

Capítulo 7

Pedro Coelho, Raquel Soares

## **Metabolismo do tecido conjuntivo**

### **7.1. O metabolismo do tecido adiposo e mecanismos reguladores**

## Resumo

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo que se encontra distribuído por todo o organismo humano. Os principais depósitos adiposos são o tecido adiposo subcutâneo, e o tecido adiposo visceral, que envolve os órgãos. O tecido adiposo tem como função principal o armazenamento de energia sob a forma de triacilgliceróis (também designados por triglicerídeos). Existem vários tipos de tecido adiposo, nomeadamente o tecido adiposo branco e o tecido adiposo castanho, e ambos apresentam a capacidade de armazenar triacilgliceróis. No entanto, a função de cada um destes tecidos é distinta. Enquanto o tecido adiposo branco permite a libertação de ácidos gordos para obtenção de energia noutros órgãos, o armazenamento de triglicerídeos no tecido adiposo castanho tem como principal função a dissipação de energia sob a forma de calor.

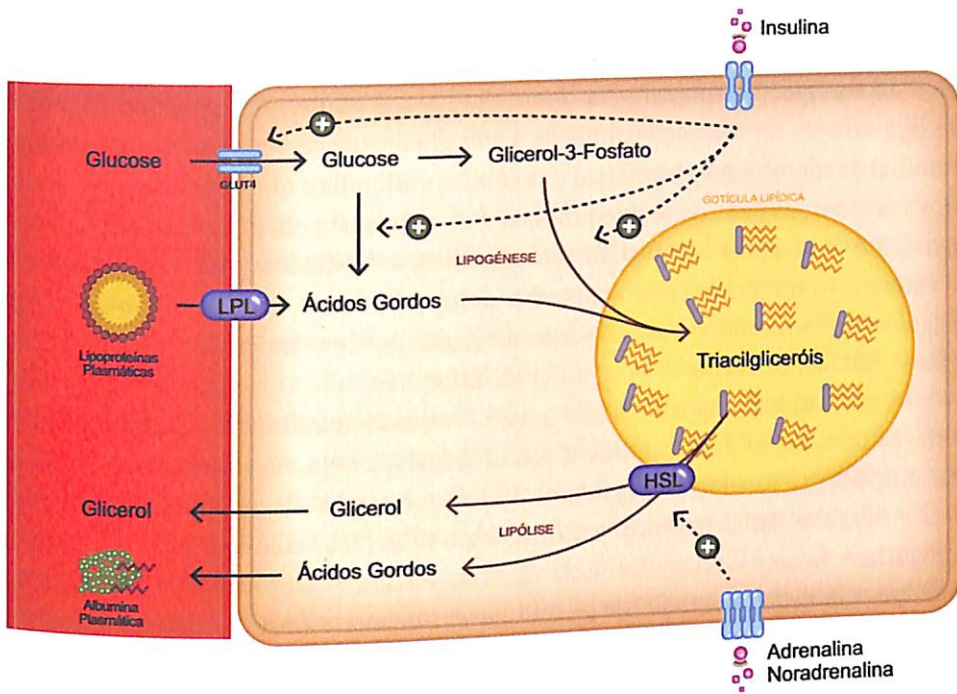
A relevância fisiológica deste tecido tem sido recentemente alvo de intensa investigação, o que permitiu a identificação de várias outras funções específicas, tais como a libertação de hormonas e de moléculas sinalizadoras locais, como fatores de crescimento e citocinas inflamatórias. Uma outra característica importante deste tecido é a sua plasticidade. Os adipócitos brancos têm a capacidade de se transdiferenciar em adipócitos castanhos, com um perfil de expressão génico distinto, originando o tecido adiposo bege. Este capítulo apresenta uma revisão das funções dos diversos tipos de tecido adiposo, em particular das suas vias metabólicas, bem como da forte regulação hormonal destes mecanismos.

## 1. Introdução

O tecido adiposo é considerado um tecido conjuntivo especializado cuja principal função é armazenar a maior parte das reservas energéticas do organismo na forma de triacilgliceróis, e libertá-las na forma de ácidos gordos não esterificados, para serem utilizados nos outros tecidos. Existem inúmeros depósitos de tecido adiposo anatomicamente distintos no organismo, como por exemplo o tecido adiposo subcutâneo, o tecido adiposo que circunda os órgãos internos e o tecido adiposo entre as fibras musculares. O tecido adiposo desempenha várias funções relevantes para a homeostasia do nosso organismo. Este tecido atua como um isolador térmico, como é o caso do tecido subcutâneo, ou como um amortecedor mecânico, como por exemplo o que rodeia os órgãos internos. Recentemente, para além de um mero depósito de gordura, tem-se vindo a observar que o tecido adiposo desempenha também um papel relevante como órgão endócrino e órgão imune. Na realidade, o tecido adiposo tem a capacidade de secretar hormonas que liberta para a corrente sanguínea (como por exemplo a leptina, adiponectina, visfatina), assim como diversas citocinas inflamatórias libertadas localmente. Existem também vários tipos de tecido adiposo que se distinguem histológica e metabolicamente. De entre estes destacam-se o tecido adiposo branco, responsável predominantemente pelo armazenamento controlado de gordura, e o tecido adiposo castanho que se caracteriza pela existência de numerosas mitocôndrias, originando um tecido histologicamente distinto com funções específicas. Histologicamente, o tecido adiposo é composto por uma variedade de células com funções distintas e bem definidas. Este capítulo foca-se principalmente nos adipócitos brancos, a célula que armazena gordura, cujo papel fisiológico é regular o balanço energético. Para além do seu papel no metabolismo lipídico, o adipócito integra também a homeostasia da glucose. Por estas razões, o conhecimento da biologia do adipócito é crucial para a compreensão da patofisiologia associada à obesidade, síndrome metabólica e diabetes, doenças que apresentam uma enorme prevalência a nível mundial.

## 2. Metabolismo no tecido adiposo

A principal função do adipócito é regular a massa gorda e a homeostasia de nutrientes, nomeadamente através da captação de gordura proveniente da dieta ou do fígado, e posterior libertação de ácidos gordos para a circulação, para serem captados pelos outros órgãos quando a glucose se encontra limitada (Figura 1). Os



**Figura 1** | Representação do metabolismo da glicose e dos ácidos gordos no tecido adiposo branco, e sua regulação hormonal. LPL – lipoproteína lipase; HSL – lipase sensível a hormonas.

ácidos gordos libertados provêm da hidrólise de triacilgliceróis armazenados no adipócito, por um processo fortemente regulado denominado lipólise. Estes ácidos gordos contêm mais energia do que a glucose e são armazenados em vesículas lipídicas isentas de água.

## 2.1. Armazenamento de lípidos

Os triacilgliceróis armazenados provêm da captação de ácidos gordos constituintes dos triacilgliceróis existentes nas lipoproteínas plasmáticas, e da síntese endógena de ácidos gordos que ocorre no próprio adipócito, predominantemente a partir de glucose, designada por lipogénese *de novo*, e consequente esterificação destes ácidos gordos com moléculas de glicerol. Num indivíduo que se alimenta com uma dieta típica ocidental, contendo uma grande quantidade de ácidos gordos, a captação de gordura plasmática predomina em relação à sua síntese *de novo*. A razão para este predomínio advém do facto dos ácidos gordos plasmáticos que chegam ao adipócito inibirem alostericamente a enzima chave da lipogénese *de novo*, a acetil-CoA carboxilase (ACC).

Os triacilgliceróis plasmáticos encontram-se presentes nas lipoproteínas. A captação dos seus ácidos gordos pelos adipócitos depende da produção de uma enzima ectópica, a lipoproteína lipase (LPL) que é libertada pelos adipócitos e se liga através de interações iónicas a um glicosaminoglicano existente na face luminal da membrana plasmática das células endoteliais que constituem a parede dos vasos sanguíneos do tecido adiposo. Por ação desta enzima, os triacilgliceróis existentes nas lipoproteínas sofrem hidrólise, e os ácidos gordos constituintes difundem-se no tecido sendo captados pelos adipócitos, fundamentalmente por ação de uma proteína transportadora de ácidos gordos, designada por FAT/CD36 (*fatty acid translocase/cluster of differentiation 36*).

Dentro do adipócito, o ácido gordo é ativado a acil-CoA e posteriormente esterificado a uma molécula de glicerol-3-fosfato pela via do ácido fosfatídico. No adipócito, a formação do glicerol-3-fosfato é catalisada pela glicerol-3-fosfato desidrogenase, uma enzima que utiliza como substrato a dihidroxiacetona-fosfato, uma triose-fosfato intermediária da glicólise. Assim, este processo de esterificação está associado a uma atividade glicolítica significativa. Esta sinergia entre lipogénese, esterificação e glicólise é desencadeada pelo mesmo estímulo. Em resposta a um nível aumentado de glucose que ocorre após a ingestão de hidratos de carbono, as células  $\beta$  pancreáticas secretam insulina, que estimula a entrada de glucose no adipócito, ativa enzimas da glicólise originando piruvato e posteriormente acetil-CoA, que por sua vez é o substrato da lipogénese. A insulina ativa também a LPL existente na parede do endotélio do tecido adiposo, promovendo assim a libertação de ácidos gordos a serem esterificados neste tecido.

## 2.2. Mobilização de gordura

Numa situação metabólica contrária, quando existe por exemplo um estímulo de stresse, as gorduras armazenadas no tecido adiposo sob a forma de triacilgliceróis poderão ser mobilizadas para a corrente sanguínea. A este processo chama-se lipólise, um processo mediado por lipases que atuam na superfície da gotícula lipídica dos adipócitos. Estas lipases libertam os três ácidos gordos sequencialmente. A primeira a atuar é a lipase ATGL (*adipose triglyceride lipase*) do tecido adiposo e origina uma molécula de ácido gordo e outra de diacilglicerol; este seguidamente sofre a ação da lipase sensível a hormonas (HSL, *hormone-sensitive lipase*), libertando o segundo ácido gordo e originando um monoacilglicerol; este último sofre a ação da monoacilglicerol lipase (MGL, *monoacylglycerol lipase*) que hidrolisa a última ligação éster, libertando o último ácido gordo e o glicerol. A maioria dos ácidos gordos são libertados para o plasma onde se ligam à albu-

mina que os transporta para os outros tecidos na forma de ácido gordo livre (não esterificado). Uma vez que a atividade da glicerol cinase é muito baixa no tecido adiposo, também o glicerol é libertado para o plasma, para ser ativado a glicerol-3-fosfato noutra órgão onde esta enzima tenha maior atividade.

### 3. Regulação do metabolismo no tecido adiposo branco

Quer a lipogénese e esterificação, que levam à formação e armazenamento dos triacilgliceróis no tecido adiposo, quer a lipólise, que apresenta o efeito contrário – libertação das reservas lipídicas deste órgão, são processos fortemente regulados a vários níveis. Após uma refeição, a insulina secretada em resposta ao aumento de glicemia estimula a transcrição da LPL no adipócito, e provavelmente a sua libertação para as células endoteliais da parede dos vasos sanguíneos do tecido adiposo. A presença desta enzima na membrana plasmática das células permite a hidrólise dos triacilgliceróis presentes nas lipoproteínas (em particular dos quilomícrons) e a captação dos respetivos ácidos gordos. A insulina promove também o aumento da expressão e translocação do transportador de glucose GLUT4 para a membrana plasmática do adipócito, garantindo assim a entrada de glucose na célula através deste transportador. Consequentemente, a atividade glicolítica é aumentada (também por ativação pela insulina). Por ação da glicerol-3-fosfato desidrogenase, um dos intermediários da glicólise, a dihidroxiacetona-fosfato, origina o glicerol-3-fosfato que pode agora ser esterificado com ácidos gordos, originando os triacilgliceróis armazenados no tecido adiposo. Este processo de esterificação é também estimulado pela insulina.

Por outro lado, com o aumento da taxa glicolítica, após uma dieta predominantemente rica em hidratos de carbono, há maior síntese de acetil-CoA, que é o substrato da lipogénese. Esta via anabólica é também ativada pela insulina de várias formas. A insulina promove a desfosforilação, via a fosfatase PP2A (*protein phosphatase 2A*), e consequente ativação da acetil-CoA carboxilase (ACC), a primeira enzima da lipogénese *de novo*, contribuindo desta forma para a síntese e armazenamento de gordura no tecido adiposo.

A ação da ACC leva à formação de malonil-CoA que inibe a carnitina palmitoiltransferase I (CPT-I), impedindo a entrada de ácidos gordos na mitocôndria e a sua consequente oxidação.

Num estado de jejum, que se caracteriza pela existência de níveis baixos de insulina, a mobilização de gordura proveniente do tecido adiposo é promovida. A atividade das lipases presentes na superfície da gotícula lipídica é bem regulada, sendo a HSL a mais bem conhecida. A atividade desta enzima é inibida pela insu-

lina, que promove a sua desfosforilação. Os níveis baixos desta hormona combinados com o aumento da atividade de outras hormonas contra-reguladoras, como a adrenalina, a noradrenalina (libertada pelos nervos simpáticos), e os peptídeos natriuréticos (produzidos pelo coração), promovem a fosforilação e consequente ativação desta enzima, através de uma cascata de sinalização que envolve a cinase PKA (*protein kinase A*), pelo seu regulador alostérico cAMP (*3',5'-cyclic adenosine monophosphate*). Esta mesma cascata é capaz de fosforilar outra proteína, a perilipina, que quando fosforilada se afasta da gotícula lipídica dos adipócitos, permitindo a ação da HSL e da ATGL sobre a gotícula lipídica, hidrolisando assim as reservas de gordura armazenadas.

Para além dos mecanismos de regulação a curto prazo mencionados, o armazenamento de gorduras no tecido adiposo sofre também a ação de mecanismos de regulação a longo prazo. Um balanço energético positivo, ou seja, um aporte energético superior ao gasto energético por um período relativamente longo provoca o aumento da expressão de um fator de transcrição, o *Steroid regulatory element-binding protein-1* (SREBP-1), induzido pela insulina. Este fator de transcrição promove a expressão de enzimas chave da lipogénese, a ACC, a síntase dos ácidos gordos FAS (*fatty acid synthase*), da sua esterificação (glicerol-3-fosfato aciltransferase) e a LPL. Assim, o SREBP-1 induz o armazenamento de gordura no adipócito, aumentando o tamanho destas células. Sabe-se ainda que este fator promove a diferenciação de células precursoras (pré-adipócitos) em adipócitos, promovendo a adipogénese. O SREBP-1 induz ainda a expressão do *Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$*  (PPAR $\gamma$ ), um recetor nuclear capaz de induzir a transcrição de diversas enzimas envolvidas no metabolismo de hidratos de carbono e de lípidos no tecido adiposo. São exemplos a acil-CoA sintetase, a GLUT4, a LPL e a proteína transportadora de ácidos gordos FAT/CD36.

#### 4. Tipos do tecido adiposo e sua diferenciação

O tecido adiposo encontra-se distribuído por todo o organismo, consistindo fundamentalmente em depósitos subcutâneos e viscerais. Em ambos os depósitos, a célula predominante é o adipócito. Estes podem ser fundamentalmente de dois tipos, que se podem distinguir microscópica e metabolicamente: o adipócito branco e o adipócito castanho (Figura 2).

Ao microscópio ótico, o adipócito castanho apresenta uma tonalidade acastanhada que se deve à enorme quantidade de mitocôndrias existente nestas células. Esta célula distingue-se ainda do adipócito branco pelo facto dos triacilgliceróis se encontrarem armazenados em várias gotículas dentro da célula. Pelo contrário,

o adipócito branco armazena a gordura numa única gotícula que ocupa cerca de 90% do volume da célula, empurrando o citoplasma, núcleo e organelos para um pequeno espaço à periferia da célula. A existência de uma gotícula única maximiza o volume e minimiza a ocupação de espaço.

Quer os adipócitos brancos quer os castanhos armazenam triacilgliceróis. Porém, a diferente morfologia sugere que estes dois tipos de células desempenhem um papel funcional diferente. O adipócito branco armazena energia sob a forma de lípidos, para ser utilizada em situações de stresse ou entre refeições. O adipócito castanho oxida lípidos para produzir calor quando estimulado pelo sistema nervoso simpático. A existência de várias gotículas reforça a interface citoplasma-lípido, o que facilita a rápida oxidação dos ácidos gordos para a termogénese. Nestes adipócitos, as mitocôndrias são numerosas, grandes e esféricas, com cristas bem desenvolvidas, e contêm uma proteína desacopladora específica denominada UCP1 (*uncoupling protein-1*), previamente conhecida por termogenina.

Através da UCP1, é possível desacoplar a cadeia transportadora de eletrões da fosforilação oxidativa, já que esta proteína permite a passagem de prótons novamente para a matriz mitocondrial, sem que haja formação de ATP. Deste modo, a energia proveniente do gradiente de prótons que se gera ao longo da membrana mitocondrial interna é dissipada sob a forma de calor.

Assim, embora ambos os tipos de adipócitos (branco e castanho) acumulem uma grande quantidade de gordura, esta é utilizada para dois fins distintos: armazenamento e dissipação de energia, respetivamente.

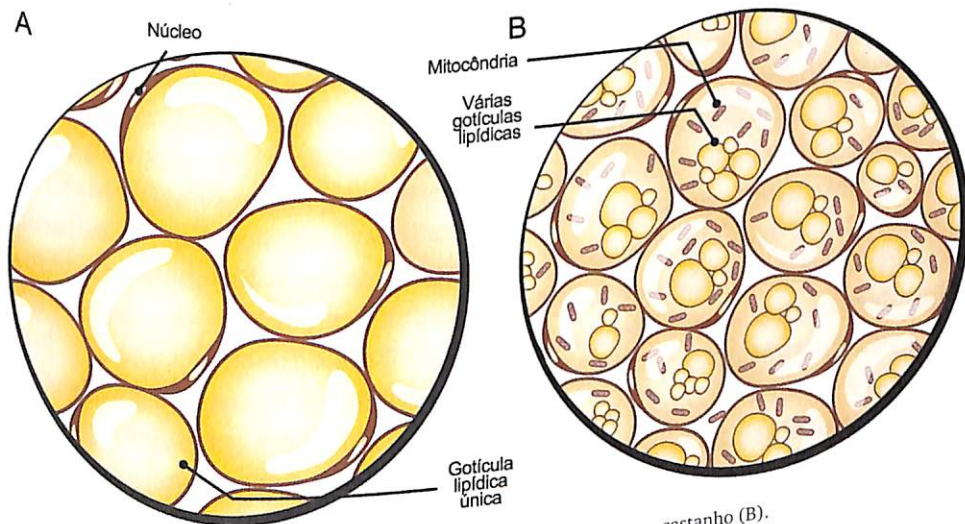


Figura 2 | Aspeto histológico do tecido adiposo branco (A) e do tecido adiposo castanho (B).

Recentemente, foi identificado um terceiro tipo de adipócitos, os adipócitos rosa, na glândula mamária de murganho. Estas células derivam da transdiferenciação de adipócitos brancos subcutâneos, acumulam grandes quantidades de lípidos, e surgem no depósito mamário subcutâneo feminino, durante a gravidez e lactação. A denominação de adipócitos “rosa” advém do aspeto macroscópico da glândula mamária na gravidez. A sua principal função é a produção de leite (Tabela 1), mas tal como os outros dois tipos celulares, estes adipócitos apresentam também atividade endócrina, pois são capazes de libertar leptina.

**Tabela 1 | Tipos de tecido adiposo e respetivas funções metabólicas**

Tecido adiposo	Funções
Branco	Armazenamento de energia sob a forma de triacilgliceróis
Castanho	Produção de calor
Bege	Diferenciação de adipócitos brancos em castanhos para produção de calor
Rosa	Produção e secreção de leite

## 5. Plasticidade do tecido adiposo

As semelhanças morfológicas e do perfil de expressão génica levam a que estes três tipos de tecido adiposo sejam na realidade considerados tecido adiposo. No entanto, existem genes que são expressos unicamente em alguns destes tecidos. Os adipócitos castanhos, por exemplo, expressam a UCP1 e não são capazes de sintetizar nem secretar leptina. Esta é secretada pelos adipócitos brancos e rosa. Porém, esta expressão génica distinta não impede a capacidade destes adipócitos totalmente diferenciados se transdiferenciarem fisiologicamente. Estudos em murganhos demonstraram que a exposição ao frio ativa a inervação simpática do tecido adiposo castanho. Acredita-se que a ativação dos recetores  $\beta 3$  adrenérgicos pela noradrenalina seja responsável pela transdiferenciação de uma porção de adipócitos brancos em adipócitos castanhos no órgão, originando-se o tecido adiposo bege ou “brite” (de “brown” e “white”) (Figura 3). Para a remodelação deste tecido contribui também o recrutamento de células precursoras, como os pré-adipócitos, capazes de se diferenciarem em adipócitos castanhos, especialmente nos depósitos de gordura interescapular e inguinal.

A plasticidade do tecido adiposo abrange também o tecido adiposo rosa. Estudos em modelos animais sugerem que as alterações hormonais que ocorrem durante a gravidez induzem a diferenciação dos adipócitos brancos em adipócitos rosa e células mioepiteliais capazes de produzir leite.

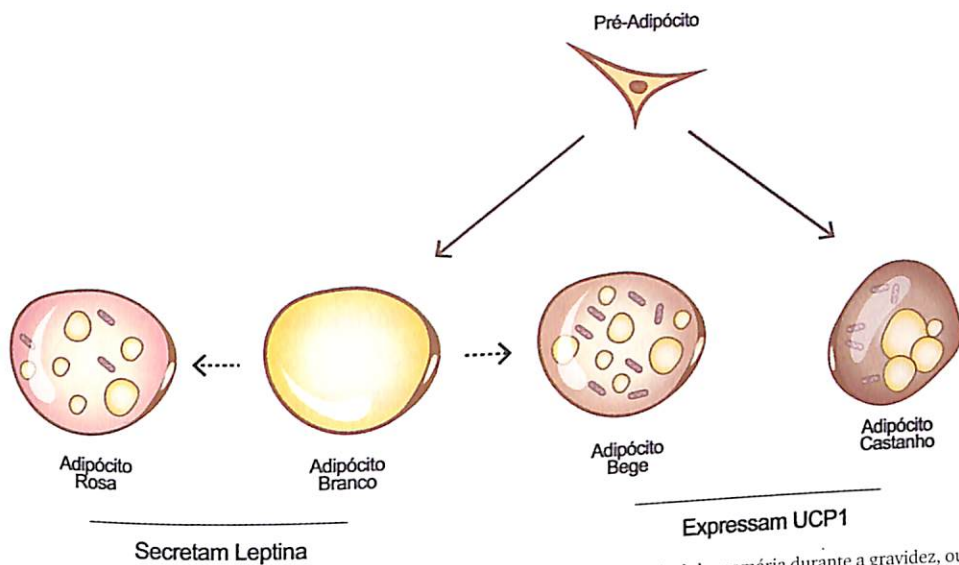


Figura 3 | Os adipócitos brancos podem diferenciar-se em adipócitos rosa na glândula mamária durante a gravidez, ou em adipócitos bege que apresentam um fenótipo semelhante aos adipócitos castanhos.

## 6. Outras funções do tecido adiposo

Durante vários séculos o tecido adiposo foi unicamente considerado um órgão de armazenamento de energia sob a forma de triacilgliceróis. Porém, a prevalência crescente da obesidade e a sua associação com doença intensificou o interesse científico acerca deste tecido. Nas últimas décadas, verificou-se que o tecido adiposo tem a capacidade de secretar diversas substâncias, como hormonas e citocinas, sendo por isso considerado hoje em dia também um órgão endócrino e com um papel importante na regulação da inflamação.

### 6.1. O tecido adiposo como órgão endócrino

O tecido adiposo é capaz de libertar várias hormonas para a corrente sanguínea. É o caso das hormonas esteroides. Na realidade, a síntese de estrogénios, hormonas sexuais femininas produzidas pela enzima aromatase a partir de androgénios, são um exemplo bem conhecido. Em 1991, foi identificada uma hormona peptídica libertada pelos adipócitos, a leptina. Esta hormona apresenta um papel relevante no balanço energético, e na homeostasia da glucose. Várias outras hormonas foram posteriormente identificadas, tais como a visfatina, uma hormona segregada especificamente pelo tecido adiposo visceral que existe em

circulação em concentrações muito inferiores à insulina. Mas ao contrário da leptina, a sua concentração não varia com o estado alimentar. A omentina é uma hormona produzida pela componente estromal-vascular do tecido adiposo. Estas duas hormonas promovem a captação de glucose. A omentina tem a capacidade de sensibilizar as células para a ação da insulina. Porém o seu mecanismo molecular não é ainda conhecido. A adiponectina é outra hormona libertada pelo tecido adiposo. Esta proteína de 30 kDa existe em circulação sob a forma de trímeros, hexâmeros, ou mesmo em formas mais complexas, não sendo conhecida qual (ou quais) a sua forma ativa.

Em contraste com as hormonas acima descritas, os níveis sanguíneos de adiponectina correlacionam-se inversamente com a massa corporal. Curiosamente, a administração de adiponectina a murganhos obesos e diabéticos estimula a atividade da cinase AMPK (*5' AMP-activated protein kinase*) no fígado e músculo esquelético. Desta forma, a adiponectina promove a  $\beta$ -oxidação dos ácidos gordos e a sensibilidade à insulina.

## **6.2. O papel do tecido adiposo na regulação da resposta inflamatória**

O depósito de gordura em excesso no tecido adiposo provoca o aumento do número de adipócitos (hiperplasia) e o aumento do tamanho dos adipócitos (hipertrofia do adipócito). O adipócito hipertrófico é uma célula pouco ativa fisiologicamente, e frequentemente rodeada por células macrófágicas, originando uma estrutura em forma de coroa (*crown-like structure*), característica de uma resposta inflamatória exacerbada. Estas células hipertróficas são acompanhadas por um aumento de citocinas pró-inflamatórias, originando um processo inflamatório crónico de baixo grau.

Além dos adipócitos, o tecido adiposo é constituído por pré-adipócitos, células com capacidade de se diferenciarem, macrófagos, células constituintes da parede vascular tais como células endoteliais e células musculares lisas. Algumas destas células, como é o caso dos macrófagos, desempenham um papel relevante na libertação de fatores inflamatórios, designados por adipocitocinas. As adipocitocinas apresentam diversas funções no organismo humano. O fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) é uma proteína segregada pelo tecido adiposo com efeito pró-inflamatório e também regula a homeostasia da glucose. Outras citocinas incluem a interleucina 6 (IL-6), o MCP1 (*macrophage chemoattractant protein-1*), a resistina, e apresentam atividade pró-inflamatória, afetando frequentemente a homeostasia da glucose. Estes dados sugerem uma forte interação entre o processo inflamatório e o metabolismo, sendo atualmente fonte de estudo da doença metabólica.

## 7. Conclusões

O armazenamento de triacilgliceróis no tecido adiposo constitui uma reserva energética crucial, que pode ser utilizada em situação de jejum ou stresse (como o exercício físico moderado). Porém, a presença destes triacilgliceróis no tecido adiposo castanho tem uma função distinta – dissipar energia sob a forma de calor. Todo este metabolismo é regulado quer hormonalmente (a curto e a longo prazo), quer alostericamente. Para além da sua importante função no metabolismo, o tecido adiposo é também uma fonte de células e mensageiros inflamatórios relevantes, bem como de sinais endócrinos, já que segrega uma variedade de fatores e hormonas capazes de interagir com muitos órgãos.

A intensa investigação centrada no tecido adiposo que se tem desenvolvido recentemente evidencia que este tecido é metabolicamente muito ativo, com funções distintas de extrema importância para a homeostasia do organismo.

## 8. Referências

- Cabia, B., Andrade, S., Carreira, M. C., Casanueva, F. F., & Crujeiras, A. B. (2016). A role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis. *Obesity Reviews*, 17(4), 361-376.
- Coelho, M., Oliveira, T., Fernandes, R. (2013). *Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ*. Arch Med Sci 2:191-200.
- Giordano, A., Smorlesi, A., Frontini, A., Barbatelli, G., Cinti, S. (2014). *White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the adipose organ*. Eur J Endocrinol. 170(5): R159-71.
- Green, ED., Maffei, M., Braden, VV., Proenca, R., DeSilva, U., Zhang Y, Chua, SC, Jr, Leibel, RL., Weisbach, J., Friedman, JM. (1995). The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res*. 5(1): 5-12.
- Monteiro, R. (2009). Chronic inflammation in metabolic syndrome: Emphasis on adipose tissue. In: *Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in metabolic syndrome*. Edts Soares R and Costa C. Springer-Verlag, The Netherlands. Pp. 65-83.
- Newsholme, E. & Leech, T. (2009). *Functional biochemistry in health and disease*. Wiley-Blackwell.
- Regulação metabólica. Uma perspetiva focada no organismo humano. Frayn K. 3rd Ed. (Edição em português 2012).
- Rosen, ED., Spiegelman, BM. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 444 (7121): 847-53.
- Stern, JH., Scherer, PE. (2015). Adipose tissue biology in 2014: Advances in our understanding of adipose tissue homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 11(2): 71-2.