NOVOS CONCEITOS SOBRE ADIPOSIDADE NA PATOLOGIA DA AORTA ABDOMINAL

NEW CONCEPTS IN ADIPOSE TISSUE AND ABDOMINAL AORTIC PATHOLOGY

Marina Dias-Neto[1,2], Fábio Nunes[2], Glória Almeida[2], José Fernando Ramos[1], José Fernando Teixeira[1], Sérgio Sampaio[1], Adelino Leite-Moreira[2,3], Tiago Henriques-Coelho[2,4].

1. Departmento de Angiologia e Cirurgia Vascular, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal
2. Unidade de Investigação Cardiovascular, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal
3. Departmento de Cirurgia Cardiotorácica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal
4. Departmento de Cirurgia Pediátrica, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Recebido a 12 de junho de 2017
Aceite a 07 de junho de 2018

RESUMO

O tecido adiposo perivascular tem tido cada vez mais reconhecimento como um importante produtor de fatores vasoativos e de citocinas que podem ter um efeito parácrino direto na vasculatura devido à sua inerente proximidade. A este respeito, a interação tecido adiposo perivascular-vaso pode ser identificada como um novo alvo terapêutico de doenças vasculares.
Contrariamente a outros depósitos adiposos específicos, cuja importância tem sido crescentemente divulgada, as propriedades do tecido adiposo periaórtico abdominal permanecem obscuras. As substâncias produzidas por este compartimento adiposo podem desempenhar um papel nas vias patológicas que ocorrem em doenças como o aneurisma da aorta abdominal e/ou a aterosclerose aórtica. Abordagens para esclarecer a sua importância são passos fundamentais na definição de estratégias terapêuticas inovadoras que enderecem a adventícia em vez da íntima danificada das artérias.

Palavras-chave
Aneurisma da aorta abdominal, doença arterial periférica, tecido adiposo visceral, tecido adiposo periaórtico.

ABSTRACT

Perivascular adipose tissue has been increasingly recognized as an important producer of vasoactive factors and cytokines that may have a direct paracrine effect on the vasculature due to the inherent proximity. In this regard, perivascular adipose tissue-vessel interaction might be identified as a novel therapeutic target of vascular diseases. Conversely to other specific adipose depots, whose characteristics have been disclosed, proprieties of abdominal periaortic adipose tissue remain obscure. Substances produced by abdominal periaortic adipose tissue may play a role in the pathologic pathways occurring in abdominal aortic aneurism and/or aortic atherosclerosis. Approaches to address this topic are fundamental steps towards innovative therapeutic strategies that address adventitia instead of the damaged intima of peripheral vessels.

Keywords
Abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease, visceral adipose tissue, periaortic adipose tissue.

*Autor para correspondência.
Correio eletrónico: marina_f_neto@hotmail.com (M. Neto).

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas foram investidos tempo e esforço na identificação de fatores de risco que podem contribuir para a presença e para a progressão das doenças vasculares. A contínua pesquisa por novos fatores tem como objetivo atingir medidas mais sensíveis de estratificação de risco ou oferecer novos alvos terapêuticos para a prevenção e o tratamento das doenças vasculares.

O excesso de adiposidade associa-se ao aumento da incidência de doenças cardiovasculares.[1] Os mecanismos explicativos incluem alterações na pressão arterial, na regulação da glicemia, no metabolismo lipídico e inflamação sistémica global.[2] Além do armazenamento de energia, o tecido adiposo comporta-se como um órgão endócrino, afetando o metabolismo da glicose e a biologia vascular. A adiposidade visceral tem maior atividade endócrina do que a gordura subcutânea, modulando as concentrações de adipocinas, como a adiponectina e a resistina (marcadores de resistência à insulina), ou como o fator de crescimento transformante α e a interleucina 6 (mediadores inflamatórios). O tecido adiposo perivascular tem sido cada vez mais reconhecido como importante produtor de fatores vasoativos e de citocinas que podem ter um efeito parácrino direto na vasculatura devido à sua inerente proximidade[3] (Figura 1).

A evidência atual é favorável a que o risco cardiovascular não esteja simplesmente ligado à **quantidade** de tecido adiposo, mas também às suas próprias **características** (elementos celulares e secretoma), bem como à **localização** em que este se acumula.[4] Por exemplo, o tecido adiposo visceral presente no tronco e no abdómen parece conferir maior risco cardiovascular do que o tecido adiposo subcutâneo presente na periferia. Consequentemente, a medida da razão perímetro da cintura-anca constitui um melhor preditor de doença cardiovascular do que o tradicionalmente utilizado índice de massa corporal.[5]

Finalmente, há cada vez mais trabalhos que suportam uma associação entre **depósitos específicos** de tecido adiposo e as doenças cardiovasculares. No campo da doença arterial coronária, isto tem sido detalhadamente explorado. A gordura epicárdica foi descrita como um marcador de risco quantificável e independente de doenças cardiovasculares. O seu papel ativo no desenvolvimento e vulnerabilidade da placa da artéria coronária nas artérias que rodeia foi igualmente demostrado[4]. A tabela 1 exibe outros tecidos adiposos específicos e a sua associação com resultados cardiovasculares.

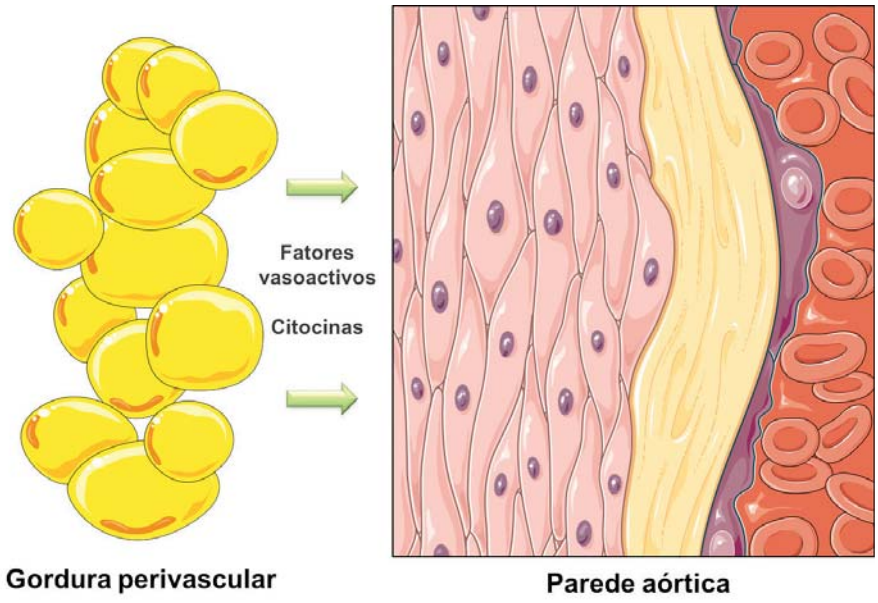


***Figura 01** : O tecido adiposo periaórtico abdominal como produtor de fatores vasoativos de citocinas que podem ter efeito na parede aórtica subjacente.*

Tabela 1 *Estudos que abordam a associação entre depósitos específicos de tecido adiposo e resultados cardiovasculares.*

Referências	Depósitos específicos de tecido adiposo	Participantes	Resultados
Brinkley TE, 2014[20]	Gordura pericárdica, gordura periaórtica da aorta ascendente e do arco aórtico, GV e gordura subcutânea	Adultos com (n = 385, 69 ± 8 anos, 52% mulheres) e sem (n = 50, idade média de 69 anos, 58% mulheres) fatores de risco de eventos CV	Participantes com fatores de risco CV exibiram maior quantidade de gordura pericárdica, periaórtica e GV em comparação com os participantes sem fatores de risco. Quando emparelhados individualmente por idade, género, raça/etnia e IMC, a gordura periórtica foi maior nas pessoas com do que nas pessoas sem fatores de risco CV.
Britton KA, 2012[21]	GPT e GV	Participantes do Framingham Heart Study (n=3246, 48% mulheres, idade média 51,1 anos)	Após ajuste para a idade e para GV, mulheres e homens com elevada GPT na ausência de GV elevada eram mais velhos e apresentavam maior prevalência de doenças CV em comparação com aqueles sem GPT elevada. Os homens neste grupo eram mais propensos a ser fumadores, enquanto as mulheres eram mais propensas a ter baixo colesterol HDL.
Britton KA, 2013[22]	GV, gordura pericárdica e GPT	Participantes do Framingham Heart Study (n= 3,086; 49% mulheres; idade media de 50,2 anos)	A GV foi positivamente associada a doenças CV e a cancro. A adição de GV a um modelo multivariado que incluiu o IMC melhora modestamente a previsão de risco CV.

Legenda: GV – gordura visceral, GPT – gordura periaórtica torácica, CV – cardiovascular, IMC – índice de massa corporal.

Tecido adiposo e aneurisma da aorta abdominal (AAA)

A contribuição do tecido adiposo como fator de risco de AAA permanece conflituante. O índice de massa corporal é um reconhecido marcador de adiposidade global. Uma meta-análise da associação entre obesidade e a presença de AAA incluiu 29.120 indivíduos com AAA e 3.163.575 sem AAA[6]; não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao índice de massa corporal no grupo AAA em relação ao grupo de controlo (diferença de médias 0.46 kg/m^2; intervalo de confiança a 95%, IC95% -0.07 a 1.00 kg/m^2; p=0.09). A obesidade não foi associada a um aumento significativo da prevalência de AAA (odds ratio 1.07; IC95% 0.94 a 1.22; p=0.30).

A utilização da adiposidade visceral ou medidas de aproximação à adiposidade visceral como o perímetro da cintura revelou resultados mais controversos. O estudo de caso-controlo de Cronin O e colaboradores[7] avaliou a associação entre adiposidade visceral (medida através de tomografia computorizada) e a presença bem como o crescimento de AAA, incluindo doentes com (n=196) e sem AAA (n=181). A razão volume de tecido adiposo abdominal visceral-total não foi significativamente associada com o AAA após ajuste para outros fatores de risco. Além disso, a adiposidade visceral não foi associada com o crescimento do AAA. Contrariamente, o trabalho de Stackelberg O e colaboradores[8] incluiu 597 doentes com AAA identificados por cruzamento de duas bases de dados a *Swedish Inpatient Register* e o *Swedish Vascular Registry*. Em análise multivariada, doentes com elevado perímetro da cintura tinham um risco 30% superior de AAA (risco relativo, RR 1.30, IC95% 1.05 a 1.60) em comparação com os que tinham perímetro abdominal normal. O risco de AAA aumentou 15% (RR 1.15, IC95% 1.05 a 1.26) por cada aumento de 5 cm no perímetro abdominal até um nível de 100 cm para o homem e 88 cm para a mulher. Não se verificou associação entre o índice de massa corporal e o risco de AAA.

Finalmente, a diabetes mellitus parece reduzir a prevalência e o crescimento do AAA.[9][10] Sendo conhecida por induzir um desequilíbrio dos produtos vasoativos derivados do tecido adiposo perivascular, será este impacto no desenvolvimento aneurismático mediado pelas alterações ao nível do tecido adiposo?

Para além das abordagens gerais utilizando o índice de massa corporal, a adiposidade visceral ou o perímetro de cintura, os autores desconhecem estudos que avaliem a relação de outros depósitos específicos de tecido adiposo em relação com o AAA. Contudo, a relação da gordura periaórtica torácica com o diâmetro da aorta torácica e abdominal foi estudada nos participantes do *Framingham Heart Study* [11]. Neste contexto, Thanassoulis G e colaboradores demostraram que a gordura periaórtica torácica, quantificada por tomografia computorizada, estava positivamente associada com as dimensões da aorta torácica. A área de interesse para a gordura periaórtica torácica incluiu a região imediatamente ao redor da aorta torácica, definida anteriormente por uma linha traçada horizontalmente ao nível do esôfago, e posteriormente pelo corpo vertebral. O tecido adiposo dentro desta região de interesse, definida como pixels com unidades Hounsfield entre -195 e -45, foi considerado gordura periaórtica. A associação persistiu após ajuste para idade, género e fatores de risco cardiovasculares, incluindo o índice de massa corporal e tecido adiposo visceral. Os resultados para a associação da gordura periaórtica torácica e as dimensões da aorta abdominal foram semelhantes. O ajuste adicional para adipocinas (resistina e adiponectina) não teve impacto significativo nessas associações.

Em suma, contrariamente aos marcadores de adiposidade global, que não parecem demonstrar associação com o AAA, os marcadores de depósitos adiposos específicos como o perímetro da cintura (adiposidade visceral) ou o volume de tecido adiposo periaórtico sugerem que a influência local/regional do tecido adiposo na fisiopatologia do AAA deve ser considerada.

Tecido adiposo e doença arterial periférica (PAD)

Embora a associação entre o índice de massa corporal e PAD seja inconsistente, a literatura sugere que a composição corporal, particularmente pessoas com elevada adiposidade central, pode conferir risco acrescido de PAD. [12] A obesidade central, mas não o índice de massa corporal, já foi previamente associada com PAD numa coorte de homens idosos.[13] Da mesma forma, nos participantes do estudo das Fraturas Osteoporóticas em Homens, a razão perímetro da cintura-anca, mas não o índice de massa corporal, foi associada a um menor índice tornozelo-braço.[14] A obesidade também já foi anteriormente associada à gravidade da PAD.[15]

O tecido adiposo periaórtico torácico e o tecido adiposo visceral foram estudados neste âmbito e ambos parecem correlacionar-se com pior função vascular. Britton KA e colaboradores [16] estudaram a associação entre o volume de tecido adiposo periaórtico torácico ou o tecido adiposo visceral e diferentes avaliações da função vascular nos participantes do *Framingham Heart Study*. Foi demostrado que o volume de tecido adiposo periaórtico torácico e de tecido adiposo visceral permaneciam negativamente associados com o tónus arterial periférico e com a velocidade da onda de pulso carótido-femoral, mesmo após ajuste para o índice de massa corporal. O volume de tecido adiposo periaórtico torácico foi ainda negativamente associado com a velocidade de fluxo médio de hiperémia. Num outro trabalho, o volume de tecido adiposo periaórtico torácico foi associado com menores valores do índice de tornozelo-braço e com claudicação intermitente.[12] Na regressão logística multivariada, por cada 1 desvio-padrão de aumento no tecido adiposo periaórtico torácico, o odds ratio para PAD foi de 1.52 (p=0.004). Estes resultados mantiveram-se após ajuste para índice de massa corporal ou tecido adiposo visceral, enquanto que nenhuma associação foi observada para o tecido adiposo visceral. Da mesma forma, por cada aumento de desvio-padrão no índice de massa corporal ou no perímetro da cintura, nenhuma associação foi observada após a ajuste para o tecido adiposo visceral (índice de massa corporal, p=0.35; perímetro da cintura, p= 0.49).

Assim, à semelhança do que foi referido na seção anterior, são os depósitos adiposos específicos, sobretudo os perivasculares os que mais se correlacionam com a PAD.

Expressão molecular do tecido adiposo periaórtico

Um reduzido número de estudos concentrou-se na identificação de vias moleculares presentes em depósitos específicos de tecido adiposo e na demonstração do seu efeito na vasculatura periférica adjacente.

Spiroglou SG e colaboradores [17] utilizaram métodos de coloração imunohistoquímica para adipocinas em amostras de tecido adiposo periaórtico abdominal, tecido pericoronário e tecido epicárdico apical (n=41). A aterosclerose aórtica foi correlacionada positivamente com a quemerina, a vaspina, a visfatina e a leptina do tecido adiposo periaórtico abdominal. A aterosclerose coronária foi correlacionada positivamente com a expressão de gordura pericoronária de quemerina e visfatina. A expressão de adiponectina do tecido adiposo foi correlacionada negativamente com a aterosclerose em ambos os locais. A expressão de adipocinas na gordura epicárdica apical não se associou com a aterosclerose.

Para avaliar o perfil inflamatório de diferentes depósitos de tecido adiposo abdominal (gordura subcutânea e três depósitos de tecido adiposo visceral: mesentérico, omental e periaórtico), amostras dos respetivos tecidos foram colhidas em homens submetidos a cirurgia da aorta abdominal (n=28)[18]. Foi demonstrado que o tecido adiposo periaórtico continha os adipócitos mais pequenos, a maior densidade capilar e quantidades abundantes segregadas de adipocinas, sendo estes achados favoráveis uma eventual contribuição para as doenças vasculares.

Finalmente, Folkesson M e colaboradores [19] compararam o tecido adiposo periaórtico proveniente de doentes com aneurisma da aorta abdominal com doentes sem doença arterial conhecida proveniente de dadores de órgãos. A imunohistoquímica revelou neutrófilos, macrófagos, mastócitos e células T envolvendo adipócitos necróticos. A análise da expressão de genes mostrou que mais neutrófilos, mastócitos e células T foram encontrados no tecido adiposo periaórtico em comparação com a parede do AAA, bem como catepsina K e S. A concentração de ceramidas no tecido adiposo periaórtico apresentou correlação com o conteúdo de células T nesse tecido. Este estudo mostra que os adipócitos que cercam a aorta podem ser uma ótima fonte de leucócitos inflamatórios que são atraídos por adipócitos submetidos à necrose e por ceramidas pró-inflamatórias. Será viável o desenvolvimento de estratégias que impeçam a formação de tecido adiposo perivascular e que enderecem a inflamação do lado da adventícia?

Em suma, o tecido adiposo abdominal periaórtico assume uma diferente morfologia em relação a outros depósitos adiposos abdominais, verificando-se ainda uma expressão diferencial de adipocinas e de moléculas inflamatórias em função da patologia arterial adjacente. Estes resultados laboratoriais apresentam-se, pois, em linha com os achados provenientes de estudos de imagem mencionados nas secções prévias.

CONCLUSÃO

A evidência recente tem demonstrado uma associação entre depósitos específicos de tecido adiposo e diversas doenças vasculares periféricas. Embora a gordura pericoronária, a periventricular e a periaórtica torácica tenham sido amplamente caracterizados em contextos saudáveis e patológicos, pouco se sabe sobre compartimentos abdominais específicos como o tecido adiposo periaórtico abdominal e em que extensão pode afetar a fisiologia e fisiopatologia das doenças aórticas. A comprovar-se a importância do tecido adiposo periaórtico abdominal, poderá seguir-se o desenho de estratégias terapêuticas inovadoras para as doenças da aorta. Por outro lado, uma vez que condições como a obesidade, diabetes mellitus, tabaco e hipertensão arterial se encontram associadas à desregulação do tecido adiposo perivascular, estes dados reforçam a importância do controlo destes fatores, sobretudo enquanto as hormonas e citocinas produzidas pelo tecido adiposo ainda não forem um alvo terapêutico disponível.

BIBLIOGRAFIA

1. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Engl J Med. 1999;341:1097-105.
2. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. Nature. 2006;444:875-80.
3. Meijer RI, Bakker W, Alta CL, Sipkema P, Yudkin JS, Viollet B, et al. Perivascular adipose tissue control of insulin-induced vasoreactivity in muscle is impaired in db/db mice. Diabetes. 2013;62:590-8.
4. Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. Cardiovasc Diagn Ther. 2014;4:416-29.
5. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;288:1401-4.
6. Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of the association of obesity with abdominal aortic aneurysm presence. Int Angiol. 2015;34:383-91.
7. Cronin O, Liu D, Bradshaw B, Iyer V, Buttner P, Cunningham M, et al. Visceral adiposity is not associated with abdominal aortic aneurysm presence and growth. Vasc Med. 2014;19:272-80.
8. Stackelberg O, Bjorck M, Sadr-Azodi O, Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Obesity and abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2013;100:360-6.
9. De Rango P, Farchioni L, Fiorucci B, Lenti M. Diabetes and abdominal aortic aneurysms. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2014;47:243-61.

10. Lederle FA. The strange relationship between diabetes and abdominal aortic aneurysm. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012;43:254-6.
11. Thanassoulis G, Massaro JM, Corsini E, Rogers I, Schlett CL, Meigs JB, et al. Periaortic adipose tissue and aortic dimensions in the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2012;1:e000885.
12. Fox CS, Massaro JM, Schlett CL, Lehman SJ, Meigs JB, O'Donnell CJ, et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease: the Framingham heart study. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3:515-9.
13. Planas A, Clara A, Pou JM, Vidal-Barraquer F, Gasol A, de Moner A, et al. Relationship of obesity distribution and peripheral arterial occlusive disease in elderly men. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001;25:1068-70.
14. Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Hulley SB. Prevalence and correlates of lower extremity arterial disease in elderly women. Am J Epidemiol. 1993;137:559-68.
15. Golledge J, Leicht A, Crowther RG, Clancy P, Spinks WL, Quigley F. Association of obesity and metabolic syndrome with the severity and outcome of intermittent claudication. J Vasc Surg. 2007;45:40-6.
16. Britton KA, Wang N, Palmisano J, Corsini E, Schlett CL, Hoffmann U, et al. Thoracic periaortic and visceral adipose tissue and their cross-sectional associations with measures of vascular function. Obesity (Silver Spring). 2013;21:1496-503.
17. Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, Papadaki HH. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. J Atheroscler Thromb. 2010;17:115-30.
18. Kranendonk ME, van Herwaarden JA, Stupkova T, de Jager W, Vink A, Moll FL, et al. Inflammatory characteristics of distinct abdominal adipose tissue depots relate differently to metabolic risk factors for cardiovascular disease: distinct fat depots and vascular risk factors. Atherosclerosis. 2015;239:419-27.
19. Folkesson M, Vorkapic E, Gulbins E, Japtok L, Kleuser B, Welander M, et al. Inflammatory cells, ceramides, and expression of proteases in perivascular adipose tissue adjacent to human abdominal aortic aneurysms. J Vasc Surg. 2016;