

Relação entre o Tecido Adiposo Branco e o Cérebro: características iniciais

ebook.ecog-obesity.eu/pt/biologia/relacao-entre-o-tecido-adiposo-branco-e-o-cerebro-caracteristicas-iniciais



Luc Pénicaud

Dr. Pénicaud é Diretor de Pesquisa no Centro Nacional Francês de Pesquisa Científica

(CNRS - *Centre National de la Recherche Scientifique*) desde 1989.

Traduzido para Português no âmbito da iniciativa PerMundo (traduções gratuitas das páginas web e documentos para associações sem fins lucrativos). Projeto dirigido por Mondo Agit. Tradutora: Natalia Djajahardja

O sistema nervoso central e o autônomo fazem parte da regulação de energia de todo o corpo, controlando os seus diferentes componentes: a ingestão, o gasto e o armazenamento. As diferentes funções (metabólica; secretora; plástica, etc.) dos tecidos adiposos são rigidamente controladas pelo sistema nervoso autônomo.

Na maioria dos mamíferos estão presentes dois tipos de tecido adiposo: o branco e o marrom. Ambos são capazes de armazenar energia sob a forma de triacilglicerol e de hidrolisá-los em glicerol e em ácidos graxos livres. Enquanto que o tecido adiposo branco (TAB) fornece lipídios como substrato para outros tecidos, o tecido adiposo marrom (TAM) utiliza ácidos graxos para a produção de calor. Com o tempo, a massa de gordura branca reflete o equilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia. É notável que a massa de gordura corporal permanece relativamente constante em adultos, o que sugere que a ingestão de alimentos e o gasto de energia estão relacionados. Isso tem sido apoiado por muitos estudos, que demonstraram a interdependência desses parâmetros e, portanto, um ciclo de feedback entre o cérebro e os tecidos adiposos, com a participação do sistema nervoso autônomo de um lado e de fibras sensoriais e metabólitos ou sinais hormonais do outro lado.

Do cérebro ao tecido adiposo branco Inervação eferente

Sabe-se que os tecidos adiposos estão inervados por terminações simpáticas do sistema nervoso autônomo. Atualmente é reconhecido que o tecido adiposo marrom é muito mais inervado do que o branco. No TAB, foi inicialmente relatado que as fibras catecolaminérgicas tinham uma relação próxima com os vasos sanguíneos (1, 2). No entanto, há cada vez mais dados que demonstram a inervação neuro-anatômica direta de adipócitos brancos. Apesar de escassas, essas terminações simpáticas eram do tipo *'en passant'*, permitindo assim que a noradrenalina fosse liberada em vários locais. Utilizando um rastreador retrógrado de neurônio único e metodologias de rastreamento transsináptico viral, foi identificado o fluxo simpático do cérebro ao TAB. No total, o TAB recebe estímulos de grupos de células do sistema nervoso central (SNC) que fazem parte do fluxo SNS geral, a partir do cérebro (núcleos hipotalâmicos, regiões do tronco encefálico, grupos de células intermedio-laterais da medula espinhal) (3, 4). Mais recentemente, Stanley e a sua equipe demonstraram que a maioria dos neurônios envolvidos na entrada de estímulos simpáticos nas camadas de proteção do TAB também são transmitidos ao fígado, um outro órgão-chave do metabolismo, permitindo assim um controle coordenado do metabolismo periférico (5).

Há diferenças evidentes entre os circuitos neuronais branco e marrom. Em primeiro lugar, as infecções virais de pseudo-raiva são muito mais marcadas após injeções no tecido adiposo marrom do que no branco, o que pode significar que há mais inervações no TAM. Em segundo lugar, algumas áreas foram marcadas quando a injeção foi aplicada no TAM, mas não quando aplicada no TAB, como no hipotálamo lateral. Se isso tem alguma importância, as diferenças ainda terão de ser determinadas. Além disso, Bartness et al. demonstraram que os dois compartilham e separam populações do cérebro, da medula espinhal e de neurônios simpáticos que inervam a gordura protetora subcutânea e visceral.

(6) Figura
1.

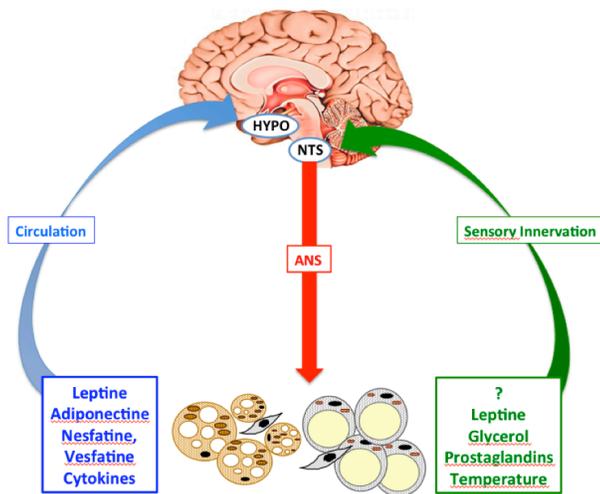


Figura 1: **Ciclo de feedback entre os tecidos cerebral e adiposo.** O cérebro recebe a informação da massa de gordura branca e marrom e de sua atividade metabólica por meio de inervação sensorial e metabólica e de sinais hormonais que viajam por toda a circulação geral. Duas áreas principais do cérebro estão envolvidas nessa detecção: o hipotálamo (hipo) e o tronco encefálico (NTS: Núcleo do Trato Solitário). Por sua vez, o cérebro modula a atividade dos tecidos adiposos por meio do sistema nervoso autônomo (SNA), principalmente do simpático.

O principal neurotransmissor do SNS é a noradrenalina (NA), embora esses nervos conttenham e liberem vários neurotransmissores, entre eles o neuropeptídeo Y (NPY) (7). Ambos a NA e o NPY controlam a lipólise ao ativar diferentes subtipos de receptores presentes em adipócitos (8, 9). Foi demonstrado que no TAB a atividade lipolítica de adipócitos depende do equilíbrio entre o receptor beta- adrenérgico que promove a lipose e o receptor α_2 -adrenérgico que inibe a lipólise (10, 11). Dependendo desse equilíbrio, um aumento do tônus simpático pode levar ao aumento ou à diminuição da lipólise.

Durante muito tempo pensou-se que os tecidos adiposos brancos não recebiam nervos parassimpáticos. Estudos recentes de neuroanatomia em ratos relataram inervação parassimpática do TAB. Foi proposta uma importância fisiológica dessa entrada desde que foi demonstrado que a vagotomia reduz a glicose dependente de insulina e a absorção de ácidos graxos livres (12). O papel do SNP pode também ser sustentado ao demonstrar a presença de receptores nicotínicos funcionais em adipócitos brancos, bem como o aumento da sensibilidade à insulina dessas células sob estimulação de nicotina (13). No entanto, a inervação do SNP no TAB continua a ser um assunto de debates (14, 15).

Apesar de 'tecido adiposo' ser usado como um termo geral, as camadas de gordura branca protetora são bastante diferentes em relação à origem, a características anatômicas e às funções, de modo que é necessário, antes de mais nada, falar sobre o tecido adiposo branco. Na verdade, tanto a inervação

autônoma (fibras de densidade ou sub-localização) quanto o número e a afinidade dos receptores neurotransmissores de depósitos de gordura são heterogêneos. Em primeiro lugar, há uma inervação simpática relativamente separada das camadas de gordura do inguino e do epidídimo, já que não há padrões de sobreposição de células pós-ganglionares marcadas dentro da cadeia simpática que inerva esses dois depósitos com o uso de rastreadores fluorescentes (3). Além dessa separação viscerotópica periférica de nervos simpáticos, a viscerotopia também poderia ocorrer de forma central, no interior da medula espinhal ou do cérebro (3, 12, 16, 17). Além disso, essa heterogeneidade de inervação pode mudar de acordo com *status* nutricionais, e provavelmente com outros também (18). Em segundo lugar, ao utilizar o *turnover* de NA como um índice de atividade do SNS, foi delineado um padrão específico, que também pode depender do estímulo considerado (19). No total, esses últimos dados indicam uma lipólise maior da camada de gordura protetora intra-abdominal, em comparação com a subcutânea. Em terceiro lugar, isso é reforçado pela distribuição das diferentes sub-classes de receptores, que dependem da espécie, do sexo e do depósito de gordura (10, 20).

Efeitos do sistema nervoso autônomo nas funções do tecido adiposo branco

As duas principais vias metabólicas de adipócitos são, de um lado, a síntese e a acumulação de triglicérides e, por outro, a sua degradação em ácido graxo livre e glicerol (34). O aumento do acúmulo de lipídios nos adipócitos é realizado de duas formas: primeiro pela captação direta de triglicérides associada a lipoproteínas provenientes da circulação e que são hidrolisadas pela lipoproteína lipase em ácidos graxos livres não esterificados. Esses ácidos graxos são então transportados para e nas células por uma família de proteínas de ligação a ácidos graxos (FABP, FAT FATP, aP2). Em segundo lugar, pelas vias lipogênicas; isto é, a síntese *'de novo'* a partir de glicose. Este último é transportado para dentro da célula, principalmente por meio da isoforma transportadora de glicose sensível à insulina Glut 4. A glicose permite a síntese de piruvato e de substratos de glicerol-3-fosfato, o que irá levar à síntese de triglicérides. Com efeito, o piruvato será utilizado para a formação de acetil-CoA e, em seguida, para a sua transformação em malonil-CoA sob o controle de acetil-CoA carboxilase. O último passo catalisado pela sintetase de ácido graxo, um complexo multienzimático, leva à formação de ácidos graxos de cadeia longa. Essas vias anabólicas estão principalmente sob o controle de insulina.

Hoje em dia é reconhecido que as vias lipolíticas estão principalmente sob a dependência de três componentes principais: a lipase de triaglicerol do adipósito, a lipase sensível a hormônios, e a perilipina A (21). Em adipócitos brancos, ambos os ácidos graxos livres e o glicerol são liberados para os vasos sanguíneos adjacentes para fornecer combustível para outros tecidos. Como mencionado, as catecolaminas são o principal fator envolvido no controle da lipólise. No entanto é preciso sublinhar que o efeito antilipolítico da insulina é predominante e, assim, as catecolaminas exercem o seu efeito quando o nível de insulina é baixo. Do que foi dito acima, conclui-se facilmente que o sistema nervoso simpático é o elemento principal para a lipólise de tecidos adiposos.

Além do seu efeito bem conhecido na lipólise, o sistema nervoso simpático participa na regulação dos percursos anabólicos (10). Assim, tem sido demonstrado que a estimulação dos nervos simpáticos não tem algum efeito principal sobre a absorção, a utilização ou a lipogênese de glicose no TAB (22, 23); enquanto que, como dito anteriormente, há evidências de que a inervação do SNP aumenta a sensibilidade à insulina no TAB (12).

A atividade do TAM é controlada principalmente pelo sistema simpático por meio da ligação de norepinefrina no receptor adrenérgico beta que induz a lipólise e, portanto, a atividade da UCP. Isso leva ao aumento da termogênese. A norepinefrina induz também o aumento na quantidade de UCP, estimulando a sua transcrição genética (1).

Ao longo dos últimos 20 anos, tem sido desenvolvido o conceito de que o TAB não só está envolvido no armazenamento e na liberação de energia, mas que também pode fazer parte de outras funções fisiológicas, devido à capacidade de síntese e de secreção de muitos fatores, tais como a leptina, a adiponectina e muitas proteínas envolvidas na inflamação e na imunidade (24, 25); de tal modo que o tecido adiposo é agora considerado um verdadeiro órgão endócrino.

A síntese e a secreção de alguns desses compostos estão sob o controle de muitos fatores, entre os quais participa o SNS por meio de catecolaminas. O controle de leptina foi provavelmente o mais estudado. Eles são a prova de que a estimulação de receptores β -adrenérgicos diminui a liberação de leptina. No tecido adiposo humano isso ocorre por meio de um mecanismo pós-traducional, provavelmente a secreção *per se*. Em contrapartida, no tecido adiposo dos ratos, o isoproterenol não afeta a secreção basal de leptina, mas possui uma ação a curto prazo para antagonizar a biossíntese de leptina estimulada pela insulina (26). Além disso, um estudo refinado demonstrou uma diminuição da secreção de leptina quando adipócitos 3T3L1 (uma linha celular adiposa branca bem caracterizada) são cultivados na presença de neurônios simpáticos primários. Foi então proposto que as catecolaminas pudessem mediar a redução a curto prazo em leptina plasmática que ocorre durante horas de jejum e de exposição ao frio (27).

A adiponectina também é regulada negativamente pelo receptor β -adrenérgico (28). Em contrapartida, a secreção de citocinas, como a TNF α e a IL-6, aumenta sob estimulação de β -adrenérgico (29). Geralmente esses dados sugerem que a supra-regulação de citocinas pró-inflamatórias e a infra-regulação de adiponectina por ativação de receptores β -adrenérgico podem contribuir para a patogênese da resistência à insulina induzida por catecolaminas.

Efeitos do sistema nervoso autônomo no crescimento do TAB

A massa de gordura resulta de dois processos: da regulação do tamanho e também do número de adipócitos. Há também muitas evidências que mostram que o SNS está envolvido no controle da proliferação e da diferenciação, e - em menor escala - da apoptose de adipócitos brancos.

A norepinefrina inibe a proliferação de células *in vitro* precursoras de adipócitos, que podem ser bloqueadas por propranolol, um antagonista geral de receptores beta-adrenérgicos (30). A denervação cirúrgica *in vivo* ou farmacológica do TAB desencadeia um aumento significativo no número de pré-adipócitos e de adipócitos brancos (4, 23). Uma semana após a denervação de uma camada de gordura protetora retroperitoneal, o teor de DNA é aumentado sem modificação no número de adipócitos brancos maduros. Além disso, a quantidade de A2COL6 - um marcador precoce da diferenciação de adipócitos brancos - é reforçada na camada de gordura denervada. Um mês depois, o número de adipócitos maduros aumenta de forma significativa na camada de gordura denervada (23). Isso foi confirmado com o uso de ratos transgênicos que apresentaram uma redução drástica da inervação devido à falta de NSCL-2, um fator de transcrição específico dos neurônios (31).

Esses ratos apresentam aumento no número de pré-adipócitos e uma distribuição bimodal do tamanho de adipócitos, o que indica aumento no número de pequenos adipócitos. Além disso, dados recentes demonstram que o aumento no fluxo simpático para camadas de gordura protetora do TAB pode induzir o surgimento de adipócitos marrons (ou de adipócitos com características semelhantes) nos depósitos de TAB, um efeito que ocorre provavelmente devido à ativação de receptores beta3 (32, 33). Em conjunto, esses dados estão de acordo com um papel importante do SNS. No entanto, é preciso ter em mente que as fibras eferentes simpáticas sintetizam e liberam outros neurotransmissores, tais como o NPY. De fato, demonstrou-se que a liberação de NPY simpático estimula a angiogênese de gordura e a proliferação e a diferenciação de novos adipócitos, o que resulta no crescimento do tecido adiposo (55,

56). Esses efeitos são mediados por meio dos subtipos de receptores Y1 e/ou Y2, que podem, desse modo, antagonizar ou minimizar os efeitos de NA (34) (Figura 2).

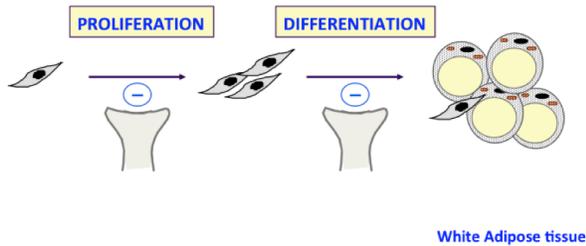


Figura 2: *Controle da proliferação e da diferenciação de adipócitos brancos pelo sistema nervoso simpático*

Embora a importância da apoptose na biologia dos tecidos adiposos ainda seja um assunto controverso, há diferentes relatos que descrevem esse processo em adipócitos brancos. Como informação, não há demonstração direta de que o SNS participe na regulação da taxa de apoptose nos tecidos adiposos; no entanto, várias observações apoiam essa participação. Em adipócitos marrons, o efeito pró- apoptótico de TNF α é anulado por NA, e esse neurotransmissor protege as células contra a apoptose (35). Nada se sabe a respeito de tais efeitos sobre as células adiposas brancas. No entanto, a leptina é na verdade conhecida por induzir a redução no peso das camadas de gordura de proteção, sendo esse efeito observado após injeção periférica ou central. Além disso, a apoptose de adipócitos ocorre após a administração intracerebroventricular (ICV) de leptina em ratos (35). Por outro lado, demonstra-se que a leptina induz o aumento da atividade do SNS (37, 38). A partir desses dados, pode ser proposto que o sinal que promove a apoptose sob ativação de leptina no SNC seja provavelmente NA ou outro neurotransmissor co-segregado.

Dos tecidos adiposos para o cérebro

Sinais de circulação

O equilíbrio de energia é o resultado do comportamento de ingestão, do gasto de energia e do armazenamento de energia no tecido adiposo. Para explicar a regulação geral precisa desses parâmetros foi levantada a hipótese, inicialmente por Kennedy no 50º, de que os sinais gerados proporcionais aos depósitos de gordura corporal irão agir no cérebro para modular a ingestão de alimentos e/ou o gasto energético (39). Entre esses sinais, o primeiro a ser proposto foi a insulina; uma vez que foi demonstrado que o hormônio pancreático aumenta proporcionalmente à massa de gordura corporal e atua no SNC para reduzir a ingestão de alimentos (40). Nos anos noventa, Friedman e a sua equipe identificaram leptina e seus receptores (41). A leptina é predominantemente expressa no tecido adiposo, e a forma longa de seu receptor (OB-Rb) é altamente expressa em locais específicos no SNC. Como esperado, a administração de leptina reduziu a ingestão de alimentos e a massa corporal em diferentes modelos animais de obesidade, assim como em seres humanos. A leptina é secretada em proporção direta à quantidade de gordura corporal armazenada (42). Como consequência, a concentração de leptina plasmática aumenta enquanto

há aumento de gordura corporal; já o jejum e o emagrecimento levam à diminuição da secreção de leptina.

Desde a descoberta da leptina, outros fatores sintetizados e liberados por adipócitos foram classificados e agrupados sob o termo 'adipocinas' (Figura 1). Entre eles, a adiponectina, a nesfatina, a visfatina e também as citocinas, tais como a IL6 e a TNF α mostram-se envolvidas na homeostase de energia, em parte devido à sua ação no cérebro (43). A adiponectina é a proteína mais abundante secretada pelo tecido adiposo branco (44), e é encontrada no fluido cerebro-espinal (45). Os seus receptores estão presentes em neurônios do hipotálamo conhecidos por controlar a ingestão de alimentos e o gasto energético (45, 46). A adiponectina injetada ICV aumenta o gasto de energia e reduz a ingestão de alimentos (45, 47). A nesfatina (NEFA /proteína que influencia a saciedade e a gordura, codificada nucleobindina2) é uma adipocina que tem fortes efeitos anorexígenos de ação central (48, 49) e que interage principalmente com o sistema de melanocortina. Ela é sintetizada por diferentes tecidos, entre eles o TAB, mas também está presente no SNC (48). A visfatina é sintetizada principalmente por gordura visceral, embora a sua expressão não seja restrita ao TAB (50). Tem efeito orexígeno, e há uma correlação positiva entre o nível de visfatina plasmática, a massa corporal de gordura e peso corporal em humanos (51). A TNF α e a IL-6 são secretadas pelos tecidos adiposos; porém, a fonte principal não é o próprio adipócito, mas, sim, os macrófagos (52). A sua liberação é proporcional à quantidade de gordura, e o seu efeito anoréxico tem sido demonstrado há muitos anos (53).

Por último, também é necessário salientar a importância dos nutrientes, dos quais a concentração pode depender da atividade metabólica dos tecidos adiposos, tais como a glicose e especialmente os ácidos graxos livres. De fato, ambos esses metabolitos demonstram desempenhar um papel importante como sinais, refletindo a homeostase de energia a alguma parte do cérebro (54, 55). A glicose e os lipídios são detectados por neurônios com sensores de alimentação especializados, que são incorporados em circuitos neuronais hipotalâmicos específicos. Por isso, nutrientes circulantes cooperam com hormônios (insulina) e adipocinas (principalmente a leptina) para regular a atividade de populações neuronais distintas que controlam a ingestão alimentar, o gasto de energia e a homeostase de glicose.

Inervação sensorial

Para além desses sinais circulantes que atuam diretamente no hipotálamo e em outras áreas, os nervos sensoriais de tecidos podem ser parte desse sistema. A identificação da substância P e do peptídeo relacionado ao gene da calcitonina - marcadores de neurônios sensoriais - foi uma primeira demonstração de inervação sensorial de TAB (7). Em seguida, uma demonstração neuroanatômica direta ocorreu pelo uso de um rastreador anterógrado (56). As células marcadas foram encontradas em todos os níveis do neuroeixo: nos gânglios nodosos (aférentes viscerais), no corno dorsal da medula espinhal (nociceptivos e/ou proprioceptivos aferentes) e em quase todas as áreas autônomas de saída no tronco cerebral e no mesencéfalo (13, 57) (Figura 1).

Embora não se saiba quais as moléculas (leptina e moléculas lipídicas, como o glicerol, os ácidos graxos livres e as prostaglandinas) esses nervos "sentem", os dados apoiam o seu papel de informar o cérebro sobre o armazenamento de lipídios. Quando foi realizada a destruição seletiva e bilateral das fibras sensoriais que inervam a camada de gordura protetora epididimal em hamsters por injeção de capsaicina, o peso de outras camadas de TAB (retroperitoneais e inguinais) aumentou em um grau que aproximava o déficit de lipídios se as pastilhas fossem removidas por lipectomia (58). Em segundo lugar, uma microinjeção de leptina na camada de TAB aumentou significativamente a atividade elétrica dos neurônios sensoriais aferentes que provêm dessas camadas e provocou aumento nos neurônios simpáticos eferentes na camada contra-lateral, sugestivo de um arco reflexo (59).

O sistema nervoso autônomo e a obesidade

Como descrito acima, no tecido adiposo branco um tônus simpático aumentado diminuirá a proliferação e a diferenciação, e também poderá intensificar a apoptose. Em contrapartida, no tecido adiposo marrom há aumento da proliferação e da diferenciação, e possivelmente redução de apoptose de adipócitos marrons, o que conduz a uma maior capacidade termogênica (Figura 3).

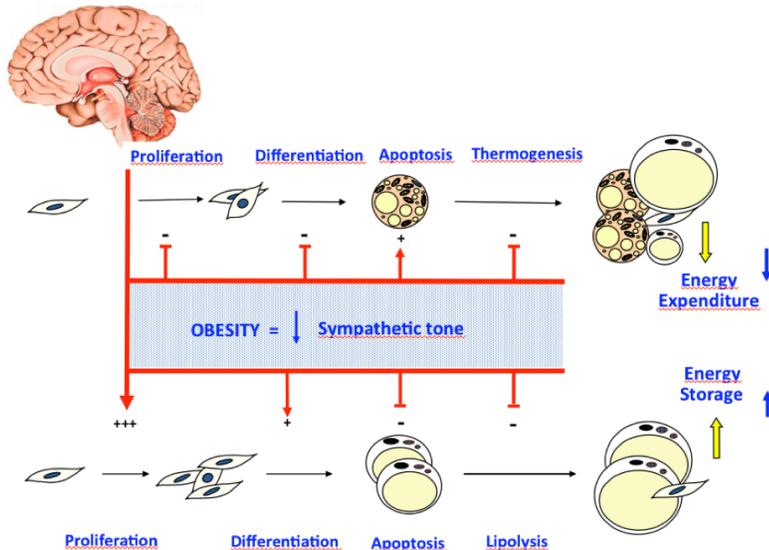


Figura 3: **O envolvimento do sistema nervoso autônomo na obesidade.** A diminuição da atividade simpática pode explicar o desenvolvimento da massa anormal de gordura. Esse decréscimo resulta em uma atividade termogênica diminuída e no crescimento do TAM, o que leva à diminuição do gasto de energia. Isso também leva à maior proliferação e diferenciação de adipócitos brancos que, junto à diminuição da lipólise, resultará em maior massa de gordura.

Como consequência, a desregulação do tônus nervoso simpático pode participar de algumas situações patológicas. Esse pode ser o caso da obesidade - pelo menos em roedores e possivelmente em humanos adultos - em que foi descrita a diminuição da atividade simpática (61-64). Embora existam alguns resultados opostos em humanos, que podem ser devido a características dos sujeitos ou aos métodos utilizados (65). Há um estudo recente que, apesar de ser breve, mostra diminuição da atividade simpática na obesidade infantil (66). Essa diminuição levará, no TAB, ao desaparecimento da inibição da proliferação e da diferenciação de adipócitos normalmente encontrada em ratos magros. Isso resultaria no recrutamento de novos precursores e no aparecimento de novos adipócitos. Junto à diminuição da lipólise e à influência da hiperinsulinemia que favorecerá a hipertrofia de ambas as células pré-existentes e as novas (61), isso levará ao superdesenvolvimento desse tecido. Por outro lado, um tônus simpático diminuído irá resultar em uma diminuição global da termogênese, primeiro diminuindo a quantidade e a atividade da UCP1 e depois o número de adipócitos marrons. Esse último ponto pode ocorrer por causa da

diminuição de proliferação ou de diferenciação e do aumento da apoptose, apesar de ser possível que haja mudanças de um fenótipo para o outro (61, 67, 68).

Conclusão

Resumindo, existem evidências convincentes da importância da regulamentação nervosa da massa adiposa, tanto a marrom quanto a branca, agindo sobre as atividades metabólicas e secretoras, mas também sobre a plasticidade (proliferação, diferenciação, trans-diferenciação, apoptose) desses tecidos. O ciclo de feedback neural entre os tecidos adiposos e o cérebro desempenha um papel crucial em vários fenômenos fisiológicos, principalmente na regulação da homeostase energética e da massa de gordura corporal, mas também na reprodução e na função imunológica. Esse ciclo pode ser alterado em várias patologias metabólicas, como a obesidade, o diabetes tipo II e as suas complicações.

Referências

1. Himms-Hagen J. Brown adipose thermogenesis: interdisciplinary studies. *FASEB J* 1990; 4: 2890-8
2. Slavin BG, Ballard KW. Morphological studies of the adrenergic innervation of white adipose tissue. *Anta Rec* 1978; 191: 377-89
3. Bamshad M, Aoki VT, Adkison MG et al. Central nervous system origins of the sympathetic system outflow to white adipose tissue. *Am J Physiol* 1998; 276: R291-9.
4. Bowers RR, Festuccia WTL, Song CK et al. Sympathetic innervation of adipose tissue and its regulation of fat cell number. *Am. J Physiol* 2004; 286: R1167-75.
5. Stanley S, Pinto S, Segal J et al. Identification of a neuronal subpopulations that project from hypothalamus to both liver and adipose tissue polysynaptically. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107:7024-9.
6. Nguyen NL, Randall J, Banfield BW, Bartness TJ. Central sympathetic innervations to visceral and subcutaneous white adipose tissue. *Am J Physiol* 2014; 306: R375-86.
7. Giordano A, Morroni M, Santone G et al. Tyrosine hydroxylase, neuropeptide Y, substance P, calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal peptide in nerves of rat periovarian adipose tissue: an immunohistochemical and ultrastructural investigation. *J Neurocyto* 1996; 25: 125-36.
8. Castan I, Valet P, Quideau N et al. Antilipolytic effects of alpha 2-adrenergic agonists, neuropeptide Y, adenosine, and PGE1 in mammal adipocytes. *Am J Physiol* 1994; 266: R1141-7.10
9. Serradeil-Le Gal C, Lafontan M, Raufaste D et al. Characterization of NPY receptors controlling lipolysis and leptin secretion in human adipocytes. *FEBS Lett* 2000; 475: 150-6.
10. Lafontan M, Berlan M. Fat cell adrenergic receptor and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res* 1993; 34: 1057-91.
11. Grujic D, Susulic VS, Harper ME et al. Beta3-adrenergic receptors on white and brown adipocytes mediate beta3-selective agonist-induced effects on energy expenditure, insulin secretion, and food intake. A study using transgenic and gene knockout mice. *J Biol Chem* 1997; 272: 17686-93.
12. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra- abdominal fat-functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243-50.
13. Liu RH, Mizuta M, Matsukura S. The expression and functional role of nicotinic acetylcholine receptors in rat adipocytes. *JPET* 2004; 310: 52-8.
14. Berthoud HR, Fox EA, Neuhuber W . Vagaries of adipose tissue innervation. *Am J Physiol* 2006; 291: R1240-2.
15. Kreier F, Buijs RM. Evidence for parasympathetic innervation of white adipose tissue, clearing up some vagaries. *Am J Physiol* 2007; 293: R548-9.
16. Brito MN, Brito NA, Baro DJ, Song CK, Bartness TJ. Differential activation of the sympathetic innervation of adipose tissues by melanocortin receptor stimulation. *Endocrinology* 2007; 148:5339-47.
17. Kreier F, Kap YS, Mettenleiter TC et al. Tracing from fat tissue, liver, and pancreas: a neuroanatomical framework for the role of the brain in type 2 diabetes. *Endocrinol* 2006; 147:1140-7.

18. Giordano A, Frontini A, Murano I et al. Regional-dependent increase of sympathetic innervation in rat white adipose tissue during prolonged fasting. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 679-87.
19. Brito NA, Brito MN, Bartness TJ. Differential sympathetic drive to adipose tissues after food deprivation, cold exposure or glucoprivation. *Am J Physiol* 2008; 294: R1445-52.
20. Mauriège P, Galitzky J, Berlan M, Lafontan M. Heterogeneous distribution of beta and alpha-2 adrenoceptor binding sites in human fat cells from various fat deposits: functional consequences. *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 156-165.
21. Wang S, Soni KG, Semache M et al. Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism. *Mol Genet Metab* 2008; 95: 117-26.
22. Shimazu T, Sudo M, Minokoshi Y, Takahashi A. Role of the hypothalamus in insulin dependent glucose uptake in peripheral tissues. *Brain Res Bull* 1991; 27: 501-4.
23. Cousin B, Casteilla L, Lafontan M et al. Local sympathetic denervation of white adipose tissue in rats induces preadipocyte proliferation without noticeable changes in metabolism. *Endocrinology* 1993; 33:2255-62.
24. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 753-68.
25. Pénicaud L, Cousin B, Laharrague P et al. Adipose tissues as part of the immune system: role of leptina and cytokines. In Kordon C, Robinson I, Hanoune J, Dantzer R, Christen Y eds. *Brain somatic cross-talk and the central control of metabolism*. Springer Verlag 2002; 81-87.
26. Ricci MR, Lee MJ, Russell CD et al. Isoproterenol decreases leptin release from rat and human adipose tissue through posttranscriptional mechanisms. *Am J Physiol* 2005; 288: E798-804.
27. Lee MJ, Fried SK. Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 296: E1230-8.
28. Fu L, Isobe K, Zeng Q et al. Beta-adrenoceptor agonists downregulate adiponectin, but upregulate adiponectin receptor 2 and tumor necrosis factor-alpha expression in adipocytes. *Eur J Pharmacol* 2007;11 569: 155-62.
29. Vicennati V, Vottero A, Friedman C, Papanicolaou DA. Hormonal regulation of interleukin-6 production in human adipocytes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 6: 905-11.
30. Jones DD, Ramsay TG, Hausman GJ, Martin RJ. Norepinephrine inhibits rat pre-adipocyte proliferation. *Int J Obes* 1992; 16: 349-54.
31. Ruschke K, Ebelt H, Klötting N et al. Defective peripheral nerve development is linked to abnormal architecture and metabolic activity of adipose tissue in Nscl-2 mutant mice. *PLoS One* 2009; 4: e5516.
32. Cao L, Choi EY, Liu X et al. White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab* 2011; 14: 324-38.
33. Jimenez M, Barbatelli G, Allevi R, Cinti S et al. B3-adrenoceptor knockout in C57BL/6J mice depresses the occurrence of brown adipocytes in white fat. *Eur J Biochem* 2003; 270: 699-705.
34. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nature Med* 2007; 13: 803-11.
35. Nisoli E, Briscini L, Tonello C et al. Tumor necrosis factor-alpha induces apoptosis in rat brown adipocytes. *Cell Death Differ* 1997; 4: 771-8.
36. Hamrick MW, Della Fera MA, Choi YH et al. Injections of leptin into rat ventromedial hypothalamus increase adipocyte apoptosis in peripheral fat and in bone marrow. *Cell Tissue Res* 2007; 327: 133-41
37. Haque MS, Minokoshi Y, Hamai M, et al. Role of the sympathetic nervous system and insulin in enhancing glucose uptake in peripheral tissues after intrahypothalamic injection of leptin in rats. *Diabetes* 1999; 48: 1706-12.
38. Scarpace PJ, Matheny M. Leptin induction of UCP1 gene expression is dependent on sympathetic innervation. *Am J Physiol* 1998; 275: E259-64.
39. Kennedy GC (1953) The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond* 140: 578-96.
40. Porte D Jr, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin signaling in the central nervous system: a critical role in metabolic homeostasis and disease from *C. elegans* to humans. *Diabetes* 2005; 54: 1264-76.

41. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-32.
42. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normalweight and obese humans. *New Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
43. Schulz C, Paulus K, Lehnert H. Adipocyte-brain : crosstalk. *Results Probl Cell Differ* 2010; 52: 189-201.
44. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005; 26: 439–51.
45. Kubota N, Yano W, Kubota T, et al. Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. *Cell Metab* 2007; 6: 55–68.
46. Guilloid-Maximin E, Roy AF, Vacher CM, et al. Adiponectin receptors are expressed in hypothalamus and colocalized with pro-opiomelanocortin and neuropeptide Y in rodent arcuate neurons. *J Endocrinol* 2009; 200: 93–105.
47. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM, Patel HR, et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10: 524–9.
48. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443: 709–12.
49. Shimizu H, Oh I, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology* 2009; 150: 662–71.12
50. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–30.
51. Hallschmid M, Randeve H, Tan BK, et al. Relationship between cerebrospinal fluid visfatin (PBEF/Nampt) levels and adiposity in humans. *Diabetes* 2009; 58: 637–40.
52. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell Endocrinol* 316:129-39.
53. Dantzer R, Bluthé RM, Gheusi G, et al. Molecular basis of sickness behavior. *Ann NY Acad Sci* 1998; 856: 132-8.
54. Pénicaud L, Leloup C, Fioramonti X, et al. Brain glucose sensing: a subtle mechanism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458-62.
55. Belgardt BF, Brüning JC. CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1212: 97-113.
56. Fishman RB Dark J. Sensory innervation of white adipose tissue. *Am J Physiol* 1987; 253: R042-4.
57. Song CK, Schwartz GJ, Bartness TJ. Anterograde transneuronal viral tract tracing reveals central sensory circuits from white adipose tissue. *Am J Physiol* 2009; 296: R501-11.
58. Shi H, Bartness TJ. White adipose tissue sensory nerve denervation mimics lipectomy-induced compensatory increases in adiposity. *Am J Physiol* 2005; 289: R514-20.
59. Nijjima A. Afferent signals from leptin sensors in the white adipose tissue of the epididymis, and their reflex effect in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1998; 73: 19-25.
60. Murphy KT, Schwartz GJ, Nguyen NL, Mendez JM, Ryu V, Bartness TJ. Leptin-sensitive sensory nerves innervate white fat. *Am J Physiol* 2013; 304 : E1338-47.
61. Pénicaud L, Cousin B, Leloup C et al. Changes in autonomic nervous system activity and consecutive hyperinsulinemia: respective roles in the development of obesity in rodents. *Diabetes Metabolism* 1996; 22: 15-24.
62. Peterson HR, Rothschild M, Weinberg CR, Fell RD, McLeish KR, Pfeifer MA. Body fat and the actiity of the autonomic nervous system. *N Engl J Med* 1998 ; 318 : 1077-83.
63. Spraul M, Ravussin E, Fontvieille et al. Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to weight gain. *J Clin Invest* 1993; 92: 1730-5.
64. Tataranni PA, Young JB, Bogardus C, Ravussin E. A low sympathoadrenal activity is associated with body weight gain and development of central adiposity in Pima Indian men. *Obes Res* 1997; 5: 341-7.
65. Baum P, Petroff D, Classen J, Kiess W, Blüher S. Dysfunction of autonomic nervous system in childhood obesity: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013; 8:e54546.

67. Cousin B, Cinti S, Morrioni M, et al. Occurrence of brown adipocytes in rat white adipose tissue: molecular and morphological characterization. *J Cell Science* 1992; 103: 931-42.
68. Giralt M, Villarroya F. White, brown, beige/brite : different adipose cells for different functions ? *Endocrinology*. 2013; 154:2 992-3000.

~ Sobre o autor ~

Luc Pénicaud



Dr. Pénicaud é Diretor de Pesquisa no Centro Nacional Francês de Pesquisa Científica (CNRS – *Centre National de la Recherche Scientifique*) desde 1989. De 1995 a 2007, foi diretor de uma unidade do CNRS filiado à Universidade de Toulouse. Antes, era líder de equipe do CNRS no Laboratório de Nutrição na Universidade de Paris VI. Obteve o seu PhD. na Universidade de Paris VI e VII, e completou o pós-doutorado na Universidade de Rochester NY, (EUA), no Centro Médico Universitário em Genebra (Suíça) e no Centro de Nutrição em Paris.

Desde 2010 atua como diretor do Centro de Estudos do Comportamento do Paladar e da Alimentação em Dijon, um centro com mais de 220 membros filiados ao CNRS, ao INRA e à Universidade da Borgonha. Recebeu vários prêmios por suas pesquisas em neurobiologia, em homeostase energética e em patologias associadas, como o diabetes e a obesidade. Pénicaud é membro de várias sociedades internacionais, como a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes (EASD), a Associação Americana de Diabetes (ADA), a Associação Europeia para o Estudo da Obesidade (GEAA), e a Sociedade Europeia e Internacional de Neurociências. Também é membro de comitês diferentes: é o presidente da Comissão Científica sobre Fisiologia do CNRS, Conselheiro Científico no Instituto Nacional Francês de Pesquisa Agrônoma (INRA – *Institut National de la Recherche Agronomique*), Conselheiro Científico do Departamento de Nutrição no mesmo Instituto, na Comissão do Programa Nacional de Diabetes. Pénicaud é o autor de mais de 200 publicações e artigos científicos e é convidado com frequência a ser orador em reuniões nacionais e internacionais.

~ **Como usar Este artigo** ~

Fique à vontade para usar, compartilhar e copiar este material citando o artigo da seguinte forma:

Pénicaud, L (2015). Relação entre o tecido adiposo branco e o cérebro: características iniciais. In M.L. Frelut (Ed.), o eBook do ECOG sobre obesidade infantil e juvenil. Disponível em: ebook.ecog-obesity.eu

Certifique-se também de dar os devidos créditos ao usar este material. Visite ebook.ecogobesity.eu/terms-use/summary/ para mais informações.

~ **Palavras finais** ~

Obrigado por ler este artigo.

Se achou este artigo interessante, compartilhe com alguém que esteja interessado.

Visite o site ebook.ecog-obesity.eu para ler e fazer o download de mais artigos relacionados à obesidade infantil.