

## ȚESUTUL ADIPOS - ORGAN MULTIFUNCȚIONAL

Antonina Rotaru, Vasile Turea, Anatol Vișnevschi

Catedra Diagnostic de Laborator Clinic, USMF „Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Adipose tissue - a multifunctional organ*

Central obesity provides a major cardiometabolic risk versus peripheral obesity. Although the reasons which that determine this risk are not fully elucidated, the profiles of gene expressions and the products secreted by visceral adipose tissue prove to be more proatherogenic than those of peripheral adipose tissue. Actually, the adipose tissue is not considered a simple energy storage, but an endocrine and secretory organ, which beyond fatty acids and other lipid products, issues a wide range of signals and protein factors, called adipokines, these factors of adipocitar derivation and non adipocitar derivation include proteins, metabolites and hormones.

### Rezumat

Obezitatea centrală oferă un risc cardiometabolic major comparativ cu obezitatea periferică. Cu toate că motivele care determină acest risc nu sînt încă complet elucidate, profilurile expresiilor genetice și produșii secretați de țesutul adipos visceral se dovedesc a fi mai proaterogeni ca cei din țesutul adipos periferic. Țesutul adipos de fapt nu este deja demult considerat un simplu depozit energetic, dar un organ endocrin și secretor, care dincolo de acizi grași și alți produși lipidici, eliberează o amplă gamă de semnale și factori proteici, numiți adipochine, acești factori de derivare adipocitară și non adipocitară includ proteine, metaboliți și hormoni.

### Introducere

Depozitele adipoase ale mamiferelor sunt compuse din două citotipuri fundamentale, adipocitele albe și brune; cantitatea lor depinde de specie, gen, vârsta, de condițiile ambientale și nutriționale. Adipocitele albe mature, cu un subtil strat citoplasmatic și nucleu zdrobit la periferie din colectarea centrală a trigliceridelor, pentru mult timp au fost considerate doar depozite de molecule cu energie înaltă, capabile să furnizeze „combustibil” altor celule ale organismului în timpul foamei. Adipocitele brune au nucleu aproape central, mitocondrii mari și rotunde, cu mici picături de trigliceride dispuse în citoplasmă; au un rol divers față de adipocitele albe, avînd rol în termogenează. În aceste, acizii grași în loc să fie incluși în circulație pentru furnizare de energie către alte țesuturi, sunt îndepărtați de pe suprafața picaturilor lipidice și oxidați de către mitocondrii. Comparativ cu alte celule, mitocondriile țesutului adipos brun se caracterizează prin prezența unei proteine specializate numită proteina I de decuplare care induce termogeneza în țesutul adipos brun decuplând fosforilarea oxidativă; descris în termeni mai simpli, acest mecanism permite eliberarea energiei sub formă de căldură în loc de producerea de ATP.

E cunoscut faptul că aproximativ întreg organul adipos al adultului e compus din depozite subcutane și viscerele de țesut adipos alb. Țesutul adipos subcutan include întreaga suprafață corporală; la femei este în particular este dezvoltat în regiunea gluteo-femurală și mamară, la bărbați în zona abdominală. O parte semnificativă a țesutului adipos (circa 10% din total), e depozitat în jurul fasciilor musculare. O mare parte din depozitele viscerele e constituit din țesut adipos mezenteric și omental; depozite minore, cu semnificație similară a țesutului adipos visceral al abdomenului se găsesc în regiunea epicardică și mediastin.

Mai discutate sunt prezența și rolul țesutului adipos brun în organismul omului adult. Există opinia precum că acesta, comparativ cu organismul nou-născutului, este absent, și că la adult termogeneza nu este determinată de activitatea musculară sau că este susținută de alte mecanisme. Aceasta convingere a fost dezmințită de dovezi cazuale din ce în ce mai frecvente odată cu răspîndirea tomografiei cu emisie de pozitroni cu fluorodezoxiglucoza a ariilor

hipercaptante ce nu pot fi atribuite țesutului patologic dar datorate hiperactivității metabolice ale depozitelor de țesut adipos brun. S-a observat de asemenea că pretratamentul cu beta-blocante reduce captarea traserului ( izotopului) metabolic în aceste arii și că odată cu expunerea la frig, la voluntarii sănătoși crește rapid sinteza țesutului adipos brun; acesta tinde să se adune în regiunea supraclaviculară, laterocervicală, paravertebrală și mediastinală [17].

Cum s-a menționat mai sus o perioadă îndelungată de timp țesutul adipos a fost considerat un organ cu un rol de activitate minimă în întreaga homeostazie energetică, se afirmă că funcția sa în afara de a oferi o izolare termică și mecanică, a fost doar cea de înmagazinare a exesului de energie sub formă de trigliceride cu densitatea calorică înaltă ca mai apoi să o distribuie ținând cont de necesități sub formă de acizi grași liberi. De puțin mai mult de un deceniu e în curs o revoluție a modului de a înțelege funcțiile biologice ale țesutului adipos. La ora actuală este văzut ca un organ dinamic implicat într-o gama amplă de procese metabolice și biologice.

Această perspectivă a fost impusă de descoperirea precum că țesutul adipos este un organ endocrin. Adipocitele secretă, de fapt, o serie de hormoni, factori și semnale proteice, numite adipochine care se asociază rolului țesutului adipos în homeostazia energetică și contribuind la determinarea complicațiilor majore care însoțesc obezitatea [1,7], Fig.1[14]

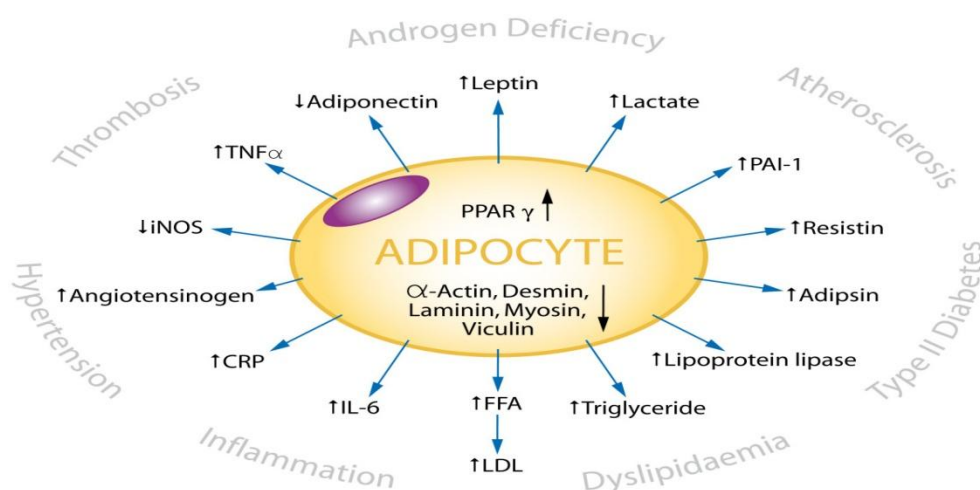


Fig.1. Efectele clinice și metabolice ale activității adipocitelor.

### Caracteristici celulare ale țesutului adipos.

Volumul țesutului adipos este dominat de multiple procese ce reglează volumul și numărul adipocitelor. Țesutul adipos alb conține, în afară de adipocite mature pline de acizi grași, un amplu *pool* de celule mezenchimale multipotente și de preadipocite, gata de maturare sub influența celui mai apropiat stimul. Bilanțul energetic pozitiv determină o creștere a greutateii corporale, inițial din cauza hiperplaziei adipocitelor mature prezente în țesutul adipos; odata ce aceste celule ajung un volum critic, cu mecanisme încă neidentificate, este stimulată diferențierea precursorilor adipocitelor mature. Volumul pare să aibă un rol cheie în funcționarea celulară: astfel adipocitele hipertrofiate care se eliberează mai frecvent în adipozitatea viscerală au o expresie genică diversă, sunt mai puțin sensibile la efectele metabolice ale insulinei și au o activitate lipolitică înaltă comparativ cu celule mai mici. În afară de adipocitele mature și ale precursorilor lor, țesutul adipos conține celule endoteliale, celule nervoase și celule imune; acestea din urmă își asumă un interes particular de când a fost atribuit activării inflamației un rol nonsecundar în dezvoltarea dereglărilor corelate cu obezitatea. Deja în 1993 a fost semnalată producerea factorului de necroză tumorală (TNF- $\alpha$ ) de către țesutul adipos alb [2]. Mai recent a fost demonstrat că obezitatea se asociază cu acumularea de macrofage în

țesutul adipos și că acestea participă la secreția de citochine proinflamatoare, contribuind la statutul de insulinorezistență proprie a obezității [3].

### **Adipochinele: un numeros grup de proteine cu diverse funcții**

Numărul total de adipochine, multe documentate, altele încă presupuse, depășesc cifra de 50. Enzima lipoproteinlipaza cu rol în hidroliza trigliceridelor circulante cu acizii grași liberi, a fost prima identificată. În anii '80 a fost identificată adiposina luată-n considerare, inițial ca molecula cu rol în reglarea cantității țesutului adipos în organism; ulterior, relevarea analogilor structurali ai adiposinei cu sistemul complementului D9 a permis ipotizarea acelor relații dintre țesutul adipos, sistemul imun și inflamație recunoscute totalmente la ora actuală. În 1994 descoperirea leptinei, un hormon similar cu citochinele, cu o gama ampla de funcții biologice, a oferit adipocitelor statutul de celule endocrine. Adipochinele sînt foarte diverse între ele, fie după structura proteică, fie după funcție. Ele includ citochinele clasice, factori de creștere și factori angiogenici, proteinele fazei acute și a răspunsului la stres, proteinele căii alternative a sistemului complementului, proteinele hemostazei, a coagulării și a tonusului vascular. Multe adipochine intervin în bilanțul energetic, în metabolismul lipidic și cel glucidic [4]. Această gamă amplă de factori și sistemele proteice ne lasă să înțelegem complexitatea țesutului adipos ca organ înalt integrat în fiziologia și metabolismul mamiferelor, capabil să stabilească căi de comunicare cu alte țesuturi și organe, nu în ultimul rând cu sistemul nervos central, ficatul, musculatura scheletală și cortexul suprarenal.

### ***Leptina***

Identificarea genei leptinei și a receptorului său a pus începutul erei endocrine a țesutului adipos. Șoriceii cu mutația genei pentru leptină (ob/ob) sau pentru receptorul său (db/db) au demonstrat o obezitate masivă [5,6]. La fel ca și la animale, la om deficitul congenital de leptină determină o obezitate gravă cu o termogeneză alterată și insulinorezistență sensibilă la tratamentul cu leptină recombinată [7]. În afară de intervenția în coordonarea masei corporale, leptina reglează pubertatea și reproducerea, funcțiile placentare și fetale, răspunsul imun și sensibilitatea la insulina musculară și hepatică [8]. La pacienții cu lipoatrofie, lipsa țesutului adipos determină o hipoleptinemie, care se asociază cu o gravă insulinorezistență, steatoză hepatică și dislipidemie. La aceiași pacienți tratamentul cu leptină determină o îmbunătățire netă a metabolismului glucidic, a dislipidemiei și a hepatostatozei. Pe de altă parte, aceeași hiperleptinemie caracteristică majorității obezilor, pare a avea un rol proaterogen contribuind la insulinorezistență, alterînd funcția endotelială, favorizînd agregarea trombocitelor și tromboza arterială [9].

### ***Adiponectina***

Adiponectina este produsă de adipocitele mature și este secretată în torentul sanguin, unde e dozabilă în concentrații de 2-20mg/l. Structural aparține suprafamiliei colagenelor și se prezintă în 3 forme oligomerice majore: un trimer cu greutate moleculară mică, un hexamer cu greutate moleculară medie și un 12-18mer cu masă moleculară mare. Au fost identificați 2 receptori pentru adiponectină: unul (Adipo R1) se află în mușchi, altul (Adipo R2) este expresat prevalent în ficat; cu toate că efectele biologice ale adiponectinei nu depind doar de concentrația sa în circuit, dar și de activitatea și expresia receptorilor tisulari specifici. Cum deja s-a menționat, adiponectina este expresată abundant în adipocit, dar comparativ cu alte adipochine, nivelurile sale plasmatiche sunt reduse în adipozitate abdominală; e probabil că țesutul adipos visceral produce un efect inhibitor sintezei de adiponectină, pe care unii autori îl identifică în TNF- $\alpha$ . În afară de obezitate, nivele plasmatiche reduse de adiponectină se înregistrează la bărbați, la femeile în postmenopauză, în HTA, în hipertrigliceridemie, în DZ II și în cardiopatia ischemică. Adiponectina îmbunătățește sensibilitatea la insulină în țesutul adipos, în mușchi, în ficat favorizează oxidarea lipidelor; îmbunătățește vasodilatația endotelio-dependentă, reduce

expresia proteinelor de adeziune, contrastează efectele negative ale TNF- $\alpha$  și a lipoproteinelor oxidate cu densitate joasă asupra funcției endoteliale, inhibă diferențierea monocitelor și formarea celulelor spumoase, inhibă activitatea metaloproteinelor din matrice, are la fel acțiune antitrombotică reducând agregarea trombocitelor și formarea trombusului. Cu toate că o mare parte din aceste efecte sunt bazate pe studii in vitro sau pe animale, adiponectina demonstrează că posedă proprietăți importante antiaterogene, antidiabetice și antiinflamatorii chiar și la om. Subiecții cu nivele plasmatiche de adiponectină crescute au un risc semnificativ redus de accidente cardiovasculare severe, chiar și după ajustarea pentru colesterolul legat cu lipoproteine cu densitate joasă și înaltă, masă corporală, diabet zaharat și HTA. [10,11]. Conform datelor prezentate de unii autori, hipoadiponectinemia ce caracterizează subiecții cu obezitate abdominală și sindrom metabolic ar fi elementul cheie pentru justificarea riscului cardiometabolic în această situație.

### **Visfatina**

Visfatina, identică cu *pre-B cell colony-enhancing factor* produs de maduva osoasă, ficat și mușchi, s-a adăugat recent în lista factorilor de derivație adipocitară [12]. Pare a fi specifică depozitelor adipoase abdominale, dar concentrația sa plasmatică corelează cu gradul de obezitate abdominală. Visfatina are efecte similare cu cele ale insulinei; pare să acționeze receptorul insulinei legându-l într-un punct diferit celui de insulină. Pentru că nivelurile visfatinei circulante sunt semnificativ minore afinității sale pentru receptorul insulinei, este probabil că visfatina poate acționa mai curând pe cale paracrină sau autocrină, decât pe cale endocrină. Expresia genei pentru visfatină este modulată de inflamație și sepsis, această adipochină inhibă de asemenea apoptoza neutrofilelor, ceea ce implică acțiuni diferite efectului insulinomimetic.

### **Proteina transportatoare de retinol (RB4).**

RB4 este o proteină specifică pentru transportul și circulația retinolului (vit.A) și înregistrează nivele crescute la diverse tipuri de obezitate animalieră și insulinorezistență. Recent s-a demonstrat că RB4 reprezintă un semnal adipocitar ce poate contribui la patogeneza DZ II al obezului; creșterea concentrației sale plasmatiche pare că induce, de fapt, expresia hepatică a enzimelor neoglucogenetice și contribuie la insulinorezistență în mușchii scheletici [13]. Observările ce ar confirma raporturile sale definitive în obezitate sunt încă controversate.

### **Angiotensinogenul/Angiotensina II**

Țesutul adipos este un important sediu de producere a angiotensinogenului și angiotensinei II. Nivelurile cele mai înalte de ARNm pentru angiotensinogen sunt relevabile în țesutul adipos la subiecții obezi comparativ cu cele ale subiecților normoponderali și la fel s-a constatat o corelație pozitivă între nivele plasmatiche de angiotensinogen și gradul de adipozitate [14]. Deci, s-a demonstrat că creșterea sintezei angiotensinogenului și angiotensinei II poate contribui la apariția hipertensiunii care foarte frecvent se asociază cu obezitatea. De asemenea, angiotensina II pare să exercite efecte proinflamatorii în adipocit, să stimuleze stresul oxidativ; aceste efecte sunt inhibitate de blocarea receptorului I al angiotensinei. Relevările clinice ale acestor observații nu sunt întru totul elucidate. Totuși, efectele proinflamatorii ne ajută să înțelegem că declinul producției de angiotensina II, cauzat de tratamentul cu inhibitori enzimei de conversie a angiotenzinei sau blocarea receptorului AT1, determină reducerea tonusului inflamator care se observă în practica medicală.

### **11 $\beta$ -hidroxisteroid-dehidrogenaza**

11 $\beta$ -HSD este o enzimă ce amplifică acțiunea locală a glucocorticoizilor facilitând conversia cortizolului inactiv în cortizol. Enzima este bine exprimată în țesutul adipos uman, cu activitate majoră în țesutul omental comparativ cu cel subcutan [15]. Hiperactivitatea a 11 $\beta$ -HSD care se înregistrează în obezitatea umană, se asociază cu expansiunea țesutului adipos visceral datorită hipertrofiei adipocitare. Acesta ar putea fi unul din mecanismele de recrutare a noilor adipocite; această enzimă, de fapt, stimulează diferențierea adipocitelor prin activitatea paracrină a cortizolului. Nivelurile crescute de 11 $\beta$ -HSD determină o augmentare a concentrației locale de

cortizol, care stimulează lipaza lipoproteică și lipaza hormono-sensibilă a țesutului adipos cu eliberarea de acizi grași liberi contribuind separat la profilul metabolic alterat și la insulino-rezistență.

### **Factorii protrombotici**

Inhibitorul activatorului plasminogenului (PAI-1) inhibă producția de plasmină și împiedică unele procese mediate de ea ca: fibrinoliza și degradarea matricei extracelulare; nivelurile crescute de PAI-I sunt considerate ca un factor de risc trombotic. Deși PAI-I este sintetizat de diverse subtipuri celulare, la obezi țesutul adipos este sursa majoră de PAI-I și nivelurile circulante de PAI-I corelează cu gradul obezității abdominale[16]. La rândul său PAI-I pare a avea rol în dezvoltarea țesutului adipos; animalul de laborator cu deficit de PAI-I are o pierdere energetică crescută, este rezistent la obezitatea indusă de excesul caloric, demonstrează prezența adipocitelor mai mici, niveluri tisulare joase de trigliceride și o sensibilitate mai bună comparativ cu animalul de control.

### **Mediatorii inflamației și factorii fazei acute**

O întorsătură esențială în înțelegerea rolului adipocității viscerale a fost determinată de constatarea că țesutul adipos visceral este sediul patogenic al multor tulburări corelate cu obezitatea și că excesul de adipozitate viscerală se asociază cu un statut inflamator de grad înalt. În 1993, Hotamisligil s.a. au demonstrat o expresie crescută a TNF în țesutul adipos al animalului obez genetic. Ideea că un factor produs de țesutul adipos ar fi implicat în geneza insulino-rezistenței, în acea perioadă era revoluționară. De atunci au fost individualizați mulți alți factori secretați de țesutul adipos ca interleuchine (IL-1,IL-6,IL-8,IL-10), interferon –  $\gamma$ , factori de creștere ca *transforming growth factor* –  $\beta$  și factorul de creștere endotelială vasculară proteine chemiotactice (factor chemiotactic pentru monocite-1) și factori ai cascadei complementului. Nivelurile circulante ale acestor factori cresc odată cu masa adipoasă, în special cea abdominală. Mulți din acești factori ai inflamației sînt produși, în afară de adipocite, de macrofașii activați rezidenți în țesutul adipos; prezența acestor celule inflamatorii este foarte probabil determinată de recrutarea monocitelor circulante sub influența factorilor chemotactici produși de adipocite transformate în hipertrofice de excesul caloric și prin urmare suferinde. Infiltrația monocitară a țesutului adipos amplifică procesul inflamator.

### **Diferența dintre țesutul adipos visceral și subcutan.**

Din cele relatate se concludă că obezitatea centrală sau viscerală, cu depozite de grăsimi pe abdomen și trunchi, conferă un risc cardiovascular net majorat comparativ cu obezitatea periferică. Obezitatea viscerală exprimată de un raport crescut între circumferința abdomenului și circumferința șoldurilor, este una din determinantele majore de risc cardiovascular și e independentă de alți factori de risc majori. Bazele diversului risc cardiovascular indus de obezitate viscerală pare a merge dincolo de așa zisa „ipoteză portală”, care identifică în fluxul portal mare de acizi grași liberi, proprietate a adipozității abdominale, cauza insulino-rezistenței și a alterărilor metabolice responsabile de daunele vasculare.

Modelul de expresie genetic divers între țesutul subcutan periferic și visceral par a fi de fapt consecvente cu o majoră influență proaterogenă al celui din urmă. Conform culturilor de țesut adipos subcutan, mostrele de grăsime viscerală produc mai multe interleuchine proinflamatoare (IL-6, IL-8), angiotensinogen, PAI-1, TNF și factori de creștere, în special factorul de creștere endotelial vascular, mulți din acești factori sînt produși de fracția stromovasculară a țesutului adipos și de macrofașii care infiltrează țesutul adipos al obezilor în număr net majorat comparativ cu subiecții normoponderali. În afara determinării unui mediu proinflamator, produsele adipocitelor viscerale, diferit de cele subcutane, au acces direct în ficat, determinînd astfel consecințele negative datorate excesului de grăsime viscerală.

## Concluzii

În țesutul adipos au fost individualizați și caracterizați un număr mare de produși; mulți dintre aceștia sînt determinanți pentru înțelegerea raporturilor existente între obezitatea centrală, patologia cardiovasculară, dislipidemia, diabetul zaharat tip 2 și inflamația sistemică. La fel s-a definit rolul fundamental al țesutului adipos în producerea semnalelor complexe care reglează raporturile între organele care sunt incluse în homeostazia energetică, sensibilitatea la insulină, metabolismul lipidic și sistemul imun. Alterarea expresiei și secreției de adipochine care se verifică în obezitate, în special cea abdominală, determină importante dereglări circulatorii și metabolice; urmează să determinăm care dintre multitudinea de produși și efectele lor, sunt fiziologic mai importante și care se pot modula farmacologic.

## Bibliografie

1. Ana -Maria Fusaru, USMF Craiova, Studiu histologic al dezvoltării fetale a organului adipos și al rolului său în patogenia inflamației din obezitate ,Teză de doctorat, pag.8-10.
2. Anisie Năsălean, Camelia Gliga. Corelația dintre leptină și obezitate în perioada menopauzei. Rev Romana Med Lab. 2008;10(1):39-46
3. Bergmann and Sypniewska: Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Clin Chem Lab Med 2013; 51(1): 177–185.
4. Cinti S. The adipose organ. Milano: Kurtis, 1999.
5. Claudia Gherman, Aurel Mironiuc, Laura Palcau, Anca Cristea, Adriana Muresan, Adriana Filip, et al. Adipocytokines and their relationship with symptomatic atherosclerotic peripheral arterial disease. Rev Romana Med Lab. 2010;18(1):23-32
6. Corina Buța, Carmen Vulpoi, Didona Ungureanu, Voichița Mogoș, Dumitru D. Brănișteanu. Masa slabă și leptina, însă nu și masa de țesut adipos, sunt factori predictivi independenți ai masei osoase la femeile aflate în perioada postmenopauzală. Rev Romana Med Lab. 2012;20(3):215-223.
7. Ferder I, Inserra F, Martinez-Maldonado M. Inflammation and the metabolic syndrome: role of angiotensin II and oxidative stress. Curr Hypertens Rep 2006; 8: 191-8.
8. G Bittolo Bon - Il tessuto adiposo come organo multifunzionale. G Ital Cardiol Vol 9 Suppl 1-4 2008.
9. Gligor I.Ramona . Biomolecule adipocitare – legătura între diabet zaharat, obezitate și boli cardiovasculare.Teză de doctorat.pag.10.
10. <http://diabetta.wordpress.com/2009/08/04/tesutul-adipos-ca-organ-secretor-%E2%80%93-rolul-adipokinelor/>
11. <http://www.cardiab.com/content/7/1/30/figure/F2?highres=y>
12. <http://www.nutritie-cluj.ro/tesutul-adipos-organ-endocrin/>
13. Jernas M, Palming J, Sjoholm K, et al. Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. FASEB J 2006; 20: 1540-2.
14. Journal Viața Medicală, Nr.20, (12.10.2011); [http://www.viatamedicala.ro/\\*articleID\\_6931-dArt.html](http://www.viatamedicala.ro/*articleID_6931-dArt.html)
15. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: 1407-33.
16. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: 444-52.
17. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. Diabetes Obes Metab 2007; 9: 282-9.