONCLUSÃO

Na obesidade, o aumento do tecido adiposo (TA) origina um estado de hipoxia. Pensa-se que o início da hipoxia estimule a libertação de citocinas inflamatórias, quimiocinas e factores angiogénicos que levam a um estado de inflamação crónica sistémica de baixo grau. Os factores angiogénicos tentam contrabalançar a hipoxia de forma a aumentar o fluxo sanguíneo e a estimular a vascularização no TA. As citocinas e as quimiocinas levam ao aumento do número de monócitos circulantes e à sua infiltração no TA, pelo aumento da expressão de moléculas de adesão no endotélio dos vasos. Neste contexto inflamatório, os macrófagos residentes no TA sofrem alterações no seu número, na sua distribuição tecidual e na sua função. Por outro lado, o estado de hipoxia leva à morte dos adipócitos por um processo que não corresponde inteiramente nem à necrose nem à apoptose. Pensa-se que a morte dos adipócitos contribua não só para o recrutamento dos monócitos para o TA, mas também para a sua alteração funcional (formação de células gigantes multinucleadas).

Os adipócitos têm um papel activo no estabelecimento deste estado inflamatório quer pela produção de mediadores inflamatórios (adipocinas), quer pela sua interacção célula-célula com os macrófagos residentes. Estes dois tipos celulares interagem, não só pela potenciação da produção de citocinas e proteínas de fase aguda pelo TA e outros tecidos, mas também pela conversão de pré-adipócitos a macrófagos.

Este estado de inflamação crónica está associado a patologias, principalmente do foro cardiovascular e metabólico. A redução do índice de massa corporal, e consequente perda de TA, leva à diminuição de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e ao aumento de mediadores anti-inflamatórios, com redução concomitante do risco de patologias associadas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores desejam agradecer a preciosa colaboração de João Cerqueira, Joana Cruz, João Português e Sofia Santareno, alunos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## BIBLIOGRAFIA

1. LEHRKE M, REILLY MP, MILLINGTON SC, IQBAL N, RADER DJ, LAZAR MA: An Inflammatory Cascade Leading to Hyperresistinemia in Humans. *PLoS Medicine* 2004;1(2):161-5
2. HENSRUD DD, KLEIN S: Extreme obesity: a new medical crisis in United States. *Mayo Clin Proc* 2006;81(10 suppl):S5-S10
3. VAN DIELEN FMH, BUURMAN WA, HADFOUNE M, NIJHUIS J, GREVE JW: Macrophage Inhibitory Factor, Plasminogen Activator Inhibitor-1, other Acute Phase Proteins, and Inflammatory Mediators Normalize as a Result of Weight Loss in Morbidly Obese Subjects Treated with Gastric Restrictive Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):4062-8
4. BEKRI S, GUAL P, ANTY R et al: Increased Adipose Tissue Expression of Hecpudin in Severe Obesity Is Independent From Diabetes and NASH. *Gastroenterol* 2006;131(3):788-796
5. FAIN JN: Release of Interleukins and Other Inflammatory Cytokines by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily due to the Nonfat Cells. *Vitam Horm.* 2006;74:443-77
6. KNIGHT SF, IMIG JD: Obesity, Insulin Resistance, and Renal Function. *Microcirculation* 2007;14:349-362
7. BERG AH, SCHERER PE: Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2005;96:939-949
8. FANTUZZI G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-9
9. CLÉMENT K, VIGUERIE N, POITOU C et al: Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects *FASEB J* 2004;18:1657-1669.
10. TRAYHURN P, WOOD I.S: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 5):1078-81
11. BELTOWSKI J: Apelin and visfatin: unique *beneficial* adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006;12(6):112-9
12. WEISBERG S, MCCANN D, DESAI, ROSENBAUM M, LEIBEL R, FERRANTE A JR: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest* 2003;112:1796-1808
13. CANCELLO R, HENEGAR C, VIGUERIE N: 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
14. CINTI S, MITCHELL G, BARBATELLI G et al: Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res* 2005;46(11):2347-55
15. KULLO IJ; HENSRUD DD, ALLISON TG: Comparison of numbers of circulating blood monocytes in men grouped by body mass index (< 25, 25 to < 30, > or = 30). *Am J Cardiol* 2002;89:1441-3
16. KANDA H, TATEYA S, TAMORI Y et al: MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J Clinl Investigation* 2006;116(6):1494-1505
17. BRUUN JM, RICHELSEN B, CHRISTIANSEN T: Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Intl J Obes* 2005;29(1):146-150
18. CHARRIERE G, COUSIN B, ARNAUD E et al: Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J. Biol Chem* 2003;278:9850-5
19. CANCELLO R, CLÉMENT K: Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG* 2006;113:1141-7

**Errata/ Correction:** <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13603>



*Hospital São João, Porto*