



DOI 10.20396/conex.v17i0.8653471

Artigo de Revisão

# Particularidades dos diferentes tecidos adiposos: implicações metabólicas na obesidade

Eliézer Guimarães Moura<sup>1</sup>   
Keryma Chaves da Silva Mateus<sup>2</sup>   
Patricia Berilli Batista<sup>3</sup>   
Ivan Luiz Padilha Bonfante<sup>2</sup>   
Érica Cristina Godoi<sup>2</sup>   
Mariane Rodrigues dos Santos<sup>2</sup>   
Olivia Moraes Ruberti<sup>4</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** apresentar os possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos na regulação metabólica pelo tecido adiposo conforme sua particularidade celular. **Métodos:** para isso, realizou-se uma revisão da literatura, utilizando a base de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed)* considerando publicações a partir de 2007. **Resultados e Discussão:** como resultado da revisão de literatura foram identificados quatro abordagens principais que tratam da influência dos diferentes depósitos de gordura no estado metabólico: 1- Características Fisiológicas dos Adipócitos; 2- Teoria Portal; 3- Hipótese da Expansão do Adipócito; 4- Relação da Expansão do Adipócito com a Inflamação e Fatores Adversos. **Conclusão:** nesse sentido, as evidências têm apontado que a distribuição da gordura corporal associada as características moleculares, função e localização específicas dos diferentes tipos de adipócitos podem ser mais determinantes que a quantidade total de gordura corporal, no que diz respeito ao estabelecimento de um perfil metabólico mais saudável.

**Palavras-chave:** Tecido Adiposo. Distribuição da gordura corporal. Obesidade Abdominal.

<sup>1</sup> Centro Universitário Adventista de Hortolândia, Faculdade de Educação Física, Laboratório de Estudos em Atividade Física, Metabolismo e Saúde (LEAFIMES), Hortolândia - SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Educação Física, Laboratório de Fisiologia do Exercício, Campinas - SP, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Departamento de Alimentos e Nutrição, Campinas - SP, Brasil.

<sup>4</sup> Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Departamento de Biologia Funcional e Estrutura, Campinas - SP, Brasil.

### Correspondência:

Eliézer Guimarães Moura. Centro Universitário Adventista de Hortolândia, Faculdade de Educação Física, Rua Pastor Hugo Gegembauer, 265, Parque Ortolândia, CEP 13184010, Hortolândia-SP, Email: [eliezeritarare@hotmail.com](mailto:eliezeritarare@hotmail.com)

Recebido em: 23 set. 2018.

Aprovado em: 26 jun. 2019

## *Particularities of different adipose tissues: metabolic implications in obesity*

### ABSTRACT

**Objective:** to provide an overview about the possible physiological mechanisms involved in metabolic regulation by adipose tissue according to its cellular particularity. **Methods:** a literature review was made using the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online database (Medline / PubMed) considering publications since 2007. **Results and Discussion:** as a result, it was found four main approaches related to fat deposits influence in metabolic status: 1- Adipocytes Physiological Characteristics; 2- Portal Theory; 3- Adipocyte Expansion; 4- Relationship between Adipocyte Expansion, Inflammation and Adverse Factors. **Conclusion:** thus, the evidence indicates that the body fat distribution associated with molecular characteristics and specific adipocytes function and location may be more determinant than the total body fat amount for the establishment of a metabolic healthy profile.

**Keywords:** Adipose Tissue. Body fat distribution. Obesity, Abdominal.

## *Particularidades de los diferentes tejidos adiposos: implicaciones metabólicas en la obesidad*

### RESUMEN

**Objetivo:** presentar los posibles mecanismos fisiológicos involucrados en la regulación metabólica por el tejido adiposo conforme a su particularidad celular. **Métodos:** para ello, se realizó una revisión de la literatura, utilizando la base de datos de análisis de literatura y análisis de los datos en tiempo real (Medline / PubMed) considerando publicaciones a partir de 2007. **Resultados y Discusión:** como resultado de la revisión de literatura se identificaron cuatro enfoques principales que tratan de la influencia de los diferentes depósitos de grasa en el estado metabólico: 1- Características fisiológicas de los adipocitos; 2- Teoría Portal; 3- Hipótesis de la Expansión del Adicto; 4- Relación de la Expansión del Adipocito con la Inflamación y Factores Adversos. **Conclusión:** En este sentido, las evidencias han señalado que la distribución de la grasa corporal asociada a las características moleculares, función y localización específicas de los diferentes tipos de adipocitos pueden ser más determinantes que la cantidad total de grasa corporal, en lo que se refiere al establecimiento de un perfil metabólico más saludable.

**Palabras Clave:** Tejido Adiposo. Distribución de grasa corporal. Obesidad abdominal.

# INTRODUÇÃO

Atualmente, o excesso de peso é uma preocupação de saúde pública. Aproximadamente 2,8 milhões de pessoas morrem por ano em todo o mundo decorrente de complicações relacionadas ao sobrepeso e obesidade (WHO, 2017). De forma relevante, a prevalência mundial de obesidade é ascendente. No Brasil, houve um aumento de aproximadamente 60% no número de adultos obesos nos últimos 10 anos (BRASIL, 2016).

O quadro de obesidade é definido como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo que está intimamente associado ao desenvolvimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT's) como Diabetes Mellitus tipo 2, Câncer e Doenças Cardiovasculares (LEE, 2013; WHO, 2017). Sua etiologia é multifatorial e complexa (TCHERNOF; DESPRES, 2013; WHO, 2017).

O tecido adiposo (TA) é um tecido conjuntivo especializado composto predominantemente por adipócitos e, em menor proporção, por pré-adipócitos, terminações nervosas, vasos sanguíneos, células endoteliais, fibroblastos e leucócitos que coletivamente formam o que se denomina "Fração Vascular Estromal" (SHEN et al., 2003). A Fração Vascular Estromal atua como coadjuvante dos adipócitos no desempenho adequado da função primária do TA: o armazenamento de energia em forma de triglicerídeos (SHEN et al., 2003).

Adicionalmente, a partir da década de 90, o TA também passou a ser considerado órgão endócrino, dado que o mesmo produz e secreta substâncias chamadas de adipocinas, as quais são citocinas que têm influência na sinalização celular de diversos órgãos e tecidos (FLIER, 1995).

O TA pode ser dividido de acordo com a sua localização anatômica em Tecido Adiposo Subcutâneo (TAS) e Tecido Adiposo Visceral (TAV) (CEDIKOVA et al., 2016; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014; SHEN et al., 2003). Em outra abordagem, o TA pode também ser classificado segundo as suas propriedades metabólicas e funcionais em TA: branco, marrom e bege (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014; SHEN et al., 2003).

Tem sido evidenciado que a maior prevalência de um tipo de depósito de TA em detrimento de outro parece exercer diferentes influências sobre a condição cardiometabólica de humanos (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014). Estudos utilizando modelos experimentais de camundongos obesos realizaram transplante autólogo ou heterólogo de TAS para o TAV e observaram melhora de algumas variáveis metabólicas como aumento da sensibilidade à insulina, redução da glicemia e de ácidos graxos livres (AGLs) na circulação portal e ainda do conteúdo lipídico no fígado, sendo estas melhoras associadas à redução na

lipólise e na hipertrofia dos adipócitos decorrente da translocação (FOSTER et al., 2011, 2013; TORRES-VILLALOBOS et al., 2016). Achados similares são observados quando foi realizado o transplante de TA marrom para compartimentos adiposos viscerais de roedores (STANFORD et al., 2013).

Corroborando com estes achados, tem sido demonstrado a existência de “Obesos Metabolicamente Saudáveis” (IOMS), termo utilizado para descrever indivíduos obesos que não apresentam alterações metabólicas associadas. Entre os principais mecanismos propostos para justificar esse paradoxo estão a presença de menor deposição de TAV e maior capacidade de expansão e remodelamento do TAS nestes sujeitos obesos (DENIS; OBIN, 2013; ROSEN; SPIEGELMAN, 2014; TCHERNOF; DESPRES, 2013).

Tomados em conjunto, estes achados parecem demonstrar que determinados depósitos adiposos apresentam características mais “protetoras” e outros favorecem o desenvolvimento DCNT’s. As principais justificativas envolveriam a relação entre as características fisiológicas/moleculares, localização e função dos adipócitos presentes em cada depósito. Assim, o principal objetivo do presente estudo é apresentar, por meio da revisão de literatura, os possíveis mecanismos envolvidos nas diferentes formas de expansão dos depósitos de TA e decorrentes consequências metabólicas. Como objetivo secundário, discutir a respeito das diferenças fisiológicas e moleculares dos adipócitos, sobre a teoria portal e ainda sobre a hipótese de expansão dos diferentes depósitos de TA e sua relação com marcadores inflamatórios.

## MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura de artigos originais, e quando pertinente, foram utilizadas revisões atuais publicados em periódicos indexados na *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed)* (<http://www.pubmed.com>). As palavras-chave utilizadas na busca bibliográfica e a quantidade de artigos identificados, considerando publicações a partir de 2007 foram respectivamente: (*Inflammation, Central and Peripheral Obesity*) (181); (*Central and Peripheral Obesity*) (1.194); (*Ectopic Fat Deposition*) (254); (*Hypertrophic and Hyperplastic Obesity*) (165); (*Central and subcutaneous obesity*) (63); e (*Metabolically Healthy Obesity*) (715).

A revisão consistiu em três etapas: busca eletrônica na base de dados (etapa 1); seleção e identificação dos artigos elegíveis, originais e revisões, pré-clínicos e clínicos (etapa 2); e extração dos dados dos estudos incluídos nesta revisão (etapa 3). Como critérios de inclusão, os trabalhos deveriam abordar o tema em questão, além de estarem disponíveis para download (*open access* ou

por convênio do periódico com a instituição dos autores). O método e os critérios utilizados para a exclusão dos artigos foram: ausência das palavras-chave no título do trabalho e a não abordagem direta do assunto no texto (identificada por meio da leitura crítica do resumo e do texto completo). Para melhor organização na descrição dos resultados, os artigos foram divididos em tópicos pertinentes à contextualização do assunto, sendo eles: 1- Características Fisiológicas dos Adipócitos; 2- Teoria Portal; 3- Hipótese da Expansão do Adipócito; 4- Relação da Expansão do Adipócito com a Inflamação e Fatores Adversos. Os resultados são descritos em forma de texto. A média do Fator de Impacto das revistas utilizadas neste estudo, sem repeti-las no cálculo, foi de 9,08, considerando o Fator de Impacto mais recentemente divulgado da revista.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DOS ADIPÓCITOS

Os adipócitos apresentam distintas particularidades fisiológicas e moleculares dependendo da região anatômica que se encontra, sendo este um dos possíveis mecanismos envolvidos com os diferentes efeitos metabólicos decorrentes da expansão de cada depósito de TA (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

O TAM é, predominantemente, presente em recém-nascidos para a manutenção da temperatura corporal, visto que ainda não possuem o sistema nervoso bem desenvolvido para regulação desta função. No entanto, recentemente o TAM também foi identificado nas regiões supraclavicular e paravertebral de adultos mais jovens com menor índice de massa corpórea (IMC) e perfil metabólico favorável (STANFORD et al., 2013). Nesse sentido, é possível que o TAM possa exercer influência positiva sobre o metabolismo, sendo que isso pode ser decorrente de algumas particularidades deste tipo de depósito, como: maior quantidade de mitocôndrias e vasos sanguíneos, menores e mais numerosos compartimentos lipídicos, além da presença de proteínas desacopladoras mitocondriais 1 (UCP1), as quais desviam os elétrons oriundos da cadeia transportadora de elétrons de sua rota original para a maior produção de calor (ROSEN; SPIEGELMAN, 2014).

Com características intermediárias entre o TAM e o TAB, o TA bege foi identificado, o qual apresenta células adiposas com características basais de TAB, tanto em compartimentos viscerais quanto em subcutâneos, porém por meio de estímulos específicos, essas células adquirem conformidades moleculares próximas a do TAM atingindo a coloração bege, a qual lhe confere este nome (WU et al., 2012). Os principais estimuladores tanto do TA bege quanto do TAM

são as catecolaminas e hormônios oriundos da exposição ao frio ou ao exercício físico (BOSTROM et al., 2012; LEE et al., 2014; WU et al., 2012).

O TAB, por sua vez, é composto por adipócitos com grandes sacos lipídicos, poucas mitocôndrias e núcleos localizados na periferia, tendo como principal função a reserva energética (GAGGINI; SAPONARO; GASTALDELLI, 2015). No entanto, dependendo de sua localização anatômica (TAV ou TAS), este depósito adquire distintas características moleculares e metabólicas.

O TAS apresenta prevalência de pré-adipócitos com maior capacidade de armazenamento de lipídeos, replicação, diferenciação e menor suscetibilidade à apoptose quando comparado aos do TAV (THOMOU; TCHKONIA; JAMES, 2010). Adicionalmente, o TAS apresenta maior expressão gênica de fatores de transcrição centrais para a adipogênese, como os Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissoma Gama (PPAR- $\gamma$ ) e proteínas ligantes ao amplificador CCAAT alfa (C/EBP $\alpha$ ), os quais atuam coordenadamente para regular a diferenciação terminal dos adipócitos imaturos em adipócitos maduros (THOMOU; TCHKONIA; JAMES, 2010). Já com relação à vascularização, o TAV apresenta menor densidade capilar e capacidade angiogênica, os quais estão relacionados à menor expressão de genes pró-angiogênicos (BOOTH; MAGNUSON; FOSTER, 2014; GEALEKMAN et al., 2011).

Adicionalmente, o TAV também apresenta maior capacidade lipolítica decorrente de um maior número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos (tipo  $\beta$ -1 e  $\beta$ -2) e redução de  $\alpha$ -adrenérgicos (THOMOU; TCHKONIA; JAMES, 2010). Somado a isto, os adipócitos do TAV também apresentam abundância na expressão da isoforma A do receptor de insulina, o qual está associado a menor sinalização de insulina quando comparado a isoforma B (BELFIORE et al., 2009).

A redução da expressão da enzima lipase lipoproteica (LPL) no TAS, a qual está intimamente associada a capacidade de armazenamento dos depósitos de TA, pode levar ao aumento do armazenamento de ácidos graxos em tecidos ectópicos como TAV contribuindo para sua expansão (BERNDT et al., 2008; SERRA; RYAN; GOLDBERG, 2017). Ao passo que o aumento da expressão da enzima lipase hormônio sensível (LHS) no TAV, a qual é responsável por hidrolisar os triglicerídeos, pode conduzir ao aumento da mobilização de ácidos graxos de seus estoques para a circulação portal acarretando em diversas alterações metabólicas sistêmicas (TAN; VIDAL-PUIG, 2008).

Podemos encontrar ainda diferenças na expressão gênica de algumas proteínas sinalizadoras celulares secretadas pelo TA, conhecidas como adipocinas. A adiponectina, leptina e resistina são exemplos de importantes destas adipocinas. Tanto níveis elevados de resistina quanto de leptina estão associados ao aumento de inflamação e redução da sensibilidade à insulina

sistêmica. Porém, enquanto a leptina é produzida por adipócitos e mais expressa no TAS, a resistina é produzida, principalmente, por células imunes infiltradas no TAV, como os macrófagos, sendo portanto, mais expressa em condições de inflamação crônica deste depósito (BOOTH; MAGNUSON; FOSTER, 2014). Por outro lado, a adiponectina exerce papel importante na captação de glicose e oxidação de gorduras promovendo melhora do perfil, além de apresentar propriedades anti-inflamatórias. Tem relação inversa com a quantidade de gordura corporal, sendo mais expressa no TAS quando comparado ao TAV (BOOTH; MAGNUSON; FOSTER, 2014).

Tomadas em conjunto, as características inerentes à cada depósito de TA, por si só, não conseguem explicar todas as alterações sistêmicas decorrentes de seu acúmulo. Nesse sentido, se torna importante compreender como as particularidades de cada tecido influencia nos distintos processos de expansão, os quais, por sua vez, exercerão implicações metabólicas importantes dependendo de sua localização (BOOTH; MAGNUSON; FOSTER, 2014; GAGGINI; SAPONARO; GASTALDELLI, 2015).

## **TEORIA PORTAL**

Indivíduos com obesidade central parecem ser mais susceptíveis ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos em comparação com indivíduos com obesidade periférica (LIU et al., 2012). Além do padrão de distribuição de gordura corporal, alguns estudos têm demonstrado que o TAV, em especial, é um indicador importante de risco cardiometabólico (MOSS et al., 2016; SULLIVAN et al., 2015).

O TAV está localizado nas cavidades intratorácica e intra-abdominal-pélvica, sendo que a primeira se refere ao TA pericárdico e a segunda ao TA intraperitoneal e extraperitoneal, respectivamente. O depósito intraperitoneal é composto por dois grandes compartimentos, o omento maior e o mesentério; e o extraperitoneal inclui o pré-peritoneal e o retroperitoneal (GAGGINI; SAPONARO; GASTALDELLI, 2015).

Além dos aspectos funcionais já mencionados, a drenagem venosa também difere entre os distintos depósitos de gordura: os produtos secretados pelo TAS e retroperitoneal são drenados para a veia cava e, então, caem na circulação sistêmica, ao passo que os produtos secretados pelo TA intraperitoneal são drenados diretamente para o fígado através da veia porta (TCHERNOF; DESPRES, 2013).

Nesse contexto, a "Teoria portal" se baseia na hipótese de que uma liberação exagerada de AGL, glicerol e citocinas inflamatórias no fígado decorrente do excesso de TA intraperitoneal culminaria em resistência à insulina,

esteatose hepática, aumento de inflamação local e, conseqüentemente, em distúrbios metabólicos sistêmicos (ITEM; KONRAD, 2012).

Em estudos com animais, a remoção cirúrgica da gordura do omento (omentectomia) resultou em melhoras significativas de parâmetros metabólicos (GARCIA-RUIZ et al., 2018; LOTTATI et al., 2009; XIA et al., 2011). Todavia, a utilidade clínica da omentectomia em humanos, a qual é normalmente associada à cirurgia bariátrica, é altamente questionável em virtude dos resultados inconsistentes (ANDERSSON et al., 2014, 2017; HERRERA et al., 2010; SDRALIS et al., 2013). Apenas um estudo mostrou que a omentectomia quando aliada ao *bypass* gástrico em Y de Roux laparoscópica potencializa os efeitos benéficos sobre a homeostase da glicose, perfil lipídico e níveis de adipocina até 90 dias após a intervenção cirúrgica (DILLARD et al., 2013). Dadas estas evidências e a segurança da técnica, novos estudos são necessários para comprovar seus benefícios.

Rytka et al., (2011) transplantaram uma porção de gordura epididimal de um camundongo doador para o peritônio parietal (transplante caval) ou para o mesentério (transplante portal) de um camundongo receptor. Somente os animais que realizaram transplante portal desenvolveram intolerância à glicose e resistência à insulina hepática, dando suporte à "Teoria Portal". Outros autores corroboram que o transplante de TA em diferentes depósitos pode modificar o fluxo de AGL do TA para o fígado e assim alterar a sensibilidade à insulina (FOSTER et al., 2011, 2013; HOCKING et al., 2015).

Os mecanismos celulares que explicam essas alterações metabólicas ainda não estão totalmente elucidados. Torres-Villalobos et al. (2016) propõem que com o transplante do TAS para o local do TAV, os adipócitos tornam-se menos hipertróficos, melhorando assim a sensibilidade à insulina do TAV. Além disso, como consequência da menor ativação da enzima LHS, ocorre redução da lipólise, diminuição do fluxo de AGL e glicerol para a circulação portal que, por sua vez, impacta em menor acúmulo de lipídeos no fígado. Por conseguinte, menos AGL alcançam outros tecidos resultando também em melhora da sensibilidade à insulina sistêmica (FRUHBECK et al., 2014; TORRES-VILLALOBOS et al., 2016).

O aumento da inflamação em resposta à hipertrofia do TAV também já foi previamente relacionado com a resistência à insulina (HISHINUMA; MAJIMA; KURABAYASHI, 2008). Consistentemente, a liberação de interleucina-6 (IL-6) pelo TAV é maior do que no TAS (BOOTH; MAGNUSON; FOSTER, 2014) e já foi evidenciado que os níveis de IL-6 na veia portal de obesos mórbidos são maiores que na artéria radial dos mesmos (FONTANA et al., 2007). No estudo de Rytka et al. (2011), camundongos que receberam transplante portal de TA (epididimal para o mesentérico) de camundongos *knockout* para IL-6 não desenvolveram

alteração do metabolismo da glicose em contraste com aqueles que receberam transplante de TA de camundongos selvagens. Estes achados sugerem que a presença de citocinas pró-inflamatórias oriundas do TAV, como a IL-6, no sistema portal exerce importante influência na homeostase da glicose de obesos.

Nesse sentido, acredita-se que as características intrínsecas dos adipócitos bem como a localização anatômica dos diferentes depósitos de TA, sobretudo o TA intraperitoneal, têm implicações relevantes na saúde metabólica de indivíduos obesos. No entanto, estudos recentes vêm demonstrando que outros mecanismos podem contribuir com a patogenicidade de comorbidades relacionadas à obesidade e que, portanto, devem ser avaliadas em associação (ACKERMAN; GEMS, 2012; PALIKARAS et al., 2017).

### **HIPÓTESE DA EXPANSÃO DO ADIPÓCITO**

Quando se necessita armazenar gordura no TA, o mesmo precisa aumentar sua capacidade de armazenamento, seja aumentando o tamanho do adipócito pelo processo de hipertrofia, seja aumentando o número de adipócitos por meio da adipogênese, fenômeno também conhecido como hiperplasia (DE FERRANTI; MOZAFFARIAN, 2008).

Um processo de expansão considerado saudável, o qual ocorre predominantemente no TAS, implica em mínima hipertrofia do adipócito e maior hiperplasia do mesmo; recrutamento de mais células da fração vascular estromal e aumento na vascularização de forma proporcional; culminando em capacidade suficiente para o estoque de energia (SORISKY, 2008). Em oposição, a expansão do TAV possui um caráter mais patológico devido, principalmente, à hipertrofia dos adipócitos já existentes e ao inadequado e desproporcional aumento da vascularização (SUN; KUSMINSKI; SCHERER, 2011; YOU et al., 2013).

Nos indivíduos em que o TA tem dificuldade em expandir-se de maneira mais saudável surge a doença metabólica em função de hipóxia e consequente dano celular e inflamação (ARNER et al., 2010). Curiosamente, tem sido observado que os indivíduos obesos metabolicamente saudáveis mantêm a capacidade de armazenamento adequada, pois seu adipócito não tem dificuldade em se expandir (VIRTUE; VIDAL-PUIG, 2008; BOONCHAYA-ANANT; APOVIAN, 2014).

De acordo com Sniderman et al. (2007), há uma ordem no preenchimento dos adipócitos por consequência do extravasamento dos triglicédeos: partindo do TAS superficial, motivo pelo qual estes autores o denominaram de compartimento primário, seguido do TAS profundo e por último o TAV, sendo assim denominados de compartimentos secundários. Os autores concluíram o trabalho com a hipótese de que os sul-asiáticos possuem menor capacidade de

armazenamento de gordura em seu compartimento primário, em relação aos brancos, pois mesmo com IMC similar, a relação cintura/quadril dos indivíduos brancos é menor que a dos sul-asiáticos, sugerindo que ocorreria um preenchimento do compartimento primário mais rapidamente nos indivíduos sul-asiáticos.

O extravasamento do adipócito pode levar a deposição de triglicerídeos em outros tecidos formando depósitos ectópicos de gordura, isto é, o armazenamento de lipídeos em tecidos não adiposos, como o fígado, cérebro, coração e músculo esquelético (ACKERMAN; GEMS, 2012; LE LAY; DUGAIL, 2009).

Duas hipóteses têm sido sugeridas como responsáveis por esta deposição ectópica de triglicerídeos: 1- ocorre uma incapacidade autônoma das células de hidrolisar triglicerídeos através de lipases lisossômicas e da lipofagia em tecidos periféricos, e 2- por uma captação autônoma aumentada de triglicerídeos por tecidos não adiposos (PALIKARAS et al., 2017).

A deposição ectópica, por sua vez, ocasiona diversas disfunções orgânicas, como a redução do gasto energético no TA marrom, comprometimento de células-tronco da medula óssea, diminuição de força muscular, aparecimento de doenças crônicas, além de contribuir com a inflamação sistêmica, devido ao aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias local, que posteriormente caem na circulação (CARTWRIGHT; TCHKONIA; KIRKLAND, 2007; KUK et al., 2009; MATTSON, 2010; ROSEN et al., 2009; TCHKONIA et al., 2010). Todavia, parece que quando o excesso de energia for direcionado para os depósitos de TAS ou utilizado pelas mitocôndrias no fígado e no músculo, as alterações metabólicas são atenuadas podendo ser um dos motivos pelo qual o TAS possui suposto efeito protetor de doenças (DESPRES; LEMIEUX, 2006).

A Figura 1 mostra a representação esquemática de cada seção discutida nesta revisão em relação aos eventos decorrentes dos diferentes TA. A "Hipótese da Expansão do Adipócito" em que ocorreria primeiramente o preenchimento do TAS superficial, seguido pelo TAS profundo e na sequência o TAV. O acúmulo de TAV poderia levar ao aumento da inflamação local decorrente da mudança do perfil anti-inflamatório para pró-inflamatório dos macrófagos (de M2 para M1, respectivamente). Adicionalmente, o aumento do fluxo de AGL na veia porta poderia resultar em depósito ectópico de gordura no fígado, de acordo com a Teoria Portal, bem como aumento do fluxo de AGL na veia cava inferior ocasionando depósito ectópico de gordura no cérebro, coração, músculo, pâncreas e rins.

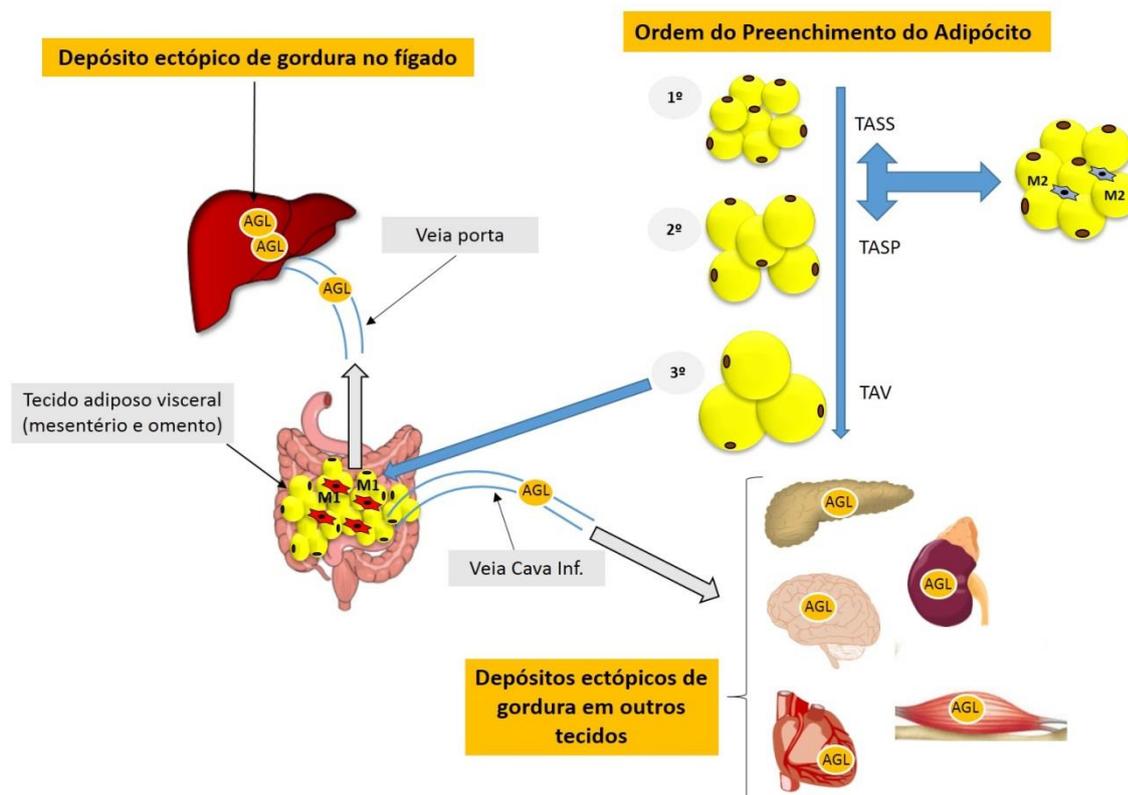


Figura 1 - Representação esquemática das particularidades de expansão do tecido adiposo e suas consequências. AGL: Ácidos Graxos Livres. M1 e M2: Macrófago do tipo 1 e do tipo 2, respectivamente. Veia Cava Inf.; Veia Cava Inferior. TASS: Tecido Adiposo Subcutâneo Superficial. TASP: Tecido Adiposo Subcutâneo Profundo. TAV: Tecido Adiposo Visceral.

## RELAÇÃO DA EXPANSÃO DO ADIPÓCITO COM A INFLAMAÇÃO E FATORES ADVERSOS

A Fração Vascular Estromal é responsável por dar suporte para o desempenho adequado da função de reservatório energético, porém quando o aumento do TA se torna excessivo ocorrem alterações na composição celular desta porção, entre elas, aumento no número de células imunes com perfil inflamatório, as quais contribuem de forma significativa para os distúrbios metabólicos observados na obesidade (CHMELAR; CHUNG; CHAVAKIS, 2013; LEE, 2013; PATEL; ABATE, 2013).

O processo de expansão do TAV envolve a hipertrofia dos adipócitos, a qual leva ao aumento ainda maior de restrição da vascularização e da oferta de nutrientes com consequente quadro de hipóxia local (PASARICA et al., 2009). Com isso, há maior suscetibilidade à apoptose e necrose de adipócitos, os quais aumentam a produção de fatores quimiotáticos como a Proteína Quimiotática de Monócito – 1 (MCP-1). A MCP-1, por sua vez, atrai células do sistema imune para o tecido aumentando a inflamação local e, em longo prazo, a sistêmica (SUN; KUSMINSKI; SCHERER, 2011; VILLARET et al., 2010). Corroborando com isso, tem sido demonstrado que a hipertrofia do adipócito possui uma correlação positiva com a produção de citocinas pró-inflamatórias (SKURK et al., 2007),

como as interleucinas (IL) (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-12, IL-6, IL-8) e outras citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), entre outras (BOOTH; MAGNUSON; FOSTER, 2014).

As citocinas inatas agudas, IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, CXCL8 (anteriormente designada como IL-18), induzem inflamação local protetora e respostas de fase aguda sistêmica ativando células endoteliais e leucócitos do tecido local. Essa ativação gera liberação de quimiocinas e adesão de células endoteliais, retardando o fluxo sanguíneo e aumentando a permeabilidade vascular. Isso leva à acumulação de proteínas de defesa humoral e proteínas de coagulação. Se respostas excessivas ocorrerem, podem ocorrer danos (HOLDSWORTH; GAN, 2015). Por outro lado, as citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-6) são moléculas imunorreguladoras que controlam a resposta das citocinas pró-inflamatórias, atuando em conjunto com inibidores específicos e receptores solúveis para regular a resposta imune humana (OPAL; DEPALO, 2000).

Citocinas do tipo Th1 estimulam a polarização clássica e ativação de macrófagos em células pró-inflamatórias (macrófagos M1). O fenótipo M1 é caracterizado pela alta capacidade de apresentar antígeno, altos níveis de citocinas inflamatórias, capacidade de matar patógenos intracelulares e células tumorais. Entretanto, macrófagos também podem ser alternativamente ativados por Th2 (M2) e são caracterizados por produção mínima de moléculas inflamatórias. Desta forma, macrófagos M1 são considerados células pró-inflamatórias, enquanto macrófagos M2 são anti-inflamatórios (GAN et al., 2017).

O adipócito grande promoveria maior liberação de citocinas e quimiocinas, sendo que as mesmas estão envolvidas no desenvolvimento de um estado inflamatório de baixo grau, o qual poderia representar uma maior propensão às complicações metabólicas e cardiovasculares (TAN; VIDAL-PUIG, 2008).

Por outro lado, o adipócito menor é uma fonte de fatores anti-inflamatórios. A adiponectina, por exemplo, que é exclusivamente produzida por adipócitos e parece desempenhar um papel anti-inflamatório, tem efeito protetor contra diabetes e aterosclerose (SKURK et al., 2007). Boonchaya-Anant e Apovian (2014) apontam que a expansão do TA via adipogênese pode ter um efeito protetor a curto prazo.

O PPAR $\gamma$  é um subtipo de receptor nuclear que se mostra muito importante na diferenciação de adipócitos e juntamente com o C/EBP- $\alpha$  regula a conversão de adipócitos imaturos em adipócitos maduros. Alguns achados mostraram que o tratamento com TNF- $\alpha$  bloqueou a diferenciação de pré-adipócitos, sendo assim, na ausência do PPAR $\gamma$ , a habilidade do adipócito de produzir e estocar lipídeos fica comprometida (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Além disso, o remodelamento do TA induzido por um agonista do receptor de PPAR $\gamma$  resultou

em melhora na RI, redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumento da adipogênese (PRIMEAU et al., 2011).

A infiltração de lipídeos em outros tecidos pode levar a efeitos deletérios decorrentes da lipotoxicidade. No fígado, por exemplo, pode resultar em doença hepática gordurosa não alcoólica; no músculo, em triglicerídeos intramiocelulares e RI; no pâncreas, em glicolipotoxicidade de células beta, infiltração de macrófagos e falência de células  $\beta$ ; no coração, em acúmulo de gordura nos cardiomiócitos e disfunção cardíaca; e nos rins, em acúmulo de gordura renal, infiltração de células imunes, aumento da tensão da parede capilar glomerular, proteinúria e disfunção renal progressiva (BAYS, 2014).

Finalmente, adipogênese do TAS periférico limitada ou com insuficiência para armazenar energia excessiva pode resultar em hipertrofia dos adipócitos, hipóxia do TA, aumento do TAV, aumento de infiltração lipídeos e lipotoxicidade para outros tecidos periféricos e, conseqüente, endocrinopatias e imunopatias adiposopáticas. A Figura 2 ilustra as características da expansão saudável e patológica do TA.



Figura 2 - Características da expansão saudável e patológica do tecido adiposo.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que as características intrínsecas e extrínsecas dos pré-adipócitos presentes nos distintos TA desempenham um papel relevante na heterogeneidade do comportamento do TAV, TAS, TA marrom e TA bege no que diz respeito às suas relações com aspectos metabólicos.

Pela "Teoria Portal", dá-se que o excesso de TAV está fortemente relacionado com o perfil metabólico desfavorável em obesos com excesso de gordura na região abdominal. Os produtos secretados em abundância pelo TAV

intra-peritoneal parecem exercer grande influência sobre o metabolismo hepático de lipídeos e carboidratos, em parte, devido à sua comunicação direta com o fígado pelo sistema de drenagem portal.

De acordo com a hipótese da “Expansão do Adipócito”, quando o adipócito atinge sua capacidade máxima de estocar triglicerídeos, ocorre extravasamento lipídico e deposição de gordura ectópica em outros tecidos levando a lipotoxicidade e aumento de inflamação local.

Desta forma, considerando as particularidades de cada depósito de gordura corporal, acredita-se que vários mecanismos atuam de forma conjunta refletindo em um estado metabólico mais ou menos favorável de indivíduos obesos. No entanto, novos estudos direcionados ao aprofundamento desses mecanismos deverão ser realizados com a finalidade de aprimorar e validar esses mecanismos e modelos propostos.

## REFERÊNCIAS

ACKERMAN, Daniel, GEMS, David. The mystery of *C. elegans* aging: an emerging role for fat. Distant parallels between *C. elegans* aging and metabolic syndrome? *Bioessays*, v. 34, n. 6, p. 466–71, 2012. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371137>.

ANDERSSON, Daniel P et al. Omentectomy in addition to gastric bypass surgery and influence on insulin sensitivity: a randomized double blind controlled trial. *Clinical Nutrition*, v. 33, n. 6, p. 991–6, 2014. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485000>.

ANDERSSON, Daniel P et al. Omentectomy in addition to bariatric surgery—a 5-Year follow-up. *Obesity Surgery*, v. 27, n. 4, p. 1115–8, 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28155057>.

ARNER, Erik et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*, v. 59, n. 1, p. 105–9, 2010. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846802>.

BAYS, Harold. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, v. 21, n. 5, p. 345–51, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25106000>.

BELFIORE, Antonino et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine Reviews*, v. 30, n. 6, p. 586–623, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752219>.

BERNDT J, et al. Adipose triglyceride lipase gene expression in human visceral obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, v. 116, n. 4, p. 203–10, 2008. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072017>.

BOONCHAYA-ANANT, Patchaya; APOVIAN, Caroline M. Metabolically healthy obesity-- does it exist?. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 16, n. 10, p. 441, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25092577>.

BOOTH, Andrea; MAGNUSON, Aaron; FOSTER, Michelle. Detrimental and protective fat: body fat distribution and its relation to metabolic disease. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, v. 17, n. 1, p. 13–27, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25372727>.

BOSTROM, Pontus et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, v. 481, n. 7382, p. 463–8, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237023>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL): estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados. 2016.

CARTWRIGHT, Mark J; TCHKONIA, Tamara; KIRKLAND, James L. Aging in adipocytes: potential impact of inherent, depot-specific mechanisms. *Experimental Gerontology*, v. 42, n. 6, p. 463–71, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507194>.

CEDIKOVA, Miroslava et al. Mitochondria in white, brown, and beige adipocytes. *Stem Cells International*, v. 2016, p 1–11, 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2016/6067349/>.

CHMELAR, Jindrich; CHUNG, Kyoung-Jin; CHAVAKIS, Triantafyllos. The role of innate immune cells in obese adipose tissue inflammation and development of insulin resistance. *Thrombosis and Haemostasis*, v. 109, n. 3, p. 399–406, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23364297>.

CYPESS, Aaron M et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England Journal of Medicine*, v. 360, n. 15, p. 1509–17, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19357406>.

de FERRANTI, Sarah; MOZAFFARIAN, Dariush. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clinical Chemistry*, v. 54, n. 6, p. 945–55, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436717>.

DENIS, Gerald V; OBIN, Martin S. “Metabolically healthy obesity”: origins and implications. *Molecular Aspects of Medicine*, v. 34, n. 1, p. 59–70, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23068072>.

DESPRES, Jean-Pierre; LEMIEUX, Isabelle. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, v. 444, n. 7121, p. 881–7, 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167477>.

DILLARD, Troy H et al. Omentectomy added to Roux-en-Y gastric bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 9, n. 2, p. 269–75, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22118842>.

FLIER, J S. The adipocyte: storage depot or node on the energy information superhighway?. *Cell*, n. 80, v. 1, p. 15–18, 1995. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009286749590445X>.

FONTANA, Luigi et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*, v. 56, n. 4, p.1010–3, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287468>.

FOSTER, Michelle T et al. Transplantation of non-visceral fat to the visceral cavity improves glucose tolerance in mice: investigation of hepatic lipids and insulin sensitivity. *Diabetologia*, n. 54, v. 11, p. 2890–9, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21805228>.

FOSTER, Michelle T et al. Subcutaneous adipose tissue transplantation in diet-induced obese mice attenuates metabolic dysregulation while removal exacerbates it. *Physiological Reports*, v. 1, n. 2, p. 1–15, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23914298>.

FRÜHBECK, Gema et al. Regulation of adipocyte lipolysis. *Nutrition Research Reviews*, v. 27, n. 1, p. 63–93, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24872083>.

GAGGINI, Melania; SAPONARO, Chiara; GASTALDELLI, Amalia A. Not all fats are created equal: adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, v. 22, n. 1, p. 7–18, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25816312>.

GAN, Zhen-Shun et al. Iron reduces M1 macrophage polarization in RAW264. 7 macrophages associated with inhibition of STAT1. *Mediators of inflammation*, v. 2017, 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2017/8570818/>.

GARCIA-RUIZ, Inmaculada et al. Omentectomy prevents metabolic syndrome by reducing appetite and body weight in a diet-induced obesity rat model. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1540, p. 1-13, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29367725>.

GEALEKMAN, Olga et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity. *Circulation*, v. 123, n. 2, p. 186–94, 2011. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970145>.

GREGOR, Margaret F; HOTAMISLIGIL, Gokhan S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review of Immunology*, v. 29, p. 415–45, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219177>.

HERRERA, Miguel F et al. Potential additional effect of omentectomy on metabolic syndrome, acute-phase reactants, and inflammatory mediators in grade III obese patients undergoing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: a randomized trial. *Diabetes Care*, v. 33, v. 7, p. 1413–8, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20587720>.

HISHINUMA, Akiko; MAJIMA, Mitsuru; KURABAYASHI, Hitoshi. Insulin resistance in patients with stroke is related to visceral fat obesity and adipocytokines. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, v. 17, n. 4, p. 175–80, 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18589336>.

HOCKING, Samantha L et al. Subcutaneous fat transplantation alleviates diet-induced glucose intolerance and inflammation in mice. *Diabetologia*, v. 58, n. 7, p. 1587–600, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25899451>

HOLDSWORTH, Stephen R.; GAN, Poh-Yi. Cytokines: names and numbers you should care about. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 10, n. 12, p. 2243-2254, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25941193>.

ITEM, F; KONRAD, D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obesity Reviews*, v. 13, n. 2, p. 30-9, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107257>.

KUK, Jennifer L, et al. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Research Reviews*, v. 8, n. 4, p.339-48, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19576300>.

LEE, Jongsoon. Adipose tissue macrophages in the development of obesity-induced inflammation, insulin resistance and type 2 diabetes. *Archives of Pharmacal Research*, v. 36, n. 2, p. 208-22, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397293>.

LEE, Paul et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metabolism*, v. 19, n. 2, p. 302-9, 2014. Disponível em: [https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131\(14\)00006-0?bid=98JHV5F](https://www.cell.com/cell-metabolism/fulltext/S1550-4131(14)00006-0?bid=98JHV5F).

LE LAY, Soazig; DUGAIL, Isabelle. Connecting lipid droplet biology and the metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research*, v. 48, n. 3-4, p. 191-5, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303902>.

LIU, Pei-Yang et al. Evidence for the association between abdominal fat and cardiovascular risk factors in overweight and obese African American women. *Journal of the American College of Nutrition*, v. 31, n. 2, p. 126-32, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22855918>.

LOTTATI, Maya et al. Greater omentectomy improves insulin sensitivity in nonobese dogs. *Obesity (Silver Spring)*, v. 17, n. 4, p. 674-80, 2009. Disponível em:

MATTSON, Mark P. Perspective: Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Research Reviews*, v.9, n. 1, p. 69-76, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2818667/>.

MOSS, Anja et al. Sonographically assessed intra-abdominal fat and cardiometabolic risk factors in adolescents with extreme obesity. *Obesity Facts*, v. 9, n. 2, p. 121-37, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644824/>.

OPAL, Steven Michael.; DEPALO, Vera A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, v. 117, n. 4, p. 1162-1172, 2000. Disponível em: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)32820-8/abstract](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)32820-8/abstract).

PALIKARAS, Konstantinos, et al. Ectopic fat deposition contributes to age-associated pathology in *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Lipid Research*, v. 58, n. 1, p. 72-80, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27884963>.

PASARICA, Magdalena et al. Reduced adipose tissue oxygenation in human obesity: evidence for rarefaction, macrophage chemotaxis, and inflammation without an angiogenic response. *Diabetes*, v. 58, n. 3, p. 718-25, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074987>.

PATEL, Pavankumar; ABATE, Nicola. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*, v. 5, n. 6, p. 2019-27, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3725490/>.

PRIMEAU, V et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity* (Lond), v. 35, n. 7, p. 971–81, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975726>.

ROSEN, Clifford J et al. Marrow fat and the bone microenvironment: developmental, functional, and pathological implications. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, v. 19, n. 2, p. 109–24, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19392647>.

ROSEN, Evan D; SPIEGELMAN, Bruce M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*, v. 156, n.1-2, p. 20–44, 2014. Disponível em: [https://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(13\)01546-8](https://www.cell.com/abstract/S0092-8674(13)01546-8).

RYTKA, Julia M et al. The portal theory supported by venous drainage-selective fat transplantation. *Diabetes*, v. 60, n. 1, p. 56–63, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20956499>.

SDRALIS, El et al. A prospective randomized study comparing patients with morbid obesity submitted to sleeve gastrectomy with or without omentectomy. *Obesity Surgery*, v. 23, n. 7, p. 965–71, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23526069>.

SERRA, MC; RYAN, AS; GOLDBERG, AP. Reduced LPL and subcutaneous lipid storage capacity are associated with metabolic syndrome in postmenopausal women with obesity. *Obesity Science & Practice*, v. 3, n. 1, p. 106–14, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28392937>.

SHEN, Wei et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obesity research*, v. 11, n. 1, p. 5–16, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894646/>.

SKURK, Thomas et al. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 92, n. 3, p. 1023–33, 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/3/1023/2597680>.

SORISKY, Alexander. A new predictor for type 2 diabetes? *Canadian Medical Association Journal*, v. 178, n. 3, p. 313–5, 2008. Disponível em: <http://www.cmaj.ca/content/178/3/313>.

SNIDERMAN, Allan D et al. Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis. *International Journal of Epidemiology*, v. 36, n. 1, p. 220–5, 2007. Disponível em: <https://academic.oup.com/ije/article/36/1/220/666373>.

STANFORD, Kristin I et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Journal of Clinical Investigation*, v. 123, n. 1, p. 215–23, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23221344>.

SULLIVAN, Catherine A et al. Change in intra-abdominal aat predicts the risk of hypertension in japanese americans. *Hypertension*, v. 66, n. 1, p. 134–40, 2015. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04990>.

SUN, Kai; KUSMINSKI, Christine M; SCHERER, Philipp E. Adipose tissue remodeling and obesity. *Journal of Clinical Investigation*, v. 121, n. 6, p. 2094–101, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21633177>.

- TAN, Chong Yew; VIDAL-PUIG, Antonio. Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. *Biochemical Society Transactions*. V. 36, n. 5, p. 935–40, 2008. Disponível em: <http://www.biochemsoctrans.org/content/36/5/935>.
- TCHERNOF, Andre; DESPRES, Jean-Pierre. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiological Reviews*, n. 93, v. 1, p. 359–404, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303913>.
- TCHKONIA, Tamara, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Aging Cell*, v.9, n. 5, p. 667–84, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2941545/>.
- THOMOU, Thomas; TCHKONIA, Tamara; JAMES, L. Kirkland. *Cellular and molecular basis of functional differences among fat depots*. In: *Adipose Tissue in Health and Disease*. Wiley-Blackwell: Hoboken, New Jersey; p. 21–47, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527629527.ch2>.
- TORRES-VILLALOBOS, Gonzalo et al. Autologous subcutaneous adipose tissue transplants improve adipose tissue metabolism and reduce insulin resistance and fatty liver in diet-induced obesity rats. *Physiological Reports*, v. 4, n. 17, p. 1-14 , 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27582062>.
- VILLARET, Aurelie et al. Adipose tissue endothelial cells from obese human subjects: differences among depots in angiogenic, metabolic, and inflammatory gene expression and cellular senescence. *Diabetes*, v. 59, n. 11, p. 2755–63, 2010. Disponível em: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/59/11/2755>.
- VIRTUE, Samuel; VIDAL-PUIG, Antonio. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLOS Biology*, v. 6, n. 9, p. 1819–23, 2008. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0060237>.
- WHO. World Health Organization. Obesity and overweight. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em: <8 de junho de 2017.
- WU, Jun et al. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, v. 150, n. 2, p. 366–76, 2012. Disponível em: [https://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(12\)00595-8](https://www.cell.com/abstract/S0092-8674(12)00595-8).
- XIA, Lu et al. Endoscopic visceral fat removal as therapy for obesity and metabolic syndrome: a sham-controlled pilot study (with video). *Gastrointestinal Endoscopy*, v. 74 , n. 3, p. 637–44, 2011. Disponível em: [https://www.giejournal.org/article/S0016-5107\(11\)01932-8/abstract](https://www.giejournal.org/article/S0016-5107(11)01932-8/abstract).
- YOU, Tongjian et al. Effects of exercise training on chronic inflammation in obesity : current evidence and potential mechanisms. *Sports Medicine*, v. 43, n. 4, p. 243–56, 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40279-013-0023-3>.