CAROLINA MIDORI HASHIMOTO

TRATAMENTO CRÔNICO COM LOSARTANA CORRIGE A DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSO PERIVASCULAR EM CAMUNDONGOS OBESOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Profª Draª Eliana Hiromi Akamine

Versão corrigida.
A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

São Paulo
2016

RESUMO

Hashimoto CM. Tratamento crônico com losartana corrige a disfunção do tecido adiposo perivascular em camundongos obesos. [dissertação (Mestrado em Farmacologia)] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo; 2016.

O tecido adiposo perivascular (PVAT) da aorta torácica (AT) possui ação anticontrátil (AC). O PVAT da AT e das artérias mesentéricas de resistência (AM) possuem diferentes características. Na obesidade ocorre expansão do PVAT. Nós avaliamos a modulação da contração pelo PVAT da AT e AM em camundongos controles (CT) e obesos (OB) e a participação do sistema renina-angiotensina (SRA), por meio do tratamento com antagonista do receptor AT1 (BRA). PVAT da AT e AM apresentaram ação AC. Ação AC do PVAT das AM, mas não da TA, foi abolida no grupo OB. BRA resgatou a ação AC do PVAT das AM no grupo OB, que foi abolida pelo antagonismo do receptor AT2 e pela inibição da óxido nítrico (NO) sintase (NOS). Em AM, a expressão dos receptores AT1 e AT2 não foi modificada e da NOS endotelial foi aumentada em AM e reduzida no PVAT da AM no grupo OB. BRA aumentou a expressão da eNOS no PVAT das AM nos dois grupos. Assim, concluímos que a obesidade induz disfunção do PVAT de AM e há envolvimento do SRA. BRA corrige a função do PVAT de AM por mecanismo dependente do receptor AT2 e NO.

Palavras-chave: Tecido adiposo perivascular. Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Obesidade. Reatividade vascular.

ABSTRACT

Hashimoto CM. Chronic treatment with losartan corrects the dysfunction of perivascular adipose tissue in obese mice. [Masters thesis (Pharmacology)] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo; 2016.

The perivascular adipose tissue (PVAT) of thoracic aorta (TA) has an anticontractile (AC) action. TA and resistance mesenteric arteries (MA) PVAT have different characteristics. Expansion of PVAT occurs in obesity. We evaluated the modulation of contraction by PVAT of TA and MA in control (CT) and obese (OB) mice and the participation of the renin-angiotensin system (RAS), by treating mice with AT1 receptor antagonist (ARB). PVAT of both TA and MA showed an AC action. The AC action of MA PVAT, but of TA PVAT, was abolished in the OB group. ARB recovered the AC action of MA PVAT in OB group, which was abolished by both AT2 receptor antagonism and nitric oxide (NO) synthase (NOS) inhibition. In MA, the expression of AT1 and AT2 receptors was not changed and the expression of eNOS was increased in MA and reduced in MA PVAT of OB group. ARB increased the expression of eNOS in MA PVAT in both CT and OB groups. In conclusion, obesity induced MA PVAT dysfunction, in which RAS is involved. ARB recovered the MA PVAT function by mechanisms that depend on the AT2 receptor and NO.

Keywords: Perivascular adipose tissue. Renin-angiotensin-aldosterone system. Obesity. Vascular reactivity.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Obesidade

Durante séculos, a raça humana se esforçou para superar a escassez de alimentos, doenças e um ambiente hostil. Com o início da revolução industrial, as grandes potências entenderam que o aumento do tamanho do corpo era um importante fator político e social. As potências militares e econômicas dos países foram criticamente dependentes do tamanho do corpo e força das novas gerações. Essa alteração na distribuição do índice de massa corporal (IMC) teve um impacto importante na sobrevivência e produtividade da população, implicando em um papel central no desenvolvimento econômico e industrial (Caballero, 2007).

Dados históricos indicam que a altura e o peso aumentaram progressivamente, principalmente durante o século 19. Durante o século 20, as populações dos países com melhores condições começaram a ganhar mais peso do que altura, resultando no aumento da média do IMC. Nos anos 2000, a raça humana alcançou um grande marco histórico, quando pela primeira vez na evolução humana o número de adultos com excesso de peso superou o número daqueles abaixo do peso. O excesso de peso é hoje amplamente reconhecido como uma das principais ameaças para a saúde na maioria dos países, assim como um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial (Caballero, 2007).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, em 2014, mais de 1,9 bilhões de adultos estavam acima do peso, correspondendo aproximadamente a 39% da população adulta, e dentre esses, aproximadamente 13%, ou seja, 600 milhões de adultos estavam obesos. O Ministério da Saúde revelou que, no Brasil, o índice de indivíduos acima do peso segue em crescimento no país – e em 2014, mais da metade da população (52,5%) apresentou excesso de peso, enquanto que dentre esses, 17,9% já eram obesos (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO, 2015). A maior parte da população mundial vive em países onde o excesso de peso e obesidade matam mais pessoas do que o baixo peso (isso inclui todos

os de alta renda e a maioria dos países de renda média) (World Health Organization – WHO, 2015).

A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM, 2016). O desenvolvimento da obesidade é atribuído a um desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético e, apesar da etiologia da obesidade ser multifatorial, seu desenvolvimento pode estar mais associado a fatores comportamentais, tais como um estilo de vida sedentário com uma ingestão excessiva de alimentos com altos níveis de gorduras e carboidratos, do que ao genótipo individual (Bloor, Symonds, 2014).

Um parâmetro de medida para a obesidade é o IMC, que consiste no peso de uma pessoa (em quilogramas) dividido pelo quadrado da sua altura (em metros) (WHO, 2015). A classificação do IMC para adultos (entre 18 e 85 anos de idade) define que um indivíduo está com sobrepeso quando o IMC está entre 25 e 29,9, e obeso quando o IMC é maior do que 30 (Stapleton et al., 2008).

Desde as últimas décadas, a obesidade vem sendo considerada como um problema de saúde pública associado a diversas condições incluindo a resistência à insulina, diabetes, doença renal crônica, aterosclerose, hipertensão e outras doenças cardiovasculares (Leal, Mafra, 2013). Uma avaliação precisa dos riscos e consequências relacionados à obesidade depende da quantidade de gordura corporal, distribuição e função dos adipócitos no corpo (Haberka, Gasior, 2015; Meijer et al., 2011).

Dessa forma, a relação cintura/quadril e a circunferência abdominal são parâmetros importantes na caracterização da obesidade, sendo indicativos de acúmulo de gordura visceral e fatores de risco para o desenvolvimento de comorbidades, já que o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares está mais associado à adiposidade no depósito visceral do que no depósito subcutâneo (Fitzgibbons, Czech, 2014; Wang et al., 2008). O mecanismo de aumento desse risco pode ser pelo fato de que o depósito visceral é metabolicamente ativo, secretando diversas substâncias vasoativas que podem contribuir para um risco cardiometabólico (Fox et al., 2007).

1.2 Tecido adiposo

O tradicional ponto de vista que o tecido adiposo é apenas um reservatório de energia já não é mais válido. Desde 1987, o tecido adiposo é identificado como o maior local para metabolismo dos esteroides sexuais e produtor da adipsina, um fator endócrino que é pouco expresso em camundongos obesos (Flier et al., 1987). Além de ser considerado como o principal reservatório energético, participando da homeostasia energética, o tecido adiposo também participa da proteção mecânica visceral contra traumas externos, regulação hormonal e manutenção da temperatura do corpo (Fonseca et al., 2006).

A identificação e caracterização da leptina em 1994, um produto do gene *ob*, também conhecido como *Lep*, estabeleceu o tecido adiposo como um órgão endócrino, devido à sua função de secretar substâncias com efeitos biológicos importantes, chamadas de adipocinas (Kershaw, Flier, 2004).

As adipocinas podem atuar localmente, de forma parácrina ou autócrina, bem como sistemicamente, atuando de forma endócrina (Gao, 2007; Kershaw, Flier, 2004).

As adipocinas incluem hormônios, citocinas e outras proteínas com funções biológicas específicas (Vázquez-Vela et al., 2008). Os processos biológicos que sofrem influências das adipocinas incluem a homeostasia energética (leptina), sensibilidade à insulina e regulação da homeostasia da glicose (adiponectina e resistina), inflamação (IL-6, fator de necrose tumoral-α – TNF-α, IL-1β e MCP-1), reatividade vascular (leptina, resistina, TNF-α, adiponectina), regulação da pressão arterial (angiotensinogênio), coagulação (inibidor do ativador de plasminogênio-1 – PAI-1) e angiogênese (fator de crescimento endotelial vascular – VEGF) (Maenhaut, Voorde, 2011; Payne et al., 2011).

Microscopicamente, dois tipos de adipócitos podem ser distinguidos, os adipócitos marrons que tem um conteúdo intracelular com muitas mitocôndrias, e os adipócitos brancos, com muito menos conteúdo mitocondrial. Dessa maneira, dois tipos de tecido adiposo podem ser identificados em mamíferos no aspecto macroscópico: tecido adiposo marrom, que contém predominantemente adipócitos marrons e uma rede de capilares amplamente

distribuída; e o tecido adiposo branco, que contém predominantemente adipócitos brancos e é pobremente vascularizado (Ikeoza et al., 2010). Nos últimos anos, foram identificados também adipócitos beges, um tipo de adipócito que possui capacidade de expressar a proteína desacopladora-1 (UCP-1), que até recentemente era descrito como o único marcador para os adipócitos marrons, porém não possui todas as características moleculares dos adipócitos marrons (Waldén et al., 2011).

O tecido adiposo branco possui um tecido conectivo frouxo com uma vasculatura organizada e inúmeras funções de amortecimento, isolamento e estoque lipídico. Atua como um órgão endócrino, pois secreta um grande número de adipocinas. Os adipócitos brancos são células uniloculares que contém um grande vacúolo lipídico, ocupando aproximadamente 90% do citoplasma, com o núcleo localizado na periferia da célula. Ácidos graxos não-esterificados acumulam-se nos adipócitos brancos e são esterificados em triacilgliceróis. Quando o organismo necessita de energia, os triacilgliceróis sofrem lipólise e são hidrolisados através da enzima lipase lipoproteica em glicerol e ácidos graxos na circulação, predominantemente para usos no músculo esquelético e fígado (Bloor, Symonds, 2014).

Os precursores dos adipócitos, os pré-adipócitos, são capazes de se proliferarem, porém o número de adipócitos no tecido permanece constante, pois assim como os pré-adipócitos são recrutados para tornarem-se células maduras, os adipócitos maduros, que não são capazes de proliferarem, sofrem apoptose na mesma proporção (Arner et al., 2010).

Durante períodos de excesso de captação de energia, os adipócitos brancos sofrem uma expansão em seu vacúolo, resultando em uma hipertrofia e aumento da deposição de gordura. Essa hipertrofia celular leva a um desequilíbrio lipolítico e lipogênico, levando a uma disfunção na sinalização endócrina, resultando em um aumento do risco do desenvolvimento da obesidade e inflamação e das comorbidades metabólicas e cardiovasculares (Vázquez-Vela et al., 2008).

Em humanos, o tecido adiposo branco é amplamente disperso em dois principais depósitos de gordura, o depósito subcutâneo – predominantemente no tronco; e visceral – que compreende principalmente as áreas retroperitoneal, mesentérica e omental. Em adição, depósitos menores de

tecido adiposo circundam o coração, vasos sanguíneos e os rins, sendo conhecidos como depósitos epi/pericárdico, perivascular e perirenal, respectivamente (Bloor, Symonds, 2014).

Além desses depósitos, os roedores possuem também depósitos adicionais relativamente grandes, como os depósitos gonadal, onde o tecido adiposo é branco, inguinal, onde o tecido adiposo é bege e interscapular, onde o tecido adiposo é marrom (Bloor, Symonds, 2014; Thalmann, Meier, 2007).

O tecido adiposo marrom é encontrado em recém-nascidos e adultos, principalmente nas regiões cervicais e supraclaviculares, fornecendo proteção contra a exposição ao frio através da geração de calor (termogênese), que acontece a partir da ação da enzima UCP-1, localizada na membrana interna de mitocôndrias do adipócito marrom (Cannon, Nedergaard, 2012).

Os adipócitos marrons são altamente vascularizados, multiloculares, pois possuem várias vesículas lipídicas com tamanhos variados, e apresentam-se em um tamanho menor em relação aos adipócitos brancos. Diferentemente dos adipócitos brancos, os adipócitos marrons apresentam um grande número de mitocôndrias, fazendo com que a coloração do tecido seja marrom e mais escura (Bloor, Symonds, 2014).

Os adipócitos beges são adipócitos intermediários que possuem algumas propriedades dos adipócitos marrons, mas com uma origem completamente independente, que ainda não foi bem estabelecida (Ishibashi, Seale, 2010). Quando os receptores β-adrenérgicos dos adipócitos marrons são ativados pela noradrenalina, eles estimulam a lipólise e a produção de calor. Em depósitos brancos, a exposição prolongada ao frio ou agonistas β_3-adrenérgicos causa uma transdiferenciação no tecido adiposo de branco para bege, fazendo com que esse adipócito possa, por exemplo, produzir calor (Seale et al., 2009).

Quanto à sua composição, o tecido adiposo é principalmente composto por adipócitos, representando aproximadamente 50% das células totais. Porém, outros tipos celulares participam do crescimento e da função do tecido adiposo, incluindo os pré-adipócitos, linfócitos, macrófagos, fibroblastos e células vasculares. Os adipócitos, os pré-adipócitos e os macrófagos são responsáveis pela secreção de adipocinas (Ouchi et al., 2011).

1.3 Tecido adiposo perivascular (PVAT)

Em todo o organismo, a maioria das artérias e veias com um diâmetro igual ou maior do que 100 µm está em contato com adipócitos, com exceção da microcirculação cerebral. O termo “tecido adiposo perivascular” (PVAT) refere-se ao tecido adiposo que circunda os vasos, independente da sua localização (Meijer et al., 2011).

O PVAT é situado ao redor da camada adventícia, a camada mais externa do vaso sanguíneo (Huang et al., 2008). Os adipócitos perivasculares não são separados do vaso por qualquer camada ou lâmina elástica, então não existe uma barreira anatômica entre eles (Rajsheker et al., 2011). Dessa forma, os mediadores secretados pelo PVAT podem ter fácil acesso às células do músculo liso do vaso sanguíneo (Chatterjee et al., 2009).

A estrutura e a composição do PVAT não são uniformes nos diversos leitos vasculares (Voorde et al., 2014). O PVAT é constituído por adipócitos, fibroblastos, células-tronco, mastócitos e inervação (Eringa et al., 2012; Houben et al., 2011; Meijer et al., 2011).

Em aorta torácica, o PVAT se assemelha ao tecido adiposo marrom, com adipócitos multiloculares, grande número de mitocôndrias e expressão da UCP-1, enquanto que em artérias mesentéricas (tradicionalmente classificado como tecido adiposo branco visceral), artéria femoral e aorta abdominal o PVAT se assemelha ao tecido adiposo branco, com grandes adipócitos uniloculares e menor vascularização (Brown et al., 2014; Gálvez-Prieto et al., 2012; Oriowo, 2014; Police et al., 2009; Szasz et al., 2013).

Inicialmente, o PVAT era considerado apenas uma estrutura de suporte para a vasculatura (Lee et al., 2014). A primeira evidência sugerindo que o PVAT poderia ter outras funções, tal como modular o tônus do músculo liso vascular, foi previsto por Soltis e Cassis, em 1991, que relataram que o PVAT atenuava significativamente a contração induzida pela noradrenalina em aorta de ratos (Oriowo, 2014; Soltis, Cassis, 1991). Os mecanismos para essa atenuação na contração pelo PVAT não estão totalmente compreendidos, mas o envolvimento do óxido nítrico (NO) e a liberação de um fator relaxante com identidade desconhecida, chamado de fator relaxante derivado do PVAT (FRDP) têm sido considerados (Huang et al., 2008).

Em condições fisiológicas, o PVAT parece liberar diversas substâncias vasoativas, como o FRDP, a angiotensina-(1-7), adiponectina, H_2O_2, leptina e NO, que provocam um efeito anticontrátil benéfico para a função vascular e para a manutenção da resistência vascular (Fernández-Alfonso et al., 2013).

Gao e colaboradores (2005) demonstraram que o efeito anticontrátil do PVAT era perdido em ratos que foram expostos intrauterinamente à nicotina e apresentaram obesidade na idade adulta. Esse estudo sugere que, na obesidade, a expansão do PVAT pode estar associada a mudanças na expressão dos fatores derivados do PVAT, resultando em alterações na função vascular. Essa redução nas ações do PVAT pode ocorrer provavelmente devido ao aumento da ação pró-inflamatória dos macrófagos e da alteração na produção de adipocinas que acontece na obesidade (Chatterjee et al., 2009).

Na obesidade, algumas adipocinas pró-inflamatórias estão altamente expressas no PVAT, influenciando a função vascular, função endotelial, estado redox, rigidez vascular e migração do músculo liso. Essas adipocinas estimulam a migração de células imunológicas para a parede vascular, contribuindo para a inflamação que pode ser vista na aterosclerose (Britton, Fox, 2011).

Além do efeito anticontrátil, o PVAT pode também aumentar a contração vascular. Lee e colaboradores (2014) avaliaram o efeito do PVAT na função vascular em ratos Wistar adultos, incubando anéis de aorta torácica com meio condicionado com massas iguais de PVAT. Eles demonstraram que, na presença de meio condicionado com PVAT, a resposta vasoconstritora à fenilefrina foi aumentada. O mesmo grupo estudou ainda o efeito do PVAT na função endotelial e, a partir disso, apresentaram dados levantando a hipótese de que um fator desconhecido liberado pelo PVAT se difunde até o endotélio e promove um aumento na expressão de caveolina-1, um regulador negativo da eNOS (NOS endotelial). Dessa forma, a caveolina-1 provavelmente compete pelo sítio de ligação da eNOS com cálcio/calmodulina, resultando na inativação da eNOS, inibição da produção de NO e aumento da vasoconstrição.

O PVAT, em conjunto com componentes vasculares, é uma rica fonte de espécies reativas de oxigênio (EROs), e sabe-se que essas EROs exercem efeitos vasomotores que modulam a resposta vascular. As EROs derivadas do PVAT podem ter um importante papel na modulação da função vascular

mediada pelo PVAT. Gao e colaboradores (2007) demonstraram que o superóxido derivado do PVAT potencializou a vasoconstrição à noradrenalina em artérias mesentéricas de ratos. Além disso, todos os componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), exceto a renina, estão presentes no PVAT, embora existam diferenças entre o PVAT marrom e branco (Eringa et al., 2014). Altos níveis de Ang II estavam presentes no PVAT de artérias mesentéricas de ratos magros e normotensos (Gálvez-Prieto et al., 2008).

Desse modo, os estudos com o PVAT abriram um novo campo na biologia vascular. Um ambiente adequado para as células da parede vascular é vital para que a função vascular permaneça normal. O desequilíbrio da liberação dos fatores derivados do PVAT, como pode acontecer na obesidade, pode ser um importante fator de risco para as alterações vasculares (Miao, Li, 2011).

1.4 Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O SRAA tem um importante papel na regulação da pressão arterial por modular o tônus vascular, a estrutura vascular e a função renal (Paul et al., 2006). Também está fortemente associado à patogênese de diversas doenças cardiovasculares (Cat, Touyz, 2011).

O substrato da renina, o angiotensinogênio, é clivado pela renina, uma enzima produzida nas células justaglomerulares dos rins a partir da pré-pró-renina, que é processada em pró-renina e só então em renina ativa, que é secretada na circulação. No sangue, a renina cliva o angiotensinogênio, formando o decapeptídeo angiotensina I (Ang I), que é convertida pela enzima conversora de angiotensina (ECA), encontrada principalmente em células endoteliais do pulmão, formando o octapeptídeo angiotensina II (Ang II), o principal componente do sistema. Em adição à clivagem da Ang I, a ECA metaboliza a bradicinina, um potente vasodilatador, gerando um peptídeo inativo. Dessa forma, a ECA tem duas funções na vasculatura: produzir a Ang II, um potente vasoconstritor, e degradar a bradicinina, um importante vasodilatador (Cat, Touyz, 2011; Gálvez-Prieto et al., 2008).

A Ang II é considerada o principal peptídeo bioativo do SRAA, com diversas ações fisiológicas e efeitos sobre o coração, rim, glândula adrenal, sistema vascular e sistema nervoso central. Estimulação crônica e superativação desse sistema produzem efeitos deletérios nas funções cardiovasculares e renais (Balakumar, Jagadeesh, 2014; Higuchi et al., 2007).

Os efeitos vasculares, cardíacos, renais e adrenais da Ang II são mediados via ativação de dois receptores acoplados à proteína G: o receptor para Ang II tipo 1 (AT1) e o receptor para Ang II tipo 2 (AT2), que medeiam respostas geralmente em direções opostas (Cat, Touyz, 2011). O receptor AT1 medeia a maioria dos efeitos conhecidos da Ang II, que incluem a vasoconstrição, aumento da sede, crescimento celular, geração de EROs e inflamação, hipertrofia cardíaca e vascular, estímulo da secreção de aldosterona, entre outros efeitos. As ações do receptor AT2 são menos claras, porém contrabalanceiam algumas ações do receptor AT1. O receptor AT2 está envolvido em processos fisiológicos como o desenvolvimento e remodelamento tecidual (por inibição do crescimento celular e estimulação da apoptose), regulação da pressão arterial (através da vasodilatação e geração de NO), natriurese e atividade neuronal (Lemarié, Schiffrin, 2010).

Até recentemente, o SRAA era considerado um processo linear e a Ang II era aceita como o principal peptídeo efetor. No entanto, a visão convencional do SRAA mudou significantemente em quatro níveis principais: (1) identificação do receptor de renina/pró-renina, (2) reconhecimento da função de diversos peptídeos ativos derivados da Ang II, (3) SRAA intracelular e (4) existência do SRAA tecidual (Cat, Touyz, 2011).

Durante a última década, foi demonstrada a existência de um SRAA local no tecido adiposo (Gálvez-Prieto et al., 2008). A produção local de Ang II no tecido adiposo está relacionada com uma variedade de doenças, incluindo hipertensão arterial, aterosclerose e doenças renais. A obesidade induzida por dieta aumentou as concentrações plasmáticas de Ang II e elevou a pressão arterial de camundongos machos (Yiannikouris et al., 2012). Outro estudo demonstrou que o estresse oxidativo influencia o conteúdo de RNAm de angiotensinogênio no tecido adiposo de humanos e roedores, sendo que os níveis de RNAm de angiotensinogênio estavam diminuídos em obesos, quando havia elevado conteúdo de EROs (Okada et al., 2010).

Gálvez-Prieto e colaboradores (2008) desenvolveram um estudo comparativo entre a expressão dos componentes do SRAA no PVAT marrom e branco de ratos Wistar, utilizando a aorta torácica e a gordura mesentérica, respectivamente. Eles observaram que os componentes do SRAA estão expressos de forma diferente nos dois tipos de PVAT. Além disso, nosso grupo mostrou que a obesidade regula diferentemente o RNAm dos componentes do SRAA no PVAT da aorta torácica e de artérias mesentéricas (Inada et al., 2016). Dessa forma, o SRAA pode modular diferentemente a função vascular, através da liberação de fatores diferentes dependendo do PVAT de cada leito vascular.

7 CONCLUSÃO

Diante desses dados, podemos concluir que a obesidade induz disfunção do PVAT branco, mas não do PVAT marrom, e que o SRAA pode estar envolvido. O efeito anticontrátil promovido pelo PVAT branco pode ser recuperado pelo tratamento crônico com losartana, por meio de mecanismo dependente de AT2 e NO.

REFERÊNCIAS*

Ahima RS. Digging deeper into obesity. J Clin Invest. 2011; 121 (6): 2076-9.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, "ABESO". Mapa da obesidade. Disponível em: http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade. Acesso em: 28 jul. 2015.

Balakumar P, Jagadeesh G. A century old renin-angiotensin system still grows with endless possibilities: AT1 receptor signaling cascades in cardiovascular physiopathology. Cellular Signalling. 2014; 26: 2147-60.

Bloor ID, Symonds ME. Sexual dimorphism in white and brown adipose tissue with obesity and inflammation. Horm Behav. 2014; 66 (1) 95-103.

Britton KA, Fox CS. Perivascular adipose tissue and vascular disease. Clin Lipidol. 2011; 6: 79-91.

Brown NK, Zhou Z, Zhang J, Zeng R, Wu J, Eitzman DT, Chen YE, Chang L. Perivascular adipose tissue in vascular function and disease: a review of current research and animal models. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34: 1621-30.

Caballero B. The Global Epidemic of Obesity: An Overview. Epidemiologic Reviews. 2007; 29: 1-5.

Cannon B, Nedergaard J. Yes, even human brown fat is on fire! J Clin Invest. 2012; 122: 486-9.

Cat AND, Briones AM, Callera GE, Yogi A, He Y, Montezano AC, Touyz RM. Adipocite-derived factors regulate vascular smooth muscle cells through mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. Hypertension. 2011; 58: 479-88.

Cat AND, Touyz RM. A new look at the renin-angiotesin system – focusing on the vascular system. Peptides. 2011; 32: 2141-50.

Cat AND, Montezano AC, Burger D, Touyz RM. Angiotensin II, NADPH oxidase and redox signaling in the vasculature. Antioxidants & Redox Signaling. 2013; 19: 1110-9.

* De acordo com:
International Committee of Medical Journal Editors. [Internet]. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. [2011 Jul 15]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, Harrelson A, Blomkalns AL, Idelman G, Rothenberg FG, Neltner B, Romig-Martin SA, Dickson EW, Rudich S, Weintraub NL. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes influence of high-fat feeding. Circ Res. 2009; 104: 541-9.

Crandall DL, Herzlinger HE, Saunders BD, Kral JG. Developmental aspects of the adipose tissue renin-angiotensin system: therapeutic implications. Drug Dev Res. 1994; 32: 117–25.

De Souza CT, Araújo EP, Prada PO, Saad MJA, Velloso LA. Short-term inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor-γ coactivator-1α expression reverses diet-induced diabetes mellitus and hepatic steatosis in mice. Diabetologia. 2005; 48: 1860-71.

Dubrovska G, Verlohren S, Luft FC, Gollasch M. Mechanisms of ADRF release from rat aortic adventitial adipose tissue. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004; 286: 1107-13.

Eringa EC, Bakker W, Hinsbergh VWM. Paracrine regulation of vascular tone, inflammation and insulin sensitivity by perivascular adipose tissue. Vascular Pharmacology. 2012; 56: 204-9.

Fernandez-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, Aranguez I, Ruiz-Gayo M, Somoza B. Mechanisms of perivascular adipose tissue dysfunction in obesity. Int Int J Endocrin. 2013; 2013: 1-8.

Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González A, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA. Inflammation, oxidative stress, and obesity. Int J Mol Science. 2011; 12: 3117-32.

Fésüs G, Dubrovska G, Gorzelniak K, Kluge R, Huang Y, Luft FC, Gollasch M. Adiponectin is a novel humoral vasodilatador. Cardiovascular Research. 2007; 75: 719-27.

Fitzgibbons TP, Czech MP. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinic associations. J Am Heart Assoc. 2014; 3: 1-15.

Flier JS, Cook KS, Usher P, Spiegelman BM. Severely impaired adipsin expression in genetic and acquired obesity. Science. 1987; 237: 405-8.

Flores-Muñoz M, Smith N, Haggerty C, Milligan G, Nicklin S. Angiotensin 1–9 antagonises pro-hypertrophic signalling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. J Physiol. 2011; 589: 939–51.

Fonseca MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como centro regulador do mestabolismo. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50 (2): 216-29.

Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY, Vasan RS, Murabito JM, Mergs JB, Cupples A, D'Agostino RB, O'Donnell CJ. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart study. Circulation. 2007; 116: 39-48.

Frigolet ME, Torres N, Tovar AR. The renin-angiotensin system in adipose tissue and its metabolic consequences during obesity. J Nutri Biochem. 2013; 24: 2003-15.

Gálvez-Prieto B, Bolbrinker J, Stuchi P, de las Heras AI, Merino B, Arribas S, Ruiz-Gayo M, Huber M, Wehland M, Kreutz R, Fernandez-Alfonso MS. Comparative expression analysis of the renin-angiotensin system componentes between white and brown perivascular adipose tissue. Journal of Endocrinology. 2008; 197: 55-64.

Galvez-Prieto B, Somoza B, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, de Las Heras AI, González MC, Arribas S, Aranquez I, Bolbrinker J, Kreutz R, Ruiz-Gayo M, Fernández-Alfonso MS. Anticontractile effect of perivascular adipose tissue and leptin are reduced in hypertension. Front Pharmacol. 2012; 3 (103): 1–8.

Gao YJ, Holloway AC, Zeng ZH, Lim GE, Petrikk JJ, Foster WG, Lee RM. Prenatal exposure to nicotine causes postnatal obesity and altered perivascular adipose tissue function. Obesity Research. 2005; 13 (4): 687–92.

Gao YJ, Lu C, Sharma AM, Lee RMKW. Modulation of vascular function by perivascular adipose tissue: the role of endothelium and hydrogen peroxide. British Journal of Pharmacology. 2007; 151: 323-31.

Gao YJ. Dual modulation of vascular function by perivascular adipose tissue and it potential correlation with adiposity/lipoatrophy-related vascular disfunction. Curr Pharm Des. 2007; 13: 2185-92.

Gao YJ, Takemori K, Su LY, An WS, Lu C, Sharma AM, Lee RMKW. Perivascular adipose tissue promotes vasoconstriction: the role of superoxide anion. Cardiovasc Res. 2006; 71: 363-73.

Garrido AM, Griendling KK. NADPH oxidases and angiotensin II receptor signaling. Mol Cell Endocrinol. 2009; 302: 148–58.

Gil-Ortega M, Stucchi P, Guzmán-Ruiz R, Cano V, Arribas S, González MC, Ruiz-Gayo M, Fernández-Alfonso MS, Somoza B. Adaptative nitric oxide overproduction in perivascular adipose tissue during early diet-induced obesity. Endocrinology. 2010; 151 (7): 3299-306.

Gollasch M. Vasodilatador signals from perivascular tissue. British Journal of Pharmacology. 2012; 165: 633-42.

Haberka M, Gasior Z. Carotid extra-media thickness in obesity and metabolic syndrome: A novel index of perivascular adipose tissue, extra-media thickness in obesity and metabolic syndrome. Atherosclerosis. 2015; 239: 169-77.

Hagihara GN, Lobato NS, Filgueira FP, Akamine EH, Aragão DS, Casarini DE, Carvalho MHC, Fortes ZB. Upregulation of ERK1/2-eNOS via AT2 receptors decreases the contractile response to angiotensin II in resistance mesenteric arteries from obese rats. PLoS ONE. 2014; 9 (8): e106029.

Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FLJ. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. European Heart Journal. 2008; 29: 2959-71.

Higuchi S, Ohtsu H, Suzuki H, Shirai H, Frank GD, Eguchi S. Angiotensin II signal transduction through the AT1 receptor: novel insights into mechanisms and patophisiology. Clin Sci (Lond). 2007; 112: 417-28.

Houben AJ, Eringa EC, Jonk AM, Serne EH, Smulders YM, Stehouwer CD. Perivascular Fat and the Microcirculation: Relevance to Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease. Curr Cardiovasc Risk Rep. 2011; 6: 80-90.

Houriuchi M, Lehtonen JY, Daviet L. Signaling mechanism of the AT2 angiotensin II receptor: crosstalk between AT1 and AT2 receptors in cell growth. Trend Endocrinol Metab. 1999; 10: 391-6.

Huang F, Lezama MAR, Ontiveros JAP, Bravo G, Villafaña S, del-Rio-Navarro BE, Hong E. Effect of Losartan on Vascular Function in Frutose-Fed Rats: The Role of Perivascular Adipose Tissue. Clinical and Experimental Hypertension. 2008; 32: 98-104.

Ikeoka D, Mader JK, Pieber TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56: 116-21.

Inada AC, Silva RNO, Eichler RS, Carvalho MHC, Akamine EH. Efeito da obesidade sobre a expressão dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona no tecido adiposo perivascular: diferença entre o tecido adiposo branco e marrom. FeSBE, 2014.

Inada AC. Componentes do sistema renina-angiotensina no tecido adiposo perivascular da aorta torácica e do leito mesentérico: alterações promovidas pela obesidade induzida por dieta hiperlipídica. [dissertação (Mestrado em Farmacologia)] – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo; 2016.

Ishibashi J, Seale P. Beige can be slimming. Science. 2010; 328 (5982): 1113-4.

Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Mature adipocytes in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. Diabetes. 2002; 51: 1699-707.

Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. Endocrinology. 1997; 138: 1512-9.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endrocrine organ. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004; 89: 2548-56.

Ketonen J, Shi J, Martonen E, Mervaala E. Periadventitial adipose tissue promotes endothelial dysfunction via oxidative stress in diet-induced obese C57Bl/6 mice. Circulation Journal. 2010; 74: 1479-87.

Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. Frontiers in Endocrinology. 2013; 4: 1-13.

Leal VO, Mafra D. Adipokines in obesity. Chinica Chimica Acta. 2013; 419: 87-94.

Lee MHH, Chen SJ, Tsao CM, Wu CC. Perivascular adipose tissue inhibits endothelial function of rat aortas via caveolin-1. PLoS ONE. 2014; 9: 1-10.

Lemarié CA, Schiffrin EL. The angiotensin II type receptor in cardiovascular disease. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2010; 11: 19-31.

Maenhaut N, Van De Voorde J. Regulation of vascular tone by adipocytes. BMC Med. 2011; 16: 9-25.

Martinez LL, Oliveira MA, Miguel AS, Rastelli VMF, Cruz JWMC, Tostes RCA, Carvalho MHC, Nigro D, Fortes ZB. Losartan attenuates the antimigratory effect of diclofenac in spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol. 2005; 46: 190-9.

Meijer RI, Serne EH, Smulders YM, Hinsbergh VWM, Yudkin JS, Eringa EC. Curr Diab Rep. 2011; 11: 211-7.

Miao CY, Li ZY. The role of perivascular adipose tissue in vascular smooth muscle cell growth. British Journal of Pharmacology. 2012; 165: 643-58.

Mulvany MJ, Halpern W. Contractile properties of small arterial resistance vessels in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Circ Res. 1977; 41: 19-26.

Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, Yasue S, Ishii-Yonemoto T, Tanaka T, Yamamoto Y, Noguchi M, Kusakabe T, Tomita T, Fujukura J, Ebihara K, Hosoda K, Sakaue H, Kobori H, Ham M., Lee YS, Kim JB, Saito Y, Nakao K. Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity. Elsevier. 2010; 59: 1241-51.

Organização Mundial de Saúde. “WHO – World Health Organization. Obesity and Overweight”. Disponível em: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/. Acesso em: 09 fev. 2015.

Organização Mundial de Saúde. “WHO-World Health Organization. Body mass index (BMI) classification”. Disponível em: http://www.who.int/topics/obesity/en/. Acesso em: 09 fev. 2015.

Oriowo MA. Perivascular adipose tissue, vascular reactivity and hypertension. Med Princ Pract. 2014; 24: 29-37.

Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews. 2011; 11: 85-97.

Payne GA, Kohr MC, Tune JD. Epicardial perivascular adipose tissue as a therapeutic target in obesity-related coronary artery disease. British Journal of Pharmacology. 2011; 165: 659-69.

Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of the renin–angotensin systems. Physiological Reviews. 2006; 86: 747–803.

Police SB, Thatcher SE, Charnigo R, Daughtery A, Cassis LA. Obesity promotes inflammation in periaortic adipose tissue and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29: 1458-64.

Queiroz JCF, Alonso-Vale MIC, Curi R, Lima FB. Controle da adipogênese por ácidos graxos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009; 53 (5): 582-94.

Rajsheker S, Manka D, Blomkains AL, Chaterjee TK, Stoll LL, Weintraub NL. Crosstalk between perivascular adipose tissue and blood vessels. Curr Opin Pharmacol. 2011; 10: 191-6.

Romero-Calvo I, Ócon B, Martínez-Moya P, Súarez MD, Zarzuelo A, Martínez-Augustin O, de Medina FS. Reversible Ponceau staining as a loading control alternative to actin in Western blots. Analytical Biochemistry. 2010; 401: 318-20.

Rosei CA, Withers SB, Belcaid L, De Ciuceis C, Rizzoni D, Heagerty AM. Blockade of the renin-angiotensin system in small arteries and anticontractile function of perivascular adipose tissue. Journal of Hypertension. 2015; 33: 1039-45.

Seale P, Kajimura S, Spiegelman BM. Transcriptional control of brown adipocyte development and physiological function – of mice and men. Genes Dev. 2009; 23 (7): 788-97.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, “SBEM”. O que é a obesidade? Disponível em: http://www.endocrino.org.br/o-que-e-obesidade. Acesso em: 01 jun. 2016.

Soltis E, Cassis LA. Influence of perivascular adipose tissue on rat aortic smooth muscle responsiveness. Clin Exp Hypertens. 1991; 13: 277-96.

Stapleton PA, James ME, Goodwill AG, Frisbee JC. Obesity and vascular dysfunction. Pathophysiology. 2008; 15: 79-89.

Sun X, Hou N, Han F, Guo Y, Hui Z, Du G, Zhang Y. Effect of high free fatty acids on the anti-contractile response of perivascular adipose tissue in rat aorta. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2013; 63: 169-74.

Szasz T, Bomfim GF, Webb RC. The influence of perivascular adipose tissue on vascular homeostasis. Vascular Health and Risk Management. 2013; 9: 105-16.

Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. Cardiovascular Research. 2007; 75: 690-701.

Vázquez-Vela FME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as an endocrine organ and its role in obesity. Elsevier. 2008; 39: 715-28.

Voorde JV, Boydens C, Pauwels B, Decaluwé K. Perivascular adipose tissue, inflammation and vascular dysfunction in obesity. Current Vascular Pharmacology. 2014; 12: 403-11.

Waldén TB, Hansen IR, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J. Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite”, and white adipose tissues. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012; 302: 19-31.

Wang Y, Jacobs EJ, Patel AV, Rodríguez Z, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. A prospective study of waist circumference and body mass index in relation to colorectal cancer incidence. Cancer Cause Control. 2008; 19 (7): 783-92.

Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Thatcher S, Charnigo R, Rateri DL, Daughtery A, Cassis LA. Adipocyte deficiency of angiotensinogen prevents obesity-induced hypertension in male mice. Hypertension. 2012; 60: 1524-30.