

TECIDO ADIPOSE E ADIPOCINAS

JOANA V. COSTA, JOÃO S. DUARTE
Serviço de Endocrinologia. Hospital Egas Moniz. Lisboa.

RESUMO

O tecido adiposo é um órgão que desempenha, entre outras, funções endócrinas. As adipocinas por ele produzidas têm acções diversas, podendo-se agrupá-las de acordo com a sua principal função em adipocinas com função imunológica, cardiovascular, metabólica e endócrina.

Dentro do primeiro grupo incluem-se a interleucina 6, o factor de necrose tumoral α e os factores do complemento B, C3 e D (adipsina). A adipsina foi uma das primeiras proteínas produzida pelos adipócitos a ser identificada. Estas moléculas têm funções bem definidas nos estádios inflamatórios.

É conhecida a forte associação entre obesidade e o risco cardiovascular e evidenciada pela melhoria dos factores de risco associada à perda ponderal. No grupo das adipocinas com função predominantemente cardiovascular, destacam-se as moléculas do eixo renina-angiotensina e o inibidor de activação do plasminogénio -PAI-1.

As moléculas com função metabólica são aquelas que desempenham ou se supõe que desempenham um papel na homeostasia energética. O tecido adiposo está sobretudo envolvido no metabolismo dos lípidos e glicídios. As adipocinas envolvidas nesses processos são os ácidos gordos livres (AGL), a adiponectina, a resistina, o AGRP (agouti related,petide) e a visfatina.

O paradigma da função endócrina do tecido adiposo é a leptina. A sua produção é quase exclusiva do tecido adiposo e desempenha um papel fundamental na regulação dos depósitos energéticos e da fertilidade. Para além da produção de leptina, o adipócito tem um papel importante no metabolismo das hormonas esteroides, predominantemente de interconversão.

Apesar do recente aumento dos conhecimentos relativos a estas moléculas, às suas funções e relação com outros sistemas, são necessários mais estudos para esclarecer mecanismos e aplicações práticas. Só dessa forma será possível encontrar formas eficazes de corrigir a disfunção metabólica associada à obesidade e reduzir a morbidade e a mortalidade associadas a esta patologia.

Palavras-chave: tecido adiposo, adipocinas, adiponectina, resistina, leptina, interleucinas

SUMMARY

ADIPOSE TISSUE AND ADIPOKINES

Adipose tissue is an organ with an endocrine function among others. Adipokines there produced have several roles and can be, according to their main function, grouped in our groups: immunologic, cardiovascular, metabolic and endocrine adipokines.

Interleukin-6, tumour necrosis factor α and complement factors B, C3 and D (adipsin) and are within the first group. Adipsin was the one of the first adipokines identified. All this molecules have well defined roles in inflammation.

It is well known the association between obesity and cardiovascular risk, which is demonstrated by the improvement of cardiovascular risk factors associated with weight loss. Among the adipokines with cardiovascular main function the renin - angiotensin axis molecules and plasminogen activator inhibitor - I will be highlighted.

Metabolic function is attributed to molecules taught to have a role in energy homeostasis. Adipose tissue is mainly involved in lipid and glucose metabolism. Free fatty acids, adiponectin, resistin, agouti related peptide and visfatin are molecules involved in those metabolic pathways.

Leptin is the paradigm of the adipose tissue endocrine function. It is almost exclusively produced by the adipocyte and it has a central role in energy storage regulation and fertility. Steroid inter-conversion also occurs in adipose tissue.

Although knowledge regarding these molecules, their function and relations with other systems has increased lately; more studies are necessary in order to clarify mechanisms and clinical applications. Only that way it will be possible to effectively correct the obesity associated metabolic dysfunction and decrease the morbidity and mortality obesity related.

Key words: Adipose tissue, adipokines, resistin, leptin, interleukins

INTRODUÇÃO

O tecido adiposo é um órgão com várias funções: isolamento térmico, barreira física ao trauma, armazenamento energético e secreção de proteínas e péptidos bioactivos com acção local e à distância¹⁻³.

A capacidade de armazenamento energético é virtualmente ilimitada. Resulta do aumento das reservas de cada adipocito (favorecimento da lipogénese relativamente à lipólise) e da replicação e diferenciação de pré-adipocitos. A ausência de limite, representa vantagem adaptativa a curto prazo, e desvantagem a longo prazo, traduzida em disfunção endócrina/metabólica^{1,4}.

Como órgão secretor, o tecido adiposo apresenta várias particularidades. Encontra-se disperso pelo organismo, em depósitos sem ligação física entre si, cuja actividade secretória é regulada por mecanismos humorais e hormonais, não totalmente esclarecidos. Nesses depósitos individuais, encontram-se vários tipos celulares (macrófagos, fibroblastos, pré-adipocitos e adipocitos) com actividade secretória variável. As adipocinas, ou produtos segregados pelo tecido adiposo, são também produzidas por outros tecidos, sendo difícil determinar a contribuição do tecido adiposo para os níveis de adipocinas circulantes. Os mecanismos moleculares de síntese e exocitose não estão ainda totalmente esclarecidos^{2,5-7}.

As adipocinas desempenham um papel importante na homeostasia energética, sensibilidade à insulina, resposta imunológica e doença vascular^{1,2,4,8}. Podem por isso ser agrupadas, para comodidade de exposição, de acordo com a principal função, em adipocinas com função imunológica, cardiovascular, metabólica e endócrina¹.

Adipocinas com Função Imunológica

A interleucina 6 (IL-6), o factor de necrose tumoral α (TNF- α) e os factores do complemento B, C3 e D (adipsina) são adipocinas com função imunológica. São produzidas pelos adipócitos em resposta a estímulos infecciosos ou inflamatórios. Embora algumas destas moléculas tenham sobretudo acção autócrina ou parácrina, algumas contribuem significativamente para a inflamação sistémica⁷.

O TNF- α é uma citoquina pró-inflamatória, produzido pelo tecido muscular, adiposo e linfóide. Diminui a resposta à insulina através da diminuição da expressão à superfície celular dos transportadores de glicose (GLUT-4), fosforilação do substrato 1 dos receptores de insulina (IRS-1) e fosforilação específica do receptor da insulina^{1,2,5}. É também proposta uma acção reguladora da massa de tecido adiposo, através da diminuição da diferenciação dos pré-adipocitos e induz a apoptose (*in vitro*) e da indução da lipólise (*in vitro* e *in vivo*). Está associado à Insulino-Resistência,

observando-se valores elevados na obesidade que diminuem com a perda de peso^{1,8}.

Pensa-se que o *TNF- α* produzido pelos adipocitos tenha uma acção autócrina ou parácrina, o que é suportado pelo facto de estratégias terapêuticas anti-*TNF- α* serem ineficazes no tratamento das alterações do metabolismo da glicose.

A produção de *TNF- α* pelos adipocitos responde pouco à estimulação imune, o que suporta a hipótese de uma função metabólica¹.

A IL-6 é uma citocina imuno-moduladora com acção pró-inflamatória e endócrina. O tecido adiposo (preferencialmente a gordura visceral) é a principal fonte de IL-6 circulante nos estados não inflamatórios^{1,2}. Também ocorre secreção de IL-6 a nível do hipotálamo onde se pensa que desempenha um papel na regulação do apetite e no gasto energético. Tal como ao *TNF- α* , é-lhe atribuído um papel no metabolismo dos lípidos e da glucose. Inibe a lipoproteína lipase, induz a lipólise e aumenta a captação de glucose. Os seus níveis estão aumentados na obesidade (tanto os séricos como os do tecido adiposo) e diminuem com a perda de peso. É também marcador de Insulino-Resistência^{1,7}.

As moléculas de complemento, foram das primeiras proteínas produzidas pelo adipocito identificadas (adipsina ou factor D). No tecido adiposo, há produção de factor B, factor C3 e factor D. A presença dos factores B e D é necessária à síntese de factor C3a, a partir de C3. O factor C3a é posteriormente clivado em ASP (*acylation stimulating protein*)^{1,8}. Esta proteína intervém na síntese e armazenamento de triglicérides (TG). A sua deficiência (em ratos) está associada à diminuição da gordura corporal e aumento da sensibilidade à insulina^{1,9}. Os níveis de adipsina encontram-se diminuídos na caquexia, jejum e lipodistrofia e aumentam com ingestão alimentar, concomitantemente com os níveis de ASP¹.

Adipocinas com Função Cardiovascular

Há uma forte associação entre obesidade e o risco cardiovascular, dependente sobretudo da gordura visceral^{1,4,7,8}. A relação causa-efeito é evidenciada pela redução do risco cardiovascular associada à perda de peso e que se traduz na clínica pela redução da Tensão Arterial, das LDL e do colesterol total.

No grupo das moléculas com função cardiovascular serão destacadas as do eixo renina-angiotensina e

o inibidor de activação do plasminogénio - PAI-1.

O PAI-1 é uma proteína anti-fibrinolítica produzida sobretudo pelo fígado, mas também pelo tecido adiposo, que é a sua principal fonte na obesidade^{1,3}. A sua produção é estimulada pela insulina e pelos corticoides e a sua expressão regulada pelos PPAR-³ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) - factores de transcrição ligando-dependentes da super-família das hormonas nucleares, que desempenham um papel na adipogénese, no metabolismo da glucose e dos lípidos. Tem sido referida a diminuição dos níveis de PAI-1 associado à utilização de tiazolidinedionas (TZD), e aumento com utilização de outros activadores destes receptores^{1,7}. Os níveis de PAI-1 correlacionam-se com a gordura visceral (obesidade central). Esta molécula está envolvida na patogénese da doença cardiovascular (DCV). É um promotor da aterogénese, através do aumento da deposição de plaquetas e fibrina na placa ateromatosa em formação⁷. O aumento dos seus níveis está associado a enfarte agudo do miocárdio e trombose venosa profunda¹.

São produzidos pelo tecido adiposo todos os componentes do eixo renina-angiotensina. Os adipocitos expressam receptores da angiotensina II (AT -II). A sua activação promove a diferenciação do pré-adipocito e induz a lipogénese, o que sugere um papel do eixo na regulação do metabolismo e do peso corporal. A produção de angiotensinogénio no tecido adiposo é regulada pelo *status* nutricional. São conhecidas as funções de regulação do tónus vascular e o equilíbrio electrolítico deste eixo^{1,4,7}. Trabalhos recentes demonstram acção directa da aldosterona na redução da termogénese, aumento da Insulino-Resistência, aumento da produção de leptina e da citocina pró-inflamatória proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1)¹⁰. Foi igualmente demonstrada a activação da proliferação endotelial pela AT-II e redução dos marcadores inflamatórios associada a estratégias terapêuticas que inibam o eixo renina-angiotensina. O aumento da secreção de AT-II que se observa na obesidade contribui para a angiogénese, hipertensão e aterogénese⁷.

Adipocinas com Função Metabólica

As moléculas com função metabólica são aquelas que desempenham ou se supõe que desempenham um

papel na homeostasia energética. O tecido adiposo está sobretudo envolvido no metabolismo dos lípidos e glícidos.

Com a ingesta verifica-se o aumento da captação dos nutrientes da circulação para os tecidos, particularmente para os tecidos insulino-sensíveis. Nos períodos de jejum o movimento das moléculas energéticas faz-se no sentido oposto¹. Na obesidade, esse fluxo energético bidireccional encontra-se alterado, devido à disfunção endócrina do tecido adiposo e à diminuição da eficácia dos mecanismos endócrinos no tecido adiposo, fígado e músculo^{1,4}.

Há evidência crescente de que há comunicação entre os tecidos insulino-sensíveis. É atribuído ao tecido adiposo um papel regulador do metabolismo energético nesses tecidos. A Insulino-Resistência no tecido adiposo, está associada à Insulino-Resistência a nível muscular. Também nas síndromes de deficiência de tecido adiposo (lipodistrofias adquiridas ou congénitas) se observa Insulino-Resistência^{1,4,8,9}. Esse papel regulador é evidenciado quando se consideram a metformina, as TZD e os corticoides, substâncias que influenciam a sensibilidade à insulina e que têm acção a nível do tecido adiposo, fígado e músculo¹.

Neste grupo incluem-se os ácidos gordos livres (AGL) a adiponectina, a resistina, o AGRP (*agouti related peptide*) e a visfatina.

Os AGL têm origem na dieta, clivagem de triglicéridos armazenados e síntese hepática. São transportadores de e fonte energética, influenciam a síntese de insulina e a sua acção^{1,11,12}. Os AGL inibem a secreção de insulina pela célula β pancreática, limitam a captação de glucose induzida pela insulina, provavelmente através da diminuição dos mecanismos de sinal e transdução. Nas situações de Insulino-Resistência há limitação da lipogénese, o que conduz ao aumento dos AGL circulantes. Por outro lado em situações de aumento dos AGL (por aumento da ingestão ou lipólise maciça associada à obesidade) ocorre Insulino-Resistência^{1,8,11,12}.

Os AGL e seus metabolitos são provavelmente ligandos dos PPAR- α e β . Os PPAR- α tem maior expressão hepática. Os seus ligandos específicos são os fibratos e os AGL e induzem a captação hepática de AGL e a sua depuração da circulação. Os PPAR- β tem maior expressão no tecido adiposo e músculo. Os seus

ligandos específicos são as TZD, derivados do ácido linoleico e prostaglandina J, que promovem a adipogénese, aumentam a sensibilidade à insulina e diminuem os AGL circulantes. Uma vez que os PPAR influenciam o metabolismo dos AGL e que os seus metabolitos são seus activadores, é evidente que a gordura alimentar influencia o metabolismo lipídico e glucídico, através dos AGL¹. A alteração da quantidade e qualidade da gordura alimentar influencia a homeostasia da glucose e lípidos^{1,9,11}.

A adiponectina é uma proteína de produção específica pelos adipocitos. A sua produção depende do estado nutricional. Os seus níveis encontram-se diminuídos na obesidade e Insulino-Resistência^{1,4,7,8,11}. Tem função anti-aterogénica e regula a homeostasia dos lípidos e da glucose. Potencia acção da insulina a nível hepático, e reduz a produção de glucose hepática. Induz a oxidação de gorduras, diminuindo os TG a nível hepático e muscular^{1,9,13}. Tem uma acção anti-inflamatória, resultante da diminuição da produção e inibição da acção do TNF- α , diminuição da produção da IL-6, com consequente indução da produção da IL-10 e antagonista da IL-1^{2,7}. Estudos com ratos revelam reversão da Insulino-Resistência com a administração de adiponectina, em situações de lipodistrofia e obesidade^{1,9,13}. Este facto pode fazer pensar num papel farmacológico da adiponectina como suplemento ou terapêutica de substituição. As TZD aumentam a adiponectina - outro mecanismo de responsável pelo aumento da sensibilidade à insulina associado à utilização destes fármacos^{1,4,10}.

A resistina foi inicialmente descoberta no lavado bronco-alveolar de ratos. O seu nome foi escolhido pelo facto de induzir nos mesmos animais Insulino-Resistência. Actualmente sabe-se que a sua expressão em adipócitos humanos é reduzida e elevada em monócitos e macrófagos^{2,13}. Níveis elevados (em modelos animais) estão associados a Insulino-Resistência e à inibição da diferenciação de pré-adipocitos, atribuindo-se-lhe assim um papel de retro-controlo negativo na formação de adipocitos⁴. No homem não se reconhece efeito directo na homeostasia da glucose no adipócito^{2,13}. É sugerido um papel na Insulino-Resistência no homem mediado pela inflamação¹³. A utilização de TZD diminui os seus níveis^{1,4,10}.

O AGRP é uma proteína que no homem, existe no tecido adiposo (sub-cutâneo e visceral) e em menor

quantidade nos ovários, coração, testículos, prepúcio. No rato estão bem estabelecidas funções na determinação da cor da pelagem e peso corporal. Antagoniza a acção da α -MSH (hormona estimulante dos α melanócitos), através da ligação aos receptores da melanocortina tipo 4, reguladores do apetite e do metabolismo, existentes no hipotálamo e tecido adiposo¹. A activação destes receptores no tecido adiposo poderá regular a proliferação e diferenciação de pré adipocitos.

Apesar de não demonstrada relação entre os seus níveis e o Índice Massa Corporal (IMC). Observou-se aumento da sua expressão em adipocitos de diabéticos tipo 2 e durante o tratamento com dexametasona¹⁴.

A visfatina é produzida primariamente pelo tecido adiposo visceral. É idêntica ao factor de estimulação de colónias de células pré-B, uma citoquina que se encontra aumentada no lavado bronco-alveolar de modelos animais de lesão pulmonar aguda e nos neutrófilos de doentes sépticos. A visfatina tem uma acção insulino-mimética *in vitro* e *in vivo*, através da ligação e activação do receptor da insulina².

Adipocinas com Função Endócrina

O paradigma da função endócrina do tecido adiposo é a leptina, fundamental na regulação dos depósitos energéticos e fertilidade^{1,3,9,15}. Para além da produção de leptina, o adipocito tem um papel importante no metabolismo das hormonas esteroides, predominantemente de interconversão^{1,16}.

A leptina é um péptido de produção quase exclusiva pelo tecido adiposo^{1,3,13}. A sua produção é regulada pelas alterações induzidas pela insulina no adipocito e os seus níveis correlacionam-se com a massa de tecido adiposo^{9,15,17}. A sua ligação a receptores hipotalâmicos, transmitem informação relativa à massa de tecido adiposo e depósitos energéticos existentes. Desempenha um papel central na fertilidade, influenciando a libertação de GnRH e gonadotrofinas¹³. Tem uma acção reguladora da imunidade e resposta inflamatória (acção pró-inflamatória e moduladora imunológica)^{2,13}.

A ligação da leptina aos receptores hipotalâmicos determina a libertação de neuropeptídeos anorexígenos (CRH, α -MSH e CART- cocaine amphetamine related transcript) e a redução da AGRP e do neuropeptído γ ^{1,13,15}.

A resposta eferente desencadeada (sobretudo através do sistema simpático) determina redução do *up-take* energético, por um lado, e aumento do gasto energético por outro. Uma das suas acções periféricas mais importantes, é a redução da síntese e secreção de insulina, estabelecendo-se assim um eixo adipo-insular¹⁷.

Na obesidade, os níveis circulantes elevados não induzem a resposta esperada de diminuição da ingestão e aumento do dispêndio energético. A resistência à acção da leptina é demonstrável pela ausência de efeito da administração de leptina exógena. Pensa-se que o defeito esteja dependente da limitação do seu transporte a nível da barreira hemato-encefálica^{1,15}. A resistência à acção da leptina poderá conduzir à interrupção do eixo adipo-insular, hiperinsulinismo e diabetes mellitus tipo 2 associada à obesidade¹⁷.

A leptina não um é factor de saciedade, tem sobretudo como função a adaptação a situações de baixa disponibilidade energética. No homem a mutação do gene da leptina ou do seu receptor, está associado à obesidade hiperfágica e infertilidade^{1,15}. O seu papel no tratamento da obesidade fica reservado às raras situações de mutação do seu gene ou do seu receptor¹⁵.

São bem conhecidos os efeitos endócrinos dos corticoides em níveis supra-fisiológicos. No tecido adiposo ocorre conversão de cortisona em cortisol, reacção mediada pela 11- β hidroxisteroide desidrogenase tipo 1. Pensa-se que a sua contribuição para os níveis circulantes de corticoides seja significativa e esteja dependente dos níveis circulantes de cortisona^{3,16}. A actividade desta enzima está desregulada na obesidade, o que pode indiciar um papel da interconversão de corticoides no tecido adiposo no Síndrome Metabólico¹.

O tecido adiposo intervém no metabolismo dos esteroides sexuais em duas vias bioquímicas: A da 17- β hidroxisteroide oxidoreductase, que cataliza a conversão de androstenediona em testosterona e a de esterona em estradiol; e o da aromatase P450-dependente que cataliza a conversão de androstenediona em esterona e de testosterona em estradiol. Estas vias contribuem significativamente para os níveis de esteroides sexuais na mulher (sobretudo na pós menopausa). Pensa-se que o aumento da massa gorda aumente a interconversão de esteroides sexuais, conduzindo à masculinização na mulher e feminização no homem¹.

CONCLUSÃO

Nos últimos anos houve um aumento notório dos conhecimentos das moléculas segregadas pelo tecido adiposo, funções por elas desempenhadas e a relação complexa com outros sistemas envolvidos na regulação energética e metabolismo (sobretudo lipídico e glucídico). São no entanto necessários mais estudos para esclarecer mecanismos de acção e determinar aplicações práticas, nomeadamente na disfunção metabólica associada à obesidade. Actualmente não existem indicações para dosear os produtos segregados pelo tecido adiposo. Há evidência de que a normalização ponderal atingida através de programas alimentares ou de exercício conduz à correcção da disfunção metabólica. O desafio é o de identificar formas de o fazer de forma mais eficaz numa proporção maior de obesos.

BIBLIOGRAFIA

1. PRINS JB: Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(4):639-651
2. FANTUZZI G: Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5):911-919
3. TRAYHURN P, WOOD IS: Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5):1078-1081
4. GREGOIRE FM: Adipocyte differentiation: from fibroblast to endocrine cell. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(11):997-1002
5. CHARRIERE G, COUSIN B, ARNAUD E et al: Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003;278(11):9850-5
6. GUERRE-MILLO M: Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab* 2004;30(1):13-19
7. BERG AH, SCHERER PE: Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005;96(9):939-949
8. XU H, BARNES GT, YANG Q et al: Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112(12):1821-30
9. HAVEL PJ: Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism. *Diabetes* 2004; 53(Suppl1):S143-S151
10. SZAPARY PO, BLOEDON LT, SAMAHA FF et al: Effects of Pioglitazone on Lipoproteins, Inflammatory Markers, and Adipokines in Nondiabetic Patients with Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 182-8
11. DREYFUS CA: Fatty acids and expression of adipokines. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1740(2):287-292
12. STUMVOLL M, GOLDSTEIN BJ, VAN HAEFTEN TW: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333-46
13. MITCHELL M, ARMSTRONG DT, ROBKER RL, NORMAN RJ: Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005;130(5):583-597
14. SMITH SR, GAWRONSKA-KOZAK B, JANDEROVA L et al: Agouti expression in human adipose tissue: functional consequences and increased expression in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52(12):2914-22
15. JEQUIER E: Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:379-388
16. ANDREW R, WESTERBACKA J, WAHREN J, YKI-JARVINEN H, WAJNER BR: The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. *Diabetes* 2005;54(5):1364-1370
17. SEUFERT J: Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53(Suppl 1):S152-S158

