

TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO*

Introdução

O conceito de que os adipócitos são células secretoras surgiu nos últimos anos. Os adipócitos sintetizam e liberam uma variedade de peptídeos e não-peptídeos, bem como expressam outros fatores além de sua capacidade de depositar e mobilizar triglicerídeos, retinóides e colesterol. Estas propriedades permitem uma interação do tecido adiposo com outros órgãos, bem como com outras células adiposas.

Até pouco mais de uma década acreditava-se que o tecido adiposo era um compartimento inerte do corpo, responsável por um gasto energético inexpressivo e que tinha basicamente a função de armazenar energia. Atualmente, no entanto, sabe-se que se trata de um complexo reservatório energético regulado funcionalmente por nervos, hormônios, nutrientes, por mecanismos autócrinos e parácrinos. Além disso, sabe-se que o tecido adiposo é considerado um importante órgão endócrino com funções reguladoras no balanço energético e outras funções neuroendócrinas. O tecido adiposo é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de triacilglicerol (TAG) em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional. Essas células possuem todas as enzimas e proteínas reguladoras necessárias para sintetizar ácidos graxos (lipogênese) e estocar TAG em períodos em que a oferta de energia é abundante, e para mobilizá-los pela lipólise quando há déficit calórico. A regulação desses processos ocorre por meio de nutrientes e sinais aferentes dos tradicionais sistemas neurais e hormonais, e depende das necessidades energéticas do indivíduo. Nas tabelas 1 e 2 estão indicados os fatores mais importantes liberados no tecido adiposo com ação endócrina/parácrina.

* Seminário apresentado pela aluna JOSIE CORRÊA PINHEIRO na disciplina BIOQUÍMICA DO TECIDO ANIMAL, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no primeiro semestre de 2009. Professor responsável pela disciplina: Félix H. D. González.

Tabela 1 - Fatores liberados no tecido adiposo**A - Proteínas secretadas e metabolismo dos triglicerídeos**

Fatores liberados	Gordura visceral	Gordura subcutânea
1. Lipase lipoproteica (LPL)	+	+
	+	++ (obeso mórbido)
2. Proteína estimuladora da acilação (ASP)	+	++

B - Proteínas secretadas e metabolismo do colesterol

Fatores liberados	Gordura visceral	Gordura subcutânea
1. Proteína de transferência do ester de colesterol (CETP)	++	+
2. Proteína ligante do retinol (RBP)	+	++

C - Proteína relacionada com a coagulação sanguínea

- Inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1)
- (Gordura visceral > Gordura Subcutânea)

Tabela 2 - Fatores liberados no tecido adiposo**D - Fatores secretados com função endócrina**

Fatores liberados	Gordura visceral	Gordura subcutânea
1. Estrogênios	+	+
2. Leptina	+	++
3. Angiotensinogênio	+	+
4. Adiponectina	++	+

E - Fatores com atividade autócrina / parácrina de regulação da celularidade do tecido adiposo

Fatores liberados	Gordura visceral	Gordura subcutânea
1. Factor- α de necrose tumoral (TNF- α)	+	+
2. Interleucina - 6 (IL-6)	++	+
3. Fator de cresc.-1 Insul-símile (IGF-1)	+	+
Proteína ligante-3 do IGF (IGFBP3)	+	+
4. Monobutirina	+	+

Tecido adiposo unilocular

Sua célula se dispõe de uma única gotícula de lipídio, que ocupa quase todo o espaço celular formando um grande vacúolo. Sua cor varia entre o branco e o amarelo-escuro. Forma uma camada de gordura disposta sob a pele; no recém nascido é de espessura uniforme, já em adultos o acúmulo é em determinadas posições, sendo a distribuição regulada por hormônios. O principal lipídio armazenado é o triglicerídeo. O tecido adiposo branco é responsável pela maior parte da produção de hormônios.

Tecido adiposo multilocular

Suas células contêm várias gotículas de gordura, possui vários vacúolos de gordura e várias mitocôndrias. Sua cor castanha é devido à vascularização abundante e às numerosas mitocôndrias, que fazem gerar energia mais rápido que o tecido unilocular. Localiza-se em áreas determinadas, encontrados em grande quantidade em animais hibernantes e em recém nascidos. Tem como principal função gerar calor. O tecido adiposo, enquanto órgão secretor pode apresentar distintas peculiaridades, entre elas:

1) constitui tecido de ampla e variada distribuição orgânica, cuja característica de compartimentalização, nem sempre apresenta conexão entre si. O(s) mecanismo(s) envolvido(s) com a atividade secretora dos adipócitos permanece(m) sob investigação, existindo dúvidas acerca dos processos humoral e/ou neural relacionados;

2) adipócitos maduros, pré-adipócitos, fibroblastos e macrófagos, representam os diferentes tipos de células que constituem o tecido adiposo e participam da sua função endócrina;

3) a capacidade metabólica do tecido adiposo varia em função da sua localização, subcutânea ou visceral, podendo contribuir de forma mais ou menos intensa para a secreção de adipocitocinas específicas. O quadro abaixo, apresenta as principais adipocinas secretadas pelo tecido adiposo:

Adipocina	Função/efeito
Adiponectina	Influência na sensibilização insulínica e propriedades anti-aterogênicas
Angiotensinogênio	Percussor da angiotensina II, regulador da pressão sanguínea e influência na adiposidade.
Proteína estimuladora de acilação	Influência na síntese de triacilglicerol no tecido adiposo
Interleucina 6	Mediador do processo inflamatório e influência no metabolismo lipídico
Leptina	Sinalização cerebral do estoque de gordura corporal, influência na sensibilização insulínica, regulação do apetite e gasto energético.
Inibidor de ativador de plasminogênio I	Potente inibidor do sistema de fibrinólise
Resistina	Influência no desenvolvimento à resistência insulínica
Fator de necrose tumoral	Interferência na sinalização insulínica e possível causa da resistência à insulina na obesidade

Em decorrência de estudos mais recentes, com a descoberta da propriedade do tecido adiposo branco (TAB) de secretar substâncias com importantes efeitos biológicos, grande importância foi atribuída ao seu papel endócrino. Com a descoberta de uma ampla gama de proteínas secretadas pelo TAB, denominadas adipocinas, um novo conceito sobre a função biológica deste tecido vem surgindo, consolidando a idéia de este tecido ser não apenas um fornecedor e armazenador de energia, mas sim, um órgão dinâmico envolvido em uma variedade de processos metabólicos e fisiológicos.

A estrutura protéica, assim como a função fisiológica das adipocinas identificadas até o momento, é altamente variada e compreende proteínas relacionadas ao sistema imune, como as citocinas clássicas, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), fatores de crescimento (fator transformador de crescimento β TGF- β) e proteínas da via complemento alternativa (adipsina). Outras adipocinas estão envolvidas na regulação da pressão sanguínea (angiotensinogênio), homeostase vascular (inibidor do ativador de plasminogênio 1 PAI-1), homeostase glicêmica (adiponectina) e angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular VEGF).

Entretanto, a adipocina que tem chamado atenção em especial é a leptina, um hormônio descoberto em 1994, produto do gene *ob* do camundongo obeso (*ob/ob*). Este camundongo apresenta comportamento e fisiologia de animais em um estado constante de jejum, com níveis séricos de corticosterona elevados, incapazes de se manterem aquecidos, com comprometimento no crescimento, reprodução e alterado limiar de apetite, o que gera a obesidade característica com distúrbios metabólicos similares àqueles de animais diabéticos resistentes à insulina. Os níveis de leptina circulantes parecem estar diretamente relacionados com a quantidade de seu mRNA no tecido adiposo. Outros fatores metabólicos e endócrinos também contribuem para a regulação de sua transcrição. A insulina apresenta relação diretamente proporcional com os níveis de leptina. Glicocorticóides, estrógenos, citocinas inflamatórias e quadros de infecção aguda aumentam, enquanto baixas temperaturas, estimulação adrenérgica, hormônio do crescimento, hormônios tireoidianos, esteróides androgênicos, melatonina e fumo parecem diminuir os seus níveis.

Proteínas secretadas e metabolismo dos triglicerídeos

1. Lipase lipoprotéica (LPL)

A LPL é o regulador mais importante para a deposição dos triglicerídeos. Hidrolisa os triglicerídeos das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) e quilomícra, liberando os ácidos graxos que são captados pelo adipócito. Os genes codificando a LDL não são expressos diferencialmente nos adipócitos omentais quando comparados aos subcutâneos, mas nos obesos mórbidos o tecido gorduroso do omento (visceral) expressa o mRNA e a correspondente proteína em nível menor do que no subcutâneo. Quanto à regulação hormonal da LPL, a insulina e glicocorticóides são os estimuladores fisiológicos da atividade da LPL e a sua associação tem um papel importante na regulação da topografia da gordura corporal, sendo a LPL central para o desenvolvimento da obesidade visceral abdominal. Por outro lado, as catecolaminas, hormônio de crescimento e testosterona (no homem) reduzem a atividade da LPL do tecido adiposo.

2. Estimulador da acilação (ASP)

A ASP é o estimulador mais potente da síntese de triglicerídeos no adipócito humano. O adipócito humano secreta 3 proteínas da via alternativa do complemento: C 3,B e fator D (adipsina) que interagem extracelularmente para produzir um peptídeo de 77 aminoácidos, a ASP. À medida que os ácidos graxos são liberados das lipoproteínas ricas em triglicerídeos e quilomicra, pela ação da LPL, a ASP é também produzida, a síntese de triglicerídeos aumentando conforme as necessidades. A via da ASP evitaria o excesso de formação dos ácidos graxos no lume capilar, os quilomicra sendo os determinantes da geração da ASP. A insulina aumenta a secreção da ASP, o que seria de se esperar pela ação concomitante da LPL e ASP. A expressão da ASP sendo maior no tecido subcutâneo do que no visceral, o tecido adiposo do omento teria uma capacidade limitada para impedir que os ácidos graxos cheguem ao fígado, o que poderia contribuir para as anormalidades metabólicas observadas na obesidade visceral.

Proteínas secretadas e metabolismo do colesterol e retinol

1. Proteína de transferência do éster de colesterol (CETP)

A CETP é um modulador importante do transporte reverso do colesterol por facilitar a transferência dos ésteres de colesterol das lipoproteínas de elevada densidade (HDL) para as lipoproteínas aceptoras (contendo apoB, ricas em triglicerídeos, particularmente as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL)) e de triglicerídeos destas para as HDL. Em consequência, há um aumento da captação e degradação das HDL enriquecidas em triacilglicerol, por atividade da lipase protéica ao tempo que ocorre a captação pelo fígado das lipoproteínas contendo apoB enriquecidas em colesterol esterificado. Desta maneira, o tecido adiposo, sendo um órgão de depósito do colesterol, o colesterol periférico captado pelas HDL, que agem como aceptoras do efluxo do colesterol, retorna ao fígado para ser excretado. A síntese ou também a secreção da CETP no tecido adiposo está aumentada no jejum, dietas ricas em colesterol/gorduras saturadas, após o estímulo pela insulina e na obesidade. A correlação positiva da CETP circulante com a insulinemia e glicemia basais sugere uma relação com a resistência à insulina. Finalmente, a expressão da CETP na gordura do omento é maior do que na do tecido subcutâneo.

2. Ligante do retinol (RBP)

A RBP é sintetizada e secretada pelo adipócito, sendo que a transcrição do gene correspondente induzida pelo ácido retinóico, considerando que o tecido adiposo está envolvido no depósito e metabolismo do retinol. O mRNA codificando a RBP é expresso em nível

relativamente elevado nos adipócitos sem haver diferença entre as células gordurosas do omento e subcutâneas. A mobilização do retinol dos depósitos gordurosos não parece estar relacionada com um aumento da secreção da RBP, mas à hidrólise de éster de retinol por uma lipase AMPc-dependente hormônio-sensível.

Fatores secretados com função endócrina

1. Estrógenos

A atividade da aromatase P450 no tecido adiposo é importante para a produção de estrógenos. Com efeito, a estrona que é o segundo estrógeno predominante na circulação na mulher pré-menopausal e o predominante após a menopausa, é em sua maior parte derivada do metabolismo do estradiol secretado pelo ovário e da aromatização da androstenediona no tecido adiposo, antes da menopausa, e quase exclusivamente da aromatização deste andrógeno secretado pela adrenal, após a menopausa. Na mulher, a conversão da androstenediona a estrona, aumenta em função do envelhecimento e da obesidade, pelo aumento na transcrição da aromatase P450 na gordura subcutânea, nos adipócitos e células estromais (pré-adipócitos), estimulada pela insulina e cortisol, nos pré - e adipócitos na mulher e somente adipócitos no homem, assim contribuindo para as diferenças sexuais no padrão da distribuição do tecido adiposo.

No homem, a conversão periférica da testosterona ao estradiol e da androstenediona a estrona estão aumentado na obesidade, bem como os correspondentes níveis circulantes. Desde que a conversão da testosterona ao estradiol não explica o aumento da produção do estradiol no homem obeso, é provável que o estradiol seja secretado ou resultado da conversão periférica da estrona ou também do sulfato de dehidroepiandrosterona, o esteróide adrenal mais abundante. Os andrógenos e estrógenos ativos produzidos localmente nos tecidos periféricos, especialmente o tecido adiposo, podem apresentar uma ação parácrina, interagindo com os correspondentes receptores nas mesmas ou células próximas onde ocorreu a sua síntese antes da sua liberação para o ambiente extracelular como tais ou metabólitos inativos.

2. Leptina

A leptina é o produto do gene da obesidade (*ob*) que é expresso nos adipócitos. Estudos em roedores sugeriram que a leptina age como um fator de sinalização do tecido adiposo para o sistema nervoso central, regulando a ingestão alimentar e o gasto energético e, assim, fazendo a homeostase do peso corporal e mantendo constante a quantidade de gordura.

No homem, como nos roedores, se observa uma correlação fortemente positiva entre os níveis circulantes de leptina e a quantidade de gordura corpórea, indicando a secreção de leptina ser um reflexo de hipertrofia gordurosa. A leptina apresenta um ritmo circadiano, com valores noturnos mais elevados. O adipócito é a única fonte conhecida do produto do gene (*ob*), leptina, os pré-adipócitos não apresentando esta capacidade. A secreção de leptina é 2 a 3 vezes maior no tecido subcutâneo do que na gordura do omento particularmente em mulheres do que nos homens, pelo fato dos adipócitos subcutâneos serem maiores do que os do omento, especialmente no sexo feminino, e daí maior expressão do gene da leptina.

A leptina é também regulada por outros fatores que não a massa do tecido adiposo, nutricionais e hormonais. Assim, alterações agudas no balanço energético regulam a expressão da leptina e os correspondentes níveis circulantes. Assim, aumento na ingestão de hidratos de carbono induz uma elevação da leptina (secundária a hiperinsulinemia) em aproximadamente 40% nas primeiras 12 horas na ausência de alterações no peso corporal. Por outro lado, a ingestão isocalórica de gordura induz uma redução da leptina. O jejum prolongado induz uma queda na leptinemia em desproporção com as variações da massa de tecido adiposo. Portanto, em condições de equilíbrio energético, a leptina é um índice estático da quantidade de triglicerídeos no tecido adiposo e em situações de balanço energético em equilíbrio não estável a leptina, pode ser regulada agudamente de uma maneira independente dos depósitos de triglicerídeos e servindo com um sensor do balanço energético.

Quanto a regulação hormonal, a insulina e os glicocorticóides têm efeito estimulador nas concentrações circulantes de leptina, bem como os estrógenos e TNF-alfa. Por outro lado, as catecolaminas e androgênios reduzem os níveis de leptina. A leptina circulante exibe um dimorfismo sexual, com valores mais elevados na mulher, pela predominância do tecido gorduroso subcutâneo sobre o visceral e as condições hormonais prevalentes na mulher, estrógenos elevados e androgênios baixos.

O TNF-alfa modula positivamente a secreção de leptina pelos adipócitos, tendo-se demonstrado uma associação independente entre a leptinemia e o nível circulante do receptor solúvel 55kDa do TNF-alfa, um indicador sensível de ativação desta interleucina.

O sistema nervoso central é o sítio principal de ação da leptina, atuando em áreas específicas do hipotálamo e tronco cerebral, importantes na regulação da adiposidade corporal, como demonstrado em roedores. Assim, se observou a redução da expressão e liberação de peptídeos orexigênicos, como o neuropeptídeo Y, melanocortina e galanina, com ativação do sistema nervoso simpático e aumento do gasto energético. Ao mesmo tempo, há um aumento dos peptídeos anorexigênicos hipotalâmicos: hormônio de liberação da corticotrofina (CRH), peptídeo glucagon-simile-1 (GLP-1) pro-ópiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado pela cocaína e anfetamina (CART), levando a uma redução da ingesta alimentar e consequentemente da massa gordurosa. Além disso, a leptina afeta outros mecanismos

neuroendócrinos que não a regulação da ingesta alimentar, como a atividade hipotálamo-pituitária, tal como no desencadeamento da puberdade em meninos.

A leptina também age nos tecidos periféricos. Assim, demonstrou-se em roedores, que a hiperleptinemia reduz a síntese de triglicerídeos e aumenta a oxidação dos ácidos graxos em ilhotas pancreáticas normais, levando a uma disfunção das células beta, privando-as do sinal lipídico necessário para a resposta insulínica aos secretagogos. Este achado, em conjunto com a observação de que a insulina estimula a secreção de leptina, sugeriu a possível existência de uma regulação retrógrada negativa entre a insulina e a leptina.

3. Angiotensinogênio

O angiotensinogênio, sintetizado primariamente no fígado, é também secretado em abundância pelo tecido adiposo, onde a expressão gênica é regulada pelos glicocorticóides. A expressão do angiotensinogênio é similar na massa visceral e subcutânea. O angiotensinogênio é clivado pela renina à angiotensina I e esta convertida a angiotensina II pela enzima de conversão da angiotensina, ambas as enzimas também expressas no tecido adiposo. Assim, a angiotensina II, produzida localmente no tecido adiposo, estimulando a produção de prostaciclina pelos adipócitos 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 tensão arterial observado com frequência na obesidade.

4. Adiponectina

A adiponectina é uma proteína específica e abundantemente expressa no tecido adiposo, com predominância na gordura visceral, sendo detectada no plasma humano, correlacionando-se negativamente com o índice de massa corporal e área da gordura visceral abdominal, porém não com a gordura subcutânea abdominal. Estudos em macacos rhesus mostraram que havia uma correlação inversa significativa entre o peso corporal e os valores de adiponectina plasmática ao contrário do verificado para a leptina circulante. Em macacos hiperinsulinêmicos, os níveis de adiponectina estavam reduzidos enquanto os de leptina, elevados. Estudos longitudinais mostraram que a adiponectina circulante era negativamente regulada pela adiposidade. Finalmente, em pacientes com moléstia coronariana se observaram valores mais baixos do que nos controles, independente do índice de massa corporal ou gordura visceral.

Fatores com atividade autócrina/parácrina regulando a celularidade do tecido adiposo

1. Fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa)

O TNF-alfa é expresso nos adipócitos e estando ausente nos pré-adipócitos, havendo uma correlação significativa entre o mRNA TNF-alfa, e a correspondente proteína circulante com o nível de insulina (medida indireta da resistência à insulina) e o índice de massa corpórea. Os genes codificando esta citocina não são expressos diferencialmente no tecido adiposo subcutâneo e omental. O TNF-alfa se correlaciona negativamente com a atividade da lipase lipoprotéica no tecido gorduroso, havendo indicações de que esta citocina teria um efeito local, regulando o tamanho do adipócito em face do aumento de consumo energético, ou seja, representando uma forma de "adipostato". Assim, além de diminuir a atividade da LPL, o TNF-alfa reduz a expressão do transportador de glicose GLUT 4 e induz o aumento da lipase hormônio-sensível.

Em pacientes do sexo masculino, com moléstia coronariana prematura, mostrou-se haver aumento do TNF-alfa circulante, sem relação com os indicadores de resistência à insulina mas associados com distúrbios metabólicos aterogênicos. Com efeito, observações no tecido adiposo subcutâneo de homens magros e obesos diabéticos, do tipo 2 ou não, mostraram que a expressão do mRNA do TNF-alfa foi normal nos diversos grupos de pacientes em comparação aos controles sem relação com a hiperinsulinemia e não estando associada com a obesidade ou resistência à insulina.

2. Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6, produzida pelo tecido adiposo, tem a sua concentração plasmática proporcional à massa de gordura. O TNF-alfa induz a produção de IL-6 pelos adipócitos, maior pela gordura omental do que pela subcutânea. Entre as ações da IL-6 está a redução da atividade da lipase lipoprotéica, assim mostrando uma ação local na regulação da captação dos ácidos graxos pelo tecido adiposo, em conjunto com o TNF-alfa ("adipostato"), resultando em maior afluxo de ácidos graxos para o fígado, no caso da gordura visceral abdominal, que é de particular importância, considerando que a IL-6 aumenta a secreção de triglicerídeos pelo fígado. Assim, esta citocina contribuiria para a hipertrigliceridemia associada com a obesidade visceral. 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 estimulando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e, por outro lado, os glicocorticóides reduzem a produção de IL-6,

assim agindo como um regulador deste eixo de importância no metabolismo acelerado de cortisol, uma característica da obesidade visceral.

3. Fator de crescimento similar a insulina-1 (IGF-1) e proteína 3 ligante do IGF (IGFBP 3)

Demonstrou-se que a diferenciação de pré-adipócitos está associada com um aumento no IGF-1 e na proteína 3 ligante do IGF (IGFBP-3), independente da presença do hormônio de crescimento. Em adipócitos diferenciados, o hormônio de crescimento humano estimula a expressão e produção da IGFBP-3, mas não do IGF-1. Existem, portanto, evidências da ação autócrina/parácrina do IGF-1 e IGFBP-3 no tecido adiposo humano com modulação pelo hormônio de crescimento e cortisol (que reduz a expressão e produção da IGFBP-3 em adipócitos). Portanto, em pré-adipócitos, a produção de IGF-1 atuando de maneira autócrina/parácrina induz a proliferação dos pré-adipócitos e sua diferenciação em adipócitos.

4. Monobutirina

A monobutirina (1-butilil-glicerol) é um produto de secreção do adipócito, favorecendo a vascularização do tecido adiposo no seu desenvolvimento e vasodilatação dos microvasos.

Conclusão

O tecido adiposo é um órgão complexo capaz de exercer funções que até pouco tempo atrás eram desconhecidas. Isso o torna um tecido de grande importância na homeostase energética corporal.

Referências bibliográficas

- FONSECA, M. H. et al. The adipose tissue as a regulatory center of the metabolism. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000200008. Acesso em: 02/04/2009.
- WAJCHENBERG, B. L. Tecido adiposo como glândula endócrina. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302000000100004&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 31/05/2009.
- FORTUNATO, J. S. et al. Tecido adiposo como órgão endócrino. Disponível em: <http://www.rgnutri.com.br/sqv/curiosidades/taoe.php>