

*Helen H.M. Hermsdorff
Josefina B.R. Monteiro*

RESUMO

O tecido adiposo é um órgão dinâmico que secreta vários fatores, denominados adipocinas. Eles estão relacionados, direta ou indiretamente, em processos que contribuem na aterosclerose, hipertensão arterial, resistência insulínica e diabetes tipo 2, dislipidemias, ou seja, representam o elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Na obesidade, os depósitos de gordura corporal estão aumentados, apresentando conseqüente elevação na expressão e secreção das adipocinas, proporcionalmente ao maior volume das células adiposas. Os diferentes depósitos de gordura, a saber: tecidos adiposos visceral, subcutâneo abdominal, subcutâneo glúteo-femural e intramuscular, possuem grau metabólico e endócrino diferenciados, podendo estar, portanto, interferindo de forma específica nos processos inerentes à adiposidade corporal em obesos e diabéticos. O presente trabalho visa discutir sobre o papel endócrino e metabólico de cada compartimento de tecido adiposo, de modo a avaliar a contribuição dos mesmos nas complicações inerentes à obesidade. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:803-811)**

Descritores: Depósitos de gordura corporal; Adipocinas; Síndrome metabólica

ABSTRACT

Visceral, Subcutaneous or Intramuscular Fat: Where Is The Problem?

The adipose tissue is a dynamic organ that secretes several factors, denominated adipokines. They are associated, directly or indirectly, in a process that contributes to atherosclerosis, hypertension, insulinic resistance and diabetes type 2, dyslipidemias, presenting the link between adiposity, metabolic syndrome and cardiovascular diseases. In the obesity, body fat depots are increased, presenting eventual elevation in the adipokines expression and secretion. The different fat depots, visceral, abdominal subcutaneous, gluteal-femoral subcutaneous and intramuscular adipose tissue, have different metabolic and endocrine degrees, interfering, therefore, with specific form in the process associated with body adiposity in obese and diabetics subjects. The present study seeks to discuss the endocrine and metabolic role of each adipose tissue compartment, by way to assess their contribution to the complications linked to obesity. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/6:803-811)**

Keywords: Body fat depots; Adipokines; Metabolic syndrome

*Departamento de Nutrição e
Saúde da Universidade Federal de
Viçosa – UFV, Viçosa, MG.*

*Recebido em 24/06/04
Revisado em 08/09/04
Aceito em 21/09/04*

O TECIDO ADIPOSE É UM ÓRGÃO dinâmico que secreta vários fatores denominados adipocinas. Estas adipocinas, em sua grande maioria, estão relacionadas, direta ou indiretamente, a processos que contribuem na aterosclerose, hipertensão arterial, resistência insulínica (RI) e diabetes tipo 2 (DM2), dislipidemias, ou seja, representam o elo entre adiposidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (1-4). Dentre elas, destacam-se o fator

de necrose tumoral-alfa (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), o inibidor de plasminogênio ativado-1 (PAI-1), a proteína C reativa (PCR), a resistina, a proteína estimulante de acilação (ASP) e os fatores envolvidos no sistema renina angiotensina. Na obesidade, os depósitos de gordura corporal estão aumentados, apresentando elevada expressão das adipocinas, proporcional ao maior volume das células adiposas (5-7).

Além da diferente expressão, consequência do aumento do tecido adiposo, os compartimentos deste tecido apresentam diferentes valores de expressão e secreção das adipocinas. De modo geral, o tecido adiposo visceral (TAV), ou omental, é o mais ativo, ou seja, mais sensível à lipólise, via catecolaminas e β -adrenorreceptores, e mais resistente à ação da insulina, liberando maior concentração de AGL, diretamente na veia porta (8-10). Além disso, o TAV secreta maiores concentrações de adipocinas ligadas a processos pró-inflamatórios como resistina, angiotensina I, resistina, PAI-1, PCR, IL-6, seguido do tecido adiposo subcutâneo abdominal (TASA) e do tecido adiposo subcutâneo glúteo-femural (TASG) (11-13). Outras adipocinas como leptina e ASP são expressas em maior quantidade no TAS tanto abdominal como glúteo-femural (2,14), provavelmente por diferenças fisiológicas entre os adipócitos do TAS e tecido adiposo abdominal (TAA).

Além dos depósitos de tecido adiposo abdominal e subcutâneo, o depósito de gordura intramuscular tem sido associado à presença de RI em ratos obesos e humanos obesos DM2 e não DM2, hiperinsulinêmicos, mas os mecanismos ainda não estão bem estabelecidos (15-18).

O presente trabalho visa discutir sobre o papel endócrino e metabólico de cada compartimento do tecido adiposo, de modo a avaliar a contribuição dos mesmos nas complicações inerentes à obesidade.

PAPEL ENDÓCRINO DO TECIDO ADIPOSEO

Os adipócitos, além de importante função como reservatório energético corporal, secretam inúmeros compostos protéicos e não protéicos que agem sobre os próprios adipócitos e outros tecidos do organismo. Desta forma, estes fatores modulam o comportamento funcional do tecido adiposo e outros, ao mesmo tempo que cria mecanismos de *feedback* entre eles.

TNF- α

O TNF- α é uma citocina que age diretamente no adipócito, promovendo indução de apoptose, inibição da lipogênese, via inibição da expressão da lipase

lipoprotéica (LLP), do GLUT-4 e da acetil CoA sintetase, bem como aumento da lipólise, cumprindo, portanto, importante papel regulador no acúmulo de gordura no tecido adiposo (4,9). A expressão de RNAm e a secreção de TNF- α são elevadas em animais e humanos obesos, correlacionando positivamente com aumento do volume das células adiposas em todos os depósitos de gordura corporal (6,19). Em estudo, comparando indivíduos com peso ideal (IMC 19-24kg/m²) e obesos (IMC 32-54kg/m²), houve positiva correlação entre RNAm de TNF- α e IMC, sugerindo correlação entre altos níveis de TNF- α e acúmulo de tecido adiposo, principalmente em indivíduos obesos (IMC > 35kg/m²) (9). A concentração e número de receptores de indivíduos obesos podem apresentar-se 2 a 3 vezes maiores, quando comparados a indivíduos com peso normal (11,20). Em relação à expressão em depósito específico, Van Harmelen e cols. (21) não encontraram diferença entre as concentrações de TNF- α no tecido adiposo subcutâneo abdominal e visceral, enquanto que Hube e cols. (20) e Winkler e cols. (6) encontraram maior expressão de receptores e TNF- α no TAV que no TASA. A explicação para tal achado poderia estar na relação proporcional entre a secreção de TNF- α e o volume de gordura do adipócito, pois, apesar das células do TAV serem menores que as dos TAS e TASA, a gordura total deste depósito apresenta-se maior nos indivíduos estudados (6,22). Elevados níveis de TNF- α em obesos estão associados ao aumento da secreção de leptina (podendo ser responsável parcial da hiperleptinemia na obesidade), interleucina-6, proteína-C reativa e inibidor de plasminogênio ativado-1, bem como a supressão de adiponectina e transportador de glicose GLUT-4 no tecido adiposo (2,4,22). Em ratos obesos, a neutralização de TNF- α causou melhora significativa na captação de glicose em resposta à ação da insulina, indicando sua relação com a resistência insulínica na obesidade (23). Em humanos obesos, há forte correlação inversa entre TNF- α e metabolismo de glicose, devido à supressão pelo TNF- α da sinalização da insulina, reduzindo a fosforilação do receptor insulina substrato-1 (IRS-1) e a atividade do receptor insulina quinase (PI3K), o que resulta em redução de síntese e translocação do transportador de glicose (GLUT-4) para a membrana e conseqüente diminuição na captação de glicose pelas células mediada pela ação da insulina. Esta redução na sensibilidade periférica à insulina aumenta a glicogênese hepática e reduz o *clearance* de glicose pelo músculo esquelético e tecido adiposo, caracterizando-se um quadro de resistência insulínica (1,2,4,24). O TNF- α também está envolvido

no processo inflamatório da aterosclerose. Ele participa da migração de monócitos e sua conversão em macrófagos na parede endotelial, por meio da transcrição do fator κ - β , que modula uma série de mudanças inflamatórias no tecido vascular, como expressão da molécula de adesão na superfície das células endoteliais e musculares lisas (3).

IL-6

A interleucina-6 (IL-6) também é uma citocina com efeito pró-inflamatório em respostas agudas e ação no metabolismo de carboidratos e lipídios (3,25). A infusão de IL-6 em doses próximas à fisiológica em humanos saudáveis aumenta a lipólise, independente da modulação de catecolaminas, glucagon e insulina (26), indicando a IL-6 como fator importante no metabolismo lipídico. Como TNF- α , ela inibe a LLP e aumenta a liberação de ácidos graxos livres e glicerol (27). Além disso, sua expressão aumentada parece estar relacionada à supressão de leptina e estimulação da produção de proteína C reativa, bem como na redução da expressão de IRS-1 e GLUT-4 nos tecidos muscular e hepático (3,7,24,25). A IL-6 é secretada por macrófagos e adipócitos, sendo estes responsáveis por 30% da sua secreção (25). As catecolaminas podem estimular sua expressão via β_2 - e β_3 - adrenoceptores no tecido adiposo, quando em concentrações elevadas (7). Sua expressão é aumentada em indivíduos obesos, tendo maior contribuição na secreção aumentada de IL-6 os depósitos de gordura abdominal (TAV e TASA) em relação ao glúteo-femural e o TAV (secreção 2 a 3 vezes maior) em relação ao TASA (11,28). Em indivíduos com IMC > 28,3kg/m², IL-6 sérica foi 4 vezes maior que a de indivíduos com IMC inferior, levando a um risco relativo 4 vezes maior para doenças cardiovasculares (7).

PAI-1

O inibidor de plasminogênio ativado-1 (PAI-1) promove formação de trombos e ruptura de placas aterogênicas instáveis, além de alterar o balanço fibrinolítico por meio da inibição da produção de plasmina, contribuindo na remodelação da arquitetura vascular e processo aterosclerótico (1,3). Estudos têm encontrado forte correlação entre elevados níveis de PAI-1, em obesos, com outras condições metabólicas inerentes à síndrome de resistência insulínica, como hiperglicemia, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia de jejum e altas concentrações de LDL colesterol, além de potencial poder de hipercoagulação (3,11). Os elevados níveis séricos de PAI-1 em indivíduos obesos parecem estar mais relacionados à maior expressão no

tecido adiposo visceral que no tecido adiposo subcutâneo abdominal, podendo ser responsável por 28% da variação de PAI-1 (11,22,28). Raji e cols. (29) encontraram, em índios asiáticos com maior acúmulo de gordura abdominal que caucasianos, maior relação entre concentrações de PAI-1 e depósitos de gordura abdominal: abdominal ($r= 0,7$), visceral ou omental ($r= 0,62$), subcutâneo (0,46) ($p < 0,01$) e maior PAI-1 foi independentemente relacionado à menor disposição de glicose. Estes dados também confirmam maior expressão pelo tecido visceral em comparação ao subcutâneo abdominal, mesmo o último apresentando secreção também significativa, bem como a relação de elevados níveis de PAI-1 com a presença da síndrome de resistência insulínica.

PCR

A proteína C-reativa (PCR) é um marcador inflamatório e independente preditor de risco para doenças cardiovasculares (3). O tecido adiposo abdominal tem sido considerado preditor de elevadas concentrações de PCR devido à significativa expressão desta proteína nos depósitos de gordura abdominal, visceral e subcutâneo em populações brancas, negras e hispânicas (30,31). Mulheres com IMC maiores que 28,3kg/m² apresentaram níveis séricos de PCR 12 vezes maior que mulheres com IMC menores, representando um risco aumentado de 4 vezes para doença arterial coronariana (7).

Resistina

A resistina é uma proteína com propriedades pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, secretada por monócitos e adipócitos (12,31). Ela promove resistência insulínica por meio de aumento da glicogênese hepática, tendo rápido efeito sobre este tecido (2). Outros estudos também encontraram, *in vivo*, efeitos da administração e neutralização da resistina na tolerância à glicose nos tecidos muscular esquelético e adiposo, indicando ação da mesma também nestes tecidos, por meio da modulação negativa de uma ou mais etapas de sinalização da insulina para captação de glicose (32,33). Apesar de expressa e secretada em indivíduos magros, níveis elevados são associados à obesidade tanto em humanos como em modelos animais (5). Sua expressão pode também estar aumentada em até 20% em populações com DM2 em comparação a não DM2 (33). Em relação aos depósitos específicos de gordura corporal, expressões 2 a 3 vezes maiores de resistina são encontradas no tecido adiposo visceral, seguido dos subcutâneo abdominal e subcutâneo glúteo-femural, podendo o aumento da expressão de resistina ser um importante

elo entre obesidade abdominal e DM2. Além disso, sua expressão é 3 vezes maior nos pré-adipócitos quando comparada aos adipócitos maduros, funcionando também como potencial reguladora da adipogênese (12,27). Como outros fatores pró-inflamatórios, a resistina tem potencial ação aterogênica pelo aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular-1 e antivasculares-1 em células endoteliais vasculares e pelo aumento da atividade do fator NF-kb, sinalizador para indução de adesão destas moléculas (34).

ASP

A proteína estimulante de acilação (ASP), também secretada no tecido adiposo, tem importante efeito na lipogênese (2). Ela inibe a lipólise neste tecido por meio da inibição da lipase hormônio sensível (LHS) e estimula a lipogênese por meio do aumento da translocação de transportadores de glicose (GLUT-4) do citosol para membrana, aumento da produção de glicerol-3-fosfato e aumento da atividade da diacilglicerol aciltransferase, enzima catalizadora na síntese de triglicerídeos (27,35). Além disso, possui efeito sinérgico à insulina, estimulando a esterificação de ácidos graxos livres no período pós-prandial e na reesterificação pós-lipólise (14,35). Parece estar aumentada em obesos, tendo relação positiva principalmente no acúmulo de tecido adiposo subcutâneo (2).

Sistema Renina Angiotensina

Modelos patogênicos têm sido propostos para explicar a associação entre a adiposidade e o sistema renina angiotensina (36). Este parece estar relacionado ao acúmulo de gordura no tecido adiposo, bem como ao seu envolvimento no processo inflamatório e aterogênico. Em humanos, o tecido adiposo é capaz de secretar angiotensinogênio, receptor angiotensina I, enzima conversora de angiotensina e receptor angiotensina II. Em obesos, os mesmos apresentam-se em níveis séricos elevados, sendo que o TAV parece secretar em maior quantidade angiotensinogênio, angiotensina I e receptores angiotensina I que TASA e TAS, enquanto o TAS tem maior expressão de angiotensina II que o TAA (13,27). O receptor angiotensina I é indutor de secreção de prostaglandina série 2 que participa da diferenciação celular de pré-adipócitos e a angiotensina II estimula a diferenciação de adipócitos e lipogênese no momento da conversão de angiotensina I em II, indicando a participação dos mesmos no processo de acúmulo de gordura corporal (13). Além disso, a angiotensina II possui forte papel aterogênico, pois estimula diretamente a produção de molécula de adesão-1 e fator estimulador de colônia

de macrófagos na parede endotelial, aumenta o metabolismo de óxido nítrico em radicais livres, a atividade plaquetária e a expressão de PAI-1 (3). Sua elevada concentração em indivíduos obesos pode ser mais um elo entre a obesidade, hipertensão e doenças cardiovasculares.

Adiponectina

A adiponectina, também conhecida com Acrp 30 (*adipocyte complement related protein*) ou adipQ, é uma proteína expressa exclusivamente nos adipócitos diferenciados. Ao contrário dos outros fatores secretados pelo tecido adiposo, age como fator protetor para doenças cardiovasculares e aumenta a sensibilidade à insulina. Sua ação anti-inflamatória e anti-aterogênica se dá pela diminuição da expressão da molécula de adesão-1 (via redução da expressão de TNF- α e atividade da resistina), diminuição da quimiotaxia ao macrófago para formação de células gordurosas e inibição da sinalização inflamatória no tecido endotelial (4,14,34). Ela aumenta a sensibilidade à insulina por meio de aumento da oxidação de ácidos graxos e da captação e utilização de glicose no músculo esquelético e tecido adiposo; redução da liberação de glicose hepática, levando ao melhor controle dos níveis séricos de glicose, ácidos graxos livres e triglicerídeos (2,27). Em adipócitos de ratos, *in vitro*, a redução de 60% na expressão de adiponectina resultou em significativo aumento da resistência insulínica. A presença de polimorfismos em nucleotídeos da adiponectina, causada por fatores genéticos ou ambientais (dieta rica em lipídio, por exemplo), pode ser fator determinante na redução de sua ação sensibilizadora da insulina (37). Hipóteses têm sido estudadas para explicar a redução da adiponectina em obesos e/ou DM2. A concentração sérica da adiponectina é inversamente proporcional ao TAV, bem como ao TASA (11), sendo que, segundo Park e cols. (38), apenas o TAV é fator inverso independente para a variação de sua secreção. Em outro estudo, a concentração aumentada de TNF- α em cultura de adipócitos do TAV de indivíduos obesos, inibiram a expressão gênica para produção de adiponectina, sendo este possível fator determinante da secreção da adiponectina. Mesmo após a inibição da ação do TNF- α , a secreção foi reduzida, sugerindo que a expressão de RNAm para adiponectina é reduzida pela atividade do TNF- α concomitante ao próprio TAV aumentado nos obesos (39). Outro fator investigado é a presença aumentada de endotelina-1 (ET-1) em obesos e DM2, que poderia resultar em menor estimulação da secreção da adiponectina nos depósitos de gordura. A exposição

aguda e crônica a ET-1 reduz também o total celular de IRSs, ou seja, ela tem ação negativa direta na sensibilização celular para captação de glicose via insulina além da redução da adiponectina (40).

PPAR- γ

O fator de transcrição ativado por ligantes (PPAR- γ), da família gama, é o único membro de uma família de receptores nucleares que se encontra expresso em altos níveis, especificamente no tecido adiposo com importante papel na adipogênese. Apresenta também importante papel na sensibilização periférica à insulina por meio de vários mecanismos, a saber: (a) redução na expressão da resistina (32) e TNF- α ; (b) aumento da expressão adiponectina (2); (c) aumento da atividade da LLP, proteína transportadora de ácidos graxos e acetil CoA sintetase (4); (d) redistribuição da gordura muscular e tecido adiposo abdominal para tecido adiposo glúteo-femural (1). Estes mecanismos resultam em aumento da utilização de glicose no músculo e aumento de oxidação de ácidos graxos, bem como a redução da glicogênese hepática. O PPAR- γ é quase exclusivamente secretado pelo tecido adiposo. Em indivíduos com lipodistrofia, total ou parcial, o estado de resistência insulínica, em animais e humanos, tem sido associado a polimorfismos do PPAR- γ , conseqüentes de drásticas alterações na quantidade e distribuição da gordura corporal (41). Sua expressão também é aumentada em indivíduos obesos, relacionando-se com o aumento do volume dos adipócitos. Lefbvre e cols. (42) encontraram em indivíduos com IMC maior que 30kg/m² a expressão 2 vezes maior de PPAR- γ no TAS quando comparado ao TA abdominal. Outros estudos identificaram maior expressão no tecido adiposo abdominal, principalmente no TAV (11,43).

Leptina

A leptina, além de importante lipostato, ou seja, regulador do balanço energético de acordo com a reserva de gordura corporal, em longo prazo (44,45) tem sido implicada na regulação dos sistemas imune, respiratório e de reprodução (46). Em relação ao balanço energético, tem como ação primária os neurônios no núcleo hipotalâmico arqueado (NHA), onde estimula a expressão de neurotransmissores e hormônios ligados aos mecanismos de inibição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético total, via ativação do sistema nervoso simpático. Ao mesmo tempo, inibe expressão do neuropeptídeo Y (NPY) e peptídeo *agouti*, considerados orexigênicos, ou seja, envolvidos nos mecanismos de aumento da ingestão alimentar, bem como redução

do gasto energético (47). Em relação ao metabolismo lipídico, a leptina pode ativar a adenosina ciclase, aumentando a oxidação lipídica no músculo esquelético (48) e suprimir a atividade da esterol-CoA dessaturase, reduzindo a síntese de triglicerídeos a partir de ácidos graxos monoinsaturados no fígado (49). Sua expressão é predominantemente no tecido adiposo (> 95%), variando de acordo com o tamanho do adipócito e massa de gordura total (14). O TAS, em magros e obesos, tem maior expressão de RNAm e secreção em relação ao TAV, podendo chegar a valores 2 a 8 vezes maiores. A explicação para tal fato é, principalmente, a relação da expressão da leptina em relação ao tamanho dos adipócitos do TAS que são maiores que os do TAV (11, 21,38,50). Apesar de menor expressão que o TAS, a liberação de leptina é proporcional ao tamanho da massa total do TAV, ou seja, também é aumentada neste depósito de gordura em indivíduos obesos (28,50).

É possível detectar, portanto, importante contribuição em todos os tecidos na expressão das adipocinas e de forma diferenciada. A leptina, a ASP e o PPAR- γ são mais secretados no TASA e TASG, devido à expressão dos mesmos estar relacionada com a característica específica deste tecido de possuir adipócitos maiores que o TAV. O TNF- α , IL-6, PAI-1, PCR, resistina e fatores do sistema renina angiotensina são secretados em maior quantidade no TAV, principalmente em indivíduos obesos, estando relacionado não ao tamanho dos adipócitos, mas sim ao acúmulo total de gordura aumentado neste tecido. O TASA possui expressão intermediária destas adipocinas em relação a TAV e TASG, contribuindo, também, de forma relevante na relação da adiposidade central com a síndrome metabólica e o processo aterosclerótico.

AÇÃO DAS CATECOLAMINAS E DA INSULINA NO TECIDO ADIPOSE

As catecolaminas são potentes ativadores da lipólise que agem via β_1 -, β_2 - e β_3 - adrenorreceptores, estimulando atividade da lipase hormônio sensível (LHS) e inibindo a lipase lipoprotéica (LLP) (51,52). A regulação da LHS é feita pela formação de adenil monofosfato ciclase (AMP_C) (53), que participa do processo de fosforilação da LHS e translocação do citosol para a superfície, além de aumentar a ação da perilipina, que permite o acesso da LHS ao triglicerídeo intracelular (14,54). Ao mesmo tempo, as catecolaminas agem como fator inibitório sobre os α_2 -adrenorreceptores, que possuem ação anti-lipolítica (51).

Ao contrário das catecolaminas, a insulina tem papel lipogênico sobre o tecido adiposo. Ela promove o estoque de triglicerídeo por vários mecanismos, incluindo a diferenciação de pré-adipócitos a adipócitos, a estimulação no transporte de glicose e ácidos graxos e a síntese de triglicerídeo. O transporte de glicose é mediado pela ativação dos receptores insulina substrato (IRSs) (19). A captação do triglicerídeo sérico é medida pelo aumento da atividade da LLP, resultando em captação de ácidos graxos livres (AGL) das lipoproteínas séricas (52). A insulina também inibe a lipólise via ativação dos α_2 -adrenorreceptores (55), da fosfodil linositol 3-quinase (PI3K) e das fosfodiesterases, incluindo a 3B (PDE3), que estimula a reesterificação de AGL pós-lipólise (35,56).

Os depósitos de tecido adiposo possuem diferentes sensibilidades a estes importantes hormônios reguladores do metabolismo de CHO e LIP. O TAV é considerado o mais metabolicamente ativo, pois é o mais sensível à ação lipolítica das catecolaminas nos β -adrenorreceptores (8-10). O TAV é mais sensível à epinefrina e noraepinefrina que o TASA e TASG, podendo ter lipólise 50% maior (14,57). Os α_2 -adrenorreceptores são mais ativos no TASG que no TASA, enquanto os β_1 - e β_2 - estão bem reduzidos no TASG e β_2 - é bem ativo no TASA, indicando que o TASA é mais lipolítico que o primeiro (31,58). Apesar de alta expressão dos β -adrenorreceptores, o β_3 - é mais expresso no TAV que nos outros tecidos, enquanto o α_2 é bem diminuído, indicando o maior poder lipolítico deste depósito de gordura corporal (57). Em mulheres em idade fértil, a atividade da LHS, via ação das catecolaminas na ativação dos β -adrenorreceptores, é aumentada no TASA em relação ao TASG, enquanto que em mulheres menopausadas, a LHS tem sua atividade diminuída, podendo ser uma das causas para aumento do acúmulo de gordura abdominal em mulheres acima de 50 anos, com conseqüente redistribuição da composição corporal nesta faixa etária (59).

A aumentada liberação de AGL pelo tecido adiposo, de modo geral, pode causar neste próprio tecido e no músculo a redução da disposição da glicose medida pela insulina devido à pior sinalização da insulina via IRS-1, PI3-K e GLUT-4 e pela própria competição entre AGL e glicose no tecido muscular. Além disso, o aumento da disposição de AGL pode levar ao aumento de gordura intramuscular e subfascicular (piora na sensibilidade à insulina) (4,11,54). No tecido hepático, o aumento dos níveis séricos de AGL reduzem a extração hepática da insulina e o aumento da gliconeogênese hepática, causando quadro de RI (hiperinsulinemia e hiperlipemia). Além disso, leva ao aumento de pro-

dução hepática de VLDL e diminuição de degradação de apolipoproteína B, acarretando um quadro de dislipidemias: aumento de triglicerídeos e LDL pequeno e denso e redução de HDL (9,41,60,61).

Em relação à sensibilidade à insulina, o TASG possui maior sensibilidade, seguido do TASA e TAV (15,62). Stolic e cols. (63) não encontraram diferença entre os tecidos, mas menores respostas à insulina foram encontradas nos TAV e TASA em indivíduos obesos que em magros. Segundo Virtanen e cols. (64), obesos podem ter até 60% menos sensibilidade à insulina nestes dois depósitos de gordura corporal, tendo o TASA menor captação de glicose que TAV.

Estes dados sugerem que, mesmo em proporções diferenciadas, o aumento dos depósitos abdominais em indivíduos obesos tem importante relação com a redução da sensibilidade insulínica no tecido adiposo, seja pela sensibilidade específica às catecolaminas de cada depósito de gordura corporal, seja pelo próprio aumento dos TAV e TASA, seja pela relação deste aumento com a liberação de fatores inibitórios à sensibilização da insulina para captação celular da glicose como descrito anteriormente.

O PAPEL DA GORDURA INTRAMUSCULAR NA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

O acúmulo excessivo de gordura intramuscular (GI) tem sido associado à presença de RI muscular em adolescentes, obesos diabéticos e não diabéticos, hiperinsulinêmicos e sedentários (15-18). Modelos animais e humanos obesos apresentam significativo aumento no conteúdo intramuscular em relação a magros, independente de outras medidas de obesidade (65,66), o que faz desta reserva de gordura importante preditor da presença ou não de co-morbidade associadas à obesidade. Em ratos obesos, a GI é 4 a 6 vezes maior que em ratos magros, tendo associado ao aumento deste depósito de gordura maior captação e síntese e menor hidrólise dos triglicerídeos (67). Krasak e cols. (68) encontraram associação inversa entre conteúdo de lipídio intramuscular e sensibilidade insulínica e direta para concentração de AGL em adultos saudáveis. Em indivíduos jovens e magros, com parentes diabéticos, o risco para desenvolverem diabetes tipo 2 foi maior, correlacionando-se à maior GI, a menor sensibilidade nestes indivíduos. A predisposição para o DM2 nestes indivíduos teve a GI como fator de risco independente para RI (69). Goodpaster e cols. (16) encontraram em obesos diabéticos e não diabéticos áreas de gordura subcutânea, intermiocelular e intra-

muscular superiores às de indivíduos magros, sendo que a RI foi associada aos tecidos intermiocelular e intramuscular e não ao tecido subcutâneo.

A RI causada pelo aumento da GI não tem mecanismos bem estabelecidos, mas algumas hipóteses estão em discussão. Em um estudo, a GI foi positivamente associada a maiores níveis de AGL, enquanto sua redução levou a menores níveis de AGL. Isto indica que o aumento da disposição dos AGL compete com a glicose pela captação muscular, sendo esterificados no músculo para acúmulo de gordura corporal. Indivíduos hiperinsulinêmicos possuem reesterificação levemente negativa, podendo levantar-se a hipótese de que ocorra primeiro aumento da gordura pela reesterificação de AGL e depois a RI (70). A GI aumentada poderia causar menor captação de glicose e menor ativação do glicogênio sintetase mediadas pela insulina (71). A específica localização dentro do citosol poderia influenciar a ação da insulina pela competição da glicose com os AGL em nível mitocondrial (72) ou, ainda, o acúmulo de lipídio intra e entre os feixes musculares poderia dificultar a difusão da insulina (16).

A GI também é aumentada em atletas, podendo ser 2 vezes maior que em sedentários e possuir valores semelhantes a obesos e diabéticos tipo 2. Entretanto, possui maior sensibilidade insulínica que os outros grupos devido a fatores determinantes na mesma, como aumento do GLUT-4, do conteúdo mitocondrial e do poder oxidativo (17,67).

CONCLUSÕES

Em suma, pode-se identificar características endócrinas e metabólicas em todos os depósitos de gordura (TAV, TASA, TASG, GI), podendo os mesmos ter papel modulador, principalmente na obesidade. O TAV pode ser considerado o mais metabolicamente ativo, devido à maior resposta às catecolaminas e menor sensibilidade à supressão de lipólise mediada pela insulina, além de liberar AGL diretamente para o fígado via sistema porta. O TASA tem propriedades intermediárias entre TAV e TASG em relação à expressão das citocinas e fatores anti-inflamatórios e à sensibilidade lipolítica das catecolaminas. Apesar de lipólise menor por adipócito, quando comparado com o TAV, o TASA possui maior massa total, podendo ter papel tão importante quanto o TAV na relação entre adiposidade central e dislipidemias, RI, DM2 e doenças cardiovasculares. A GI também mostra, em recentes estudos, relação positiva com a presença de RI, mas trabalhos

são necessários para compreensão dos mecanismos envolvidos. A obesidade, ou seja, o aumento excessivo de gordura corporal em todos os seus depósitos, pode causar prejuízo ao metabolismo de carboidratos e lipídios, bem como produção exacerbada de fatores potencializadores da síndrome metabólica.

REFERÊNCIAS

1. Hsueh WA, Law R. The central role of fat and effect of peroxisome proliferator-activated receptor- γ on progression of insulin resistance and cardiovascular disease. **Am J Cardiol** 2003;92:3j-9j.
2. Rajala MW, Scherer PE. Minireview: the adipocyte-at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. **Neuroendocrinol** 2003;144(9):3765-73.
3. Lyon CJ, Law RE, Hsueh W. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology** 2003;144(6): 2195-200.
4. Arner P. Differences in lipolysis between human subcutaneous and omental adipose tissues. **Ann Med** 1995;27(7):435-8.
5. Savage DB, Sewter CP, Klent ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al. Resistin/fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- γ action in humans. **Diabetes** 2001;50:2199-202.
6. Winkler G, Kiss S, Ketszhelyi L, Sapi Z, Ory I, Salamon F, et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)- α protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. **Eur J Endocrinol** 2003;149(2):129-35.
7. Rexrode KM, Pradhan A, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. **Ann Epidemiol** 2003;13:1-9.
8. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. **Trends Endocrinol Metab** 2003;14(3):137-45.
9. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Zhang J, Sewter CP, Digby J, et al. Depot-related gene expression in human subcutaneous and omental adipocytes. **Diabetes** 1998;47:1384-90.
10. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2000;278:E941-E948.
11. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocr Rev** 2000;21(6):697-738.
12. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(5):2407-10.
13. Giacchetti G, Faloia E, Mariniello B, Sardu C, Gatti C, Camilioni MA, et al. Overexpression of the rennin-angiotensin system in human visceral adipose tissue in normal and overweight subjects. **Am J Hypertens** 2002;15:381-8.
14. Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, MacDonald IA, Coppack SW. Integrative physiology of human adipose tis-

- sue. **Int J Obes** 2003;27:875-88.
15. Stumvoll M, Jacob S, Wahl HG, Hauer B, Loblein K, Grauer P, et al. Suppression of systemic, intramuscular, and subcutaneous adipose tissue lipolysis by insulin in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(10):3740-5.
 16. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. **Am J Clin Nutr** 2000a;71:885-92.
 17. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(12):5755-61.
 18. Roemich JN, Clark PA, Lusk M, Friel A, Weltman A, Epstein LH, et al. Pubertal alterations in growth and body composition. VI. Pubertal insulin resistance: relation to adiposity, body fat distribution and hormone release. **Int J Obes** 2002;26:701-9.
 19. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. **J Clin Invest** 2000;106(4):473-81.
 20. Hube F, Brigel M, Lee Ym, Hauner H. Expression pattern of tumor necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Eur Clin Invest** 1999;29(8):672-8.
 21. Van Harmelen V, Dicker A, Rydén M, Hauner H, Lonnqvist F, Naslund E, et al. Increased lipolysis and decreased leptin production by human omental as compared with subcutaneous preadipocytes. **Diabetes** 2002;51:2029-36.
 22. Cigolini M, Tonoli M, Borgato L, Frigotto L, Manzato F, Zeminian S, et al. Expression of plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue: a role for TNF- α . **Atherosclerosis** 1999;143:81-90.
 23. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. **Science** 1993;259(5091):87-91.
 24. Smith U. Impaired ("diabetic") insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance - is insulin resistance initiated in the adipose tissue? **Int J Obes** 2002;26:897-904.
 25. Mohamed-Ali V, Flower L, Sethi J, Hotamisligil G, Gray R, Humphries SE, et al. β -adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: *in vivo* and *in vitro* studies. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(12):5864-9.
 26. Van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;88(7):3005-10.
 27. Mattison R, Jensen M. The adipocyte as an endocrine cell. **Curr Opin Endocrinol Diab** 2003;10:317-21.
 28. Fain JN, Mandan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. **Endocrinology** 2004;1:31.
 29. Raji Annaswamy, Seely EW, Arky RA, Simonson D. Body fat distribution and insulin resistance in healthy asian Indians and Caucasians. **J Clin Endocrinol Metab** 2001;86(11):5366-71.
 30. Festa A, D'Agostino JR, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to marker of chronic inflammation. **Int J Obes** 2000;25:1407-15.
 31. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. **Nutr** 2003;19:457-66.
 32. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright C, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. **Nature** 2001;409:307-12.
 33. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, Harte A, McTernan CL, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88:6098-106.
 34. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytocine-endothelial cell interaction. **Biochem Biophys Res Commun** 2004;314:415-9.
 35. Van Harmelen V, Reynisdottir S, Cianflone K, Degerman E, Hoffstedt J, Nilselli K, et al. Mechanisms involved in the regulation of free fatty acid release from isolated human fat cells by acylation-stimulating protein and insulin. **J Biol Chem** 1999;274(26):18243-51.
 36. Siani A, Cappuccio FP, Barba G, Trevisan M, Farinero E, Iacone R, et al. The relationship of waist circumference to blood pressure: the Olivetti heart study. **Am J Hypertens** 2002;15:780-6.
 37. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. **J Biol Chem** 2002;277(29):25863-6.
 38. Park KG, Park KS, Kim MJ, Kim HS, Suh YS, Ahn JD, et al. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. **Diabetes Res Clin Pract** 2004;63:135-42.
 39. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuazawa Y, et al. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. **Biochem Biophys Res Commun** 2001;288:1002-7.
 40. Clarke KJ, Zhong Q, Schwartz DD, Coleman ES, Kempainen RJ, Judd RL. Regulation of adiponectin secretion by endothelin-1. **Biochem Biophys Res Commun** 2003;312:945-9.
 41. Gurnell M, Savage BD, Chatterjee VKK, O'Rahilly S. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor and its therapeutic modulation. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(6):2412-21.
 42. Lefebvre AM, Laville M, Vega N, Riou JP, Van Gaal L, Auwerx J, et al. Depot specific differences in adipose tissue gene expression. **Diabetes** 1997;46:342-7.
 43. Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 pro12ala polymorphism. **Diabetes** 2002;51:2341-7.
 44. Polito A, Fabri A, Ferro-Luzzi A, Cuzzolaro M, Censi L, Ciarpica D, et al. Basal metabolic rate in anorexia nervosa: relation to body composition and leptin concentrations. **Am J Clin Nutr** 2000;71:1495-502.
 45. Adami GF, Campostano A, Cella F, Scopinaro N. Serum

- leptin concentration in obese patients with binge eating disorder. **Int J Obes** 2002;26:1125-8.
46. Havel PJ. Mechanisms regulating leptin production: implications for control of energy balance. **Am J Clin Nutr** 1999;70:305-6.
47. Niswender KD, Schwartz MW. Insulin and leptin revisited: adiposity signals with overlapping physiology and intracellular signaling capabilities. **Front Neuroendocrinol** 2003;24:1-10.
48. Muñoz J, Gower BA. Relationship between serum leptin concentration and low-density muscle in postmenopausal women. **J Clin Endocrinol Metab** 2003;88(3):1157-61.
49. Lin J, Choi YH, Hartzell KL, Li CL, Della-Fera MA, Baile CA. CNS melanocortin and leptin effects on stearoyl-CoA desaturase-1 and resistin expression. **Biochem Biophys Res Commun** 2003;311:324-8.
50. Hube F, Lietz U, Igel M, Jensen PB, Tornqvist H, Joost HG, et al. Difference in leptin mRNA levels between omental and subcutaneous abdominal adipose tissue from obese humans. **Horm Metab Res** 1996;28(12):690-3.
51. Reynisdottir S, Dauzats M, Thorne A, Langin D. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. **J Clin Endocrinol Metab** 1997;82(12):4162-6.
52. Buijs MM, Burggraaf J, Wijbrandts C, Kam ML, Frolich M, Cohen A, et al. Blunted lipolytic response to fasting in abdominally obese women: evidence for involvement of hypsomatotropism. **Am J Clin Nutr** 2003;77:544-50.
53. Löfgren P, Hoffstedt J, Rydén M, Thorne A, Holm C, Waharenberg H, et al. Major gender differences in the lipolytic capacity of abdominal subcutaneous fat cells in obesity observed before and after long-term weight reduction. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(2):764-71.
54. Blaak EE. Fatty acid metabolism in obesity and type 2 diabetes mellitus. **Proc Nutr Soc** 2003;62:753-60.
55. Richelsen B, Pedersen SB, Møller-Pedersen T, Baak JF. Regional differences in triglyceride breakdown in human adipose tissue: effects of catecholamines, insulin, and prostaglandin E2. **Metabolism** 1991;40(9):990-6.
56. Enoksson S, Degerman E, Hagström-Toft E, Larsson V, Arner P. Various phosphodiesterase subtypes mediate the *in vivo* antilipolytic effect of insulin on adipose tissue and skeletal muscle in man. **Diabetologia** 1998;41(5):560-8.
57. Van Harmelen V, Lonnqvist F, Thorne A, Wennlund A, Larsson V, Reynisdottir S, et al. Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects. **Int J Obes Relat Metab Disord** 1997;21(11):972-9.
58. Enoksson S, Talbot M, Rife F, Tamborlane WV, Sherwin RS, Caprio S. Impaired *in vivo* stimulation of lipolysis in adipose tissue by selective β_2 -adrenergic agonist in obese adolescent girls. **Am Diabetes Assoc** 2000;49(12):2149-53.
59. Mauriège P, Imbeault P, Prud'homme D, Tremblay A, Nadeau A, Després JP. Subcutaneous adipose tissue metabolism at menopause: Importance of body fatness and regional fat distribution. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85(7):2446-54.
60. Walton C, Lees B, Crook D, Godsland IF, Stevenson JC. Relationships between insulin metabolism, serum lipid profile, body fat distribution and blood pressure in healthy men. **Atherosclerosis** 1995;118:35-43.
61. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Matsuda M, Mahankali S, Santini E, et al. Metabolic effects of visceral fat accumulation in type 2 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(11):5098-103.
62. Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Relationship in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction. **Metabolism** 2003;52(6):784-90.
63. Stolic M, Russell A, Hutley L, Fielding G, Hay J, MacDonald G, et al. Glucose uptake and insulin action in human adipose tissue-influence of BMI, anatomical dept and body fat distribution. **Int J Obes** 2002;26:17-23.
64. Virtanen KA, Lonnroth P, Parkkola R, Peltoniemi P, Asola M, Viljanen T, et al. Gluco uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2002;87(8):3902-10.
65. Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, et al. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. **Diabetes** 1997;46(6):983-8.
66. Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE. Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. **Metabolism** 2000b;49(4):467-72.
67. Guo ZK, Jensen MD. Accelerated intramyocellular triglyceride synthesis in skeletal muscle of high-fat-induced obese rats. **Int J Obes** 2003;27:1014-9.
68. Krasak M, Falk PK, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, et al. Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ^1H NMR spectroscopy study. **Diabetologia** 1999;42(1):113-6.
69. Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, et al. Intramyocellular triglyceride content is a determinant of *in vivo* insulin resistance in humans: A $^1\text{H}^{13}\text{C}$ nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. **Diabetes** 1999;48:1600-6.
70. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. **Diabetes** 2001;50:1612-7.
71. Phillips DI, Caddy S, Llic V, Fielding BA, Franyn KN, Borthwick ACR. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: for a relationship in nondiabetic subjects. **Metabolism** 1996;45(8):947-50.
72. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. **Diabetes** 1999;48:1113-9.

Endereço para correspondência:

Josefina Bressan Resende Monteiro
Campus Universitário
Departamento de Nutrição e Saúde
Universidade Federal de Viçosa - UFV
36571-000 Viçosa, MG
E-mail: jbrm@ufv.br