

# **Tecido Adiposo como órgão endócrino: o papel das adipocinas e sua relação com o risco cardiovascular**

**Rui Filipe Ribeiro de Barros**

Dissertação para obtenção de Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

**maio de 2020**

# **Tecido Adiposo como órgão endócrino: o papel das adipocinas e sua relação com o risco cardiovascular**

**Rui Filipe Ribeiro de Barros**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

**Covilhã, maio de 2020**

## DEDICATÓRIA

---

Aos meus pais e à minha irmã.

## RESUMO

---

**Introdução:** Nas últimas décadas, a percepção acerca da função do tecido adiposo (TA) tem vindo a mudar, sendo que, atualmente, a gordura já não é considerada apenas como um tecido inerte de armazenamento de energia, mas sim um verdadeiro órgão endócrino, Por um lado, a relação entre gordura e produção de adipocinas prende-se, não com a extensão de gordura corporal, mas com a sua localização. Dentro desta perspetiva, é necessário salientar que a gordura localizada nas vísceras tem um papel fundamental na produção de citocinas. Esta acumulação de gordura visceral induz inflamação crónica, doenças metabólicas e cardiovasculares, incluindo: resistência à insulina, dislipidémias e hipertensão arterial (HTA).

Assim, torna-se essencial o estudo do TA como órgão endócrino, de modo a obter a compreensão de como a gordura visceral pode contribuir para o risco cardiovascular (RCV).

**Material e métodos:** Através da base de dados eletrónica Pubmed-Medline, foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2020, em inglês e português, com base nos respetivos títulos e resumo. Os termos de pesquisa utilizados foram: *“obesity” AND “metabolic syndrome” AND “cardiovascular risk” AND “adipokines” AND “adipose tissue”*.

**Resultados:** A relação entre obesidade, mais concretamente o Tecido adiposo visceral (TAV), e o risco cardiovascular (RCV), ocorre através de efeitos diretos e indiretos sobre o sistema cardiovascular. Não só a desregulação de adipocinas, que causam estados pró-inflamatórios e contribuem para a resistência à insulina, mas também os efeitos sobre a geometria cardiovascular, contribuem para uma maior mortalidade/morbilidade em indivíduos obesos.

**Conclusões:** O TA, mais especificamente a gordura localizada nas vísceras e a gordura ectópica, devem ser contabilizados como fatores importantes na maior incidência de doenças cardiovasculares na população e, desta forma, deve-se procurar obter uma solução para este problema crescente na sociedade atual.

**Palavras chave:** Tecido Adiposo, Gordura visceral, risco cardiovascular, adipocinas pró-inflamatórias

## ABSTRACT

---

**Introduction:** In the last decades, the perception about the function of the adipose tissue (TA) has been changing, being that, nowadays, fat is no longer considered just an inert tissue of energy storage, but a true endocrine organ. On one hand, the relation between fat and the production of adipokines is not just related with the extension of body fat, but also its location. Within this perspective, is necessary pointing out that visceral fat has an important role in adipokines production. This visceral fat accumulation induces chronic inflammation and metabolic diseases including insulin resistance, dyslipidemia, and arterial hypertension (HTA). Thus, it becomes essential the study of the TA as an endocrine organ, so that we can obtain the comprehension of how visceral fat can contribute to the cardiovascular risk (RCV).

**Material and methods:** Through the electronic database Pubmed-Medline, articles published between 2000 and 2020, in English and Portuguese, were selected, based upon the respective titles and abstract. The utilized search terms were: *obesity* AND *metabolic syndrome* AND *cardiovascular risk* AND *adipokines* AND *adipose tissue*.

**Results:** The relationship between obesity, more specifically the TAV, and the RCV occurs through direct and indirect effects on the cardiovascular system. Not only the deregulation in the secretion and production of adipokines, that cause proinflammatory states and contribute to insulin resistance, but also the effects on the cardiovascular geometry, add to a bigger mortality/morbidity rate in obese individuals.

**Conclusions:** TA, more specifically the TAV and the ectopic TA, should be accounted as important factors in the elevated incidence of cardiovascular diseases in the population, and, thus, we should look for a solution to this rising problem in today's society.

**Keywords:** Adipose tissue, Visceral fat, Cardiovascular risk, proinflammatory adipokines

## ÍNDICE

LISTA DE TABELAS	V
LISTAS DE SIGLAS	VI
1 INTRODUÇÃO	1
1.1. Objetivo	1
2 METODOLOGIA	2
3 TECIDO ADIPOSO	3
3.1 Histologia e Anatomia	3
4 OBESIDADE	5
4.1 Características gerais da obesidade	5
4.2 Obesidade e o remodelling do tecido adiposo	5
5 ADIPOCINAS: QUAIS SÃO E SUA FUNÇÃO	7
5.1 Adipocinas pró-inflamatórias mais diretamente relacionadas com a função cardiovascular	8
5.1.1 Inibidor da ativação do plasminogénio-1 (PAI-1)	8
5.1.2 Eixo Renina-Angiotensina	9
5.1.3 Fator de crescimento endotelial vascular	9
5.1.4 Leptina e Adiponectina	10
6 ADAPTAÇÃO CARDIOVASCULAR À OBESIDADE	12
7 OBESIDADE E RISCO CARDIOVASCULAR	14
8 CONCLUSÃO	16
9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

## LISTA DE TABELAS

---

**Tabela 1.** O papel de adipocinas selecionadas na saúde e na doença

## LISTAS DE SIGLAS

---

AE	Aurícula Esquerda
AHA	<i>American Heart Association</i>
APN	Adiponectina
AT-II	Angiotensina-II
AVCs	Acidentes Vasculares Cerebrais
CO	Monóxido de Carbono
DC	Débito Cardíaco
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
FA	Fibrilhação Auricular
FABP-4	<i>Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein gene</i>
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HTA	Hipertensão Arterial
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
IC	Insuficiência Cardíaca
IL-1 $\beta$	Interleucina-1 $\beta$
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
MSC	Morte Súbita Cardíaca
OMS	Organização Mundial da Saúde

PAI-1	Inibidor do ativador do Plasminogénio-1
PCR	Proteína C-reativa
RCV	Risco Cardiovascular
RMN	Ressonância Magnética
TA	Tecido Adiposo
TAB	Tecido Adiposo Branco
TABe	Tecido Adiposo Bege
TACa	Tecido Adiposo Castanho
TAS	Tecido Adiposo Subcutâneo
TAV	Tecido Adiposo Visceral
TGF $\beta$	Fator de Crescimento Tecidual $\beta$
Th-1	<i>T helper cell-1</i>
TNF $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral $\alpha$
VCAM-1	Molécula de Adesão Celular Vascular-1
VE	Ventrículo Esquerdo
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

# 1 INTRODUÇÃO

---

Atualmente, e com a transição rápida para uma sociedade consumista, assistiu-se a um aumento abrupto na incidência e prevalência da obesidade<sup>1</sup>, indubitavelmente mais notório nos países desenvolvidos. De acordo com Wang et al, a obesidade é um sério problema de saúde, que se associa a um risco elevado para várias doenças, destacando-se as do foro cardiovascular, a diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) e as neoplasias<sup>2</sup>.

A obesidade caracteriza-se pelo aumento excessivo de armazenamento de ácidos gordos no tecido adiposo, o que leva à resistência à insulina no músculo liso, estriado, fígado, bem como outros órgãos e tecidos. Consequentemente, o tecido adiposo, que anteriormente era reconhecido apenas pela sua função de armazenamento de gordura, isolamento mecânico e térmico e pelo seu papel ativo na termogénese<sup>3</sup>, reconhece-se agora como tendo importantes funções endócrinas, através da produção de diversos péptidos bioativos, as adipocinas, responsáveis por diversas funções reguladoras<sup>4</sup>.

Deste modo, surge a necessidade de relacionar a acumulação de gordura visceral com a prevalência de estados pró-inflamatórios inerentes às adipocinas, que contribuem para um maior risco cardiovascular (RCV).

## 1.1. Objetivo

O objetivo principal do presente trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre os mais recentes desenvolvimentos acerca da íntima relação que o excesso de peso (pré-obesidade ou obesidade) e a acumulação de gordura visceral tem com o RCV.

## 2 METODOLOGIA

---

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE (PubMed) e GOOGLE SCHOLAR utilizando os termos “*obesity*” AND “*metabolic syndrome*” AND “*cardiovascular risk*” AND “*adipokines*” AND “*adipose tissue*”

Foram selecionados os artigos de revisões sistemáticas, estudos aleatorizados e controlados, estudos prospetivos e ainda meta-análises, em língua portuguesa ou inglesa, com data posterior a 2000 até 2020, inclusive.

## 3 TECIDO ADIPOSEO

---

### 3.1 Histologia e Anatomia

No corpo humano, o tecido adiposo (TA) divide-se, em termos de localização, em tecido adiposo visceral (TAV) e tecido adiposo subcutâneo (TAS) <sup>5,6</sup>. Esta distinção é feita devido aos diferentes perfis proteicos e de expressão genética entre os vários tipos de localização<sup>7-9</sup>. O TAV, por sua vez, subdivide-se, de acordo com a sua localização, em intratorácico (pericárdico ou epicárdico), abdominal e assim por diante. Esta classificação, salienta as diferenças, tanto regionais como anatómicas, do TA, e as implicações que isso tem no aumento de doenças cardiovasculares e metabólicas<sup>7</sup>.

Por um lado, existe uma clara relação epidemiológica entre os efeitos neutros ou cardioprotetores do TAS em comparação com os efeitos negativos associados ao TAV<sup>5</sup>.

Não obstante a importante relação entre a localização do TA (visceral ou subcutâneo) e o seu efeito a nível cardiovasculares, as variações regionais entre esses depósitos têm igualmente diferentes relevâncias. Por exemplo, o TAS abdominal, em comparação com TAS glúteo, apresenta uma expressão proteica que se assemelha mais com os depósitos de TAV<sup>10</sup>, o que significa, que um maior volume de gordura subcutânea abdominal tem efeitos consideravelmente mais nocivos que o TAS noutras regiões corporais.

Para além da divisão em termos de localização anatómica, o TA, no ser humano, é também diferenciado de acordo com o fenótipo, com as propriedades de armazenamento de lípidos e de acordo com o perfil de expressão genética<sup>10</sup>, em tecido adiposo branco (TAB) e tecido adiposo castanho (TACa). O TAB, também conhecido como tecido adiposo unilocular, assim denominado devido à sua morfologia celular, constituída por gotículas lipídicas únicas de triglicéridos (que representam 90% do volume celular) e por mitocôndrias finas alongadas e variáveis em tamanho<sup>11</sup>, tem a sua expressão mais aumentada no ser humano adulto. Por sua vez, o TACa, ou tecido adiposo multilocular tem como função a termogénese termoregulatória, contribuindo para a resistência ao frio e, apesar de abundante em recém nascidos, tende a diminuir a sua percentagem no corpo humano, estimando-se que representa, aproximadamente, 4,3% do total do TA no adulto <sup>11</sup>. A morfologia do TACa difere também do TAB devido há existência de vários pequenos vacúolos contendo triglicéridos. Estes depósitos de TACa são, geralmente, poligonais de diâmetros variáveis, contendo várias mitocôndrias de grandes dimensões, esféricas e compostas por múltiplas cristas laminares<sup>11</sup>. Estas características conferem a este tecido uma maior capacidade de armazenamento de energia, o que por sua vez, torna estes

depósitos mais vascularizados que o TAB. O suprimento nervoso também é mais denso que no TAB<sup>11</sup>.

Recentemente, foi também caracterizado um terceiro tipo de TA, denominado tecido adiposo bege (TABe). Em termos fenotípicos, o TABe é definido como sendo um tecido induzível, semelhante ao TACa, mas que se encontra intercalado no TAB<sup>10</sup>.

Apesar dos adipócitos serem o maior constituinte do TA no ser humano, existem inúmeras outras células responsáveis pelo armazenamento de triglicérides, que normalmente, se localizam no estroma do TA, como os macrófagos, linfócitos e eosinófilos, fibroblastos, pré-adipócitos, células vasculares que formam a microvasculatura do TA e células estaminais do mesenquêmia multipotentes, também conhecidas como células estaminais ou do estroma derivadas do tecido adiposo<sup>12</sup>.

Por sua vez, as células adiposas produzem e secretam adipocinas e outros mediadores, tais como: proteínas do sistema fibrinolítico, proteínas do complemento e relacionadas, enzimas, proteínas do eixo renina-angiotensina, lípidos e seus transportadores, que exercem efeitos parácrinos, autócrinos e endócrinos, tanto a nível local como efeitos distantes<sup>13</sup>.

## 4 OBESIDADE

---

### 4.1 Caraterísticas gerais da obesidade

Nas últimas décadas, com a diminuição de doenças do foro infeccioso, as doenças cardiovasculares têm assumido um importante papel na saúde pública da comunidade<sup>14</sup>. É sabido que a obesidade, e mais especificamente o aumento da gordura visceral, acarreta vários problemas a nível cardíaco e vascular.

Segundo o Instituto Ricardo Jorge, que em 2015 efetuou um estudo acerca da prevalência da obesidade na população portuguesa, através de medições antropométricas diretas<sup>15</sup>, o excesso de peso na população apresenta uma percentagem de 38,9% dos adultos, enquanto que em termos de obesidade esta afetação atinge os 28,7%.

Por definição da Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>16</sup>, a obesidade é caracterizada por um índice de massa corporal (IMC) superior ou igual a 30Kg/m<sup>2</sup>, sendo que valores entre 25,0 e 29,9 kg/m<sup>2</sup> de IMC são considerados indicativos de pré-obesidade.

Contudo, sendo o IMC uma medida indicativa de obesidade, este não é o melhor indicador do risco cardiovascular, pois não tem em conta outros importantes fatores, como o género, a idade e a composição corporal dos indivíduos<sup>10</sup> e não avalia diretamente a gordura visceral, aquela que se sabe ter maior impacto negativo cardiovascular. Adicionalmente, foram propostas medidas para quantificar este risco, como o ratio cintura-anca e a circunferência abdominal<sup>17</sup>.

Em 2009 foi realizado um estudo na Universidade de Edmonton no Canadá, que pretendeu aferir qual a melhor medida para quantificação a extensão de gordura visceral. Segundo os autores, seria ideal a existência de um método que pudesse extrapolar diretamente a quantidade de gordura de um certo indivíduo sem que seja necessário o uso de preditores como o IMC, o ratio cintura-anca ou a circunferência da cintura. Contudo ainda não existem métodos precisos, práticos, económicos e de confiança para um uso na população geral<sup>18</sup>.

### 4.2 Obesidade e o *remodelling* do tecido adiposo

O consumo calórico excessivo, como ocorre na obesidade, cria no TA marcadas alterações. A sua expansão, devida ao excesso de ingestão de calorías, leva a alterações profundas, tanto na estrutura do próprio TA, como também na composição celular<sup>10,19</sup>. Dentro destas alterações, verifica-se um aumento dos adipócitos, tanto em número

(hiperplasia), como em tamanho (hipertrofia), gerando um estado pró-inflamatório constante, que é mediado pelo desequilíbrio de produção de citocinas derivadas de adipócitos, afetando direta e indiretamente o sistema cardiovascular<sup>19,20</sup>.

Por um lado, a hiperplasia adipocitária através da mobilização de células progenitoras é, geralmente, considerada um bom mecanismo de expansão do tecido adiposo, sendo que, por outro lado, a hipertrofia dos adipócitos leva a uma disfunção destes, com armazenamento de maior quantidade de lípidos, provocando inflamação do tecido adiposo, stress oxidativo e, eventualmente, morte adipocitária<sup>10,19</sup>.

Desta forma, há uma correlação intrínseca entre a hipertrofia dos adipócitos e um estado de desregulação na libertação de adipocinas em indivíduos obesos.

## 5 ADIPOCINAS: QUAIS SÃO E SUA FUNÇÃO

O TA, como já referido, é responsável pela produção e liberação de moléculas que irão ter diversos efeitos no metabolismo do ser humano, nomeadamente na regulação da fome e saciedade, na resistência à insulina e na inflamação dos tecidos. Estas moléculas, também denominadas adipocinas, pela sua íntima relação com o tecido adiposo, são agrupadas em quatro grandes grupos distintos de acordo com a sua função: as com função imunológica, as com função endócrina, as com função metabólica e com função cardiovascular<sup>21</sup>.

Na tabela infra pode encontrar-se as principais adipocinas e respetiva ação.

**Tabela 1.** O papel de adipocinas selecionadas na saúde e na doença (adaptado de <sup>13</sup>)

Adipocinas	Principais Ações
Adiponectina	Melhora a sensibilidade à insulina; antidiabético; antiaterogénico e anti-inflamatório
Adipsina	Ativa a via alternativa do complemento
Apelina	Inibe a secreção de insulina
Catepsinas S, L e K	Regulam o metabolismo da glicose e a massa de TA
Quemerina	Proteína quimiotática, regula adipogénese
FABP-4	Associado ao aumento da DMT2 e diminuição da contratilidade do miocárdio
IL-1 $\beta$	Pró-inflamatório
IL-6	Pró-inflamatório
Leptina	Sinalização da saciedade; regulação de apetite, ingestão de comida, atividade locomotiva, gasto energético, fertilidade e outros
Lipocalina 2	Relacionada com resistência à insulina e inflamação
MCP-1	Proteína quimiotática, inflamação do tecido adiposo
Omentina	Anti-inflamatório, sensibilização para insulina
Progranulina	Proteína quimiotática; doenças neurodegenerativas; inflamação do tecido adiposo
Resistina	Relacionada com obesidade, resistência à insulina, e inflamação
TGF $\beta$	Regulação da proliferação celular, diferenciação e apoptose

TNF $\alpha$	Pró-inflamatório
Vaspina	Inibidor da protease sérica; diminuição da ingestão de comida, melhoria da hiperglicemia
VEGF	Estimula a angiogénese no tecido adiposo

---

**Abreviaturas:** APN, adiponectina; FABP, *fatty acid-binding protein gene* ; IL, interleucina; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos-1; TGF, fator de crescimento tecidual; TNF, fator de necrose tumoral; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

---

## 5.1 Adipocinas pró-inflamatórias mais diretamente relacionadas com a função cardiovascular

Dentro da imensidão de adipocinas libertadas pelo TA, são aqui referidas e, em melhor detalhe, as que têm uma ação mais direta no sistema vascular e, conseqüentemente, no sistema cardíaco. Os estados pró-inflamatórios criados pela desregulação do TA são diretamente relacionados com as seguintes adipocinas: o inibidor da ativação do plasminogénio-1 (PAI-1), as moléculas do eixo renina-angiotensina, o VEGF, a leptina e a adiponectina (APN)<sup>22</sup>.

### 5.1.1 Inibidor da ativação do plasminogénio-1 (PAI-1)

O PAI-1 é uma proteína regulatória da cascada de coagulação, que está elevada em estados inflamatórios e de obesidade, bem como na síndrome metabólica <sup>23</sup>.

Apesar de ser, primeiramente, derivado de plaquetas e endotélio, estudos afirmam que existe um aumento desta molécula na obesidade, que é atribuída ao aumento na produção pelo próprio TA<sup>24</sup>. A obesidade promove um aumento de fatores procoagulantes nos níveis sanguíneos, como o fator tecidual, o fibrinogénio, o fator de *Von Willebrand* e o fator VII<sup>25</sup>.

Muitas das adipocinas circulantes, que em estados de obesidade estão elevadas, causam ativação endotelial, levando à diminuição da ativação plaquetária, secreção de prostaglandinas e formação de tampões plaquetários<sup>26</sup>.

Desta forma, aquando da indução, pela obesidade, dos níveis de fatores de coagulação, em combinação com o decréscimo do ratio de fibrinólise (atribuído ao aumento do PAI-1), ocorre um estado de hipercoagulação. Este estado de hipercoagulação é, presumidamente, um fator que contribui para a aterogénese, através do aumento de

deposição plaquetária e de fibrina, que, por sua vez, promovem o desenvolvimento de tampões plaquetários<sup>22</sup>.

O aumento da produção de PAI-1 pelos adipócitos hipertrofiados está, assim, associado ao enfarte agudo do miocárdio e trombose venosa profunda<sup>22</sup>.

### **5.1.2 Eixo Renina-Angiotensina**

O TA produz todos os componentes do eixo renina-angiotensina<sup>22</sup>. Adicionalmente, os adipócitos expressam recetores da angiotensina-II (AT-II) e a sua ativação promove a diferenciação do pré-adipócito e induz a lipogénese<sup>22</sup>.

Em estados de obesidade os níveis de angiotensinogénio e AT-II são elevados<sup>27</sup>. A AT-II tem efeitos diretos no endotélio vascular e também no músculo liso vascular, como o efeito vasoconstritor, que, por sua vez leva a estados hipertensivos<sup>22</sup>. Adicionalmente, o AT-II poderá contribuir para a inflamação vascular local ao induzir a expressão endotelial de VCAM-1, ICAM-1 e MCP-1<sup>28</sup> devido aos seus efeitos de adesão<sup>28</sup>.

Por outro lado, a produção de angiotensinogénio no TA é regulada pelo status nutricional, sendo que esta molécula é a única precursora de péptidos de angiotensina<sup>29</sup>, o seu aumento está intimamente ligado a uma maior angiogénese e aterogénese e contribui, assim, para a hipertensão<sup>29</sup>.

### **5.1.3 Fator de crescimento endotelial vascular**

Em estados de obesidade, tal como acontece com o aumento de AT-II, também ocorre um aumento nos níveis de VEGF, que foi demonstrado ter um papel ativo na hipertensão e aterogénese<sup>22</sup>. Nos adultos, a maioria dos sistemas orgânicos já atingiu o seu tamanho final e estão programados para se manterem num estado estável<sup>22</sup>. Contudo, o TA é um tecido com, praticamente, crescimento ilimitado. Desta forma, não é surpreendente que após a diferenciação adipocitária, os adipócitos comecem a expressar fatores de crescimento angiogénicos como o VEGF para conseguirem acompanhar o crescimento do TA<sup>22</sup>.

Níveis elevados de insulina são um sinal adicional de excesso calórico e expansão de TA continuado, correspondentemente, foi demonstrado que os adipócitos expressam e

secretam VEGF de acordo com os níveis de insulina, assim a obesidade está associada com uma maior secreção de VEGF no TA<sup>30</sup>.

Tal como muitas das citocinas pró-inflamatórias, também o VEGF tem níveis particularmente aumentados na expansão do TA<sup>31,32</sup> marcando a importância do TAV e do VEGF para estados hipertensivos, para a síndrome metabólica e vasculopatias.

Recentes estudos indicam que, em adição aos efeitos na remodelação vascular, o VEGF participa na inflamação e remodelamento vascular induzidos pela AT-II<sup>33</sup>.

#### **5.1.4 Leptina e Adiponectina**

Apesar de, tanto a leptina, como a APN não serem, usualmente, mencionadas como adipocinas inflamatórias ou anti-inflamatórias, ambas têm um papel essencial no regulamento da inflamação tecidual ligada a obesidade.

##### **Leptina**

Foi demonstrado que a hiperleptinémia, apesar de não ter um papel direto na inflamação do TA, é induzida por sinais inflamatórios, como as endotoxinas, tem importantes efeitos nas respostas imunes do Th1<sup>34</sup> e também é responsável pela ativação dos monócitos sanguíneos em cultura<sup>35</sup>. Adicionalmente, os níveis de leptina estão correlacionados com a proteína C reativa (PCR) e outros marcadores inflamatórios, tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos obesos<sup>36</sup>.

O papel da leptina está mais claramente associado na obesidade, em que existe uma elevação dos seus níveis<sup>22</sup>. Neste caso, há uma relação entre o aumento de TAV e uma elevação dos níveis de leptina que, por sua vez, contribui para a resistência à insulina e aterosclerose<sup>22</sup>.

Em adição, a leptina também tem sido relacionada com o contributo para a vasculopatia via hipertensão associada a obesidade, e não através de ações metabólicas, mas através da sua ação nas vias de regulação simpática central<sup>37</sup>.

Finalmente, a leptina, em adição a todas estas características, tem uma possível contribuição para a inflamação ateromatosa através de monócitos e ativação do Th1, o

que pode explicar a sua associação epidemiológica entre elevados níveis e o risco cardiovascular <sup>22</sup>.

### **Adiponectina**

A APN é uma proteína secretada pelos adipócitos, sendo que em estados de obesidade e na DMT2 os níveis estão reduzidos. A sua função está intimamente ligada à sensibilidade da insulina no fígado e também no metabolismo corporal<sup>22</sup>.

A APN está associada à saúde cardiovascular, sendo um marcador do soro altamente sensível na predição de doenças cardiovasculares futuras<sup>22</sup>. Em estudos de caso-controlo retrospectivos foi demonstrado que pacientes com níveis elevados de adiponectina têm uma redução dramática do risco de enfarte de miocárdio em 6 anos, em comparação com os caso-controlos que têm menores níveis de adiponectina. Esta relação persiste mesmo quando controlando a história familiar, IMC, ingestão de álcool, história de diabetes e hipertensão, hemoglobina A1c, PCR, e níveis de lipoproteínas<sup>38</sup>.

O mecanismo anti-aterosclerótico da adiponectina ainda não foi completamente elucidado, mas a associação entre os níveis de adiponectina e o RCV independente de outras variáveis sugere que a adiponectina é um mediador dos efeitos diretos na saúde vascular. Apesar de não ser claro como, ou se, a adiponectina tem propriedades anti-inflamatórias, é claro que a sua produção pelo TA pode ser inibida pela inflamação sistêmica, pelo menos sobre certas circunstâncias.<sup>22</sup>

## 6 ADAPTAÇÃO CARDIOVASCULAR À OBESIDADE

---

A obesidade induz efeitos hemodinâmicos adversos e uma quantidade abundante de modificações estruturais e funcionais desfavoráveis no sistema cardiovascular<sup>22</sup>. Estas adaptações cardíacas major incluem: o aumento no volume circulatório total devido à retenção de sódio, que expande o volume intravascular; o aumento no débito cardíaco através do incremento no volume de ejeção e da frequência cardíaca (devido à ativação simpática), que, por sua vez, são necessários para manter as necessidades metabólicas do aumento da expansão do TA e do tecido liso; o aumento na resistência vascular, devido à inflamação de baixo grau presenciada; hiperinsulinemia; maior atividade simpática e apneia obstrutiva do sono<sup>22</sup>. Como resultado do aumento de monóxido de carbono (CO) e resistência vascular, a pressão arterial está, normalmente, aumentada, culminando em estados hipertensivos<sup>22</sup>.

Todas estas alterações hemodinâmicas, principalmente o aumento do volume sanguíneo total e de CO, levam a uma sobrecarga cardíaca que, tem como efeito uma geometria e remodelamento anormal do ventrículo esquerdo (VE) <sup>39,40</sup>. Sendo que este remodelamento anormal do VE passa pela dilatação ventricular, de forma a poder acomodar o aumento do retorno venoso, conseqüentemente, ocorre uma hipertrofia do VE (para que a pressão sobre a parede do ventrículo se mantenha normal). Isto culmina numa disfunção progressiva da diástole e, eventualmente, da sístole no VE<sup>40,41</sup>.

Concomitantemente, a aurícula esquerda (AE) também é influenciada em estados de obesidade tornando-se mais dilatada, como consequência do aumento do volume sanguíneo e do remodelamento do VE, o que aumenta o risco de insuficiência cardíaca (IC) e fibrilhação auricular (FA)<sup>41</sup>.

As pressões de enchimento cardíacas aumentadas também terão um papel no lado direito do coração, podendo causar uma ligeira subida, em mais de 50% dos indivíduos obesos, na pressão sistólica da artéria pulmonar<sup>41</sup>.

Segundo o *Dallas Heart Study*, onde foi medida a gordura visceral, via ressonância magnética (RMN), esta foi correlacionada com um remodelamento adverso do VE<sup>40</sup>. Por conseguinte, não só a adiposidade global, mas também a sua distribuição e a composição corporal contribuem para a disfunção ventricular esquerda<sup>41</sup>.

Adicionalmente, segundo um estudo conduzido por Zhou YT *et al*, a obesidade promove uma cardiomiopatia, que se caracteriza pela substituição das células do miocárdio por

bandas irregulares de TA. Esta cardiomiopatia induzida pela obesidade promove, assim, uma separação entre as bandas de TA e as células normais, que, por sua vez, leva à atrofia, pelo aumento da pressão, das células do miocárdio<sup>42</sup>. Concomitantemente, o aumento dos depósitos de gordura adjacentes ao miocárdio traduzem-se numa produção mais elevada de adipocinas que, em conjunto com o próprio efeito lipotóxico do TA, resulta numa disfunção dos cardiomiócitos<sup>42</sup>.

Em suma, a obesidade promove alterações que vão desde um remodelamento disfuncional assintomático do VE até cardiomiopatias dilatadas evidentes<sup>43</sup>.

## 7 OBESIDADE E RISCO CARDIOVASCULAR

---

Um variado espectro de evidência clínica e epidemiológica relaciona a obesidade com variadas doenças cardiovasculares, incluindo: doenças coronárias (DC), insuficiência cardíaca (IC), hipertensão arterial (HTA), doenças cerebrovasculares, fibrilação atrial (FA), arritmias ventriculares e morte súbita cardíaca (MSC). A obesidade também está ligada à apneia obstrutiva do sono e outras síndromes hipoventilatórias, que, por sua vez, afetam desfavoravelmente a função cardiovascular<sup>41,44</sup>.

A associação americana do coração (AHA), classificou, oficialmente, a obesidade como um fator de risco major para as doenças cardiovasculares<sup>45</sup>, sendo que, esta tem efeitos diretos e indiretos sobre a mortalidade e morbidade cardiovascular<sup>46</sup>.

Por um lado, os efeitos diretos são mediados por adaptações funcionais e estruturais do sistema cardiovascular induzidas pela obesidade, para a acomodação do excesso de peso corporal, bem como os efeitos adipocitários na inflamação e homeostase vascular. Por outro lado, os efeitos indiretos são mediados por fatores de RCV, como a resistência à insulina, DMT2, gordura visceral, hipertensão e dislipidemia<sup>46</sup>.

Anteriormente, já foram referidos os efeitos diretos que a obesidade tem sobre o RCV, tais como as adaptações do sistema cardiovascular (hipertrofia do VE, dilatação da AE, substituição das células do miocárdio por bandas de TA, e assim por diante) e a inflamação e as alterações na homeostase vascular mediadas pelas adipocinas.

Em adição aos efeitos diretos da obesidade, também ocorrem efeitos indiretos que promovem o aumento do RCV. Os estados de resistência à insulina em indivíduos obesos, que estão intrinsecamente ligados à DMT2, ocorrem devido ao aumento da gordura visceral, ou TAV, que promove uma desregulação na produção e secreção adipocitária (aumento dos níveis de adipocinas que promovem a resistência e/ou a diminuição da secreção de insulina e a diminuição simultânea das adipocinas que promovem a sensibilização à insulina)<sup>41</sup>.

A relação entre a obesidade e a HTA passa por mecanismos complexos que, por vezes, são independentes, sendo que o papel principal é atribuído à função renal e adrenal, ao endotélio vascular, às adipocinas (mais precisamente a leptina e a APN) e à resistência à insulina<sup>47</sup>.

Em conjunto com todos estes fatores, a obesidade também causa uma desregulação lipídica<sup>41</sup>. A dislipidemia é caracterizada por níveis elevados de triglicéridos e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), bem como concentrações diminuídas de lipoproteínas de alta densidade (HDL). Desta forma, esta dislipidemia aterogénica pode ser, parcialmente, responsável pelo aumento no RCV em doentes obesos, visto que estas anormalidades lipídicas foram associadas, de maneira independente, com maior mortalidade e morbidade cardiovascular<sup>48</sup>.

## 8 CONCLUSÃO

---

A obesidade, como possível promotor de maior mortalidade e morbidade na população, só em recentes anos foi estudada. Em particular, o TA era considerado apenas como um reservatório do excesso calórico, sob a forma de triglicérides, também envolvido na regulação do calor corporal e termogénese.

No entanto, com o rápido crescimento industrial e tecnológico das nações desenvolvidas, ocorreu um aumento exponencial de produção alimentar em massa, que em combinação com o aumento do sedentarismo social promoveu um uma maior incidência de obesidade na população.

A diminuição e o controlo das doenças infecciosas levou a que, atualmente, se verifique uma maior incidência de casos de doença relacionados com problemas cardiometabólicos, como acidentes vasculares cerebrais (AVCs), DM2, enfartes agudos do miocárdio e assim por diante. Este problema social atingiu em grande parte o sistema de saúde, que passou a ter de despender mais tempo e recursos monetários a tratar estes casos.

Por conseguinte, investigadores ligados à saúde começaram a procurar correlações entre as doenças do foro cardiovascular e metabólico e o aumento da incidência da obesidade na população geral.

Nesta procura por mecanismos mediados pela obesidade nas DCV e metabólicas, encontraram-se bastantes evidências na implicação dos adipócitos e TA no desenvolvimento de estados inflamatórios sistémicos. De facto, os adipócitos hipertrofiados presentes na obesidade e em estados de excesso de gordura, produzem uma variedade enorme de moléculas pró-inflamatórias, como PAI-1, o VEGF e as moléculas do eixo renina-angiotensina. O aumento da secreção destas moléculas, também denominadas de adipocinas pró-inflamatórias pela sua relação com o TA, e a sua libertação no sistema porta hepático, será um contributo para a inflamação sistémica e os efeitos no fígado. Esta correlação indica uma importante relação entre a gordura visceral e a vasculopatia e a síndrome metabólica, tal como muitos estudos sobre anti-obesidade e terapêuticas anti-inflamatórias indicam.

Por outro lado, a produção de APN, uma citocina cardioprotetora, está diminuída em estados de obesidade central, o que corrobora ainda mais a relação entre obesidade e os seus efeitos cardionocivos.

Em adição aos estados inflamatórios encontrados na obesidade também se verificam modificações estruturais a nível cardíaco e pulmonar, como a hipertrofia do VE, a dilatação da AE e o aumento da pressão sistólica da artéria pulmonar, que ocorrem como consequência do aumento do volume circulatório total. Em combinação com estes efeitos diretos sobre o sistema cardíaco também os efeitos indiretos verificados em indivíduos obesos, como a resistência à insulina, DM2, gordura visceral, hipertensão e dislipidemia proporcionam um estado aumentado de RCV.

No futuro, estratégias para redução do risco cardiovasculares poderão incidir, para além da diminuição do excesso de peso e obesidade através do controlo de ingestão calórica e aumento da atividade física, em terapêuticas farmacológicas que visem controlar e prevenir a inflamação sistémica antagonizando os efeitos negativos de múltiplas adipocinas pró-inflamatórias.

## 9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Moura George F. Processo Assistencial Integrado da Pré-obesidade no Adulto. In. Direção-Geral da Saúde: Direção-Geral da Saúde; 2015.
2. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378(9793):815-825.
3. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):329-339.
4. Proença AR, Sertié RA, Oliveira AC, et al. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res*. 2014;47(3):192-205.
5. Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kreger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body fat distribution, incident cardiovascular disease, cancer, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(10):921-925.
6. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21(6):697-738.
7. Silva KR, Côrtes I, Liechocki S, et al. Characterization of stromal vascular fraction and adipose stem cells from subcutaneous, preperitoneal and visceral morbidly obese human adipose tissue depots. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174115.
8. Vohl MC, Sladek R, Robitaille J, et al. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res*. 2004;12(8):1217-1222.
9. Salgado-Somoza A, Teijeira-Fernández E, Fernández AL, González-Juanatey JR, Eiras S. Proteomic analysis of epicardial and subcutaneous adipose tissue reveals differences in proteins involved in oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299(1):H202-209.
10. Oikonomou EK, Antoniades C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(2):83-99.
11. Saely CH, Geiger K, Drexel H. Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*. 2012;58(1):15-23.

12. Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep.* 2015;116(2):87-111.
13. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(7):461-470.
14. Cruz Ferreira R. Doenças Cérebro-Cardiovasculares em Números – 2015. In: César das Neves R, ed: Direção Geral de Saúde; 2016.
15. Gaio V, Antunes L, Namorado S, et al. Prevalence of overweight and obesity in Portugal: Results from the First Portuguese Health Examination Survey (INSEF 2015). *Obes Res Clin Pract.* 2018;12(1):40-50.
16. World Health Organization. Obesity. <https://www.who.int/topics/obesity/en/>. Accessed 18 may 2020, 2020.
17. Duthel F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: a review. *J Int Med Res.* 2018;46(6):2082-2095.
18. Sharma AM, Kushner RF. A proposed clinical staging system for obesity. *Int J Obes (Lond).* 2009;33(3):289-295.
19. Fuster JJ, Ouchi N, Gokce N, Walsh K. Obesity-Induced Changes in Adipose Tissue Microenvironment and Their Impact on Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2016;118(11):1786-1807.
20. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):588-594.
21. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(4):639-651.
22. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2005;96(9):939-949.
23. Costa JV, Duarte JS. [Adipose tissue and adipokines]. *Acta Med Port.* 2006;19(3):251-256.
24. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(11):1357-1364.

25. Wronkowitz N, Romacho T, Sell H, Eckel J. Adipose tissue dysfunction and inflammation in cardiovascular disease. *Front Horm Res.* 2014;43:79-92.
26. Davì G, Guagnano MT, Ciabattoni G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA.* 2002;288(16):2008-2014.
27. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(8):327-332.
28. Papayianni A, Alexopoulos E, Giamalis P, et al. Circulating levels of ICAM-1, VCAM-1, and MCP-1 are increased in haemodialysis patients: association with inflammation, dyslipidaemia, and vascular events. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):435-441.
29. Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33(5):386-393.
30. Mick GJ, Wang X, McCormick K. White adipocyte vascular endothelial growth factor: regulation by insulin. *Endocrinology.* 2002;143(3):948-953.
31. Fain JN, Madan 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 tissues of obese humans. *Endocrinology.* 2004;145(5):2273-2282.
32. Miyazawa-Hoshimoto S, Takahashi K, Bujo H, Hashimoto N, Saito Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor is associated with visceral fat accumulation in human obese subjects. *Diabetologia.* 2003;46(11):1483-1488.
33. Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, Tan C, Takeshita A, Egashira K. Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II-induced vascular inflammation and remodeling. *Hypertension.* 2004;44(3):264-270.
34. Halle M, Persson PB. Role of leptin and leptin receptor in inflammation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;284(3):R760-762.
35. Sánchez-Margalet V, Martín-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol.* 2003;133(1):11-19.

36. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation*. 2004;109(18):2181-2185.
37. Correia ML, Haynes WG. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep*. 2004;6(3):230-235.
38. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291(14):1730-1737.
39. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001;321(4):225-236.
40. Neeland IJ, Gupta S, Ayers CR, et al. Relation of regional fat distribution to left ventricular structure and function. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):800-807.
41. Koliaki C, Liatis S, Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98-107.
42. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(4):1784-1789.
43. Wong C, Marwick TH. Obesity cardiomyopathy: diagnosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4(9):480-490.
44. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(5):968-976.
45. Gaenger H, Sturm W, Neumayr G. Effects of walking on coronary heart disease in elderly men. *Circulation*. 2000;102(2):E16.
46. Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med*. 2008;21(6):562-568.
47. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;122:1-7.
48. Katsiki N, Mikhailidis DP, Mantzoros CS. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism*. 2016;65(8):1109-1123.