

As Catecolaminas na Função Lipolítica Via Adrenoceptores Beta

The catecholamines on lipolysis via beta-adrenoceptor

Las catecolaminas papel lipolítico a través de receptores beta-adrenérgicos

Bruno Sevá Pessôa

Msc, Erasmus Medical Center Rotterdam, Dept. of Pharmacology, Vascular and Metabolic Disease

RESUMO

A obesidade é um fator de risco para várias doenças e sua incidência está aumentando tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. O tecido adiposo possui um papel importante no estado nutricional e nas funções do organismo através da produção de hormônios e citocinas envolvidas no metabolismo da glicose, metabolismo lipídico, inflamação, pressão sanguínea e comportamento alimentar. Por isso o estudo do tecido adiposo e suas interações são importantes para o entendimento das complicações associadas à obesidade, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares.

Palavra-chave: Catecolaminas, Receptores adrenérgicos, Lipólise

ABSTRACT

Obesity is a risk factor for various diseases and its incidence is increasing both in developed and developing countries. Adipose tissue plays an important role in the nutritional status and functions of the body through the cytokines and hormones production involved in glucose and lipid metabolism, inflammation, blood pressure and feeding behavior. Therefore the study of adipose tissue and their interactions are important for understanding the complications associated with obesity such as diabetes, hypertension and cardiovascular diseases.

Keywords: Catecholamines, Beta-adrenoceptor, Lipolysis

RESUME

La obesidad es un factor de riesgo para varias enfermedades y su incidencia está aumentando tanto en países desarrollados y en desarrollo. El tejido adiposo desempeña un papel importante en el estado nutricional y las funciones del cuerpo a través de la producción de hormonas y citoquinas que participan en el metabolismo de la glucosa, el metabolismo lipídico, inflamación, presión arterial y la conducta alimentaria. Por lo tanto el estudio del tejido adiposo y sus interacciones son importantes para la comprensión de las complicaciones asociadas con la obesidad, como diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular

Palabras clave: Catecolaminas, Beta-adrenérgicos, Lipólisis

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é um fator de risco para várias doenças como a hipertensão, doenças cardiovasculares e *diabetes mellitus*. Dados estimam que hoje existam ao menos 400 milhões de obesos no mundo e aproximadamente 1,6 bilhões de adultos com sobrepeso (WHO, 2006). Além disso, nas últimas décadas ocorreram mudanças no estilo de vida e nas dietas, decorrentes da industrialização, urbanização, desenvolvimento econômico e globalização, gerando um impacto significativo no estado nutricional e na saúde das populações, particularmente nos países em desenvolvimento (STEYN *et al.*, 2004; SWINBURN *et al.*, 2004). No Brasil, foi observado maior frequência de obesidade nos estados do sul e sudeste (MONDINI E MONTEIRO, 1997) e um aumento muito rápido da incidência de obesidade em adultos (BATISTA FILHO E RISSIN, 2003), com tendência a ser maior em homens do que em mulheres (MONTEIRO *et al.*, 2000). Esses dados correspondem aos encontrados nos Estados Unidos da América, com aumento da incidência na população em geral, sendo maior nos homens em relação às mulheres (OGDEN *et al.*, 2006).

A distribuição anatômica da gordura apresenta um fator importante no risco de desenvolver complicações associadas à obesidade (MUNDI *et al.*, 2010) e a medida do índice de massa corporal (IMC) representa uma boa opção para a determinação dos riscos de complicações (ASCHNER *et al.*, 2009; TAYLOR *et al.*, 2010). Pacientes com

acúmulo de gordura visceral apresentam alterações na glicemia, triglicérides e colesterol, muitas vezes associados ao aumento de fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios que contribuem para o surgimento e progressão de doenças cardiovasculares (HAFFNER, 2003; VAN GAAL *et al.*, 2006) e hepáticas (LAFONTAN E GIRARD, 2008).

2. DISCUSSÃO

A presença de inúmeros fatores humorais e a atuação do sistema nervoso modulam as funções do tecido adiposo através de mecanismos celulares e moleculares (ROMIJN e FLIERS, 2005). Sabe-se que o tecido adiposo possui um papel importante no estado nutricional e nas funções do organismo (SCHWARTZ *et al.*, 2000), atuando através da produção de hormônios e citocinas envolvidas no metabolismo da glicose, metabolismo lipídico, inflamação, pressão sanguínea e comportamento alimentar, atuando direta e indiretamente em vários outros tecidos e órgãos (YAMAUCHI *et al.*, 2001). Assim, a obesidade está intimamente associada à produção de fatores com funções autócrinas, parácrinas e endócrinas envolvidas na resposta inflamatória, atividade cardiovascular e metabolismo energético (ALLENDE-VIGO, 2010; GALIC *et al.*, 2010).

A alteração no metabolismo energético é uma das características fisiológicas da obesidade, modificando tanto a lipólise (mobilização de lipídeos armazenados) quanto à lipogênese (armazenamento de lipídeos) (ROMIJN E FLIERS, 2005). A lipólise do tecido adiposo, um processo catabólico que promove a quebra de triglicérides em ácidos graxos não esterificados e glicerol, é controlada pelo sistema nervoso simpático (TAVERNIER *et al.*, 2005), sendo as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e a insulina consideradas suas mais importantes fontes regulatórias (BARTNESS E SONG, 2007). Vários resultados indicam o impacto das catecolaminas na mobilização lipídica (LAFONTAN E BERLAN, 1993; LAFONTAN, 1994; ARNER, 1999) e desde os trabalhos pioneiros de Lafontan (LAFONTAN *et al.*, 1979; MAURIEGE *et al.*, 1988; LANGIN *et al.*, 1991; CARPENE *et al.*, 1993) são definidos os papéis dos receptores adrenérgicos na função lipolítica. O controle da lipólise em adipócitos por catecolaminas envolve ao menos quatro subtipos de adrenoceptores: α -2, β -1, β -2 e β -3 (LAFONTAN, 2008). Estes variam de acordo com a

região em que o tecido adiposo está localizado, além de apresentarem diferenças entre espécies, idade e sexo (LAFONTAN E BERLAN, 1995). Essa classificação de adrenoceptores está baseada na sensibilidade da resposta celular às catecolaminas e todos os receptores do tipo β atuam estimulando a adenilil ciclase, promovendo a quebra do ATP, aumento a concentração de AMPc (LAFONTAN, 2008; LAFONTAN E GIRARD, 2008) e uma consequente lipólise.

3. CONCLUSÃO

Uma série de resultados, embora mostrando o impacto indiscutível de catecolaminas na mobilização de lipídios nos seres humanos, não estabeleceram de forma convincente a contribuição relativa das catecolaminas no controle fisiológico da mobilização de lipídios via adrenoceptores β . Trabalhos demonstram que o metabolismo de cortisol alterado afeta o metabolismo lipídico e alterações do metabolismo lipídico afetam o metabolismo do cortisol. Mas ainda não sabemos se alteração do metabolismo do cortisol precede a obesidade ou se as complicações relacionadas ao excesso de gordura corporal precedem a alteração do metabolismo do cortisol (BJORNTORP e ROSMOND, 2000; STIMSON et al., 2007; LAFONTAN, 2008; LAFONTAN E GIRARD, 2008). Dessa forma, a compreensão da ativação dos adrenoceptores β e suas relações com o metabolismo do cortisol podem ajudar no tratamento da obesidade e suas complicações.

REFERÊNCIAS

1. ALLENDE-VIGO MZ. **Pathophysiologic mechanisms linking adipose tissue and cardiometabolic risk.** *Endocr Pract*, 2010 16: 692-698.
2. ARNER P. **Catecholamine-induced lipolysis in obesity.** *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999 23: 10-13.

3. ASCHNER P, RUIZ A, BALKAU B, MASSIEN C, HAFFNER SM. **Association of abdominal adiposity with diabetes and cardiovascular disease in Latin America.** *J Clin Hypertens*, 2009 11: 769-774.
4. BARTNESS TJ, SONG CK. **Thematic review series: adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue.** *J Lipid Res*, 2007 48: 1655-1672.
5. BATISTA FILHO M, RISSIN A. **Nutritional transition in Brazil: geographic and temporal trends.** *Cad Saude Publica*, 2003 19: 181-191.
6. BJORNTORP P, ROSMOND R. **Obesity and cortisol.** *Nutrition*, 2000 16: 924-936.
7. CARPENE C, GALITZKY J, COLLON P, ESCLAPEZ F, DAUZATS M, LAFONTAN M. **Desensitization of beta-1 and beta-2, but not beta-3, adrenoceptor-mediated lipolytic responses of adipocytes after long-term norepinephrine infusion.** *J Pharmacol Exp Ther*, 1993 265: 237–247.
8. GALIC S, OAKHILL JS, STEINBERG GR. **Adipose tissue as an endocrine organ.** *Mol Cell Endocrinol*, 2010 316: 129–139.
9. HAFFNER SM. **Insulin resistance, inflammation, and prediabetic state.** *Am J Cardiol*, 2003 92: 18-26.
10. LAFONTAN M, DANG-TRAN T, BERLAN M. **Alpha-adrenergic antilipolytic effect of adrenaline in human fat cells of the thigh: comparison with adrenaline responsiveness of different fat deposits.** *Eur J Clin Invest*, 1979 9: 261–266.
11. LAFONTAN M, BERLAN M. **Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function.** *J Lipid Res*, 1993 34: 1057-1091.
12. LAFONTAN M, BERLAN M. **Fat cell α -2-adrenoceptors: The regulation of fat cell function and lipolysis.** *Endocr Rev*, 1995 16: 716-738.
13. LAFONTAN M. **Differential recruitment and differential regulation by physiological amines of fat cell beta-1, beta-2 and beta-3 adrenergic receptors**

- expressed in native fat cells and in transfected cell lines.** *Cell Signal*, 1994 6: 363-392.
14. LAFONTAN M. **Advance in adipose tissue metabolism.** *Int J Obes*, 2008; 32: 39-51.
15. LAFONTAN M, GIRARD J. [Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism. Part I: heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue.](#) *Diabetes Metab*, 2008 34: 317-327.
16. LANGIN D, PORTILLO MP, SAULNIER-BLACHE JS, LAFONTAN M. **Coexistence of three beta-adrenoceptor subtypes in White fat cells of various mammalian species.** *Eur J Pharmacol*, 1991 199: 291–301.
17. MAURIEGE P, DEPERGOLA G, BERLAN M, LAFONTAN M. **Human fat cell beta-adrenergic receptors: beta-agonist-dependent lipolytic responses and characterization of beta-adrenergic binding sites on human fat cell membranes with highly selective beta1-antagonists.** *J Lipid Res*, 1988 29: 587–601.
18. MONDINI L, MONTEIRO CA. **The stage of nutrition in different brazilian regions.** *Arch Latinoam Nutr*, 1997 47: 17-21.
19. MONTEIRO CA, D'A BENICIO MH, CONDE WL, POPKIN BM. **Shifting obesity trends in Brazil.** *Eur J Clin Nutr*, 2000 54: 342-346.
20. MUNDI MS, KARPYAK MV, KOUTSARI C, VOTRUBA SB, O'BRIEN PC, JENSEN MD. **Body fat distribution, adipocyte size, and metabolic characteristics of nondiabetic adults.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2010 95: 67-73.
21. OGDEN CL, CARROLL MD, CURTIN LR, MCDOWELL MA, TABAK CJ, FLEGAL KM. **Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004.** *JAMA*, 2006 295: 1549-1555.
22. ROMIJN JA, FLIERS E. **Sympathetic and parasympathetic innervation of adipose tissue: metabolic implications.** *Curr Opin Clin Nutr Met Care*, 2005 8: 440-444.

23. SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE D Jr, SEELEY RJ, BASKIN DG. **Central nervous system control of food intake.** *Nature*, 2000 404: 661-671.
24. STEYN NP, MANN J, BENNETT PH, TEMPLE N, ZIMMET P, TOUMILEHTO J, LINDSTROM J, LOUHERANTA A. **Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes.** *Public Health Nutr*, 2004 7: 147-165.
25. STIMSON RH, JOHNSTONE AM, HOMER NZ, WAKE DJ, MORTON NM, ANDREW R, LOBLEY GE, WALKER BR. **Dietary macronutrient content alters cortisol metabolism independently of body weight changes in obese men.** *J Clin Endocrinol Metab*, 2007 92: 4480-4484.
26. SWINBURN BA, CATERSON I, SAIDELL JC, JAMES WPT. **Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity.** *Public Health Nutr*, 2004 7: 126-146.
27. TAYLOR AE, EBRAHIM S, BEM-SHLOMO Y, MARTIN RM, WHINCUP PH, YARNELL JW, WANNAMETHEE SG, LAWLOR DA. **Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts.** *Am J Clin Nutr*, 2010 91: 547-556.
28. TAVERNIER G, JIMENEZ M, GIACOBINO JP, HULO N, LAFONTAN M, MUZZIN P, LANGIN D. **Norepinephrine induces lipolysis in $\beta 1/ \beta 2/ \beta 3$ -adrenoceptor knockout mice.** *Mol Pharmacol*, 2005 68: 793-799.
29. VAN GAAL LF, MERTENS IL, DE BLOCK CE. **Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease.** *Nature*, 2006 444: 875-880.
30. YAMAUCHI T, KAMON J, WAKI H, TERAUCHI Y, KUBOTA N, HARA K, MORI Y, IDE T, MURAKAMI K, TSUBOYAMA-KASAOKA N, EZAKI O, AKANUMA Y, GAVRILOVA O, VINSON C, REITMAN ML, KAGECHIKA H, SHUDO K, YODA M, NAKANO Y, TOBE K, NAGAI R, KIMURA S, TOMITA M, FROGUEL P, KADOWAKI T. **The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity.** *Nat Med*, 2001 7: 941-946.

31. World Health Organization. 2011. *In: Obesity and overweighth*. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>>. Acesso em: 31 mar. 2011.
-

Endereço para contato:

Erasmus Medical Center Rotterdam, Dept. of Pharmacology, Vascular and Metabolic Disease. Dr. Molewaterplein 50. 3015 GE Rotterdam room Ee1402b. The Netherlands
Tel: 010-70 ext: 43547 (secretary); Ext: 49458 (fax). Email: b.sevapessoa@erasmusmc.nl
ou brunosevapessoa@gmail.com