

TECIDO ADIPOSEO MARROM E OBESIDADE EM HUMANOS

Francine Naiara Broetto

Especialista em Fisiologia Humana pelo Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá – UEM; e-mail: f.broetto@gmail.com

Maria do Nascimento Brito

Docente do Departamento de Ciências Fisiológicas da Universidade Estadual de Maringá – UEM; e-mail: mnbrito@uem.br

RESUMO: O tecido adiposo marrom (TAM) é importante para a resposta termogênica e balanço energético em pequenos mamíferos. A indução do TAM em roedores promove a dissipação de energia, reduz a adiposidade e os protege da obesidade induzida pela dieta. A obesidade constitui um desafio para a saúde pública, por ser uma doença e um fator de risco para várias outras doenças. O excesso de calorias ingeridas causa elevação na concentração de lipídios na circulação. Um meio para limitar a liberação de ácidos graxos para a corrente sanguínea e aliviar seus efeitos sistêmicos colaterais é promover seu armazenamento nas próprias células adiposas brancas. A ativação do TAM ou a conversão de adipócitos brancos em marrom poderia constituir uma terapia atrativa no tratamento da obesidade. A presença do TAM foi observada em humanos adultos sob circunstâncias de exposição crônica ao frio ou por hiperexcitação adrenérgica. Além disso, sua atividade encontra-se menor nos indivíduos com sobrepeso ou obesos, comparado aos magros. Isso poderia indicar que a reduzida atividade da gordura marrom em alguns indivíduos predisporia à obesidade. O objetivo dessa revisão é apresentar as informações mais recentes da presença e funcionamento do TAM em humanos, a partir dos estudos de imagens utilizando-se a tomografia de emissão de pósitrons (PET) associada com a captação de fluordesoxiglicose (FDG) radioativa. Esses estudos trazem novas perspectivas para o desenvolvimento de drogas e terapias que possam levar à ativação do TAM e assim, reduzir a obesidade, e as doenças a ela associadas, em humanos.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade; Tecido Adiposo Branco; Tecido Adiposo Marrom; Termogênese.

BROWN ADIPOSE TISSUE AND HUMAN OBESITY

ABSTRACT: Brown Adipose Tissue (BAT) is highly relevant for the thermogenic response and energy equilibrium in small mammals. BAT induction in rats causes loss of energy, reduces adiposity and protects them from diet-induced obesity. Obesity is a challenge for public health since it is a disease and a risk factor for a number of other diseases. Excess of calories taken trigger a rise in lipid concentrations in the blood circulation. A method that

limits the release of fat acids into the blood current and mitigates their collateral systemic effects consists in storing them in the white fat cells. BAT activation or the conversion of white adipocytes into brown ones may be an interesting therapy in the treatment of obesity. BAT has been reported in human adults under circumstances of chronic exposure to cold or through adrenergic hyperexcitability. Further, its activity is less in overweight or obese subjects when compared to that in lean ones. This fact indicates that reduced activity of brown fat in some subjects would predispose them to obesity. Current review provides the most recent information with regard to the presence and functioning of BAT in humans from studies of images of positrons emission tomography (PET) with the collection of radioactive fluorodeoxyglucose (FDG). These studies provide new perspectives for the development of drugs and therapies that may activate BAT and reduce obesity and the diseases associated with it in humans.

KEYWORDS: Obesity; White adipose tissue; Brown adipose tissue; Thermogenesis.

INTRODUÇÃO

As mudanças demográficas e socioeconômicas, observadas ao longo dos anos no Brasil, permitiram que ocorresse a “transição nutricional”, com a diminuição da desnutrição e o aumento da obesidade na população (PEREIRA; FRANCISCHI; LANCHETA JR, 2003), revelando-se um novo desafio para a saúde pública brasileira (BRASIL, 2006).

Segundo dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), o índice de sobrepeso e obesidade da população brasileira avançou nos últimos anos. Este levantamento aponta que, de 2006 a 2009, a proporção da população com excesso de peso subiu de 42,7% para 46,6% e o percentual de obesos cresceu de 11,4% para 13,9% (BRASIL,

2010).

A obesidade pode ser compreendida como uma doença de caráter multifatorial (BRASIL, 2006). Ela não é uma desordem singular, e sim um grupo heterogêneo de condições com múltiplas causas que, em última análise, refletem no fenótipo obeso (JEBB, 1999). O determinante imediato do acúmulo excessivo de gordura é o balanço energético positivo (BRASIL, 2006). O balanço energético, fundamental para a manutenção do peso corporal, é mantido quando a energia ingerida é igual a que é gasta, sugerindo que a obesidade é, provavelmente, causada por fatores como alterações no gasto energético pela atividade física, alterações na eficiência metabólica (termogênese) e alterações na ingestão calórica (SCHULTZ, 1995).

A atividade termogênica do tecido adiposo marrom (TAM), ao reduzir a eficiência metabólica, contribui para o controle do peso corporal em várias espécies animais. Essa resposta tem estimulado a pesquisa sobre os mecanismos envolvidos nesse processo, bem como sua presença e funcionamento em humanos. O objetivo dessa revisão é descrever o funcionamento do TAM em indivíduos normais e os mecanismos pelos quais sua deficiência poderia contribuir para o surgimento da obesidade, bem como os possíveis mecanismos pelos quais sua ativação poderia minimizá-la.

2 DESENVOLVIMENTO

Nos mamíferos há dois tipos de tecido adiposo: o tecido adiposo branco (TAB) e o tecido adiposo marrom (TAM). O TAB é especializado no armazenamento de energia em períodos de balanço

energético positivo e mobilização dessa energia química quando necessário para abastecer a demanda energética do corpo (LANGIN, 2010). Esse tecido tem uma capacidade enorme de expansão, que pode ser vista como um mecanismo adaptativo para os períodos de escassez de alimentos. A energia é armazenada como triacilgliceróis (TAG) formados a partir de ácidos graxos (AG) esterificados com uma molécula de glicerol.

O TAM tem como função principal oxidar lipídios para produzir calor, portanto, é especializado na termogênese adaptativa, induzida pela exposição ao frio ou à dieta (HIMMS-HAGEN, 1990). A oxidação de AG e a produção de calor pelas células adiposas marrons se devem à intensa atividade metabólica do número enorme de mitocôndrias, que expressam a proteína desacopladora-1 (UCP-1) também conhecida como termogenina (RICQUIER; BOUILLAUD, 2000). A UCP-1 reside na membrana mitocondrial interna e permite a dissipação do gradiente eletroquímico de prótons, gerado pela cadeia respiratória mitocondrial. O desacoplamento entre o consumo de oxigênio e a síntese de ATP, promove dissipação de energia na forma de calor. Em mamíferos, recém-nascidos, hibernantes e roedores, a termogênese induzida pelo frio no TAM contribui para a manutenção da temperatura corporal. O combustível para a termogênese são os AG derivados do próprio tecido, mas também da lipólise no TAB (LANGIN, 2010).

O adipócito branco maduro armazena os TAG em uma única e grande gota lipídica que ocupa de 85-90% do citoplasma e empurra o núcleo e uma fina camada de citosol para a periferia da célula. Durante seu desenvolvimento, a célula jovem contém múltiplas gotículas de lipídios, que coalescem para formar uma inclusão lipídica unitária com o amadurecimento celular. Os adipócitos

brancos maduros são células grandes, e podem alterar acentuadamente seu tamanho conforme a quantidade de TAG acumulado (POND, 2001). O tecido adiposo branco é o principal reservatório energético do organismo. Os adipócitos são as únicas células especializadas no armazenamento de lipídios na forma de TAG em seu citoplasma, sem que isto seja nocivo para sua integridade funcional (AHIMA; FLIER, 2000).

O adipócito marrom pode atingir 60 μm de diâmetro. É uma célula multilocular, caracterizada pela presença de várias gotículas lipídicas citoplasmáticas de diferentes tamanhos, citoplasma relativamente abundante e núcleo esférico e ligeiramente excêntrico. Apresenta um grande número de mitocôndrias que, por não possuírem o complexo enzimático necessário para a síntese de ATP, utilizam a energia liberada pela oxidação, principalmente, de AG para gerar calor (CANNON; NEDERGAARD, 2004). Quando os adipócitos estão termogenicamente inativos, eles são preenchidos com lipídios e podem se assemelhar superficialmente a adipócitos brancos (BUKOWIECKI; COLLET, 1983). O TAM apresenta grande quantidade de lipídios armazenados, no entanto, não é uma forma de estoque que possa ser mobilizado para ser utilizado por outros tecidos, como o TAB. A reserva lipídica do TAM é quase que totalmente para consumo próprio (NEDERGAARD; LINDBERG, 1982).

Durante muito tempo, uma ideia errônea sobre o papel do TAB foi disseminada na comunidade científica. Acreditava ser uma estrutura secundária, cuja característica era armazenar grandes quantidades de gordura na forma de TAG. Pouco se atentou para sua participação no controle do peso corporal e da ingestão alimentar (LIMA, 2008). Em decorrência da descoberta da capacidade do TAB em secretar substâncias com efeitos biológicos, grande

importância foi atribuída ao seu papel endócrino (FONSECA-ALANIZ et al., 2006).

O sedentarismo e o excesso de calorias geram uma série de problemas de saúde relacionada à obesidade (ENERBÄCK, 2010). O acúmulo de TAB, especialmente no compartimento visceral, está associado com complicações metabólicas e cardiovasculares. A obesidade favorece o desenvolvimento de resistência à insulina, que é o fator etiológico para o diabetes mellitus tipo II, e está associado a uma constelação de desordens, incluindo dislipidemia e hipertensão que contribuem para o elevado risco de morbimortalidade cardiovasculares (SELWYN, 2007). Além disso, o tecido adiposo secreta um número enorme de fatores que estão envolvidos na modulação da resistência à insulina (QATANANI; LAZAR, 2007) tais como, leptina e adiponectina, secretados pelos adipócitos, e muitas citocinas e quimiocinas, produzidas pelas células da fração estromavascular e pelos macrófagos residentes (TILG; MOSCHEN, 2006).

O desenvolvimento da obesidade resulta não só da hipertrofia, mas da hiperplasia dos adipócitos. O aumento do tamanho dos adipócitos não é um processo ilimitado. Eventualmente, seu crescimento atinge um grau máximo, e novas células são lentamente recrutadas nesse tecido (DEFRONZO, 2004). Assim, o TAB pode neutralizar os efeitos deletérios dos AG circulantes. Isto porque a expansão deste tecido pode ser considerada como um meio para evitar a lipotoxicidade nos órgãos não equipados para se ajustar às grandes quantidades de gordura (CONUS; RABASA-LHORET; PÉRONNET, 2007; TAN; VIDAL-PUIG, 2008). A esse respeito, as consequências metabólicas da obesidade podem surgir de uma incapacidade dos indivíduos para tornarem-se mais obesos. Outro meio para limitar a liberação de AG para a corrente sanguínea, e

dessa forma aliviar seus efeitos colaterais sistêmicos, é promover sua utilização dentro das próprias células adiposas. Assim, faz-se necessário descobrir mecanismos pelos quais o organismo possa reduzir a deposição de gordura corporal, sem elevar as concentrações de lipídios circulantes. Dessa forma, o recrutamento e ativação do TAM ou a conversão de adipócitos brancos em marrom poderia constituir uma estratégia terapêutica atrativa (LANGIN, 2010).

2.1 TECIDO ADIPOSEO MARRON

A localização dos depósitos de TAM varia nas diferentes espécies, podendo ser encontrados nas regiões interescapular, subescapular, axilar, intercostal e também ao longo dos vasos sanguíneos principais do abdome e tórax. Também foram identificadas pequenas quantidades de TAM em meio a grandes depósitos de TAB (YOUNG; ARCH; ASHWELL, 1984).

O principal sinal para ativação de adipócitos marrons é a redução da temperatura corporal abaixo da termoneutra (23°C). Os sinais térmicos são analisados por áreas específicas do sistema nervoso central (SNC), que promovem estimulação da inervação simpática do TAM. Noradrenalina, liberada pelos terminais simpáticos, junto aos adipócitos marrons, ativa os receptores adrenérgicos do subtipo β_3 que induz a maquinaria da célula para produzir calor (termogênese induzida pelo frio). A dieta também pode ativar o TAM de maneira semelhante (termogênese induzida pela dieta). Esta atividade do TAM influencia o comportamento alimentar e o equilíbrio de energia, consequentemente ratos transgênicos carentes de TAM desenvolvem obesidade (CINTI, 2006). Em camundongos e ratos, a exposição ao frio ou à administração de agonistas β -adrenérgicos induz o aparecimento de adipócitos

marrons em depósitos considerados específicos de gordura branca (COUSIN et al., 1992; GUERRA et al., 1998; HIMMS-HAGEN et al., 2000). Acredita-se que a ativação de receptores β_3 adrenérgico, transforme adipócitos brancos em adipócitos marrons e que esta conversão poderia contribuir para o tratamento da obesidade e diabetes em ratos (CINTI, 2006). Excitação crônica por exposição ao frio causa aumento na expressão de UCP-1 seguida por hiperplasia do TAM e recrutamento de adipócitos marrons no TAB, em ratos adultos (JACOBSSON et al., 1985; GUERRA et al., 1998).

Há dois tipos diferentes de sistemas envolvidos na termogênese adaptativa. A UCP-1 parece ser específica do TAM. A Ca^{2+} -ATPase do retículo sarcoplasmático (músculo esquelético) e endoplasmático (outros tecidos), conhecida como SERCA, parece ser a principal via para a termogênese não relacionada ao tremor muscular no músculo esquelético (DE MEIS, 2001). E exposição prolongada ao frio aumenta a quantidade de SERCA, que foi demonstrada ocorrer também no retículo endoplasmático e mitocôndrias do TAM (DE MEIS, 2003), mas não nos adipócitos brancos (DE MEIS et al., 2006). Assim, a SERCA, além da UCP-1, exerce papel importante na termogênese do TAM. Termogênese induzida pela leptina foi demonstrada em camundongos deficientes em UCP-1 (UCP-1^{-/-}), possivelmente via aumento na secreção dos hormônios tireoidianos que se correlacionam positivamente com a atividade da SERCA nos músculos (UKROPEC et al., 2006).

A função do hormônio da tireóide na homeostase energética foi intensamente estudada, contudo ainda é incompletamente entendido (CANNON; NEDERGAARD, 2004). A ação do hormônio da tireóide é mediada pela família de receptores tireoidianos que pode funcionar

como repressores ou ativadores transcricionais na ausência ou presença de hormônio da tireóide, respectivamente. O gene de UCP-1 é controlado pelo hormônio da tireóide, também parece estar envolvido na diferenciação de pré-adipócitos marrons, *in vitro* (ROSS et al., 1992; KLAUS et al., 1994). Além disso, ativação de TAM por exposição ao frio causa um dramático aumento da expressão e atividade da enzima 5'-desiodase tipo II que catalisa a conversão do hormônio tireoidiano tiroxina (T_4) na substância ativa T_3 (SILVA, 2006). Deste modo, adipócitos marrons promovem aumento na concentração local de T_3 , saturando seus receptores (CANNON; NEDERGAARD, 2004; SILVA, 2006).

O TAM afeta o metabolismo do corpo inteiro e pode alterar a sensibilidade insulínica (LOWELL et al., 1993; YANG; ENERBÄCK; SMITH, 2003), modificando a suscetibilidade para ganho de peso (ALMIND et al., 2007).

Dado o papel da exposição ao frio na expressão de TAM, pode ser especulado que um aumento na temperatura ambiente pode promover ganho de peso, reduzindo significativamente o TAM e, assim, a taxa metabólica em alguns indivíduos (WILLIAMS et al., 2001). Foi demonstrado que, para cada grau centígrado abaixo da temperatura termoneutra (23°C), observa-se aumento no gasto energético de 105 – 156 KJ/dia para manter a homeostase térmica (RINTAMÄKI, 2007).

Os adipócitos marrons são densamente inervados por terminais nervosos simpáticos que regulam sua atividade termogênica e metabólica. A desnervação simpática do TAM promove atrofia do tecido, redução da sua capacidade termogênica, e modificação da distribuição de lipídios, passando de multilocular para unilocular, característica dos adipócitos brancos (DESAUTELS; DULOS;

MOZAFFARI, 1986; CHAMPIGNY et al., 1991). A resposta trópica do TAM varia quantitativa e qualitativamente com a natureza do estímulo externo, idade, sexo, dieta e genética do sujeito. Algumas destas variações podem ser atribuídas a diferenças na atividade do sistema nervoso simpático (SNS), mas algumas também podem ser devido a variações no próprio TAM e em seu controle por meio de outros fatores (HIMMS-HAGEN, 1985).

2.2 TECIDO ADIPOSEO MARROM EM HUMANOS

O TAM está presente durante toda a vida em roedores, mas desaparece logo após o nascimento em grandes mamíferos (OBERKOFER et al., 1997). Contudo, a reversibilidade deste tecido é possível pela estimulação do tecido adiposo com agentes adrenérgicos, como observado em cães adultos (CHAMPIGNY et al., 1991). Em humanos, ele está presente em recém-nascidos para manter a temperatura corporal e acreditou-se por muito tempo que ele desaparecesse em adultos e não contribuísse de forma significativa para a termogênese (ASTRUP et al., 1985). A razão evolutiva para a abundância de TAM ao nascimento, tanto em roedores quanto em humanos, está baseada na necessidade para manter a temperatura corporal após uma redução abrupta na temperatura ambiente depois do nascimento. Em idade adulta, outras estratégias para proteção ao frio ficam disponíveis e a necessidade para a termogênese não relacionada ao tremor no TAM fica reduzida. Por conseguinte, a quantidade de TAM também se reduz (COULTER et al., 2003).

Estudos indicam que TAM em roedores tem efeitos profundos no peso corporal, balanço energético e metabolismo de glicose (CANNON;

NEDERGAARD, 2004; HIMMS-HAGEN, 1979; LOWELL; FLIER, 1997), e a presença de TAM foi observada em humanos adultos sob circunstâncias de exposição crônica ao frio ou por hiperexcitação adrenérgica em indivíduos que apresentam feocromocitoma (tumor da medula da glândula adrenal secretor de grandes quantidades de adrenalina na corrente sanguínea) (HUTTUNEN; HIRVONEN; KINNULA, 1981; ENGLISH; PATEL; FLANAGAN, 1973; NEDERGAARD; BENGTTSSON; CANNON, 2007). Essas observações indicam a presença do TAM em humanos, apresentando maquinaria transcricional conservada, o que poderia causar sua ativação em resposta a uma necessidade fisiológica aguda (NEDERGAARD; BENGTTSSON; CANNON, 2007). Porém, há ainda muito debate sobre a existência de TAM em adultos humanos saudáveis (ROTHWELL; STOCK, 1979, 1983; GARRUTI; RICQUIER, 1992).

Recentemente, uma série de estudos demonstrou a existência de depósitos de gordura marrom em humanos adultos. Uma reavaliação interessantíssima veio do exame de dados obtidos com tomografia de emissão de pósitrons (PET) usando ¹⁸F-fluordesoxiglicose (FDG), um marcador de metástase tumoral. A FDG é transportada para o interior das células pelo mesmo sistema de transporte de glicose, onde se acumula, pois não é metabolizada, e pode ser facilmente detectada devido a sua emissão de pósitron, que, combinada com a tomografia computadorizada (CT), fornece sua localização anatômica precisa. O FDG PET-CT é, portanto, adequado para detectar qualquer tecido com alta captação de glicose (NEDERGAARD; BENGTTSSON; CANNON, 2007).

Além de tecidos bem conhecidos de

alta atividade metabólica, como coração e encéfalo, apareceram de forma muito abundante nesses estudos, áreas simétricas com densidade característica da presença de TAM. Em 2009, cinco artigos foram publicados que mostraram a evidência direta da presença de TAM ativo em humanos adultos (VIRTANEN et al., 2009; VAN MARKEN LICHTENBELT et al., 2009; SAITO et al., 2009; CYPESS et al., 2009; ZINGARETTI et al., 2009).

Virtanen et al. (2009) investigaram um grupo de cinco voluntários saudáveis expostos a ambiente quente e frio. Em todos os indivíduos a exposição ao frio causou um aumento de 15 vezes na captação de FDG na área supraclavicular. Em três indivíduos, a biópsia das áreas correspondentes ao tecido adiposo foi realizada. Comparada ao TAB, a expressão do RNAm da UCP-1 e da proteína UCP-1 foram facilmente detectadas. Além disso, expressão mais alta de outros marcadores do TAM foi observada. O estudo foi corroborado pela análise histológica de amostras de biópsias. Células com depósitos multiloculares de gordura que mostraram imunomarcagem positiva para a UCP-1 tinham típica aparência de células adiposas marrons.

De acordo com van Marken Lichtenbelt et al. (2009) fizeram protocolos semelhantes em um grupo maior de indivíduos. Dez indivíduos magros e 14 indivíduos com sobrepeso ou obesos foram expostos ao frio. Após exposição ao frio, a captação do FDG potencialmente atribuída à atividade do TAM, foi observada no pescoço, região subclavicular, tórax e abdome.

Em um estudo retrospectivo de trabalhos feitos com FDG PET-CT em 2000 indivíduos, o TAM foi observado em 7% das mulheres e 3% dos homens (CYPESS et al., 2009). No entanto, devemos ser cautelosos ao interpretar esses números, uma vez

que a maioria dos exames foi realizada à temperatura ambiente. A percentagem de indivíduos com TAM ativo provavelmente seria maior, se os indivíduos fossem expostos ao frio. Apesar da diferença sexual, a idade dos indivíduos (indivíduos mais jovens) e seu índice de massa corporal (IMC) (indivíduos magros) foram determinantes para a presença do TAM.

Estudos de biópsias realizados no norte da Finlândia revelaram que, trabalhadores expostos ao frio, apresentavam maior quantidade de TAM do que aqueles que trabalhavam em recinto fechado (HUTTUNEN; HIRVONEN; KINNULA, 1981). Variação considerável na captação de FDG pelo mesmo depósito de TAM no mesmo paciente foi visto com o passar do tempo, sendo que sua captação diminuiu rapidamente em resposta ao aumento na temperatura do ambiente (GARCIA et al., 2004), utilização de agentes ansiolíticos como benzodiazepina (GELFAND et al., 2005), bloqueio simpático por propanolol (PARYSOW et al., 2007) e intervenção dietética (WILLIAMS; KOLODNY, 2008).

Apesar de sua importância fisiológica potencial, ainda faltam métodos adequados para medir a massa e atividade do TAM em humanos (CYPESS et al., 2009).

2.3 TECIDO ADIPOSEO MARROM E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE

Foram publicados vários estudos em modelos animais mostrando que a obesidade está relacionada a uma menor atividade do TAM. Dentre esses modelos podemos citar aqueles com alteração gênica como os ratos *fa/fa* (CHUA JR et al., 1996; PHILLIPS et al., 1996; ARTIÑANO; MIGUEL-CASTRO, 2009), camundongos *fa/fa* (CHUA et

al., 1996), db/dB (ROMSOS, 1981; TSCHÖP; HEIMAN, 2001), e animais com obesidade induzida por glutamato monossódico (MORRIS et al., 1998; NAGATA et al., 2006). Em todos estes exemplos, há uma menor produção de calor pelo TAM, e esses animais são sensíveis ao frio. A reduzida atividade termogênica, observada nesses animais, promove aumento na eficiência metabólica com aumento na deposição de gordura nesses animais. De forma semelhante, animais alimentados com dietas hipercalóricas, desenvolvem menor obesidade do que a esperada pelo consumo calórico observado. Esses animais apresentam aumento do tamanho e atividade do TAM e isso, por sua vez, seria responsável por reduzir a eficiência metabólica, queimando uma parte das calorias que, de outra forma, seriam depositadas na forma de TAB. Há situações em que a expressão elevada de UCP-1 em camundongos promove a redução de peso corporal, mesmo em animais com alimentação livre (KOZAK; HARPER, 2000), demonstrando o efeito do TAM na redução da eficiência metabólica.

Embora esteja bastante clara a importância do TAM em roedores, o mesmo não se pode afirmar para humanos. Como salientado anteriormente, há estudos mostrando a presença e a atividade do TAM em humanos expostos a ambientes cuja temperatura está abaixo da termoneutralidade, no entanto, seu papel no desenvolvimento da obesidade humana permanece obscuro. Alguns estudos mostram que há redução de sua atividade em humanos obesos, mas ainda há um longo caminho a ser percorrido para que se demonstre sua real participação na origem e/ou desenvolvimento dessa doença. A seguir apresentaremos alguns dados experimentais que mostram a correlação entre o mau funcionamento do TAM e a obesidade em humanos. Esses dados são bastante recentes, uma vez que até bem pouco

tempo acreditava-se que o TAM estivesse presente apenas no início da vida pós-natal.

Estudos realizados por Saito et al. (2009) mostraram que, em humanos expostos ao frio, houve maior captação de FDG em indivíduos mais jovens do que em indivíduos mais velhos. Nesses estudos, a atividade do TAM foi menor nos indivíduos com sobrepeso ou obesos do que nos indivíduos magros. Esses dados podem ser interpretados de duas maneiras: ou a atividade defeituosa da gordura marrom em alguns indivíduos predispõe à obesidade, como sugerido pelos estudos de alteração genética da UCP-1 (DEL MAR GONZALES-BARROSO; RICQUIER; CASSARD-DOULCIER, 2000) ou um excesso de tecido adiposo subcutâneo contribui para a maior eficiência no isolamento e, assim, suprime a atividade do TAM.

Zingaretti et al. (2009) focaram seus estudos na análise imuno-histoquímica do tecido adiposo do pescoço de pacientes, com doença na tireóide, submetidos à cirurgia. Um terço desses indivíduos apresentou características claras de TAM, incluindo a morfologia dos adipócitos, inervação e vascularização do tecido. Como em outros estudos, a idade e a adiposidade foram negativamente associadas ao TAM.

Como mencionado anteriormente, a atividade do TAM é estimulada pela inervação simpática profícua desse tecido. Estudos mostram que o uso de β -bloqueadores reduz a captação de FDG no TAM em curto prazo (GELFAND et al., 2005) e também é possível que o uso a longo prazo reduza a massa e atividade desse tecido contribuindo assim para ganho de peso (SHARMA et al., 2001). Portanto, esses resultados mostram que pode existir uma relação entre TAM e o desenvolvimento da obesidade em humanos (HANY et al., 2002;

COHADE; MOURTZIKOS; WAHL, 2003; TRUONG et al., 2004). Dados na literatura mostram correlação inversa entre prevalência de TAM e IMC, sugestivos de que quantidades maiores de TAM poderiam proteger contra obesidade relacionada à idade (CYPESS et al., 2009). Presença de TAM intermuscular, em quantidade elevada, protege contra a obesidade induzida pela dieta e o diabetes (ALMIND et al., 2007; CINTI, 2005). Assim, métodos para estimular a geração e ativação do TAM podem conduzir a novas intervenções para promover a perda de peso e o aumento na sensibilidade à insulina (CYPESS, et al., 2009).

Há dados na literatura que demonstram a efetividade de certas drogas usadas no tratamento da resistência à insulina que se manifesta em indivíduos obesos. Algumas dessas drogas poderiam ser consideradas para o desenvolvimento de terapêuticas para aumentar o fenótipo de adipócitos marrons no TAB, que efetivamente poderia conduzir a uma redução nas desordens associadas à obesidade. Sem dúvida, algumas das drogas mais efetivas no combate à resistência insulínica relacionada à obesidade e diabetes tipo II são da família de tiazolidinedionas (TZD) uma classe de sensibilizadores da ação de insulina. Vários estudos mostraram que a exposição de TAB de indivíduos obesos às TZD causa uma alteração na coloração dos adipócitos brancos (tendendo ao dourado) que inclui não só a mitocôndriogênese e aumento no consumo de oxigênio, mas também a supressão do gene para a resistina e outros genes específicos do TAB (BAUR et al., 2006; MILNE et al., 2007).

Vários estudos recentes sugerem que a intervenção farmacológica da termogênese adaptativa possa ser uma ferramenta realística para redução da obesidade (CANNON; NEDERGAARD, 2009; WIJERS et al., 2009). Exposição moderada ao frio,

apesar de sua baixa atratividade, parece ser o modo mais seguro e mais eficiente para recrutar e ativar TAM em humanos. Outra estratégia seria aumentar a expressão de agentes indutores, em pré-adipócitos brancos, que promovem a diferenciação para células adiposas marrons (SEALE et al., 2008). Um desses indutores da diferenciação de adipócitos branco para marrom é o PRDM16. O PRDM16 induz um programa completo de diferenciação de gordura marrom, incluindo a expressão de PPAR α coativador 1 α (PGC-1 α) e UCP-1. O PGC-1 α é um coativador transcricional essencial para termogênese adaptativa (SEALE et al., 2007). Porém, resta ser demonstrado que a superexpressão de PRDM16 em células progenitoras de adipócitos brancos em humanos poderia induzir a diferenciação de células adiposas marrons (SEALE et al., 2008).

De acordo com Farmer (2008), o fato do TAM queimar TAG (termogênese) e também secretar menos citocinas poderia ser utilizado como meio para combater a obesidade. O desenvolvimento de drogas que possam aumentar a formação de células adiposas marrons ou possam induzir a diferenciação de TAB em TAM seria um extraordinário acontecimento para a sociedade científica. O desenvolvimento de tais terapêuticas, porém, requer conhecimentos significantes dos mecanismos moleculares que controlam a formação e função de células adiposas marrons.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O fato de a obesidade ser considerada hoje em dia uma epidemia mundial, e sabendo-se que o TAM queima lipídeos para gerar calor, reduzindo assim a eficiência metabólica, levou a uma expansão nas pesquisas sobre os mecanismos envolvidos nesse processo, a fim de desenvolver terapêuticas visando combater a obesidade, assim como suas doenças relacionadas.

Vários estudos demonstram a presença de TAM ativo em adultos, mas sua massa e atividades estão inversamente relacionadas com a idade e o IMC, o que nos leva ao questionamento: a termogênese defeituosa é que leva ao ganho excessivo de peso, ou a grande quantidade de gordura é que inibe a atividade do TAM. Embora alguns estudos demonstrem que pode haver a conversão de adipócitos brancos em adipócitos marrons, mais estudos devem ser realizados a fim de identificar os fatores envolvidos nessa diferenciação.

Todas essas investigações poderão culminar com a descoberta de formas eficazes de promover a atividade do TAM, reduzindo assim a eficiência metabólica, causando redução de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesos e impedindo que essa alteração metabólica possa acontecer em indivíduos magros.

REFERÊNCIAS

- AHIMA, R. S.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **Trends Endocrinol Metab.**, v. 1, n. 8, p. 327-332, oct. 2000.
- ALMIND, K. et al. Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 104, n. 7, p. 2366-2371, 2007.
- ARTIÑANO, A. A.; MIGUEL-CASTRO, M. Experimental rat models to study the metabolic syndrome. **Br J Nutr.**, v. 102, n. 9, p. 1246-1253, 2009.
- ASTRUP, A. et al. Contribution of BAT and skeletal muscle to thermogenesis induced by ephedrine in man. **Am J Physiol.**, v. 248, n. 5, p. E507-E515, 1985.
- BAUR, J. A. et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. **Nature**, v. 444, p. 337-342, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Obesidade**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. **Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- BUKOWIECKI, L.; COLLET, A. J. Regulation of brown adipose tissue metabolism. **J Obesity Weight Regulation**, v. 2, p. 29-53, 1983.
- CANNON, B.; NEDERGAARD, J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. **Physiol Rev.**, v. 84, n. 1, p. 277-359, 2004.
- _____. Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control. **Proc Nutr Soc.**, v. 68, n. 4, p. 401-407, 2009.
- CHAMPIGNY, O., et al. Beta 3-adrenergic receptor

- stimulation restores message and expression of brown-fat mitochondrial uncoupling protein in adult dogs. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 88, n. 23, p. 10774-10777, 1991.
- CHUA JR, S. C. et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. **Science**, v. 271, n. 5251, p. 994-996, 1996.
- CINTI, S. The adipose organ. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.**, v. 73, n. 1, p. 9-15, 2005.
- _____. The role of brown adipose tissue in human obesity. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 16, n. 8, p. 569-574, 2006.
- COHADE, C.; MOURT'ZIKOS, K. A.; WAHL, R. L. "USA-fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature – evaluation with 18F-FDG PET/CT. **J Nucl Med.**, v. 44, n. 8, p. 1267-1270, 2003.
- CONUS, F.; RABASA-LHORET, R.; PÉRONNET, F. Characteristics of metabolically obese normal-weight (MONW) subjects. **Appl Physiol Nutr Metab.**, v. 32, n. 1, p. 4-12, 2007.
- COULTER, A. A. et al. Dietary fat interacts with QTLs controlling induction of Pgc-1 α and UCP1 during conversion of white to brown fat. **Physiol Genomics**, v. 14, n. 2, p. 139-147, 2003.
- COUSIN, B. et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. **J Cell Sci.**, v. 103, n. 4, p. 931-942, 1992.
- CYPESS, A. M. et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. **New Engl J Med.**, v. 360, n. 15, p. 1509-1517, 2009.
- DEFRONZO, R. A. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. **Int J Clin Pract.**, v. 58, n. 143, p. 9-21, 2004.
- DEL MAR GONZALES-BARROSO, M.; RICQUIER, D.; CASSARD-DOULCIER, A. M. The human uncoupling protein-1 gene (UCP1): present status and perspectives in obesity research. **Obes Rev.**, v. 1, n. 2, p. 61-72, 2000.
- DE MEIS, L. Role of the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase on heat production and thermogenesis. **Biosci Reports**, v.21, n.2, p.113-137, 2001.
- _____. Brown adipose tissue Ca²⁺-ATPase: uncoupled ATP hydrolysis and thermogenic activity. **J Biol Chem.**, v. 278, n. 43, p. 41856-41861, 2003.
- DE MEIS, L. et al. Identification of a Ca²⁺-ATPase in brown adipose tissue mitochondria. **J Biol Chem.**, v. 281, n. 24, p. 16384-16390, 2006.
- DESAUTELS, M.; DULOS, R. A.; MOZAFFARI, B. Selective loss of uncoupling protein from mitochondria of surgically denervated brown adipose tissue of cold-acclimated mice. **Biochem Cell Biol.**, v. 64, n. 11, p. 1125-34, 1986.
- ENERBÄCK, S. Human brown adipose tissue. **Cell Metabolism.**, v. 11, n. 4, p. 248-252, 2010.
- ENGLISH, J. T.; PATEL, S. K.; FLANAGAN, M. J. Association of pheochromocytomas with brown fat tumors. **Radiology**, v. 107, n. 2, p. 279-281, 1973.
- FARMER, S. R. Molecular determinants of brown adipocytes formation and function. **Genes Dev.**, v. 22, n. 10, p. 1269-1275, 2008.
- FONSECA-ALANIZ, M. H. et al. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

- GARCIA, C. A. et al. Benzodiazepine-resistant "brown fat" pattern in positron emission tomography: two case reports of resolution with temperature control. **Mol Imaging Biol.**, v. 6, n. 6, p. 368-372, 2004.
- GARRUTI, G.; RICQUIER, D. Analysis of uncoupling protein and its mRNA in adipose tissue deposits of adult humans. **Int J Obes Relat Metab Disord.**, v. 16, n. 5, p. 383-390, 1992.
- GELFAND, M. J. et al. Pre-medication to block [(18)F] FDG uptake in the brown adipose tissue of pediatric and adolescent patients. **Pediatr Radiol.**, v. 35, n. 10, p. 984-990, 2005.
- GUERRA, C. et al. Emergence of brown adipocytes in white fat in mice is under genetic control. Effects on body weight on adiposity. **J Clin Invest.**, vol. 102, n. 2, p. 412-420, 1998.
- HANY, T. F. et al. Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, v. 29, n. 10, p. 1393-1398, 2002.
- HIMMS-HAGEN, J. Obesity may be due to a malfunctioning of brown fat. **Can Med Assoc J.**, v. 121, n. 10, p. 1361-1364, 1979.
- _____. Brown adipose tissue metabolism and thermogenesis. **Annu Rev Nutr.**, v. 5, p. 69-94, 1985.
- _____. Brown adipose tissue thermogenesis: interdisciplinary studies. **FASEB J.**, v. 4, n. 11, p. 2890-2898, 1990.
- HIMMS-HAGEN, J. et al. Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. **Am J Physiol Cell Physiol.**, v. 279, n. 3, p. C670-C681, 2000.
- HUTTUNEN, P.; HIRVONEN, J.; KINNULA, V. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. **Eur J Appl Physiol Occup Physiol.**, v. 46, n. 4, p. 339-345, 1981.
- JACOBSSON, A. et al. Mitochondrial uncoupling protein from mouse brown fat. Molecular cloning, genetic mapping, and mRNA expression. **J Biol Chem.**, v. 260, n. 30, p. 16250-16254, 1985.
- JEBB, S. A. Obesity: from molecules to man. **Proc Nutr Soc.**, v. 58, n. 1, p. 1-14, 1999.
- KLAUS, S. et al. Characterization of the novel brown adipocyte cell line HIB 1B. Adrenergic pathways involved in regulation of uncoupling protein gene expression. **J Cell Sci.**, v. 107, p. 313-319, 1994.
- KOZAK, L. P.; HARPER, M. E. Mitochondrial uncoupling proteins in energy expenditure. **Annu Rev Nutr.**, v. 20, p. 339-363, 2000.
- LANGIN, D. Recruitment of brown fat and conversion of white into brown adipocytes: strategies to fight the metabolic complications of obesity? **Biochim Biophys Acta**, v. 1801, n. 3, p. 372-376, march 2010.
- LIMA, F. B. Tecido adiposo: uma breve perspectiva histórica e o momento atual. **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 52, n. 6, p. 927-928, 2008.
- LOWELL, B. B. et al. Development of obesity in transgenic mice after genetic ablation of brown adipose tissue. **Nature**, v. 366, n. 6457, p. 740-742, 1993.
- LOWELL, B. B.; FLIER, J. S. Brown adipose tissue, β_3 -adrenergic receptors, and obesity. **Annu Rev Med.**, v. 48, p. 307-316, 1997.
- MILNE, J. C. et al. Small molecule activators of

- SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. **Nature**, v. 450, n. 7170, p. 712-716, 2007.
- MORRIS, M. J. et al. Reduced BAT function as a mechanism for obesity in the hypophagic, neuropeptide Y deficient monosodium glutamate-treated rats. **Regul Pept**, v. 25, p. 441-447, 1998.
- NAGATA, M. et al. Type 2 diabetes mellitus in obese mouse model induced by monosodium glutamate. **Exp Anim**, v. 55, n. 2, p. 109-115, 2006.
- NEDERGAARD, J.; BENGTSSON, T.; CANNON, B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 293, n. 2, p. E444-452, 2007.
- NEDERGAARD, J.; LINDBERG, O. The brown fat cell. **Int. Rev. Cytol**, v. 74, p. 187-286, 1982.
- OBERKOFER, H. et al. Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans. **J Lipid Res**, v. 38, n. 10, p. 2125-2133, 1997.
- PARYSOW, O. et al. Low-dose oral propranolol could reduce brown adipose tissue F-18 FDG uptake in patients undergoing PET scans. **Clin Nucl Med**, v. 32, n. 5, p. 351-357, 2007.
- PEREIRA, L. O.; FRANCISCHI, R. P.; de LANCHETA Jr., A. H. Obesidade: hábitos nutricionais, sedentarismo e resistência à insulina. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, n. 2, p. 111-127, abri. 2003.
- PHILLIPS, M. S. et al. Leptin receptor missense mutation in the fatty Zucker rat. **Nature Genet**, v. 13, n. 1, p. 18-19, 1996.
- POND, C. Ecology of storage and allocation of resources: animals. **Encyclopedia of Life Sciences**, p. 1-5, 2001.
- QATANANI, M.; LAZAR, M. A. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. **Genes Dev**, v. 21, p. 1443-1455, 2007.
- RICQUIER, D.; BOUILLAUD, F. Mitochondrial uncoupling proteins: from mitochondria to the regulation of energy balance. **J Physiol**, v. 529, p. 3-10, 2000.
- RINTAMÄKI, H. Performance and energy expenditure in cold environments. **Alaska Med**, v.49 (Suppl. 2), p. 245-246, 2007.
- ROMSOS, D. R. Efficiency of energy retention in genetically obese animals and in dietary-induced thermogenesis. **Fed Proc**, v. 40, n. 10, p. 2524-2529, 1981.
- ROSS, S. R. et al. Hibernoma formation in transgenic mice and isolation of a brown adipocyte cell line expressing the uncoupling protein gene. **Proc Natl Acad Sci**, v. 89, p. 7561-7565, 1992.
- ROTHWELL, N. J.; STOCK, M. J. A role for brown adipose tissue in diet-induced thermogenesis. **Nature**, v. 281, p. 31-35, 1979.
- ROTHWELL, N.J.; STOCK, M.J. Luxuskonsumption, diet-induced thermogenesis and brown fat: the case in favor. **Clin Sci**, v. 64, n. 1, p. 19-23, 1983.
- SAITO, M. et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. **Diabetes**, v. 58, n. 7, p. 1526-1531, 2009.
- SCHUTZ, Y. Macronutrient and energy balance in obesity. **Metabolism**, v. 44, n. 9 (Suppl. 3), p. 7-11, 1995.

- SEALE, P. et al. Transcriptional control of brown fat determination by PRDM16. **Cell Metab**, v.6, n. 1, p. 38-54, 2007.
- _____. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. **Nature**, v. 454, n. 7207, p. 961-967, 2008.
- SELWYN, A. P. Weight reduction and cardiovascular and metabolic disease prevention: clinical trial update. **Am J Cardiol**, v. 100, n. 12 (Suppl. 1), p. S33-S37, 2007.
- SHARMA, A. M. et al. Hypothesis: beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. **Hypertension**, v. 37, n. 2, p. 250-254, 2001.
- SILVA, J. E. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. **Physiol Rev**, v. 86, n. 2, p. 435-464, 2006.
- TAN, C. Y.; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. **Biochem Soc Trans**, v. 36, n. 5, p. 935-940, 2008.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nat Rev Immunol**, v. 6, p. 772-783, 2006.
- TRUONG, M. T. et al. Focal FDG uptake in mediastinal brown fat mimicking malignancy: a potential pitfall resolved on PET/CT. **Am J Roentgenol**, v. 183, n. 4, p. 1127-1132, 2004.
- TSCHÖP, M.; HEIMAN, M. L. Rodent obesity models: an overview. **Exp Clin Endocrinol Diabetes**, v. 109, n. 6, p. 307-319, 2001.
- UKROPEC, J. et al. Leptin is required for uncoupling protein-1-independent thermogenesis during cold stress. **Endocrinology**, v. 147, n. 5, p. 2468-2480, 2006.
- VAN MARKEN LICHTENBELT, W. D. et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. **New Engl J Med**, v. 360, n. 15, p. 1500-1508, 2009.
- VIRTANEN, K. A. et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. **New Engl J Med**, v. 360, n. 15, p. 1518-1525, 2009.
- WIJERS, S. L. J. et al. Recent advances in adaptative thermogenesis: potential implications for the treatment of obesity. **Obes Rev**, v. 10, n. 2, p. 218-226, 2009.
- WILLIAMS, G. et al. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. **Physiol Behav**, v. 74, n. 4-5, p. 683-701, 2001.
- WILLIAMS, G.; KOLODNY, G. M. Method for decreasing uptake of ¹⁸F-FDG by hypermetabolic brown adipose tissue on PET. **Am J Roentgenol**, v. 190, n. 5, p. 1406-1409, 2008.
- YANG, X.; ENERBÄCK, S.; SMITH, U. Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance. **Obes Res**, v. 11, n. 10, p. 1182-1191, 2003.
- YOUNG, P.; ARCH, J. R. S.; ASHWELL, M. Brown adipose tissue in the parametrial fat pad of the mouse. **FEBS Lett**, v. 167, n. 1, p. 10-14, 1984.
- ZINGARETTI, M. C. et al. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. **FASEB J**, v. 23, n. 9, p. 3113-3120, 2009.

Recebido em: 12 setembro 2011.

Aceito em: 16 março 2011.