

*Contribuição para o estudo da obesidade e implicações  
sobre o risco cardiovascular e metabólico*

---

**José António da Silva Nunes**



Faculdade de Medicina  
Universidade de Coimbra

2012

Foto da capa:  
“*A medida*”  
JSN  
Julho de 2012

# *Contribuição para o estudo da obesidade e implicações sobre o risco cardiovascular e metabólico*

---

**José António da Silva Nunes**

Tese submetida para candidatura a provas para grau em Doutor em Ciências da Saúde, no ramo de Medicina, na Especialidade de Medicina Interna/ Endocrinologia, Doenças do Metabolismo e Nutrição, apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra



Faculdade de Medicina  
Universidade de Coimbra

2012



Jogo contra o destino.  
Cada minuto, cada desafio.  
Livre neste baldio  
Da liberdade humana,  
Arrisco a consciência dos meus atos  
Na roleta da sorte.  
O triunfo e a derrota não me importam.  
Nenhum triunfo vale o sol que o doira,  
E nenhuma derrota o é na morte  
Que temos certa.  
Quero apenas fazer a descoberta  
Do que posso e não posso,  
Sem poder nada.  
Aprendo a conhecer o meu tamanho  
Pela maneira como perco ou ganho.

***“Medida”***

Miguel Torga, 1958



Esta tese foi escrita segundo o novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa





## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone
ADA	American Diabetes Association
AdipoR1	Adiponectin receptor 1
AdipoR2	Adiponectin receptor 2
AgRP	Agouti-related peptide
AHA	American Heart Association
AMPK	AMP-activated protein kinase
CB1	Cannabinoid receptor type 1
CCK	Cholecystokinin
CETP	Cholesterol ester transfer protein
DPP-IV	Dipeptidil peptidase-IV
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EASO	European Association for the Study of Obesity
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FTO	Fat mass and obesity-associated
GCK	Glucokinase
GCKR	Glucokinase regulatory protein
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GWAS	Genome-wide association study
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL	High-density lipoprotein
HOMA-% beta	Homeostatic model assessment of beta cell
HOMA-IR	Homeostatic model assessment of insulin resistance
HPLC	High-performance liquid chromatography
hs-CRP	High-sensitivity C-reactive protein
IAS	International Atherosclerosis Society
IASO	International Association for the Study of Obesity
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleucina 6
IMC	Índice de massa corporal
INS <sub>i</sub>	Índice insulínogénico
IPAQ	International physical activity questionnaire
IRMA	Immunoradiometric assay
LDL	Low-density lipoprotein

LHA	Lateral hypothalamic area
MAPA	Monitorização ambulatória da pressão arterial
MAPKs	Mitogen-activated protein kinases
MC3R	Melanocortin-3 receptor
MC4R	Melanocortin-4 receptor
MCP-1	Monocyte chemotactic protein 1
MET	Metabolic equivalent
NCEP-ATP III	National cholesterol education program - Adult treatment panel III
NF-kB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NHANES	National health and nutrition examination survey
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NPY	Neuropéptido Y
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
PCR	Polymerase chain reaction
Pdx1	Pancreatic and duodenal homeobox 1
PYY	Péptido YY
POMC	Pró-opiomelanocortina
PON-1	Paraoxonase-1
PPAR- $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PROCAM	Prospective cardiovascular Münster
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
PVN	Paraventricular nucleus
QUICKI	Quantitative insulin-sensitivity check index
RBP-4	Retinol-binding protein 4
RIA	Radioimmunoassay
SNP	Single nucleotide polymorphism
TCF7L2	Transcription factor 7 like 2
TLR-4	Toll-like receptor 4
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
TNFR1	Tumor necrosis factor alpha receptor type 1
UKPDS	United Kingdom prospective diabetes study
VCAM-1	Vascular-celular adhesion molecule 1
VLDL	Very low-density lipoprotein
WHF	World Heart Federation

## AGRADECIMENTOS

Este projeto só foi possível concretizar graças à amizade, empenho e profissionalismo de um vasto conjunto de pessoas e instituições.

Assim, cabe-me expressar o meu agradecimento:

À Profª Doutora Luísa Veiga e ao Prof. Doutor Miguel Brito, colegas da mesma instituição de ensino, que ajudaram a criar as condições laboratoriais que permitiram a realização deste projeto de investigação.

À Dra. Léone Duarte, então colega de trabalho no Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral que, durante vários meses e logo pela manhã cedo, comigo colaborou na tarefa das colheitas de amostras de sangue.

À Dra. Conceição Godinho e à Dra. Isaura Rodrigues, colegas do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Curry Cabral, que prestaram uma ajuda preciosa nos procedimentos laboratoriais após as referidas colheitas de sangue.

À Dra. Ana Oliveira e à Dra. Alice Melão, pela gestão cuidadosa das alíquotas e pelo fornecimento da maior parte dos resultados laboratoriais deste trabalho.

Ao Dr. Filipe Fernandes, pelas manhãs e tardes passadas ao ecógrafo a efetuar a medição das espessuras carotídeas.

À Dra. Margarida Barradas, pela ajuda valiosa na leitura e descodificação de todos os registos alimentares.

À Dra. Zulmira Peerally e ao Dr. Nuno Pedroso, pela simpatia e facilitação do apoio laboratorial necessário à concretização de vários dos doseamentos efetuados.

Ao Dr. Fábio Ferreira Carlos, Prof. Doutor Pedro Viana Baptista, Prof. Doutor Manuel Bicho e Dr. António Gomes que, pertencendo a diferentes instituições, contribuíram na realização de algumas das análises genéticas deste projeto.

Às Senhoras Enfermeiras do Pavilhão das Consultas de Endocrinologia que, perante a dificuldade em encontrar uma veia “mais tímida”, algumas vezes forneceram a sua ajuda nas colheitas de amostras de sangue.

À Senhora D. Dina Cardoso, que forneceu uma ajuda inestimável na transformação de muitas resmas de papel em números.

Aos Mecenas que, através das bolsas concedidas, permitiram adquirir todos os produtos e equipamentos essenciais ao arranque deste projeto.

Às Instituições intervenientes no projeto e seus responsáveis por terem criado as condições que permitiram a realização do projeto de investigação.

Aos meus Colegas da Equipa Multidisciplinar (Dietistas, Psicólogos, Cirurgiões, Anestesiologistas e Gastroenterologista) que, atuando em conjunto, permitiram uma intervenção global sobre a pessoa com obesidade.

Aos meus Mestres na Endocrinologia que, desde os primeiros tempos de interno da especialidade, me inculiram o gosto pela investigação clínica e me incentivaram, sempre, a ir mais longe.

A todos os outros Colegas e Amigos que, de uma forma ou outra, me foram fornecendo estímulos para avançar ou criaram condições para a materialização deste projeto.

À Orientadora de Tese, a Prof<sup>a</sup> Doutora Manuela Carvalheiro, que acolheu este elemento estranho à sua instituição e, generosamente, se dispôs a ajudar na concretização do projeto.

A todas as MULHERES com obesidade, seguidas por mim na Consulta Multidisciplinar de Obesidade e na Consulta de Endocrinologia Geral do Hospital de Curry Cabral, que aceitaram participar e tornar este projeto realidade.

A todas as MULHERES normoponderais, entre elementos da minha família, colegas de trabalho, funcionárias das instituições que comigo colaboraram, amigas e amigas das amigas, que aceitaram participar como grupo controlo.

Aos meus Pais, pelo exemplo de dedicação e pelo incentivo que sempre me transmitiram.

À minha Mulher e aos meus Filhos, por todas as privações ...

**Contribuição para o estudo da obesidade e  
implicações sobre o risco cardiovascular e metabólico**

---



## ÍNDICE

1	RESUMO .....	1
2	ABSTRACT .....	5
3	OBJETIVOS DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO .....	9
4	MATERIAL E MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO .....	13
4.1	Instituições envolvidas .....	15
4.2	Aprovação por Comissão de Ética .....	16
4.3	Populações a estudar .....	16
4.4	Seleção da população .....	17
4.4.1	Critérios de inclusão .....	17
4.4.2	Critérios de exclusão .....	17
4.4.3	População recrutada .....	18
4.5	Métodos de investigação .....	18
4.5.1	Caraterização clínica .....	18
4.5.2	Avaliação laboratorial .....	22
4.5.3	Classificação quanto à presença/ausência de critérios de síndrome metabólica .....	26
4.5.4	Estudo genético .....	26
4.5.5	Estudo imagiológico .....	27
4.5.6	Avaliação do risco cardiovascular através de equações de risco .....	27
4.6	Intervenção terapêutica na obesidade .....	29
4.6.1	Tipos de intervenção .....	29
4.6.2	Reavaliação clínica, laboratorial e de risco cardiovascular .....	29
4.7	Caraterização da amostra .....	30
5	EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE E RISCO CARDIOMETABÓLICO .....	33
6	FATORES DE RISCO PARA OBESIDADE .....	41
6.1	Contribuição genética .....	43
6.2	Desenvolvimento intrauterino e obesidade na vida adulta .....	43
6.3	Estilo de vida e balanço energético positivo .....	44
6.4	Obesidade, família e sociedade .....	44
6.5	Dados de investigação própria .....	46
6.6	Sumário .....	55
7	MECANISMOS DE CONTROLO DO PESO CORPORAL .....	59
7.1	A regulação do peso corporal .....	61
7.2	Dados de investigação própria .....	70
7.3	Sumário .....	79
8	O TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO .....	83
8.1	Papel do tecido adiposo no organismo .....	85

8.2	Papel das citocinas .....	87
8.3	Dados de investigação própria .....	90
8.4	Sumário .....	104
9	OBESIDADE E DIABETES TIPO 2 .....	109
9.1	Associação entre obesidade e diabetes tipo 2 .....	111
9.2	O papel do estilo de vida .....	114
9.3	O determinismo genético .....	114
9.4	Dados de investigação própria .....	115
9.5	Sumário .....	132
10	OBESIDADE E DISLIPIDEMIA .....	137
10.1	Associação entre obesidade e dislipidemia .....	139
10.2	As apolipoproteínas .....	140
10.3	A paraoxonase 1 .....	141
10.4	Genética da dislipidemia .....	142
10.5	Papel do estilo de vida sobre os níveis lipídicos .....	142
10.6	Dados de investigação própria .....	143
10.7	Sumário .....	149
11	OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL .....	155
11.1	Obesidade e níveis de pressão arterial .....	157
11.2	Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial na obesidade .....	157
11.3	Obesidade e variação circadiana da pressão arterial .....	162
11.4	Genética da regulação da pressão arterial .....	163
11.5	Desenvolvimento <i>in utero</i> dos sistemas de regulação da pressão arterial .....	163
11.6	Papel do estilo de vida sobre os níveis de pressão arterial .....	163
11.7	Dados de investigação própria .....	164
11.8	Sumário .....	184
12	OBESIDADE E ATEROGÉNESE .....	191
12.1	A obesidade como fator de risco para a aterosclerose .....	193
12.2	A influência do estilo de vida .....	194
12.3	A influência genética na aterogénese .....	194
12.4	Dados de investigação própria .....	195
12.5	Sumário .....	206
13	A SÍNDROME METABÓLICA .....	211
13.1	Definição de síndrome metabólica .....	213
13.2	Insulinorresistência: definição e avaliação .....	215
13.3	A síndrome metabólica como fator de risco cardiometabólico .....	215
13.4	Dados de investigação própria .....	216
13.5	Sumário .....	222
14	TERAPÊUTICA DA OBESIDADE: EFEITOS DO PESO CORPORAL .....	225
14.1	Tratamento da obesidade .....	227
14.2	Efeitos metabólicos e cardiovasculares da perda ponderal .....	228
14.3	Dados de investigação própria .....	228
14.4	Sumário .....	243
15	CONCLUSÕES .....	247



## **1 RESUMO**

---



A obesidade é uma condição médica altamente prevalente. Além de se assumir como fator de risco cardiovascular, está frequentemente associada a outras patologias que constituem fatores de risco cardiovascular.

Os objetivos deste trabalho de investigação foram os seguintes:

- a) Identificação de fatores de risco para a obesidade;
- b) Avaliação do papel de várias hormonas nos mecanismos de controlo do peso corporal;
- c) Avaliação do papel do tecido adiposo como órgão endócrino;
- d) Avaliação da relação existente entre obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial;
- e) Avaliação do papel da obesidade como fator de risco cardiovascular;
- f) Avaliação da síndrome metabólica como fator de risco cardiovascular;
- g) Avaliação da influência da perda ponderal sobre o risco cardiovascular e metabólico.

Para tal, procedeu-se à análise comparativa de 112 mulheres com obesidade e 100 mulheres normoponderais, ajustadas para a idade, caucasianas, pré-menopáusicas e sem diagnóstico prévio de comorbilidades.

Foi efetuada uma história clínica, aplicado um questionário de atividade física (IPAQ) e um registo detalhado do consumo alimentar. Procedeu-se à caracterização antropométrica, registo da pressão arterial (método convencional e monitorização ambulatória - MAPA) e colheita de sangue, após jejum de 10 horas, para determinação da concentração de glicose, triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL, insulina, péptido C, pró-insulina, glucagon, *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), ácidos gordos livres, apolipoproteínas A-I, A-II, B, C-II, C-III e E, leptina, adiponectina, resistina, inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), proteína 4 de ligação ao retinol (RBP-4), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1), molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1) e proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Foi ainda determinada a hemoglobina glicada e a atividade da paraoxonase 1 (PON-1).

As mulheres com obesidade foram submetidas a prova clássica de tolerância à glicose oral, com determinação das concentrações de glicose e insulina.

Recorreu-se a quatro modelos matemáticos de avaliação da resistência à insulina (HOMA-IR, QUICKI, fórmula de McAuley e fórmula de Matsuda) e a dois modelos matemáticos de avaliação da capacidade de secreção pancreática (HOMA-%beta e índice insulinogénico).

Procedeu-se ao diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com a definição conjunta, de 2009, da IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS e IASO.

Para estudo genético, consideraram-se 19 polimorfismos de 13 genes diferentes.

O grau de atividade da aterosclerose foi determinado através da espessura da íntima-média carotídea e o risco cardiovascular estimado através do cálculo das equações de Framingham e PROCAM.

Foi possível demonstrar determinismo genético na obesidade, tornando a pessoa mais suscetível às influências ambientais com acréscimo de risco para obesidade de 2,27 com o polimorfismo rs9939609 do gene FTO, de 3,53 com o polimorfismo rs266729 do gene da adiponectina e de 2,23 com o polimorfismo rs662 do gene da PON-1. Adicionalmente, verificou-se maior grau de sedentarismo associado à obesidade.

Na obesidade, foi demonstrado aumento nos níveis circulantes dos dois principais sinais de adiposidade (leptina e insulina), bem como do GLP-1. Contudo, os níveis de insulina e de GLP-1 eram determinados pela supremacia da sua ação no metabolismo dos hidratos de carbono. Igualmente, comprovou-se aumento dos níveis de RBP-4, IL-6, hs-CRP, PAI-1 e MCP-1 e redução dos níveis de adiponectina. Além da associação negativa com o grau de adiposidade, a adiponectina apresentava uma associação inversa e independente com o grau de insulinoresistência, a favor de uma ação insulino sensibilizadora direta.

O grau de adiposidade foi o principal fator a condicionar o grau de sensibilidade à insulina. Contudo, a idade constituiu o principal fator limitativo da capacidade funcional das células beta do pâncreas. O papel do determinismo genético sobre o risco de diabetes foi demonstrado pela presença de um risco 15 vezes superior associado ao polimorfismo rs9939609 do gene FTO; igualmente, foi demonstrado triplicação do risco de disglucemia (diabetes ou hiperglicemia intermédia) com os polimorfismos rs662799 do gene da apolipoproteína A-V e rs2241766 do gene da adiponectina.

Foi demonstrado que a obesidade se associava a níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL, colesterol não HDL, triglicéridos e razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-1. Adicionalmente, associava-se a níveis reduzidos de colesterol HDL e de apolipoproteínas A-I e A-II. A associação da obesidade com a hipertriglicéridemia e com baixos níveis de colesterol HDL era mediada pela insulinoresistência.

A obesidade encontrava-se associada a aumento da pressão arterial. Os níveis tensionais sistólicos estavam na dependência da antropometria. Complementarmente, a idade era determinante da pressão arterial medida de forma convencional. A insulinoresistência demonstrou ser um fator basilar do aumento dos níveis tensionais noturnos, enquanto a idade e o grau de atividade física exerciam influência oposta.

Foi comprovado que o risco cardiovascular estimado era superior nas pessoas com obesidade e que se associava a níveis elevados de PAI-1, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 e VCAM-1. Nesta população, foi demonstrada uma associação positiva entre o índice de massa corporal e o grau de aterosclerose. Contudo, a presença de síndrome metabólica esteve associada, somente, a um ligeiro acréscimo no risco cardiovascular.

O efeito da perda ponderal foi avaliado em 98 mulheres que completaram seis meses de seguimento (21 casos submetidos a cirurgia bariátrica). Foi demonstrado uma redução nos níveis de leptina, PAI-1, RBP-4, hs-CRP e um aumento do colesterol HDL. Verificou-se uma redução dos níveis tensionais, através da monitorização ambulatória, na dependência da perda ponderal.

Foi demonstrada redução no grau de insulinoresistência na dependência do peso perdido, que se traduziu em melhoria do controlo no metabolismo dos hidratos de carbono. Adicionalmente, a perda ponderal induziu redução na prevalência de síndrome metabólica.

Apesar de se não ter verificado variação significativa no risco cardiovascular estimado ao fim de seis meses, foram vários os benefícios da perda ponderal. Contudo, o tipo de população selecionada correspondia, em alguns casos, ao fenótipo “mulher obesa metabolicamente normal”. Partindo de um baixo risco cardiovascular, tornou-se difícil evidenciar benefícios da redução ponderal a curto prazo.

## **2 ABSTRACT**

---



Obesity is a medical condition with a high prevalence worldwide. Besides being itself an important cardiovascular risk factor, obesity is also frequently associated with other medical disorders that are *per se* cardiovascular risk factors.

The aims of this work were:

- a) To identify risk factors for obesity;
- b) To evaluate the role of some hormones at the mechanisms of weight control;
- c) To study adipose tissue as an endocrine organ;
- d) To evaluate the relationship between obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia and high blood pressure;
- e) To evaluate the cardiovascular risk associated with obesity;
- f) To evaluate metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor;
- g) To assess the influence of weight loss on cardiometabolic risk.

One hundred and twelve obese women and 100 lean women were compared. The groups were adjusted for age and fertile status. All women were Caucasian and presented no known health condition at the baseline.

All women were submitted to an anamnesis, fulfilled the short form of the *International Physical Activity Questionnaire* and answered to a full detailed 24 hours food intake questionnaire, referring to an ordinary day.

Each woman was characterized for anthropometrics and blood pressure was assessed by conventional method (at the medical office) and by ambulatory blood pressure monitoring (24h). After an overnight fasting, a blood sample was collected for the assessment of a vast array of biochemical and endocrinological parameters: glucose, triglycerides, total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, insulin, C peptide, proinsulin, glucagon, glucagon-like peptide 1 (GLP-1), free fatty acids, apolipoproteins A-I, A-II, B, C-II, C-III and E, leptin, adiponectin, resistin, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), retinol-binding protein 4 (RBP-4), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), vascular-cellular adhesion molecule 1 (VCAM-1), high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), glycated hemoglobin and paraoxonase 1 (PON-1) activity. After fasting blood collection, obese women were submitted to a classic oral glucose tolerance test for assessment of glucose and insulin every 30 minutes.

Insulin resistance was determined through 4 mathematical indexes (HOMA-IR, QUICKI, McAuley formula and Matsuda formula) and insulin secretion by 2 indexes (HOMA-%beta and insulinogenic index). Women were classified for metabolic syndrome accordingly to the 2009 IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS and IASO joint definition.

Nineteen genetic polymorphisms (13 genes) were considered in this study.

Atherosclerosis activity was assessed by the carotid intima-media thickness (IMT). Cardiovascular risk was determined by the use of Framingham and PROCAM equations through website calculators.

It was possible to demonstrate a genetic background for obesity risk, generating a greater susceptibility to the obesogenic environment. Three polymorphisms showed more than doubling the risk for obesity: 2.27 for the rs9939609 of FTO gene, 3.53 for the rs266729 of adiponectin gene and 2.23 for the rs662 of PON-1 gene. It was also found that obese women showed less physical activity rates.

It was confirmed that obesity associates with higher circulating levels of leptin, insulin and GLP-1. However, insulin and GLP-1 levels were driven by the supremacy of its actions on carbohydrate metabolism.

It was confirmed that obesity was associated with higher levels of several other adipokines (RBP-4, IL-6, hs-CRP, PAI-1 and MCP-1) and with lower levels of adiponectin. It was displayed a strong inverse association of adiponectin with the amount of fat mass and with insulin resistance (independently from anthropometrics). This last circumstance was in agreement with a direct insulin sensitizing action for adiponectin.

The amount of body fat mass was the main determinant factor for insulin sensitivity. Nevertheless, age was a key limiting factor for beta-cell secretory function. The genetic background was confirmed as a central risk factor for diabetes. It was exhibited a fifteen-fold increased risk for diabetes associated with rs9939609 polymorphism of the FTO gene. Likewise, it was demonstrated a three-fold increase in risk for dysglycemia (diabetes or intermediate hyperglycemia) by polymorphisms rs662799 of the apolipoprotein A-V gene and rs2241766 of the adiponectin gene.

Obesity was associated with higher levels of total cholesterol, LDL-cholesterol and non-HDL cholesterol, triglycerides and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and lower levels of HDL-cholesterol and apolipoproteins A-I and A-II. Insulin resistance was shown to be the mediator for the increase in triglycerides and for the decrease in HDL-cholesterol levels.

Obesity was also related to an increase in blood pressure. Systolic (but not diastolic) blood pressure was shown to be dependent on anthropometrics. Age was a key determinant factor for blood pressure assessed at the office setting. Insulin resistance (independently from anthropometrics) was a driven force for the increase in blood pressure during night-time. Age and the degree of physical activity showed the opposite effect.

It was proven that cardiovascular risk was superior in obese women and that it was associated with an increase in PAI-1, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 and VCAM-1 levels. In the obese population, it was shown a positive association between body mass index and the degree of atherosclerosis assessed by IMT. However, the diagnosis of metabolic syndrome provides no more than a slight increase in cardiovascular risk estimation in this population.

In order to estimate the effect of weight loss, 98 women who completed the six months of follow-up were reevaluated (21 women underwent bariatric surgery). It was shown a decrease in leptin, PAI-1, RBP-4, hs-CRP and an increase in HDL-cholesterol levels. A reduction in blood pressure levels (obtained by ambulatory monitoring) was registered in parallel with the amount of weight loss. This study verified a reduction in the degree of insulin resistance in slight dependency from weight loss, resulting in improved control of the carbohydrate metabolism. Additionally, the observed weight loss induced a reduction in the prevalence of the metabolic syndrome.

There was no significant change in cardiovascular risk estimation after six months of follow-up. Nevertheless, several benefits were documented following weight loss. Given the population included, some of the participants would correspond to the phenotype of *"metabolically normal obese woman"*. Starting from low cardiovascular risk estimation at baseline, it became more difficult to show the benefits of weight loss over a short period of time.



### **3 OBJETIVOS DO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO**

---



Embora a obesidade seja uma condição descrita desde tempos imemoriais, só nas últimas décadas passou a ser reconhecida como estando associada a um conjunto variado de condições metabólicas, cardiovasculares, pneumológicas, hepáticas e outras. Isto é, passou a ser considerada como o que realmente é, uma doença. Uma doença com caráter epidémico, a nível global.

O desconhecimento dos mecanismos envolvidos na gênese da obesidade, tem conduzido a uma visão demasiado simplista do problema. Dela decorria o conceito de que o peso corporal era o resultado de uma mera equação matemática entre o valor calórico total ingerido e o valor que era consumido. Assim, a obesidade seria o resultado de uma preponderância do primeiro sobre o segundo, ou seja, de um balanço energético positivo.

Com a descoberta dos circuitos neuro-hormonais de controlo do apetite e do condicionalismo poligénico particular a cada indivíduo, ocorreu uma consciencialização da comunidade médica e científica para a complexidade desta doença. A descoberta de que o tecido adiposo, mais do que um armazém energético, é um órgão endócrino extremamente profícuo na variedade e quantidade de substâncias sintetizadas, tem contribuído para o conhecimento das relações estreitas entre obesidade e várias outras patologias.

A síndrome metabólica, como entidade nosológica própria, que tem a insulinoresistência como base etiopatogénica comum dos seus vários componentes, também tem sido descrita como estando associada a um maior risco cardiometabólico.

Apesar dos extraordinários avanços no conhecimento, especialmente nos últimos 17 anos, ainda existem grandes lacunas por preencher na compreensão da gênese da obesidade e do entendimento desta como fator de risco para outras patologias, bem como dos potenciais benefícios da perda de peso.

Este trabalho de investigação desenvolvido teve como objetivos gerais:

1. Identificação de fatores de risco para a obesidade;
2. Avaliação do papel de várias hormonas nos mecanismos de controlo do peso corporal;
3. Avaliação do papel do tecido adiposo como órgão endócrino;
4. Avaliação da relação existente entre a obesidade e a diabetes tipo 2, a dislipidemia e a hipertensão arterial;
5. Avaliação do papel da obesidade como fator de risco cardiovascular;
6. Avaliação da síndrome metabólica como fator de risco cardiovascular;
7. Avaliação da influência da perda ponderal sobre o risco cardiovascular e metabólico.



## **4 MATERIAL E MÉTODOS DE INVESTIGAÇÃO**

---



## 4.1 Instituições envolvidas

Para a concretização do projeto de investigação foram envolvidas as seguintes instituições e seus respetivos elementos, como descrito abaixo:

### 1. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

(Diretora: Dra. Ana Agapito)

Rua da Beneficência, 8

1069-166 Lisboa

*Elementos da instituição com intervenção direta no projeto:*

1.1. Dr. José Silva Nunes

1.2. Dra. Léone Duarte

### 2. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa do Instituto Politécnico de Lisboa

(Presidente: Prof. Coordenador João Lobato)

Avenida D. João II, Lote 4.69.01

1990-096 Lisboa

*Elementos da instituição com intervenção direta no projeto:*

2.1. Prof<sup>a</sup>. Doutora Luísa Veiga

2.2. Prof. Doutor Miguel Brito

2.3. Dra. Ana Oliveira

2.4. Dra. Alice Melão

2.5. Dr. Filipe Fernandes

### 3. Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE

(Diretora: Dra. Maria José Silvestre)

Rua da Beneficência, 8

1069-166 Lisboa

*Elementos da instituição com intervenção direta no projeto:*

3.1. Dra. Conceição Godinho

3.2. Dra. Isaura Rodrigues

### 4. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal

(Presidente: Dr. Luís Gardete Correia)

Rua do Salitre, 118-120

1250-203 Lisboa

*Elementos da instituição com intervenção direta no projeto:*

4.1. Dra. Margarida Barradas

4.2. Dra. Zulmira Peerally

4.3. Dr. Nuno Pedroso

## **5. Departamento de Ciências da Vida da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa**

(Presidente: Prof. Doutor José Paulo Sampaio)

Campus Universitário

2829-516 Caparica

*Elementos da instituição com intervenção direta no projeto:*

5.1. *Dr. Fábio Ferreira Carlos*

5.2. *Prof. Doutor Pedro Viana Batista*

## **6. Laboratório de Genética da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**

(Diretor: Prof. Doutor Manuel Bicho)

Avenida Professor Egas Moniz

1649-028 Lisboa

*Elementos da instituição com intervenção direta no projeto:*

6.1. *Prof. Doutor Manuel Bicho*

6.2. *Dr. António Gomes*

## **4.2 Aprovação por Comissão de Ética**

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Hospital de Curry Cabral.

## **4.3 Populações a estudar**

O projeto englobou duas populações a estudar, ambas do sexo feminino: um grupo de mulheres com obesidade e um grupo controlo, composto por mulheres normoponderais, ajustados para a idade. Ambas as populações eram compostas por mulheres caucasianas e em idade fértil.

A primeira população foi recrutada da Consulta Multidisciplinar de Obesidade e da Consulta de Endocrinologia Geral do Hospital de Curry Cabral, sequencialmente aquando da sua primeira consulta, desde que cumpridos os critérios de inclusão e exclusão. A população controlo foi recrutada da população geral, maioritariamente indivíduos do sexo feminino funcionários nas instituições envolvidas no projeto mas, também, familiares e amigos dos investigadores. A seleção desta segunda população foi efetuada com ajuste para a idade e desde que cumpridos os critérios de inclusão e exclusão.

Na definição do projeto, optou-se por estudar duas populações do mesmo género por uma questão de uniformização. Sendo considerados quer parâmetros antropométricos (perímetro da cintura) quer parâmetros laboratoriais (colesterol HDL) cujos limites da normalidade diferem consoante o género, obrigaria à realização de subanálises



adicionais. Igualmente, por questão de uniformização, definiu-se que as populações estudadas seriam caucasianas e em idade fértil.

A opção de estudar populações do sexo feminino deveu-se a dois fatores. Por um lado, nas duas consultas de onde foi recrutada a população com obesidade, existia um claro predomínio do sexo feminino. Por outro lado, haveria maior dificuldade em recrutar população normoponderal masculina, atendendo a que mais de 60% da população masculina portuguesa apresenta excesso ponderal.<sup>1</sup>

## 4.4 Seleção da população

### 4.4.1 Critérios de inclusão

Para estudo da população obesa, foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- i. Sexo feminino;
- ii. Raça caucasiana;
- iii. Idade entre os 18 e os 50 anos;
- iv. Presença de obesidade (índice de massa corporal  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>);
- v. Aceitação em participar no estudo, com assinatura de consentimento informado.

Para estudo da população controlo, foram definidos os seguintes critérios de inclusão:

- i. Sexo feminino;
- ii. Raça caucasiana;
- iii. Idade entre os 18 e os 50 anos;
- iv. Índice de massa corporal normal (18,5 a 24,9 Kg/m<sup>2</sup>);
- v. Aceitação em participar no estudo, com assinatura de consentimento informado.

### 4.4.2 Critérios de exclusão

Para estudo de ambas as populações, mulheres obesas e controlos, foram definidos os seguintes critérios de exclusão:

- i. Peso não estabilizado no último ano (variação  $\geq 10\%$  do peso corporal);
- ii. Mulheres em menopausa (incluindo menopausa cirúrgica);
- iii. Gravidez atual ou durante o último ano;
- iv. Presença de quadro neoplásico, inflamatório ou infeccioso (independentemente da sua gravidade);

- v. Diagnóstico prévio de diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, doença isquémica coronária, doença isquémica arterial periférica, doença cerebrovascular ou insuficiência respiratória, renal ou hepática;
- vi. Seguimento de qualquer esquema terapêutico farmacológico regular, excetuando contraceptivos orais;
- vii. Administração de qualquer tipo de terapêutica farmacológica esporádica, durante a semana precedente à colheita de sangue para determinação analítica.

#### 4.4.3 População recrutada

Foram selecionadas 112 mulheres obesas, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, entre as doentes da Consulta Multidisciplinar de Obesidade e da Consulta de Endocrinologia Geral do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE.

Para população controlo foram selecionadas 100 mulheres normoponderais, entre funcionárias das instituições envolvidas no projeto, familiares e amigas dos investigadores, que respeitavam os critérios de inclusão e exclusão.

### 4.5 Métodos de investigação

#### 4.5.1 Caracterização clínica

##### *i. História clínica*

A história clínica englobava a evolução ponderal, incluindo o peso ao nascer, a idade atual, os hábitos tabágicos e alcoólicos, o eventual uso de contraceptivos orais e a história familiar (em familiares de primeiro grau) de obesidade, diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia e de doença coronária isquémica prematura (antes dos 65 anos no sexo feminino ou antes dos 55 anos no masculino).

##### *ii. Registo detalhado de ingestão alimentar habitual durante um dia (24h)*

A cada mulher foi pedido que, durante um dia que considerasse regular, fizesse o registo alimentar detalhado dos produtos ingeridos e a quantidade de cada um deles, com a maior precisão possível.

Com base na quantidade ingerida de cada alimento, foi feita a determinação do conteúdo diário em hidratos de carbono, proteínas e gordura (expresso em gr) e o valor calórico total consumido (expresso em Kcal).

### iii. Questionário de atividade física

Para avaliação do grau de atividade física aplicou-se o questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*). Com base nas respostas, foi calculada a atividade física global de acordo com as instruções do Comité de Investigação do IPAQ e expressa em MET-minutos x semana<sup>-1</sup>.

MET (de equivalente metabólico) corresponde à intensidade da atividade física e é medida de acordo com a energia despendida com essa atividade, tendo por comparação a energia despendida na ausência absoluta de atividade física. O MET é expresso em Kcal x Kg (de peso corporal)<sup>-1</sup> x hora<sup>-1</sup>.

A expressão em MET-minutos x semana<sup>-1</sup> permite a quantificação do dispêndio energético semanal, tendo por base o número total de minutos gastos com cada grau de atividade física (de acordo com a gradação dos vários tipos de atividade física, segundo as instruções do questionário):

Atividade física global (MET-minutos x semana<sup>-1</sup>) = (3,3 MET x minutos de caminhada semanal) + (4 MET x minutos de atividade física moderada semanal) + (8 MET x minutos de atividade física intensa semanal).

### iv. Avaliação da antropometria

Para avaliação antropométrica das duas populações, consideraram-se os seguintes parâmetros:

1. Peso corporal total determinado em balança de bioimpedância (Tanita TBF-300A<sup>®</sup>, Tanita Europe B.V., Hoofddorp, Holanda – figura 4.1) com o indivíduo em roupa interior, expresso em Kg (até à casa decimal);
2. Altura registada em estadiómetro de parede (Seca 222<sup>®</sup>, Seca GmbH & Co, Hamburgo, Alemanha) com o indivíduo descalço, expresso em cm (até à casa decimal);
3. Índice de massa corporal (IMC) [peso corporal total, em Kg/(altura, em metros)<sup>2</sup>], expresso em Kg/m<sup>2</sup>;
4. Percentagem de massa gorda corporal, determinada por bioimpedância elétrica (Tanita TBF-300A<sup>®</sup>, Tanita Europe B.V., Hoofddorp, Holanda) com o indivíduo em roupa interior, expressa em % do peso corporal total (até à casa decimal);
5. Massa gorda corporal determinado em balança de bioimpedância (Tanita TBF-300A<sup>®</sup>, Tanita Europe B.V., Hoofddorp, Holanda) com o indivíduo em roupa interior, expressa em Kg (até à casa decimal);
6. Perímetro da cintura, determinado com fita métrica (Seca 200<sup>®</sup>, Seca GmbH & Co, Hamburgo, Alemanha), paralelamente ao chão, ao nível da meia

distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal e expresso em cm (até à casa decimal);

7. Perímetro da anca, determinado com fita métrica (Seca 200<sup>®</sup>, Seca GmbH & Co, Hamburgo, Alemanha), paralelamente ao chão, ao nível dos grandes trocânteres femorais e expresso em cm (até à casa decimal);
8. Razão cintura/anca, que resulta do quociente entre o perímetro da cintura (expresso em cm) e o perímetro da anca (expresso em cm);
9. Razão cintura/altura, que resulta do quociente entre o perímetro da cintura (expresso em cm) e a altura (expressa em cm).



Figura 4.1 – Balança de bioimpedância elétrica Tanita TBF-300A<sup>®</sup>.

#### v. Avaliação da pressão arterial

Para avaliação da pressão arterial, consideraram-se dois métodos de avaliação:

1. Avaliação da pressão arterial convencional, com determinação dos níveis médios de pressão arterial sistólica e diastólica através de duas medições (com cerca de 5 minutos de intervalo) no braço esquerdo, a temperatura amena regulável, após um período inicial de repouso, com recurso a um medidor eletrónico de pressão arterial, devidamente calibrado, com braçadeira adequada ao perímetro do braço (CASMED<sup>®</sup> 740 monitor, CAS Medical Systems Inc, Branford, EUA – figura 4.2);
2. Avaliação da monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) durante 24 horas, a nível do braço esquerdo, utilizando aparelho calibrado e braçadeiras adequadas ao perímetro do braço (SpaceLabs 90207<sup>®</sup> monitor, SpaceLabs Healthcare, Issaquah, EUA – figura 4.3). O monitor havia sido programado para efetuar registos a cada 30 minutos durante o período considerado como diurno (entre as 07:00 e as 23:00 horas) e a cada hora durante o período noturno (entre as 23:00 e as 07:00 horas).



Figura 4.2 – Medidor eletrônico de pressão arterial CASMED® 740.



Figura 4.3 – Dispositivo SpaceLabs 90207® para monitorização ambulatória da pressão arterial.

Com a obtenção dos resultados das medições, foram considerados os seguintes parâmetros:

1. Pressão arterial sistólica média, resultado da média das duas medições no consultório (expressa em mmHg);
2. Pressão arterial diastólica média, resultado da média das duas medições no consultório (expressa em mmHg);
3. Pressão arterial sistólica média das 24 horas, resultante da média de todas as medições efetuadas na MAPA (expressa em mmHg);
4. Pressão arterial diastólica média das 24 horas, resultante da média de todas as medições efetuadas na MAPA (expressa em mmHg);
5. Pressão arterial sistólica média diurna, resultante da média de todas as medições efetuadas na MAPA durante o período entre as 07:00 e as 23:00 horas (expressa em mmHg);

6. Pressão arterial diastólica média diurna, resultante da média de todas as medições efetuadas na MAPA durante o período entre as 07:00 e as 23:00 horas (expressa em mmHg);
7. Pressão arterial sistólica média noturna, resultante da média de todas as medições efetuadas na MAPA durante o período entre as 23:00 e as 07:00 horas (expressa em mmHg);
8. Pressão arterial diastólica média noturna, resultante da média de todas as medições efetuadas na MAPA durante o período entre as 23:00 e as 07:00 horas (expressa em mmHg);
9. Grau de variação noturna da pressão arterial, resultante da seguinte equação:  $[(\text{pressão arterial média noturna} / \text{pressão arterial média diurna}) - 1] \times 100$  (expressa em % de variação);
10. Padrão *dipper* de pressão arterial, definido quando aquela percentagem de variação noturna da pressão arterial é  $\leq -10\%$ ; se valor  $> -10\%$  considerava-se existir um padrão não *dipper*.

O diagnóstico de hipertensão arterial foi efetuado com base nos critérios da Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Europeia de Cardiologia.<sup>2</sup>

Foram classificadas como tendo hipertensão arterial, com base no método convencional, as mulheres que apresentaram valores médios das duas determinações de pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou de diastólica  $\geq 90$  mmHg. A classificação como hipertensão arterial, com base na MAPA, baseava-se na presença de valores médios de pressão arterial  $\geq 130/80$  mmHg nas 24 horas e/ou  $\geq 135/85$  mmHg no período diurno e/ou  $\geq 120/70$  mmHg no período noturno.

#### 4.5.2 Avaliação laboratorial

##### *i. Colheitas de sangue e armazenamento*

As mulheres obesas e normoponderais colheram uma amostra de sangue venoso após um período de jejum de, pelo menos, 10 horas. Adicionalmente, o grupo de mulheres obesas foi submetido a uma prova de tolerância à glicose oral, com 75 gr de dextrose dissolvida em 200 ml de água, com colheita de sangue aos 30, 60, 90 e 120 minutos.

O sangue foi centrifugado e separado em alíquotas de soro e de plasma. Alguns doseamentos foram efetuados de imediato. Para os doseamentos efetuados mais tarde, as alíquotas foram armazenadas em arca de ultracongelamento a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

O sangue total, destinado ao estudo genético, foi guardado em arca congeladora a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

##### *ii. Determinações analíticas basais*

As determinações analíticas efetuadas, com a colheita de sangue em jejum, foram as seguintes:

- Concentrações de glicose, triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL através de analisador automático de bioquímica (Vitros<sup>®</sup> 5,1 FS Chemistry System, Ortho-Clinical Diagnosis Inc, Rochester, EUA) e valores expressos em mg/dl;
- Concentrações de insulina (valor expresso em  $\mu$ UI/ml) e de péptido C (valor expresso em ng/ml) determinados por técnica de quimioluminescência (IMMULITE<sup>®</sup> 2000 Immunoassay System, Siemens Healthcare Diagnostics, Reino Unido);
- Concentração de leptina (valor expresso em ng/ml), pró-insulina (valor expresso em pM) e glucagon (valor expresso em pg/ml) determinados por técnica de radioimunoensaio - RIA (EMD Millipore Corporation, Billerica, EUA);
- Percentagem de hemoglobina glicada (HbA1c) determinada por técnica de cromatografia – HPLC (Bio-Rad Laboratories GmbH, Munique, Alemanha) e valor expresso em %;
- Concentração de proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) determinada por nefelometria usando o *kit* CardioPhase<sup>®</sup> hsCRP assay (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tarrytown, EUA) e valor expresso em mg/dl;
- Concentração de renina ativa determinada por técnica imunoradiométrica - IRMA (CIS bio international, Gif-sur-Yvette, França) e valor expresso em pg/ml;
- Concentração de aldosterona determinada por RIA (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tarrytown, EUA) e valor expresso em ng/dl;
- Concentração de ácidos gordos livres determinada por método colorimétrico enzimático (DiaSys<sup>®</sup> Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Alemanha) e valor expresso em mmol/l;
- Concentração de apolipoproteínas A-I, A-II, B, C-II, C-III e E determinadas por técnica de imunoturbidimetria (LAB MARK a.s., Praga, República Checa) e valores expressos em mg/dl;
- Concentrações de adiponectina (valor expresso em  $\mu$ g/ml), resistina (valor expresso em ng/ml), inibidor 1 do ativador do plasminogénio – PAI-1 (valor expresso em ng/ml), proteína 4 de ligação ao retinol – RBP-4 (valor expresso em ng/ml), fator de necrose tumoral alfa – TNF- $\alpha$  (valor expresso em pg/ml), interleucina 6 – IL-6 (valor expresso em pg/ml), proteína 1 quimiotática dos monócitos – MCP-1 (valor expresso em pg/ml), molécula 1 de adesão intercelular – ICAM-1 (valor expresso em ng/ml), molécula 1 de adesão vascular-celular – VCAM-1 (valor expresso em ng/ml) determinados por técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) da R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA;
- Concentrações de GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) determinado por técnica ELISA (EMD Millipore Corporation, Billerica, EUA) e valor expresso em pM;
- Atividade da paraoxonase-1 determinada por espectrofotómetro Helios uv-Vis v2.04 (com uso de paraoxon como substrato) e valor expresso em  $\text{nmol} \times \text{min}^{-1} \times \text{ml}^{-1}$ .

iii. *Determinações analíticas durante a prova de tolerância à glicose oral*

As mulheres com obesidade fizeram novas colheitas após 30, 60, 90 e 120 minutos da ingestão de 75 gr de dextrose dissolvida em 200 ml de água. Nelas foi feita a determinação da concentração de glicose e insulina, utilizando as mesmas técnicas que as reportadas para o doseamento basal.

iv. *Classificação do status metabólico*

Com base nas glicemias de jejum e à segunda hora da prova de tolerância à glicose oral, as mulheres obesas foram classificadas como tendo diabetes mellitus se glicemia em jejum  $\geq 126$  mg/dl e/ou glicemia na segunda hora da prova  $\geq 200$  mg/dl (apesar de não haver repetição da prova, como é pressuposto para a confirmação diagnóstica). Se glicemia em jejum entre 110 e 125 mg/dl e/ou glicemia na segunda hora da prova entre 140 e 199 mg/dl, as mulheres eram classificadas como tendo hiperglicemia intermédia. Se valores em jejum  $< 110$  mg/dl e à segunda hora da prova  $< 140$  mg/dl, as mulheres eram consideradas como normoglicémicas. O diagnóstico de diabetes foi, ainda, considerado quando o valor da hemoglobina glicada era  $\geq 6,5\%$ .<sup>3</sup>

As mulheres normoponderais não efetuavam prova de tolerância à glicose oral. Foram classificadas quanto ao *status* metabólico com base na glicemia de jejum e no valor de hemoglobina glicada, de acordo com os limites atrás descritos.

v. *Avaliação da função secretora das células beta pancreáticas*

Para avaliação do grau de disfunção das células beta pancreáticas, recorreu-se à razão entre os níveis de pró-insulina e os de insulina (razão pró-insulina/insulina).<sup>4</sup>

Adicionalmente, foram considerados dois índices de avaliação da capacidade secretora da célula beta pancreática:

- Modelo homeostático de avaliação da célula beta (HOMA-%beta – *HOMeostatic Model Assessment of beta cell*), que avalia a capacidade secretora basal, determinada em jejum.<sup>5</sup>

$$\text{HOMA-\%beta} = I_{jj} (\mu\text{UI/ml}) \times 20 / [G_{jj} (\text{mg/dl}) / 18 - 3,5]$$

$I_{jj}$  = insulinemia de jejum ;  $G_{jj}$  = glicemia de jejum

- Índice insulínogénico ( $\text{INS}_i$ ), que avalia a capacidade de resposta das células beta face ao aporte de glicose, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO)<sup>6</sup>

$$\text{INS}_i = [I_{30} - I_{jj} (\mu\text{UI/ml})] / [G_{30} - G_{jj} (\text{mg/dl})]$$

$I_{jj}$  = insulinemia de jejum ;  $G_{jj}$  = glicemia de jejum ;

$I_{30}$  = insulinemia aos 30 minutos da PTGO ;  $G_{30}$  = glicemia aos 30 minutos da PTGO



vi. *Diagnóstico de dislipidemia*

Com base nos níveis de triglicerídeos, colesterol LDL e HDL, cada mulher foi classificada quanto à presença ou ausência de critérios para diagnóstico de hipertrigliceridemia, de hipercolesterolemia ou de baixos níveis de colesterol HDL de acordo com a definição do NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*):<sup>7</sup>

- Hipertrigliceridemia se triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dl;
- Hipercolesterolemia se colesterol LDL  $\geq 100$  mg/dl;
- Níveis baixos de colesterol HDL se valores  $< 50$  mg/dl.

Além dos parâmetros lipídicos determinados diretamente, foram considerados dois outros construídos a partir dos valores lipídicos determinados em jejum:

- Colesterol não HDL = colesterol total (mg/dl) - colesterol HDL (mg/dl)<sup>8</sup>
- Razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I = apolipoproteína B (mg/dl) / apolipoproteína A-I (mg/dl)<sup>9</sup>

vii. *Determinação do grau de insulinoresistência*

Com base nos doseamentos efetuados das concentrações de glicose, insulina e triglicerídeos, recorreu-se a várias fórmulas matemáticas para avaliação do grau de resistência à ação da insulina, que a seguir se enunciam:

- HOMA-IR – *HOMeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*, modelo que avalia a insulinoresistência, sobretudo a nível hepático<sup>10</sup>

$$\text{HOMA-IR} = [\text{I}_{\text{jj}} (\mu\text{UI/ml}) \times \text{G}_{\text{jj}} (\text{mg/dl})] / 405$$

$\text{I}_{\text{jj}}$  = insulinemia de jejum ;  $\text{G}_{\text{jj}}$  = glicemia de jejum

- QUICKI (*QUAntitative Insulin-sensitivity Check Index*), modelo que avalia a insulinoresistência, sobretudo a nível hepático<sup>11</sup>

$$\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{I}_{\text{jj}} (\mu\text{UI/ml}) + \log \text{G}_{\text{jj}} (\text{mg/dl})]$$

$\text{I}_{\text{jj}}$  = insulinemia de jejum ;  $\text{G}_{\text{jj}}$  = glicemia de jejum

- Fórmula de McAuley, modelo que avalia a insulinoresistência, sobretudo a nível hepático<sup>12</sup>

$$\text{Fórmula de McAuley} = e^{[2.63 - 0.28 \times \log(\text{I}_{\text{jj}} \text{ em } \mu\text{UI/ml}) - 0.31 \times \log(\text{TG em mg/dl} / 87,72)]}$$

$\text{I}_{\text{jj}}$  = insulinemia de jejum; TG = trigliceridemia

- Fórmula de Matsuda, modelo matemático que avalia a sensibilidade à insulina de forma global, a nível hepático e periférico <sup>13</sup>

$$\text{Fórmula de Matsuda} = \frac{10.000}{\sqrt{[I_{jj} (\mu\text{UI/ml}) \times G_{jj}(\text{mg/dl}) \times I_m(\mu\text{UI/ml}) \times G_m (\text{mg/dl})]}}$$

$I_{jj}$  = insulinemia de jejum ;  $G_{jj}$  = glicemia de jejum ;

$I_m$  = média das 5 insulinemias na PTGO ;  $G_m$  = média das 5 glicemias na PTGO

As três primeiras fórmulas foram aplicadas às duas populações estudadas, enquanto a fórmula de Matsuda só foi determinada na população obesa. Todas as fórmulas apresentam um bom coeficiente de correlação (0,65-0,88) com a técnica-padrão de avaliação da resistência à ação da insulina (*clamp* euglicémico hiperinsulinémico). <sup>14</sup>

#### 4.5.3 Classificação quanto à presença/ausência de critérios de síndrome metabólica

Para categorização da população estudada utilizou-se, como critério de diagnóstico de síndrome metabólica, o da definição conjunta da IDF (*International Diabetes Federation*), do NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*), da AHA (*American Heart Association*), da WHF (*World Heart Federation*), da IAS (*International Atherosclerosis Society*) e da IASO (*International Association for the Study of Obesity*).<sup>15</sup> Segundo a referida definição, o diagnóstico de síndrome metabólica é feito em mulheres caucasianas quando estas apresentam, pelo menos, quaisquer três entre os cinco *items* seguintes:

- a) Perímetro da cintura  $\geq 80$  cm;
- b) Trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dl ou se efetuar terapêutica específica para hipertrigliceridemia;
- c) Níveis de colesterol HDL  $< 50$  mg/dl ou se efetuar terapêutica específica para aumento do colesterol HDL;
- d) Pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 85$  mmHg ou se efetuar terapêutica anti-hipertensora por diagnóstico prévio de hipertensão arterial;
- e) Glicemia  $\geq 100$  mg/dl ou se efetuar terapêutica específica para hiperglicemia.

#### 4.5.4 Estudo genético

Para estudo genético, o DNA foi extraído de leucócitos por ação de fenol. A genotipagem foi obtida por PCR (*polymerase chain reaction*) em tempo real com o equipamento iCycler iQ<sup>®</sup> Detection System (BIO-RAD Laboratories Inc, Hercules, EUA). O estudo genético foi efetuado com recurso a sondas TaqMan<sup>®</sup> SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems Inc, Foster City, EUA), tendo sido considerados os polimorfismos genéticos descritos na tabela 4.1.

Genes	Polimorfismos genéticos (denominação por rs)
Gene da paraoxonase-1 (PON-1)	rs662
	rs854560
Gene da enzima de conversão da angiotensina	rs4646994
Gene da interleucina-6 (IL-6)	rs1800796
Gene do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	rs1800629
Gene da adiponectina	rs1501299
	rs17300539
	rs266729
	rs2241766
Gene da leptina	rs7799039
Gene do recetor da leptina	rs1137100
Gene do recetor 4 da melanocortina (MC4R)	rs2229616
	rs17782313
Gene da ghrelina	rs34911341
	rs696217
Gene TCF7L2 ( <i>transcription factor 7 - like 2</i> )	rs7903146
Gene FTO ( <i>fat mass and obesity-associated</i> )	rs9939609
Gene do PPAR- $\gamma$ ( <i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i> )	rs1801282
Gene da Apolipoproteína A-V	rs662799

Tabela 4.1 – Lista dos polimorfismos genéticos estudados, de acordo com a nomenclatura rs (reference SNPs).

#### 4.5.5 Estudo imagiológico

Foi feita a avaliação da espessura da íntima-média carotídea, método considerado como um bom marcador da progressão da doença aterosclerótica.<sup>16</sup> As mulheres foram submetidas a ultrassonografia cervical para determinação daquele parâmetro, com recurso a ecógrafo HS-2000<sup>®</sup> Ultrasound System (Honda Electronics CO Ltd, Aichi, Japão – figura 4.4) e sondas multifrequência de 3,5 a 10 MHz.

A determinação da espessura da íntima-média carotídea, de cada participante, foi obtida segundo a média aritmética de 12 medições:

- três medições ao mesmo nível do bulbo carotídeo esquerdo;
- três medições a nível da carótida comum esquerda, a 1 cm da bifurcação carotídea;
- três medições ao mesmo nível do bulbo carotídeo direito;
- três medições a nível da carótida comum direita, a 1 cm da bifurcação carotídea.

#### 4.5.6 Avaliação do risco cardiovascular através de equações de risco

Com o advento do estudo Framingham, várias equações de risco cardiovascular têm vindo a ser desenvolvidas e adaptadas para diferentes populações.<sup>17,18,19,20</sup> Neste estudo, foi calculado o risco cardiovascular com base na equação de Framingham e na equação PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*).

A primeira equação foi aplicada a todas as mulheres com idade superior a 30 anos e com índice de massa corporal até 50 Kg/m<sup>2</sup>. Para tal, recorreu-se ao calculador



Figura 4.4 – Ecógrafo HS-2000<sup>®</sup> utilizado para determinação da espessura da íntima-média carotídea.

automático de risco disponível no sítio da internet do *Framingham Heart Study* (<http://www.framinghamheartstudy.org/risk/gencardio.html>). Através desta equação foi determinado o risco, a 10 anos, para o conjunto de doença coronária isquémica, angina de peito, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte por doença coronária, acidente isquémico transitório e acidente vascular cerebral isquémico ou hemorrágico.

A equação PROCAM avaliou o risco, a 10 anos, de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio a todas as mulheres de idade superior a 20 anos e peso corporal até 120 Kg. Para tal recorreu-se a calculador automático disponível na internet ([http://www.chd-taskforce.com/procam\\_interactive.html](http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html)). Para a realização deste cálculo de risco, procedeu-se ao arredondamento para números inteiros de todos os parâmetros incluídos (peso corporal, altura e pressão arterial sistólica média).

Em virtude de outras equações de risco, como o SCORE e a equação de Reynolds, só poderem ser aplicadas a mulheres a partir dos 45 anos de idade, não foram consideradas neste estudo.

## 4.6 Intervenção terapêutica na obesidade

### 4.6.1 Tipos de intervenção

As doentes obesas, seguidas na Consulta Multidisciplinar de Obesidade e de Endocrinologia Geral foram alvo de intervenção, para redução ponderal, por parte da equipa de saúde. Desta faziam parte profissionais das valências de Endocrinologia, Dietética, Psicologia e Cirurgia Geral.

O facto de as mulheres estarem a ser alvo do presente estudo não condicionou a conduta terapêutica e foram seguidas ao longo dos 6 meses seguintes, de acordo com o protocolo da consulta. Findos os primeiros 6 meses de seguimento após início da intervenção, foram reavaliadas. Das 112 mulheres obesas avaliadas inicialmente, não se efetuou reavaliação a 14:

- 9 mulheres tinham abandonado a consulta;
- 4 mulheres tinham engravidado;
- 1 mulher tinha iniciado corticoterapia oral para tratamento de uveíte.

Das 98 mulheres que completaram os 6 meses de seguimento e que foram reavaliadas, 77 tinham sido alvo de intervenção convencional (médico endocrinologista, dietista e psicólogo) e 21 tinham sido submetidas a cirurgia bariátrica (banda gástrica ajustável em 16 casos, gastrectomia parcial em manga – *sleeve* em quatro casos e *bypass* gástrico em um caso).

Foi efetuada terapêutica dirigida à obesidade a 42 mulheres (54,5%) do grupo que foi alvo de intervenção convencional.

A terapêutica dirigida às comorbilidades diagnosticadas foi prescrita, às mulheres de ambos os grupos, de acordo com a conduta clínica habitual da consulta. Era aferida a necessidade de suspensão, substituição ou adição de fármacos, durante os 6 meses de seguimento, segundo as avaliações clínicas e laboratoriais intercalares entretanto realizadas.

### 4.6.2 Reavaliação clínica, laboratorial e de risco cardiovascular

Ao fim de 6 meses de seguimento, as mulheres obesas foram submetidas a nova avaliação com:

- Registo detalhado de ingestão alimentar nas 24h de um dia típico;
- Questionário de atividade física;
- Reavaliação antropométrica e da pressão arterial;
- Reavaliação laboratorial basal e durante prova de tolerância à glicose oral;
- Reavaliação do grau de insulinoresistência e da função das células beta pancreáticas;
- Reclassificação do *status* metabólico segundo glicemias e hemoglobina glicada;
- Reclassificação quanto à presença ou não de critérios para dislipidemia;

- Reclassificação quanto à presença ou não de critérios para hipertensão arterial;
- Reclassificação quanto à presença/ausência de critérios para síndrome metabólica;
- Reavaliação do risco cardiovascular, através das equações de risco.

Todos estes parâmetros reavaliados obedeceram aos mesmos princípios da avaliação inicial.

No caso das mulheres em que foi iniciada terapêutica farmacológica (dirigida, especificamente, ao tratamento da obesidade ou para tratamento das comorbidades), aquela foi suspensa nos 5 dias prévios à reavaliação analítica. No caso dos anti-hipertensores, estes também foram suspensos durante a monitorização ambulatória da pressão arterial, bem como nas 48 horas prévias ao seu início (a medição da pressão arterial por método convencional era realizada no mesmo dia em que se iniciava a monitorização ambulatória). A suspensão dos fármacos só foi efetuada nas situações em que tal procedimento se achou seguro.

#### **4.7 Caracterização da amostra**

Neste projeto de investigação, foram avaliadas duas populações ajustadas para a idade: um grupo de 112 mulheres com obesidade (idade =  $34,6 \pm 8,3$  anos, IMC =  $43,6 \pm 7,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,7 \pm 5,1$  %, massa gorda corporal total =  $53,9 \pm 14,8$  Kg, perímetro da cintura =  $117,5 \pm 15,1$  cm, perímetro da anca =  $134,4 \pm 13,3$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,88 \pm 0,07$ , razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,10$ , hábitos tabágicos ativos em 11,6% e uso de contraceptivos orais em 46,4%) e um grupo de 100 mulheres normoponderais (idade =  $34,2 \pm 8,4$  anos, IMC =  $21,4 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,7$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,6$  Kg, perímetro da cintura =  $71,7 \pm 5,8$  cm, perímetro da anca =  $97,4 \pm 4,5$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,74 \pm 0,05$ , razão perímetro da cintura/altura =  $0,44 \pm 0,04$ , hábitos tabágicos ativos em 34% e uso de contraceptivos orais em 51%). Nenhuma mulher referia hábitos alcoólicos regulares. Contudo, na avaliação laboratorial e nos questionários aplicados, não foi possível fazer a determinação de todos os parâmetros na universalidade das participantes. Assim, a amostra estudada de mulheres obesas e normoponderais irá sendo caracterizada para cada subestudo (ver capítulos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 e 13).

Após a avaliação inicial, as mulheres com obesidade entraram em programa de redução ponderal. Das 112 mulheres avaliadas inicialmente, 98 (87,5%) completaram os 6 meses de seguimento após início da intervenção terapêutica e foram submetidas a reavaliação.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Myatt J, Galvão-Teles A. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev* 2008;9(1):11-9
- <sup>2</sup> Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87
- <sup>3</sup> <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0>, acessado a 07.07.2012
- <sup>4</sup> Pradhan AD, Manson JE, Meigs JB, Rifai N, Buring JE, Liu S, Ridker PM. Insulin, proinsulin, proinsulin:insulin ratio, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women. *Am J Med* 2003;114(6):438-44
- <sup>5</sup> Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
- <sup>6</sup> Wareham NJ, Phillips DI, Byrne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. *Diabet Med.* 1995 Oct;12(10):931
- <sup>7</sup> Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-421
- <sup>8</sup> Pischon T, Girman CJ, Sacks FM, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB. Non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in the prediction of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;112(22):3375-83
- <sup>9</sup> van der Steeg WA, Boekholdt SM, Stein EA, El-Harchaoui K, Stroes ES, Sandhu MS, Wareham NJ, Jukema JW, Luben R, Zwinderman AH, Kastelein JJ, Khaw KT. Role of the apolipoprotein B-apolipoprotein A-I ratio in cardiovascular risk assessment: a case-control analysis in EPIC-Norfolk. *Ann Intern Med* 2007;146(9):640-8
- <sup>10</sup> Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
- <sup>11</sup> Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10
- <sup>12</sup> McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 2001;24(3):460-4
- <sup>13</sup> Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70
- <sup>14</sup> DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23
- <sup>15</sup> Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute;

- American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5
- <sup>16</sup> de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of Arterial Wall Thickness as a Surrogate Marker for Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 (23 Suppl 1):III33-8
- <sup>17</sup> Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47
- <sup>18</sup> Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe - the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003
- <sup>19</sup> Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007;37(12):925-32
- <sup>20</sup> Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women - the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007;297(6):611-9



## **5 EPIDEMOLOGIA DA OBESIDADE E RISCO CARDIOMETABÓLICO**

---



A obesidade é, na atualidade, um importante problema de saúde pública à escala global. O surgimento da epidemia de obesidade começou, quase simultaneamente, na maioria dos países desenvolvidos nas décadas de 70 e 80 do último século. Desde então, o mesmo tem acontecido na maioria dos países em vias de desenvolvimento, tornando a obesidade numa pandemia global. Várias causas contribuíram para se ter chegado a esta situação a que, certamente, não terá sido alheio a falta de políticas de saúde pública enérgicas e atempadas. Para tal contribuiu o facto de a obesidade só ter sido reconhecida como doença na segunda metade do século XX. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece que, mesmo nos países em vias de desenvolvimento, o excesso ponderal constitui um problema mais grave do que do que a subnutrição. Vivemos, assim, perante uma epidemia global de obesidade estando, ainda, por estabelecer medidas eficazes que permitam controlar esta doença. Embora a OMS considere que a obesidade atinja cerca de 14,9% dos homens e 22,1% das mulheres, a nível mundial, existe grande disparidade entre regiões e entre países. Entre os países com menor prevalência de obesidade destacam-se a Etiópia (0,9% dos homens e 1,6% das mulheres), a República Democrática do Congo (0,7% dos homens e 3,0% das mulheres), o Bangladesh (1,0% dos homens e 1,3% das mulheres) e o Vietname (1,2% dos homens e 2,0% das mulheres). No extremo oposto, com as prevalências mais elevadas de obesidade, estão os países da região do Pacífico Sul: Palau (44,9% dos homens e 56,3% das mulheres), Samoa (45,3% dos homens e 66,7% das mulheres), Tonga (49,1% dos homens e 70,3% das mulheres) e Nauru (67,5% dos homens e 74,7% das mulheres). Independentemente da prevalência nacional de cada país, ressalta que a obesidade atinge o sexo feminino de forma predominante.<sup>1,2</sup> Em 2005, uma outra estimativa sobre a prevalência de pré-obesidade e obesidade no mundo sugeria que 23,2% da população adulta mundial teria pré-obesidade e que 9,8% seria obesa. Desta forma foi estimado que 937 milhões de adultos apresentariam pré-obesidade e que 396 milhões de adultos seriam obesos. O mesmo estudo também efetuou uma projeção para 2030, estimando que 2,16 mil milhões de indivíduos venham a ter pré-obesidade e 1,12 mil milhões venham a ter obesidade, assumindo que as taxas de aumento de ambas se vão manter constantes.<sup>3</sup>

Sendo a obesidade uma doença endémica na maioria dos países, Portugal não é uma exceção. O mais recente estudo sobre pré-obesidade e obesidade foi realizado pela equipa da Professora Isabel do Carmo.<sup>4</sup> De acordo com este estudo, 2,4% dos indivíduos adultos apresentavam baixo peso, 39,4% pré-obesidade e 14,2% eram obesos. Contrariamente ao que é reportado pela maioria dos países, quer a obesidade quer a pré-obesidade são mais prevalentes no sexo masculino (15,0% vs 13,4% e 45,2% vs 34,4%, respetivamente). Comparando estes resultados com os de um estudo similar realizado entre 1995 e 1998, é possível concluir que a prevalência conjunta de pré-obesidade e obesidade subiu de 49,6% (entre 1995 e 1998) para 53,6% (entre 2003 e 2005). Esta observação sugere que, embora a obesidade tenha sido identificada como um problema de saúde pública em Portugal, as medidas implementadas para controlar esta doença não estão a ser suficientes para evitar um aumento do número de indivíduos com excesso ponderal.<sup>5</sup>

A adequação ou não do peso corporal é definida através do índice de massa corporal (IMC), definido como o valor resultante do quociente entre o peso corporal, expresso em Kg, pelo quadrado da altura do indivíduo, expressa em metros. Define-se um indivíduo adulto como tendo obesidade quando apresenta um IMC igual ou superior a  $30 \text{ Kg/m}^2$  e magreza quando esse valor é inferior a  $18,5 \text{ Kg/m}^2$ . Considera-se que o IMC normal se situa entre os  $18,5$  e os  $24,99 \text{ Kg/m}^2$ , sendo que o intervalo entre a normalidade ponderal e a obesidade ( $25$  a  $29,99 \text{ Kg/m}^2$ ) é chamado de pré-obesidade. Por sua vez, dentro da faixa da obesidade, classifica-se os indivíduos obesos em graus ou classes: grau I se o IMC se situa na faixa  $30$ - $34,99 \text{ Kg/m}^2$ , grau II se o IMC se situa na faixa  $35$ - $39,99 \text{ Kg/m}^2$  e grau III se o IMC se situa num valor igual ou superior a  $40 \text{ Kg/m}^2$ .<sup>6,7</sup>

Contudo, a avaliação da adiposidade através do recurso ao IMC tem imprecisões. Embora haja uma razoável correlação entre o IMC e a quantidade de massa gorda corporal, existem fatores de incorreção. No fundo, estamos a ter em linha de conta todos os constituintes corporais que pesam e não, somente, o tecido adiposo. Para um mesmo valor de IMC pode dar-se o caso de termos um indivíduo com pouca gordura e muito músculo e outro indivíduo pouco musculado mas com maior depósito de gordura. O mesmo acontece nos indivíduos com edemas. Um dos métodos que permitem avaliar a massa gorda, destraindo-a dos restantes componentes do organismo, é a bioimpedância elétrica. Tal método tem como princípio-base o facto de a gordura ser uma má condutora elétrica. Assim, provocando uma pequena descarga num determinado ponto do corpo, a quantidade total de gordura corporal é tanto maior quanto maior for o tempo que a corrente elétrica leva a atingir outro(s) ponto(s) do corpo. Este método vai permitir estimar a quantidade total de massa gorda corporal.

Contudo, além da quantidade total de gordura corporal, é importante o padrão de distribuição da mesma. Se a estratificação por graus de obesidade permite escalonar o grau de risco de comorbilidades que lhes está associado, esse risco difere consoante o padrão de distribuição do tecido adiposo. Se o excesso de massa gorda se verifica, sobretudo, a nível do tecido celular subcutâneo, traduzindo-se em aumento desproporcional do perímetro da anca face ao da cintura, dizemos que se trata de um padrão de obesidade ginóide ou periférica. Em contraposição, temos o padrão de obesidade central ou andróide, em que existe um aumento desproporcional da deposição da gordura a nível da cavidade abdominal, resultando em aumento do perímetro da cintura.<sup>8</sup>

No mesmo sentido de estratificação de risco associado à obesidade e pré-obesidade, tendo em conta o padrão de distribuição da gordura, considera-se que está presente um risco elevado quando o perímetro da cintura é igual ou superior a  $94 \text{ cm}$  no homem ou  $80 \text{ cm}$  na mulher. Considera-se esse risco como muito elevado quando o perímetro da cintura é igual ou superior a  $102 \text{ cm}$  ou  $88 \text{ cm}$ , respetivamente, no homem e na mulher.<sup>9,10</sup>

Contudo, mesmo o perímetro da cintura, ou a razão perímetro da cintura/perímetro da anca, não entra em linha de conta com a altura do indivíduo e podem ser subvalorizados em indivíduos baixos ou sobrevalorizados em indivíduos mais altos. Assim, recentemente, tem vindo a utilizar-se um outro índice de avaliação da deposição

abdominal de gordura, o índice cintura/altura. Este índice tem demonstrado uma boa associação com o risco cardiovascular e metabólico, considerando-se um índice cintura/altura normal se valor da razão for inferior a 0,5.<sup>11,12</sup>

A obesidade está associada a um aumento de mortalidade. A obesidade também está associada a aumento de risco de inúmeras doenças crônicas, incluindo a diabetes tipo 2, a hipertensão arterial, a doença coronária, entre outras.<sup>13</sup>

A cascata de patologias, nomeadamente cardiovasculares e metabólicas, associadas à obesidade vai aumentando com o valor de IMC, colocando o doente obeso em elevado risco de doença coronária prematura e elevando a mortalidade nesse grupo. Nos Estados Unidos, estima-se que a obesidade provoque um excesso de 300.000 mortes por ano e a uma redução da esperança de vida entre 5 a 20 anos na obesidade grau III.<sup>14,15</sup> A epidemia de obesidade, muito provavelmente, irá ter um impacto negativo sobre a tendência presente de aumento progressivo da esperança de vida.

Esta epidemia está a contribuir para o desenvolvimento de uma outra epidemia, a da diabetes. A obesidade constitui, na atualidade, o fator de risco mais importante para desenvolvimento da diabetes tipo 2. Quer pela indução da resistência à insulina, fenómeno etiopatogénico da diabetes tipo 2, quer pela secreção anormal de adipocinas pelo adipócito disfuncional, a obesidade cria as condições para o aparecimento da diabetes tipo 2 em indivíduos geneticamente predispostos.<sup>16,17</sup>

Sendo o adipócito um armazém de gordura, fácil é perceber a associação da obesidade, sobretudo de predomínio central, com alterações no metabolismo lipídico. A obesidade associa-se a alterações quantitativas e qualitativas das partículas lipídicas circulantes condicionando o aparecimento da chamada dislipidemia aterogénica.<sup>18</sup>

A obesidade também está associada a um risco acrescido de hipertensão arterial, sendo a hiperatividade adrenérgica um dos principais mecanismos explicativos para esta associação. Contudo, o adipócito é capaz de interferir, também, num dos principais sistemas orgânicos de controlo tensional, o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por último, as adipocinas serão, de idêntica forma, potenciais atores nos complexos mecanismos de regulação tensional.<sup>19</sup>

Existem fortes evidências que ligam, diretamente, a obesidade à patologia cardíaca, como a doença arterial coronária, a insuficiência cardíaca, a miocardiopatia e alguns tipos de disritmia. Por outro lado, a adiposidade em excesso parece amplificar as tabelas de risco de Framingham, em doentes que são seguidos ao longo do tempo. A doença cardiovascular continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Nos Estados Unidos, a cada ano, estima-se que quase 800.000 indivíduos sofram um primeiro enfarte agudo do miocárdio e outros 470.000 tenham recorrência de um enfarte prévio, além dos perto de 200.000 indivíduos que se estima terem um primeiro enfarte agudo do miocárdio na forma silenciosa. Ainda nos Estados Unidos, a doença coronária é responsável por uma em cada seis mortes, correspondendo a mais de 400.000 mortes, anualmente.<sup>20</sup>

Existe uma forte associação entre obesidade e o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular. Um estudo prospetivo, de mais de um milhão de pessoas seguidas por 14 anos, mostrou que a obesidade estava fortemente associada com um risco aumentado de mortalidade geral e de mortalidade de causa cardiovascular. Este estudo correlaciona

diretamente o risco de mortalidade coronária com aumento do IMC, relatando um risco duas a três vezes superior em indivíduos com obesidade grau II ou III comparativamente com indivíduos com IMC normal.<sup>21</sup>

Os dados do estudo INTERHEART, confirmaram que a razão cintura/anca elevada está associada a maior risco de doença cardiovascular e que este índice é um fator de risco mais discriminativo do que o IMC, tanto em homens como em mulheres.<sup>22</sup>

Também o perímetro da cintura, só por si, constitui um bom marcador de risco cardiovascular. O incremento de cada centímetro acima do normal está associado a um aumento em 2% do risco de desenvolvimento de um evento cardiovascular.<sup>23</sup>

O *Framingham Heart Study*, com seguimento de uma população ao longo de 26 anos, confirmou que a obesidade é um fator de risco independente associado com doença coronária, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e morte por doença cardiovascular.<sup>24</sup> Com base na forte evidência de risco, a *American Heart Association* posicionou a obesidade como um dos principais fatores de risco modificáveis para doença coronária.<sup>25</sup>

Apesar do facto de que a obesidade está fortemente associada a um maior risco de doença coronária, inexplicavelmente, verifica-se maiores taxas de sobrevida entre os indivíduos obesos que sofrem um evento coronário agudo bem como entre aqueles que se submetem a procedimentos de revascularização coronária, quando comparados com indivíduos normoponderais. Este facto passou a denominar-se de “paradoxo da obesidade”. A explicação para tal fenómeno não está claramente definida mas várias hipóteses explicativas têm vindo a ser avançadas. Uma das hipóteses seria de que os doentes obesos tolerariam melhor o catabolismo associado à isquémia do miocárdio ou à insuficiência cardíaca do que os indivíduos normoponderais. Outra das hipóteses é que a doença cardiovascular se manifesta nos doentes obesos em idades mais jovens do que nos normoponderais. Por tal facto, aqueles teriam melhores condições de funcionamento multiorgânico. Por fim, uma outra hipótese é que, tendo os profissionais de saúde consciência do maior risco associado à obesidade, estes doentes seriam medicados de uma forma mais agressiva e tal traduzir-se-ia em melhores resultados de sobrevida.<sup>26,27,28</sup>

Apesar do aparente efeito protetor da obesidade em termos de sobrevida após eventos vasculares agudos, sem dúvida que a obesidade continua a ser considerada um fator de risco independente quer para doença cardiovascular, quer para um conjunto de várias patologias metabólicas, das quais a diabetes tipo 2 é a mais paradigmática.

## Bibliografia

---

<sup>1</sup> Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol* 2006;35(1):93–9

<sup>2</sup> WHO World Health Statistics 2012 in [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS2012\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf), acedido a 10.08.2012

- <sup>3</sup> Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008;32(9):1431-7
- <sup>4</sup> do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Myatt J, Galvão-Teles A. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev* 2008;9(1):11-9
- <sup>5</sup> do Carmo I, dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Galvão-Teles A. Prevalence of obesity in Portugal. *Obes Ver* 2006;7(3):233-7
- <sup>6</sup> NIH, NHLBI. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68(4):899-917
- <sup>7</sup> WHO. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Genève 2000
- <sup>8</sup> Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett D, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4459-66
- <sup>9</sup> de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28(7):850-6
- <sup>10</sup> Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2074-9
- <sup>11</sup> Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012;13(3):275-86
- <sup>12</sup> Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23(2):247-69
- <sup>13</sup> Field AE, Coakley EH, Must A, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1581-6
- <sup>14</sup> Allison DB, Fontaine KR, Manson JE, Stevens J, VanItallie TB. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999;282:1530-8
- <sup>15</sup> Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years lost of life due to obesity. *JAMA* 2003;289:187-93
- <sup>16</sup> Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world - a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356(3):213-5
- <sup>17</sup> Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(24):2959-71
- <sup>18</sup> Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. *Gastroenterology* 2007;132(6):2181-90
- <sup>19</sup> Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens Res* 2010;33(5):386-93
- <sup>20</sup> Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):188-97
- <sup>21</sup> Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, , Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Eng J Med* 1999;341:1097-105
- <sup>22</sup> Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P Jr, Razak F, Sharma AM, Anand SS; INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-9

- <sup>23</sup> de Koning L, Merchant AT, Pogue J, Anand SS. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur heart J* 2007;28(7):850–6
- <sup>24</sup> Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983;67(5):968–77
- <sup>25</sup> Eckel RH. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997;96(9):3248–50
- <sup>26</sup> Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol SI, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005 Jan 10;165(1):55–61
- <sup>27</sup> Kadakia MB, Fox CS, Scirica BM, Murphy SA, Bonaca MP, Morrow DA. Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. *Heart*. 2011;97(21):1782-7
- <sup>28</sup> Vincent J. The paradox of obesity and cardiovascular disease risk: time to change labels. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(1):3-9



## **6 FATORES DE RISCO PARA OBESIDADE**

---



## 6.1 Contribuição genética

A obesidade é uma entidade nosológica com uma etiopatogenia complexa, sendo hoje reconhecida a existência de um determinismo genético. Através de estudos com gêmeos, determinou-se que cerca de 70% da variação individual da adiposidade entre as pessoas é devida a fatores genéticos. Assim, uma pessoa que herde determinado fundo genético ficará, mais suscetível aos efeitos de um ambiente obesogénico.<sup>1</sup>

Sabe-se que as mutações de um único gene são responsáveis por raras formas de obesidade, dita monogénica. O primeiro caso descrito correspondeu a uma família de paquistaneses residentes no Reino Unido que possuía uma deficiência congénita de leptina.<sup>2</sup> Em adultos com obesidade, 1,8% têm obesidade monogénica causada por mutações no gene que codifica o recetor 4 da melanocortina (MC4R – *melanocortin-4 receptor*). Nas crianças essa mutação é responsável por 6% dos casos de obesidade.<sup>3</sup>

No entanto, há evidências crescentes de que variantes genéticas comuns ou polimorfismos de único nucleótido (*SNP – single nucleotide polymorphism*) podem desempenhar um papel importante na epidemia de obesidade. Estes polimorfismos têm efeitos modestos sobre a suscetibilidade individual para formas comuns de obesidade mas, devido à sua alta frequência, eles podem desempenhar um grande contributo para a obesidade a nível de uma população. O gene candidato mais estudado tem sido o do MC4R, mas também existem diversos estudos investigando genes candidatos que codificam adipocinas e seus recetores.<sup>4</sup>

Há cinco anos atrás, através de um estudo de associação genómica (*GWAS – genome-wide association study*), foi identificado um polimorfismo (rs9939609) localizado no gene FTO (*fat mass and obesity-associated*) que constitui um fator de suscetibilidade para a obesidade. Uma pessoa que seja homozigota para o alelo de risco do gene FTO terá uma probabilidade 1,67 vezes maior de desenvolver obesidade quando comparada com aqueles que não têm esse alelo de risco.<sup>5</sup> A constatação de que a variante do gene FTO é um fator de risco para a obesidade comum já foi replicada e confirmada em diversas populações. O FTO codifica uma desmetilase de ácido nucleico dependente da 2-oxoglutarato. O gene é expresso de forma generalizada mas principalmente a nível do hipotálamo, onde se localiza o centro de controlo do apetite.<sup>6</sup>

Apesar dos avanços notáveis verificados nos últimos anos, ainda não existe um entendimento completo sobre a hereditariedade associada à obesidade.

## 6.2 Desenvolvimento intrauterino e obesidade na vida adulta

As evidências sugerem que as origens da obesidade (e disfunções metabólicas associadas) podem ser determinadas durante o desenvolvimento intrauterino. Numa fase de intensa diferenciação e proliferação celular, o organismo estaria mais suscetível à influência de vários agentes. Da interação com esses agentes, poderiam resultar alterações irreversíveis que condicionariam toda a vida do indivíduo.<sup>7</sup>

Uma das explicações é que as alterações nutricionais, na mãe, originem desregulação da normal relação fisiológica entre glicose e insulina materno-fetal e placentar e que tal comprometa o normal desenvolvimento do sistema nervoso central e a maturação de diversos sistemas homeostáticos. Outras explicações possíveis incluem a influência da nutrição (ou outros sinais maternos) sobre a epigenética fetal, a passagem transplacentar excessiva de glicocorticoides e o compromisso da função mitocondrial por dieta materna pobre em proteínas.<sup>8,9,10,11</sup>

### **6.3 Estilo de vida e balanço energético positivo**

O excesso ponderal é causado por uma interação complexa entre fatores ambientais, comportamentais e genéticos. Os fatores ambientais e comportamentais (como o tipo de alimentação e o grau de atividade física) são, provavelmente, os maiores contribuintes para a epidemia de obesidade. É certo que a obesidade se desenvolve quando há um desequilíbrio positivo entre a ingestão e o gasto energético, mas a contribuição relativa desses fatores ainda é pouco compreendida. As evidências apontam para a contribuição do excesso de ingestão calórica e diminuição do gasto energético na epidemia de obesidade. Os estudos NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), nos Estados Unidos, mostraram um aumento progressivo da quantidade e da densidade energética dos alimentos consumidos por adultos em paralelo com a crescente prevalência da obesidade.<sup>12</sup> Por exemplo, entre 1971 e 2004, o consumo calórico médio entre adultos americanos aumentou 22% nas mulheres e 10% nos homens.<sup>13</sup> Ainda usando dados do NHANES, foi mostrado que a prevalência de obesidade nas crianças aumentou 2% por cada hora adicional de televisão visualizada.<sup>14</sup> Em Inglaterra, também existem estudos que mostram uma relação direta entre a prevalência crescente de obesidade e o aumento do número de indivíduos que possuem automóvel, bem como o aumento do número médio de horas despendidas a ver televisão (indicadores de inatividade física).<sup>15</sup> Há também evidências de que a disponibilidade relativa e os preços de diferentes produtos alimentares afetam o consumo desses alimentos e que o envolvimento urbanístico, como a quantidade e qualidade das áreas verdes e o tipo de passeios nas ruas, afeta o nível de atividade física de uma comunidade. Igualmente se enfatiza o impacto que as políticas que afetam a disponibilidade de alimentos de alta densidade calórica e o custo de frutas e legumes podem ter sobre a prevalência de obesidade.<sup>16,17</sup>

### **6.4 Obesidade, família e sociedade**

As atitudes comportamentais têm grande importância para o desenvolvimento da obesidade e estas acabam por ser influenciadas pela família e por todas as pessoas com quem se convive. Um estudo efetuado nas redes sociais concluiu que o risco de uma pessoa desenvolver obesidade aumentava se um dos seus amigos, irmãos ou cônjuge fosse obeso. Este risco aumentava 57% se fosse um amigo, 40% se fosse um irmão e

37% se fosse o cônjuge. Sem dúvida, a decisão final de consumir um determinado alimento ou bebida ou de ter ou não uma dada atividade física, é uma decisão individual. Contudo, há um conjunto de condicionantes envolventes do indivíduo que podem fazer com que muitas das decisões tomadas o sejam de forma automática ou inconsciente.<sup>18</sup>

O desenvolvimento económico e a abundância da oferta alimentar são condições favorecedoras da obesidade. O desenvolvimento gera abundância alimentar, com oferta de alimentação em larga escala baseada em alimentos altamente processados, baratos, de alta palatabilidade e densamente energéticos. Por outro lado, acarreta modificações sociais, condicionando a migração das populações para fora do ambiente rural e abandono progressivo de trabalhos envolvendo a força humana, com limitação do exercício físico pelo urbanismo e pelo uso generalizado de meios de transporte mecanizados.<sup>19</sup>

Século após século e década após década, com a melhoria das condições de vida das populações, tem-se verificado um aumento progressivo da altura média mas, sobretudo, do seu peso corporal médio. Tal tem sido registado desde há pelo menos quatro séculos. Por exemplo, o índice de massa corporal dos homens noruegueses (na faixa etária 50-64) aumentou aproximadamente uma unidade no século XVIII, mais três unidades no século XIX, outras três unidades entre 1870 e 1975 e, nos 25 anos subsequentes, mais duas unidades. Ou seja, naquela faixa etária, em quatro séculos verificou-se um aumento médio de nove unidades no índice de massa corporal, passando de um estado generalizado de subnutrição para um de sobrenutrição.<sup>20</sup>

Independentemente da riqueza global de um país, quanto maior o nível de desigualdade social, maior a prevalência da obesidade. Esse aumento parece resultar, sobretudo, de efeitos a nível psicossocial e comportamental.<sup>21</sup>

Embora determinadas condições sociais propiciem o desenvolvimento da obesidade, esta também acarreta implicações sociais importantes, não só pela doença em si mas, também, pelos encargos económicos dessa mesma doença. Nos Estados Unidos, com base em dados de uma revisão sistemática, foi estimado que o custo total indireto com a obesidade tenha sido de 65,67 mil milhões de dólares em 1999.<sup>22</sup> Um outro estudo estimou que o gasto médio anual atribuível à obesidade e pré-obesidade se tenha aproximado dos 92,6 mil milhões de dólares em 2002, o que constitui cerca de 9% das despesas de saúde nos Estados Unidos nesse ano.<sup>23</sup> Também em Portugal, foi efetuada uma estimativa dos custos, que concluiu que a obesidade acarreta elevados custos económicos. Os custos indiretos estimados para a obesidade em Portugal, para o ano de 2002, foram de 199,8 milhões de euros. Destes, 58,4% (117 milhões de euros) foram atribuídos a mortalidade e 41,6% (83 milhões de euros) foram atribuídos a morbilidade. Os custos da mortalidade foram consequência de 18.733 potenciais anos de vida ativa perdidos. Os custos da morbilidade foram consequência de mais de 1,6 milhões de dias de incapacidade, essencialmente devido a absentismo laboral por motivo de doença atribuído, sobretudo, às doenças do foro cardiovascular e à diabetes tipo 2.<sup>24</sup>

## 6.5 Dados de investigação própria

Procedeu-se ao estudo de duas populações de mulheres caucasianas pré-menopáusicas: uma população com obesidade e outra população normoponderal. As populações estavam ajustadas para a idade e não havia diagnóstico prévio de nenhuma patologia ativa. Constituíam diagnóstico de exclusão o seguimento de qualquer tipo de esquema terapêutico farmacológico (à exceção de contraceptivos orais). Os detalhes específicos sobre critérios de inclusão e exclusão encontram-se no capítulo 4 (“Material e métodos de investigação”).

Do questionário efetuado, foi tido em conta o peso ao nascer, a idade atual, a presença de hábitos tabágicos ativos, uso de contraceção oral e história familiar de obesidade em familiares de primeiro grau. Igualmente, foram tidos em conta os resultados do questionário de atividade física IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) e do registo detalhado de ingestão alimentar.

Para os dados referentes ao peso ao nascer, não foram considerados os casos em que era reportado parto pré-termo ou pós-termo.

Efetuiu-se caracterização antropométrica de todas as mulheres e foi colhida uma amostra de sangue venoso para estudo dos seguintes polimorfismos genéticos:

- rs9939609 do gene FTO (*fat mass and obesity-associated*);
- rs2229616 e rs17782313 do gene do MC4R;
- rs7799039 do gene da leptina;
- rs1137100 do gene do recetor da leptina;
- rs34911341 e rs696217 do gene da ghrelina;
- rs1801282 do gene do recetor do agonista do proliferador do peroxisoma de tipo gama (PPAR- $\gamma$  - *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*);
- rs7903146 do gene TCF7L2 (*transcription factor 7 like 2*);
- rs662 e rs854560 do gene da paraoxonase-1 (PON-1);
- rs4646994 do gene da enzima de conversão da angiotensina;
- rs1800629 do gene do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ );
- rs1800796 do gene da interleucina 6 (IL-6);
- rs662799 do gene da apolipoproteína A-V;
- rs1501299, rs17300539, rs266729 e rs2241766 do gene da adiponectina.

Com base nas determinações efetuadas, foram objetivos deste estudo:

- a) Comparar a história familiar de obesidade, o peso ao nascer, os hábitos tabágicos, o uso de contraceptivos orais, o grau de atividade física, o padrão alimentar e a história familiar de obesidade entre os grupos;
- b) Avaliar influência da idade, peso ao nascer, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, grau de atividade física, padrão alimentar e história familiar de obesidade sobre os parâmetros antropométricos, em cada grupo;
- c) Tendo em conta as duas populações estudadas, avaliar a influência direta dos polimorfismos considerados sobre o risco de obesidade.

Foram estudadas 112 mulheres obesas e 100 mulheres normoponderais cujas características gerais se descrevem na tabela 6.1.

	Mulheres obesas		Mulheres normoponderais		p
	N	Valor	N	Valor	
Idade (anos)	112	34,6±8,3	100	34,2±8,4	0,702
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	112	43,6±7,9	100	21,4±1,7	<0,001
Peso corporal (Kg)	112	111,4±21,3	100	56,0±5,3	<0,001
Porcentagem de massa gorda (%)	112	47,7±5,1	100	25,3±4,7	<0,001
Massa gorda (Kg)	112	53,9±14,8	100	14,3±3,6	<0,001
Perímetro da cintura (cm)	112	117,5±15,1	100	71,7±5,8	<0,001
Perímetro da anca (cm)	112	134,4±13,3	100	97,4±4,5	<0,001
Razão cintura/anca	112	0,88±0,07	100	0,74±0,05	<0,001
Razão cintura/altura	112	0,74±0,10	100	0,44±0,04	<0,001
Atividade física (MET-minuto/sem)	83	2352±1712	85	3514±3748	0,011
Consumo calórico total (Kcal/dia)	91	1610±564	83	1703±370	0,202
Consumo de hidratos de carbono (gr/dia)	91	185,0±69,1	83	208,7±67,0	0,023
Consumo de proteínas (gr/dia)	91	76,0±23,4	83	79,7±18,3	0,256
Consumo de gorduras (gr/dia)	91	62,8±27,2	83	61,1±16,1	0,602
Peso ao nascer (gr)	73	3389±709	73	3291±445	0,321
Hábitos tabágicos (%)	112	11,6	100	34,0	<0,001
Uso de contraceptivos orais (%)	112	46,4	100	51,0	0,506
H. familiar (1º grau) de Obesidade (%)	87	69,0	85	40,0	<0,001

Tabela 6.1. Características e valores médios encontrados nas mulheres obesas e normoponderais (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

Da análise da tabela salienta-se que o grupo com obesidade apresentava atividade física média significativamente mais baixa do que o grupo normoponderal. Contudo, aquele grupo reportava consumo diário de hidratos de carbono menor do que o grupo normoponderal. Verificou-se, igualmente, que os hábitos tabágicos eram mais prevalentes no grupo normoponderal.

A maioria das participantes, de ambos os grupos, não sabia o peso e a altura aproximada dos familiares diretos. Face à grande subjetividade no que respeita à presença de obesidade, não foi possível aferir este parâmetro numa percentagem significativa de participantes. Ainda assim, verificou-se uma prevalência de história familiar de obesidade significativamente maior no grupo de mulheres obesas.

Avaliando a associação da idade, peso ao nascer, grau de atividade física e padrão alimentar com os parâmetros antropométricos verificou-se que, no grupo com obesidade, existia uma relação inversa entre a idade e adiposidade. Além das participantes com maior grau de adiposidade estarem as participantes mais jovens foram, também, as que reportaram maior consumo de hidratos de carbono. Pelo contrário, no grupo normoponderal, foi verificada uma relação positiva da idade com a antropometria (tabela 6.2).

		IMC (Kg/m2)	Peso corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura	
Idade (anos)	Pearson Correlation	-.104	<b>-.232*</b>	-.120	<b>-.223*</b>	-.101	-.115	-.004	-.002	Mulheres obesas
	Sig. (2-tailed)	,275	<b>,014</b>	,208	<b>,018</b>	,290	,226	,967	,980	
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	
Peso ao nascer (gr)	Pearson Correlation	,068	,067	-.149	-.004	,019	,054	-.024	,020	
	Sig. (2-tailed)	,569	,572	,209	,976	,876	,649	,838	,868	
	N	73	73	73	73	73	73	73	73	
Atividade física (MET-minuto/sem)	Pearson Correlation	,177	,162	,038	,140	,183	,111	,151	,192	
	Sig. (2-tailed)	,110	,143	,734	,208	,098	,316	,173	,082	
	N	83	83	83	83	83	83	83	83	
Total de calorias (Kcal/dia)	Pearson Correlation	,194	,156	,042	,119	,131	,146	,040	,149	
	Sig. (2-tailed)	,065	,140	,693	,260	,217	,168	,704	,158	
	N	91	91	91	91	91	91	91	91	
Hidratos de carbono (gr/dia)	Pearson Correlation	<b>,212*</b>	,168	,063	,138	,121	,136	,035	,147	
	Sig. (2-tailed)	<b>,044</b>	,111	,551	,191	,253	,200	,740	,165	
	N	91	91	91	91	91	91	91	91	
Proteínas (gr/dia)	Pearson Correlation	,164	,131	,046	,101	,135	,131	,063	,148	
	Sig. (2-tailed)	,121	,215	,668	,341	,203	,216	,550	,163	
	N	91	91	91	91	91	91	91	91	
Gordura (gr/dia)	Pearson Correlation	,145	,119	,008	,080	,113	,132	,029	,121	
	Sig. (2-tailed)	,170	,260	,943	,452	,287	,211	,784	,252	
	N	91	91	91	91	91	91	91	91	
Idade (anos)	Pearson Correlation	<b>,341**</b>	-.053	<b>,291**</b>	,194	<b>,253**</b>	-.140	<b>,353**</b>	<b>,424**</b>	Mulheres normoponderais
	Sig. (2-tailed)	<b>,001</b>	,599	<b>,003</b>	,054	<b>,011</b>	,166	<b>,000</b>	<b>,000</b>	
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	
Peso ao nascer (gr)	Pearson Correlation	,136	,193	,052	,108	,202	,184	,140	,147	
	Sig. (2-tailed)	,253	,103	,660	,361	,087	,118	,239	,215	
	N	73	73	73	73	73	73	73	73	
Atividade física (MET-minuto/sem)	Pearson Correlation	,176	,078	,153	,130	,170	,061	,194	,192	
	Sig. (2-tailed)	,107	,476	,161	,235	,120	,578	,075	,078	
	N	85	85	85	85	85	85	85	85	
Total de calorias (Kcal/dia)	Pearson Correlation	-.023	,029	-.116	-.085	,046	-.120	,131	,015	
	Sig. (2-tailed)	,839	,795	,297	,446	,680	,278	,237	,892	
	N	83	83	83	83	83	83	83	83	
Hidratos de carbono (gr/dia)	Pearson Correlation	-.111	-.067	-.167	-.152	-.056	<b>-.239**</b>	,093	-.067	
	Sig. (2-tailed)	,316	,547	,132	,170	,614	<b>,029</b>	,403	,546	
	N	83	83	83	83	83	83	83	83	
Proteínas (gr/dia)	Pearson Correlation	,139	<b>,226*</b>	,073	,123	,084	,215	-.024	,021	
	Sig. (2-tailed)	,210	<b>,040</b>	,512	,266	,448	,051	,828	,848	
	N	83	83	83	83	83	83	83	83	
Gordura (gr/dia)	Pearson Correlation	,078	,084	-.024	,002	,178	,026	,176	,152	
	Sig. (2-tailed)	,485	,453	,826	,986	,107	,812	,112	,169	
	N	83	83	83	83	83	83	83	83	

Tabela 6.2. Correlação entre parâmetros antropométricos e idade, peso ao nascer, grau de atividade física e padrão alimentar, em mulheres obesas e normoponderais.

Em seguida avaliou-se a influência dos hábitos tabágicos, do uso de contraceptivos orais e da história familiar de obesidade sobre os parâmetros antropométricos. Em relação aos hábitos tabágicos, verificou-se que as mulheres normoponderais com hábitos positivos apresentavam maior adiposidade central (tabela 6.3).

	Hábitos tabágicos	Mulheres com obesidade				Mulheres normoponderais			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
IMC (Kg/m2)	Presentes	13	42,6	5,3	0,611	34	21,5	1,9	0,737
	Ausentes	99	43,8	8,2		66	21,4	1,6	
Peso corporal (Kg)	Presentes	13	112,2	9,9	0,884	34	55,7	6,0	0,721
	Ausentes	99	111,3	22,4		66	56,1	4,9	
Porcentagem de massa gorda (%)	Presentes	13	48,7	2,6	0,239	34	25,0	5,0	0,664
	Ausentes	99	47,6	5,3		66	25,5	4,5	
Massa gorda (Kg)	Presentes	13	54,8	7,0	0,684	34	14,2	4,0	0,719
	Ausentes	99	53,8	15,6		66	14,4	3,4	
Perímetro da cintura (cm)	Presentes	13	115,2	8,1	0,558	34	73,1	6,5	0,104
	Ausentes	99	117,8	15,8		66	71,1	5,4	
Perímetro da anca (cm)	Presentes	13	136,2	7,9	0,613	34	96,7	5,0	0,267
	Ausentes	99	134,2	13,9		66	97,8	4,1	
Razão cintura/anca	Presentes	13	0,85	0,08	0,176	34	0,76	0,06	<b>0,013</b>
	Ausentes	99	0,88	0,07		66	0,73	0,05	
Razão cintura/anca	Presentes	13	0,71	0,06	0,270	34	0,45	0,04	0,060
	Ausentes	99	0,74	0,10		66	0,44	0,04	

Tabela 6.3. Diferenças nos parâmetros antropométricos consoante presença ou ausência de hábitos tabágicos, em mulheres obesas e normoponderais.



Verificou-se que as mulheres obesas que usavam contraceptivos orais apresentavam padrão de distribuição da gordura preferencialmente periférico. No grupo controlo, além de uma menor deposição central foi verificado uma menor quantidade de gordura corporal entre as mulheres que utilizavam contraceptivos orais (tabela 6.4).

	Uso de contraceptivos orais	Mulheres com obesidade				Mulheres normoponderais			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	52	42,2	6,5	0,065	51	21,1	1,7	0,046
	Não	60	44,9	8,7		49	21,8	1,7	
Peso corporal (Kg)	Sim	52	109,9	19,8	0,488	51	55,1	5,3	0,088
	Não	60	112,7	22,5		49	56,9	5,1	
Percentagem de massa gorda (%)	Sim	52	48,0	3,7	0,623	51	24,4	4,5	0,048
	Não	60	47,5	6,1		49	26,3	4,7	
Massa gorda (Kg)	Sim	52	53,2	12,5	0,654	51	13,6	3,5	0,042
	Não	60	54,5	16,6		49	15,1	3,6	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	52	115,0	12,5	0,091	51	70,6	5,7	0,048
	Não	60	119,8	16,8		49	72,9	5,8	
Perímetro da anca (cm)	Sim	52	131,8	10,2	0,051	51	97,3	4,7	0,827
	Não	60	136,6	15,2		49	97,5	4,3	
Razão cintura/anca	Sim	52	0,87	0,07	0,693	51	0,73	0,05	0,041
	Não	60	0,88	0,08		49	0,75	0,06	
Razão cintura/anca	Sim	52	0,71	0,08	0,014	51	0,44	0,03	0,061
	Não	60	0,76	0,11		49	0,45	0,04	

Tabela 6.4. Diferenças nos parâmetros antropométricos consoante utilização ou não de contraceptivos orais, em mulheres obesas e normoponderais.

Apesar de o grupo com obesidade relatar maior prevalência de história familiar de obesidade, não foram verificadas diferenças nos parâmetros antropométricos consoante positividade ou negatividade para história familiar, dentro de cada grupo (tabela 6.5).

	História familiar de obesidade	Mulheres com obesidade				Mulheres normoponderais			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Presente	60	44,4	8,6	0,462	34	21,7	1,7	0,826
	Ausente	27	43,0	7,2		51	21,6	1,8	
Peso corporal (Kg)	Presente	60	112,7	23,4	0,919	34	57,0	5,1	0,466
	Ausente	27	113,2	17,5		51	56,2	5,0	
Percentagem de massa gorda (%)	Presente	60	47,1	5,4	0,232	34	25,5	4,2	0,986
	Ausente	27	48,6	4,9		51	25,5	5,2	
Massa gorda (Kg)	Presente	60	53,9	16,3	0,648	34	14,6	3,2	0,908
	Ausente	27	55,5	12,5		51	14,5	4,0	
Perímetro da cintura (cm)	Presente	60	118,0	16,6	0,682	34	72,5	6,1	0,647
	Ausente	27	119,5	12,9		51	71,9	5,8	
Perímetro da anca (cm)	Presente	60	134,9	13,8	0,731	34	98,3	4,0	0,397
	Ausente	27	133,8	12,7		51	97,5	4,5	
Razão cintura/anca	Presente	60	0,87	0,08	0,262	34	0,74	0,06	0,997
	Ausente	27	0,89	0,06		51	0,74	0,05	
Razão cintura/anca	Presente	60	0,74	0,10	0,848	34	0,45	0,04	0,846
	Ausente	27	0,74	0,09		51	0,45	0,04	

Tabela 6.5. Diferenças nos parâmetros antropométricos consoante presença ou ausência de história familiar de obesidade (1º grau), em mulheres obesas e normoponderais.

Avaliou-se o determinismo genético subjacente aos vários polimorfismos considerados. Em relação ao polimorfismo rs9939609 do gene FTO, para a distribuição genotípica não foi verificada diferença com significado estatístico ( $p=0,091$ ) (tabela 6.6).

			Polimorfismo rs9939609 do gene FTO			
			AA	AT	TT	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	25	57	23	105
		%	23,8%	54,3%	21,9%	100,0%
	Mulheres normoponderais	N	12	60	27	99
		%	12,1%	60,6%	27,3%	100,0%
Total		N	37	117	50	204
		%	18,1%	57,4%	24,5%	100,0%

Tabela 6.6. Distribuição genotípica do polimorfismo rs9939609 do gene FTO, em mulheres obesas e normoponderais.

Contudo, ao considerar a presença ou não de alelo T (genótipo TT+AT vs AA), verificou-se uma diferença significativa ( $p=0,03$ ) entre os grupos, com alelo T presente em 76,2% das mulheres obesas e em 87,9% das normoponderais. Verificou-se que a ausência de alelo T conferia um risco relativo para obesidade de 2,27 (RR: 1,07-4,81 para um intervalo de confiança de 95%). Este resultado está em concordância com a demonstração de risco para obesidade, descrito para este polimorfismo, em diferentes populações.<sup>25,26,27,28</sup>

A distribuição genotípica e alélica para o polimorfismo rs266729 do gene da adiponectina foram significativamente diferentes ( $p=0,001$  e  $p<0,001$ , respetivamente) entre grupos (tabela 6.7).

			Polimorfismo rs266729 do gene da adiponectina			
			CC	CG	GG	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	51	38	7	96
		%	53,1%	39,6%	7,3%	100,0%
	Mulheres normoponderais	N	60	11	4	75
		%	80,0%	14,7%	5,3%	100,0%
Total		N	111	49	11	171
		%	64,9%	28,7%	6,4%	100,0%

Tabela 6.7. Distribuição genotípica do polimorfismo rs266729 do gene da adiponectina, em mulheres obesas e normoponderais.

O alelo G deste polimorfismo estava presente em 46,9% das mulheres obesas e apenas em 20% das normoponderais. A presença deste alelo estava associada a um acréscimo no risco relativo de obesidade de 3,53 (RR: 1,76-7,06 para um intervalo de confiança de 95%). Este facto está em concordância com um estudo publicado em 2011 com a análise dos participantes do *Finnish Diabetes Prevention Study* e com outro estudo numa população tunisina, publicado no mesmo ano.<sup>29,30</sup>

Em relação ao polimorfismo rs662 (Q192R) do gene da PON-1, foram verificadas diferentes distribuições genotípica ( $p=0,029$ ) e alélica ( $p=0,012$ ). A presença do alelo R estava associada a um aumento de risco relativo para obesidade de 2,23 (RR: 1,19-4,19 para um intervalo de confiança de 95%) com o este alelo presente em 68,5% das mulheres obesas e em 49,3% das normoponderais (tabela 6.8).

			Polimorfismo rs662 do gene da PON-1			
			QQ	QR	RR	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	29	46	17	92
		%	31,5%	50,0%	18,5%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	38	30	7	75
		%	50,7%	40,0%	9,3%	100,0%
Total		N	67	76	24	167
		%	40,1%	45,5%	14,4%	100,0%

Tabela 6.8. Distribuição genotípica do polimorfismo rs662 do gene da PON-1, em mulheres obesas e normoponderais.

O risco de obesidade associado a este polimorfismo, na população em estudo, já tinha sido reportado e publicado em 2011 na revista *European Journal of Endocrinology*.<sup>31</sup> Embora já existissem dados na literatura relativos a um risco cardiovascular aumentado associado a este polimorfismo, aquela publicação constituiu a primeira a reportar um risco acrescido para obesidade. Os dados publicados referiam-se a um grupo menor de mulheres obesas estudadas (N=85) e foi determinado um risco relativo de 2,0 (1,04-3,87). Com um ligeiro acréscimo do número das participantes estudadas, no grupo com obesidade, foram reforçadas as conclusões do artigo publicado.

Para os restantes polimorfismos considerados não se verificaram diferenças, com significado estatístico, na distribuição genotípica ou alélica entre os grupos (tabelas 6.9 a 6.24).

			Polimorfismo rs2229616 do gene MC4R		
			II	VI	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	69	11	80
		%	86,3%	13,8%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	67	8	75
		%	89,3%	10,7%	100,0%
Total		N	136	19	155
		%	87,7%	12,3%	100,0%

Tabela 6.9. Distribuição genotípica do polimorfismo rs2229616 do gene MC4R, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs17782313 do gene MC4R			
			TT	CT	CC	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	69	22	18	109
		%	63,3%	20,2%	16,5%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	60	23	10	93
		%	64,5%	24,7%	10,8%	100,0%
Total		N	129	45	28	202
		%	63,9%	22,3%	13,9%	100,0%

Tabela 6.10. Distribuição genotípica do polimorfismo rs17782313 do gene MC4R, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs7799039 do gene da leptina			
			AA	AG	GG	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	17	76	4	97
		%	17,5%	78,4%	4,1%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	20	55	0	75
		%	26,7%	73,3%	,0%	100,0%
Total		N	37	131	4	172
		%	21,5%	76,2%	2,3%	100,0%

Tabela 6.11. Distribuição genotípica do polimorfismo rs7799039 do gene da leptina, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs1137100 do gene do recetor da leptina			
			KK	KR	RR	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	53	35	8	96
		%	55,2%	36,5%	8,3%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	48	24	3	75
		%	64,0%	32,0%	4,0%	100,0%
Total		N	101	59	11	171
		%	59,1%	34,5%	6,4%	100,0%

Tabela 6.12. Distribuição genotípica do polimorfismo rs1137100 do gene do recetor da leptina, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs34911341 do gene da ghrelina		
			RR	QR	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	89	8	97
		%	91,8%	8,2%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	63	12	75
		%	84,0%	16,0%	100,0%
Total		N	152	20	172
		%	88,4%	11,6%	100,0%

Tabela 6.13. Distribuição genotípica do polimorfismo rs34911341 do gene da ghrelina, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs696217 do gene da ghrelina			
			LL	LM	MM	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	84	20	1	105
		%	80,0%	19,0%	1,0%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	80	12	0	92
		%	87,0%	13,0%	,0%	100,0%
Total		N	164	32	1	197
		%	83,2%	16,2%	,5%	100,0%

Tabela 6.14. Distribuição genotípica do polimorfismo rs696217 do gene da ghrelina, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs1801282 do gene PPAR- $\gamma$			
			CC	CG	GG	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	88	15	2	105
		%	83,8%	14,3%	1,9%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	78	21	0	99
		%	78,8%	21,2%	,0%	100,0%
Total		N	166	36	2	204
		%	81,4%	17,6%	1,0%	100,0%

Tabela 6.15. Distribuição genotípica do polimorfismo rs1801282 do gene PPAR- $\gamma$ , em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs7903146 do gene TCF7L2			
			TT	CT	CC	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	10	41	55	106
		%	9,4%	38,7%	51,9%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	9	36	37	82
		%	11,0%	43,9%	45,1%	100,0%
Total		N	19	77	92	188
		%	10,1%	41,0%	48,9%	100,0%

Tabela 6.16. Distribuição genotípica do polimorfismo rs7903146 do gene TCF7L2, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs854560 do gene da PON-1			
			MM	ML	LL	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	11	44	36	91
		%	12,1%	48,4%	39,6%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	16	26	32	74
		%	21,6%	35,1%	43,2%	100,0%
Total		N	27	70	68	165
		%	16,4%	42,4%	41,2%	100,0%

Tabela 6.17. Distribuição genotípica do polimorfismo rs854560 do gene da PON-1, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs4646994 do gene da enzima de conversão da angiotensina			
			II	ID	DD	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	5	31	54	90
		%	5,6%	34,4%	60,0%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	9	27	31	67
		%	13,4%	40,3%	46,3%	100,0%
Total		N	14	58	85	157
		%	8,9%	36,9%	54,1%	100,0%

Tabela 6.18. Distribuição genotípica do polimorfismo rs4646994 do gene da enzima de conversão da angiotensina, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs1800629 do gene do TNF- $\alpha$			
			GG	GA	AA	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	84	26	2	112
		%	75,0%	23,2%	1,8%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	84	16	0	100
		%	84,0%	16,0%	,0%	100,0%
Total		N	168	42	2	212
		%	79,2%	19,8%	,9%	100,0%

Tabela 6.19. Distribuição genotípica do polimorfismo rs1800629 do gene do TNF- $\alpha$ , em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs1800796 do gene da IL-6		
			GC	CC	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	12	100	112
		%	10,7%	89,3%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	10	89	99
		%	10,1%	89,9%	100,0%
Total		N	22	189	211
		%	10,4%	89,6%	100,0%

Tabela 6.20. Distribuição genotípica do polimorfismo rs1800796 do gene da IL-6, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V			
			AA	AG	GG	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	89	15	1	105
		%	84,8%	14,3%	1,0%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	89	8	1	98
		%	90,8%	8,2%	1,0%	100,0%
Total		N	178	23	2	203
		%	87,7%	11,3%	1,0%	100,0%

Tabela 6.21. Distribuição genotípica do polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs1501299 do gene da adiponectina			
			GG	GT	TT	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	43	41	13	97
		%	44,3%	42,3%	13,4%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	36	33	6	75
		%	48,0%	44,0%	8,0%	100,0%
Total		N	79	74	19	172
		%	45,9%	43,0%	11,0%	100,0%

Tabela 6.22. Distribuição genotípica do polimorfismo rs1501299 do gene da adiponectina, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs17300539 do gene da adiponectina			
			GG	GA	AA	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	70	30	2	102
		%	68,6%	29,4%	2,0%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	66	20	1	87
		%	75,9%	23,0%	1,1%	100,0%
Total		N	136	50	3	189
		%	72,0%	26,5%	1,6%	100,0%

Tabela 6.23. Distribuição genotípica do polimorfismo rs17300539 do gene da adiponectina, em mulheres obesas e normoponderais.

			Polimorfismo rs2241766 do gene da adiponectina			
			TT	TG	GG	Total
Grupo	Mulheres obesas	N	77	15	3	95
		%	81,1%	15,8%	3,2%	100,0%
Grupo	Mulheres normoponderais	N	62	19	4	85
		%	72,9%	22,4%	4,7%	100,0%
Total		N	139	34	7	180
		%	77,2%	18,9%	3,9%	100,0%

Tabela 6.24. Distribuição genotípica do polimorfismo rs2241766 do gene da adiponectina, em mulheres obesas e normoponderais.

## 6.6 Sumário

A obesidade resulta da interação de um fundo genético, facilitador de uma maior suscetibilidade aos ambientes obesogénicos, face às diversas influências sociais, pessoais e comunitárias em que a pessoa está inserida.

Neste estudo procurou-se avaliar a influência sobre o risco de obesidade do ambiente intrauterino, ao considerar o peso ao nascer, bem como dos estilos de vida através da avaliação do grau de atividade física e do consumo alimentar entre uma população com obesidade e outra normoponderal. Adicionalmente, avaliou-se o determinismo genético sobre o risco de obesidade, através da análise comparativa da distribuição genotípica e alélica de 19 polimorfismos.

Na população obesa estudada, as mulheres que apresentavam índice de massa corporal mais elevado eram as que apresentavam uma idade mais jovem. No grupo normoponderal foi verificada a existência de uma relação direta entre a idade e o índice de massa corporal. Verificou-se que a existência de hábitos tabágicos estava associada a maior adiposidade abdominal mas, unicamente, no grupo controlo. Por outro lado, foi verificado que as mulheres que usavam contraceptivos orais apresentavam menor adiposidade. Esta associação negativa entre contraceptivos orais e parâmetros antropométricos foi mais forte no grupo controlo.

Não se verificaram diferenças nos valores médios de peso ao nascer, entre as duas populações, nem este parâmetro se correlacionou de forma independente com a antropometria, em nenhum dos grupos.

Verificou-se um menor grau de atividade física no grupo com obesidade, comparativamente com o grupo normoponderal, mas sem ser evidente uma relação direta com os parâmetros antropométricos dentro de cada grupo.

Em relação ao grupo controlo, o grupo com obesidade reportou um consumo diário significativamente mais baixo de hidratos de carbono. Apesar desse facto, verificou-se uma relação direta entre o consumo diário de hidratos de carbono e o índice de massa corporal das mulheres com obesidade.

Verificou-se que a existência de familiares diretos com obesidade era, significativamente, mais prevalente no grupo obeso. Tal verificação está em concordância com a hipótese da influência genética e ambiental da obesidade. Contudo, ao efetuar a análise dentro de cada grupo, separadamente, não se verificou que a existência de história familiar de obesidade estivesse associada a diferenças antropométricas.

Avaliou-se a influência de 19 polimorfismos, de 13 genes diferentes, sobre o risco de desenvolvimento de obesidade. Em concordância com o que tem vindo a ser descrito na literatura, verificou-se um risco acrescido para obesidade com o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. O risco relativo de obesidade foi de 2,27 vezes superior para as mulheres que apresentavam o genótipo AA daquele polimorfismo.

Em relação ao polimorfismo rs266729 do gene da adiponectina foi, igualmente, verificado um aumento de risco para obesidade. A presença do alelo G (genótipos GG e GC do polimorfismo) estava associada a um risco relativo de obesidade superior, em cerca de três vezes e meio.

Adicionalmente, foi verificado um risco relativo para obesidade associado ao polimorfismo rs662 do gene da PON-1. A presença do alelo R (genótipo RR e QR do polimorfismo) conferia um acréscimo, de 2,23 vezes, no risco de obesidade. Esta descoberta foi reportada em 2011, tendo correspondido à primeira publicação relacionando este polimorfismo com o risco de desenvolvimento de obesidade.

Perante estes resultados, confirmou-se que a obesidade constitui uma patologia com um determinismo genético no seu desenvolvimento.

## **Bibliografia**

- 
- <sup>1</sup> Malis C, Rasmussen EL, Poulsen P, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Astrup A, Vaag AA. Total and regional fat distribution is strongly influenced by genetic factors in young and elderly twins. *Obes Res* 2005;13:2139-45
  - <sup>2</sup> Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997;387:903-8



- <sup>3</sup> Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, Balkau B, Potoczna N, Horber F, O'Rahilly S, Farooqi IS, Froguel P, Meyre D. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes* 2008;57:2511-8
- <sup>4</sup> Li S, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity: size matters. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:113-21
- <sup>5</sup> Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, Perry JR, Elliott KS, Lango H, Rayner NW, Shields B, Harries LW, Barrett JC, Ellard S, Groves CJ, Knight B, Patch AM, Ness AR, Ebrahim S, Lawlor DA, Ring SM, Ben-Shlomo Y, Jarvelin MR, Sovio U, Bennett AJ, Melzer D, Ferrucci L, Loos RJ, Barroso I, Wareham NJ, Karpe F, Owen KR, Cardon LR, Walker M, Hitman GA, Palmer CN, Doney AS, Morris AD, Smith GD, Hattersley AT, McCarthy MI. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007;316:889-94
- <sup>6</sup> Wardle J, Carnell S, Haworth CM, Farooqi IS, O'Rahilly S, Plomin R. Obesity-associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3640-3
- <sup>7</sup> Langley-Evans SC, McMullen S. Developmental origins of adult disease. *Med Princ Pract* 2010;19(2):87-98
- <sup>8</sup> Zinkhan EK, Fu Q, Wang Y, Yu X, Callaway CW, Segar JL, Scholz TD, McKnight RA, Joss-Moore L, Lane RH. Maternal Hyperglycemia Disrupts Histone 3 Lysine 36 Trimethylation of the IGF-1 Gene. *J Nutr Metab* 2012;2012:930364
- <sup>9</sup> Langley-Evans SC, Alexander B, McArdle HJ, Sloboda DM. Developmental origins of health and disease. *J Nutr Metab* 2012;2012:838640
- <sup>10</sup> Theys N, Bouckennooghe T, Ahn MT, Remacle C, Reusens B. Maternal low-protein diet alters pancreatic islet mitochondrial function in a sex-specific manner in the adult rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009;297(5):R1516-25
- <sup>11</sup> Stocker CJ, Arch JR, Cawthorne MA. Fetal origins of insulin resistance and obesity. *Proc Nutr Soc* 2005;64(2):143-51
- <sup>12</sup> Kant AK, Graubard BI. Secular trends in patterns of self-reported food consumption of adult Americans: NHANES 1971–1975 to NHANES 1999–2002. *Am J Clin Nutr* 2006;84(5):1215–23
- <sup>13</sup> Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125(1):188-97
- <sup>14</sup> Dietz WH Jr, Gortmaker SL. Do we fatten our children at the television set? Obesity and television viewing in children and adolescents. *Pediatrics* 1985; 75(5):807–12
- <sup>15</sup> Prentice AM, Jebb SA. Obesity in Britain: gluttony or sloth? *BMJ* 1995;311(7002):437–9
- <sup>16</sup> Holsten JE. Obesity and the community food environment: a systematic review. *Public Health Nutr* 2008;12:1–9
- <sup>17</sup> Kipke MD, Iverson E, Moore D, et al. Food and park environments: neighborhood level risks for childhood obesity in east Los Angeles. *J Adolesc Health* 2007;40(4):325–33
- <sup>18</sup> Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007;357(4):370–9
- <sup>19</sup> Wells JC. Obesity as malnutrition: the role of capitalism in the obesity global epidemic. *Am J Hum Biol* 2012;24(3):261-76
- <sup>20</sup> <http://www.sante.public.lu/publications/maladies-traitements/obesite/obesite-economie-prevention-objectif-sante/obesite-economie-prevention-objectif-sante-en.pdf>, acedido a 31.07.2012
- <sup>21</sup> Wilkinson RG, Pickett KE. Income inequality and population health: a review and explanation of the evidence. *Soc Sci Med* 2006;62: 1768–84

- <sup>22</sup> Trogdon JG, Finkelstein EA, Hylands T, et al. Indirect costs of obesity: a review of the current literature. *Obes Rev* 2008;9(5):489–500
- <sup>23</sup> Finkelstein EA, Fiebelkorn IC, Wang G. State-level estimates of annual medical expenditures attributable to obesity. *Obes Res* 2004;12(1):18–24
- <sup>24</sup> Pereira J, Mateus C. Custos indirectos associados à obesidade em Portugal. *Revista Portuguesa de Saúde Pública* 2003;3:65-80
- <sup>25</sup> Hubacek JA, Bohuslavova R, Kuthanova L, Kubinova R, Peasey A, Pikhart H, Marmot MG, Bobak M. The FTO gene and obesity in a large Eastern European population sample: the HAPIEE study. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(12):2764-6
- <sup>26</sup> Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Körner A, Jacobson P, Carlsson LM, Kiess W, Vatin V, Lecoœur C, Delplanque J, Vaillant E, Pattou F, Ruiz J, Weill J, Levy-Marchal C, Horber F, Potoczna N, Hercberg S, Le Stunff C, Bougnères P, Kovacs P, Marre M, Balkau B, Cauchi S, Chèvre JC, Froguel P. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;39(6):724-6
- <sup>27</sup> Villalobos-Comparán M, Teresa Flores-Dorantes M, Teresa Villarreal-Molina M, Rodríguez-Cruz M, García-Ulloa AC, Robles L, Huertas-Vázquez A, Saucedo-Villarreal N, López-Alarcón M, Sánchez-Muñoz F, Domínguez-López A, Gutiérrez-Aguilar R, Menjivar M, Coral-Vázquez R, Hernández-Stengele G, Vital-Reyes VS, Acuña-Alonzo V, Romero-Hidalgo S, Ruiz-Gómez DG, Riaño-Barros D, Herrera MF, Gómez-Pérez FJ, Froguel P, García-García E, Teresa Tusié-Luna M, Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the Mexican population. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(10):2296-301
- <sup>28</sup> Chang YC, Liu PH, Lee WJ, Chang TJ, Jiang YD, Li HY, Kuo SS, Lee KC, Chuang LM. Common variation in the fat mass and obesity-associated (FTO) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes* 2008;57(8):2245-52
- <sup>29</sup> Siitonen N, Pulkkinen L, Lindström J, Kolehmainen M, Eriksson JG, Venojärvi M, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Tuomilehto J, Uusitupa M. Association of ADIPOQ gene variants with body weight, type 2 diabetes and serum adiponectin concentrations: the Finnish Diabetes Prevention Study. *BMC Med Genet* 2011;12:5
- <sup>30</sup> Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Rejeb NB, Nabli N, Abdelaziz AB, Bouslama A. Association between eight adiponectin polymorphisms, obesity, and metabolic syndrome parameters in Tunisian volunteers. *Metab Syndr Relat Disord* 2011;9(6):419-26
- <sup>31</sup> Veiga L, Silva-Nunes J, Melão A, Oliveira A, Duarte L, Brito M. Q192R polymorphism of the paraoxonase-1 gene as a risk factor for obesity in Portuguese women. *Eur J Endocrinol* 2011;164(2):213-8

## **7 MECANISMOS DE CONTROLO DO PESO CORPORAL**

---



## 7.1 A regulação do peso corporal

O ser humano não consome alimentos de forma contínua mas, antes, periodicamente (refeições). No período interprandial há absorção, processamento e armazenamento dos nutrientes ingeridos na refeição anterior, estando a estabilização da glicemia interprandial dependente da libertação contínua e regulada a partir dos armazéns energéticos. A percepção da fome e a decisão de iniciar uma refeição envolvem interações complexas e pouco compreendidas entre fatores genéticos, ambientais e humorais.<sup>1</sup>

Há várias décadas atrás, pensava-se ser a hipoglicemia um estímulo potente para o apetite; a fome seria normalmente desencadeada pelo sistema nervoso central que detetaria um declínio marcado nos níveis de glicemia. Contudo, foi demonstrado que o início da ingestão alimentar não apresenta relação causal com a glicemia (ou com a insulinemia) pré-prandial.<sup>2</sup> No entanto, a noção de que a baixa da glicemia (ou a elevação da insulinemia) dirige o comportamento alimentar e promove o ganho de gordura continua amplamente enraizada. Nomeadamente, o recurso a dietas com baixo índice glicémico é baseado no conceito que a secreção excessiva de insulina, induzida por alimentos ricos em hidratos de carbono de absorção rápida, provoca uma queda transitória dos níveis de glicemia. Tal, por sua vez, provocaria uma ingestão alimentar excessiva e aumento da massa gorda corporal. Outra noção amplamente enraizada, se bem que com escassa demonstração científica, é de que o jejum prolongado seguido por uma ingestão de alimentos ricos em hidratos de carbono de absorção rápida desencadearia uma hiperinsulinemia pós-prandial que atuaria, diretamente, sobre os adipócitos para promover o armazenamento de gordura e ganho ponderal.

A gordura corporal (adiposidade) é uma variável homeostaticamente regulada, e a sua manutenção a longo prazo só pode ser conseguida através de uma ligação estreita entre o consumo e o gasto energético. Isto significa que, ao longo do tempo, a quantidade de alimento consumido deve fornecer energia equivalente à quantidade da energia gasta. Para a maioria dos humanos, o impulso para iniciar uma refeição raramente é baseada em um défice biológico ou necessidade, como a baixa da glicemia. Pelo contrário, as refeições são iniciadas com base em hábitos, nas horas do dia, em situações sociais específicas, por conveniência ou em situações de stresse, fatores que não estão ligados às necessidades de energia e por isso são não homeostáticos. Já nos primórdios da evolução humana o início da procura de alimentos estava regulado por outros fatores não homeostáticos, como a disponibilidade de alimentos ou o facto de ter ou não um local seguro para comer.<sup>3,4</sup>

Por outro lado, a influência homeostática sobre a ingestão de alimentos centra-se no controlo sobre quantas calorias são consumidas ao longo do tempo, de forma dependente das necessidades energéticas de um indivíduo naquela altura. Para que ocorra esta homeostase energética, decorre uma interação complexa entre o sistema nervoso central e a atividade de múltiplos órgãos. O controlo da ingestão alimentar é um componente do balanço energético onde a sinalização endócrina a partir da periferia para o sistema nervoso central tem um papel especialmente importante. De uma forma

geral, a homeostase energética consiste num conjunto de processos inter-relacionados, integrados pelo sistema nervoso central, para manter as reservas de energia em níveis adequados a determinadas condições ambientais. A homeostase energética inclui a regulação dos nutrientes circulantes, bem como dos nutrientes existentes em órgãos de armazenamento (a gordura no tecido adiposo e o glicogénio no fígado e músculo). Para isso, o sistema nervoso central recebe informação contínua sobre as reservas de energia, sobre os alimentos que estão a ser consumidos, bem como informação sobre as necessidades energéticas basais e de acordo com a atividade física que o indivíduo está a desenvolver. O sistema nervoso central, por sua vez, controla tecidos que têm um papel importante na homeostase energética, como o fígado e músculo, bem como a secreção de hormonas com ação direta no metabolismo. O sistema nervoso central é, portanto, capaz de responder às necessidades através de respostas bem coordenadas, mantendo a homeostase bioquímica sem que ocorram quebras nas reservas de energia.<sup>5</sup> Como regra geral, os sinais periféricos que influenciam a ingestão de alimentos e o dispêndio energético podem ser divididos em duas grandes categorias. Uma compreende os “sinais de saciação/saciedade” gerados durante as refeições. Estes sinais podem causar saciação, que consiste na sensação de plenitude que contribui para a decisão de parar de comer ou podem causar saciedade, que consiste no prolongamento do intervalo de tempo até que a fome ou a vontade de comer surja novamente. A outra categoria de sinais oriundos da periferia engloba os chamados “sinais de adiposidade”, ou seja, a informação que chega ao sistema nervoso central sobre a quantidade total das reservas de gordura que o organismo possui naquele momento.<sup>6,7,8</sup>

Uma vez que a ingestão alimentar se inicie, a quantidade consumida é determinada por fatores envolvidos na perceção da saciação. A saciação/saciedade assegura que a alimentação é terminada antes da capacidade total gástrica ser atingida e que existe um intervalo adequado para permitir a metabolização dos nutrientes ingeridos na última refeição, antes do início da refeição seguinte. Estes processos envolvem efeitos combinados de distensão gástrica e libertação de sinais peptídicos a partir de células enteroendócrinas. A distensão gástrica é detetada pelos neurónios recetores mecânicos do estômago e transmitida para o sistema nervoso central, por via vagal aferente e outros nervos sensoriais. A maioria dos péptidos indutores da saciação gastrointestinal também pode exercer os seus efeitos através das fibras vagais aferentes, embora alguns entrem na circulação cerebral e aí, diretamente, exerçam os seus efeitos. Exemplos de péptidos indutores de saciação/saciedade libertados a partir de células enteroendócrinas incluem a colecistocinina (CCK), o péptido 1 semelhante ao glucagon (*GLP-1 - glucagon-like peptide 1*), a oxintomodulina e o péptido YY (PYY). Outros péptidos indutores de saciação, libertados a partir do pâncreas endócrino, incluem o glucagon, o polipeptídeo pancreático e a amilina.<sup>9</sup>

Por definição, os fatores de saciação quando administrados no início de uma refeição induzem um encurtamento dessa mesma refeição, com diminuição do consumo energético. É geralmente aceite que, para um composto endógeno ser considerado um sinal de saciação, tem que ser secretado em resposta à ingestão de alimentos, atuar dentro do período de tempo de uma única refeição, reduzir o tamanho dessa refeição e, o antagonismo da sua atividade endógena deve levar a aumento do tamanho da refeição.

Os sinais melhor estabelecidos de saciação são secretados a partir de células enteroendócrinas da parede do trato gastrointestinal, em resposta à digestão e absorção de nutrientes. No modelo clássico de saciação, existem nervos sensoriais que expressam recetores para estes péptidos intestinais, de tal forma que o cérebro é imediatamente informado sobre o conteúdo nutricional dessa refeição, regulando o nível das hormonas a secretar para lidar com aquele aporte. Perante uma determinada refeição, a mistura específica de macronutrientes (hidratos de carbono, gorduras e proteínas) estimula a secreção de uma dada quantidade de péptidos de saciação, e a mensagem é transportada via neuronal ao cérebro posterior (nomeadamente ao núcleo do trato solitário) onde é integrada e onde são ativadas as respostas adequadas, incluindo, em última análise a finalização da refeição.<sup>10,11,12</sup>

A CCK foi o primeiro composto identificado como sinal de saciação. Quando o alimento contendo gordura ou proteína é consumido e entra no duodeno, a CCK é segregada a partir das células I. A CCK entra na corrente sanguínea e tem influência sobre a motilidade intestinal, a contração da vesícula biliar, a secreção de enzimas pancreáticas, o esvaziamento gástrico e a secreção de ácido gástrico. No entanto, também exerce um estímulo parácrino através dos recetores CCK-1, localizados nas terminações nervosas vagais próximo das células I. Através deste mecanismo, a mensagem sobre a chegada de gordura e proteína ao lúmen intestinal chega ao cérebro posterior e é retransmitida para o hipotálamo, onde é integrada com a informação global sobre a homeostase energética naquele momento. O efeito da administração repetida ou crónica de CCK não tem qualquer efeito sobre o peso corporal, porque o efeito da regulação a curto prazo do tamanho da refeição é sobreposto pelos mecanismos de controlo do balanço energético global. Por exemplo, no contexto de baixa adiposidade, com baixos níveis de leptina e insulina a chegarem ao sistema nervoso central, fatores de saciação como a CCK têm uma capacidade reduzida de induzir uma interrupção precoce de uma dada refeição.<sup>13,14,15,16</sup>

O *GLP-1* é um derivado do pró-glucagon nas células L intestinais, predominantemente a nível do ileum e cólon. A secreção de *GLP-1* é desencadeada por nutrientes, mas o facto das células L distais serem estimuladas muito precocemente nas refeições parece envolver sinais neuro-humorais iniciados na região proximal do intestino delgado. O *GLP-1* tem uma ampla gama de ações sobre o metabolismo da glicose, o mais proeminente é a estimulação da secreção de insulina, mas também a inibição da secreção inapropriada de glucagon. Tem sido geralmente assumido que o *GLP-1* medeia estas várias ações através de um mecanismo endócrino ligando-se, diretamente, aos tecidos-alvo, como é o caso das células alfa e beta dos ilhéus pancreáticos. Porque recetores para o *GLP-1* também estão expressos por neurónios periféricos, do sistema nervoso central, das células dos ilhéus pancreáticos e do trato gastrointestinal, a atenção tem-se centrado também sobre os mecanismos neuronais do *GLP-1*. A administração de *GLP-1* reduz a ingestão de alimentos em animais e humanos, e estas ações anorexígenas são mediadas através de mecanismos centrais e periféricos. Uma população de neurónios que sintetizam o *GLP-1* está localizada no tronco cerebral e projeta-se para o hipotálamo e outras áreas do tronco cerebral importantes no controlo da homeostase energética. Quando administrado, via intracerebral, o *GLP-1* reduz a ingestão de

alimentos através de pelo menos dois mecanismos. Os recetores do GLP-1 no hipotálamo parecem reduzir a ingestão calórica, agindo diretamente sobre os circuitos homeostáticos, enquanto os recetores na amígdala reduzem a ingestão de alimentos por indução de sintomatologia como a náusea. Porque a semivida do GLP-1 ativo é inferior a dois minutos, quaisquer efeitos diretos a nível do sistema nervoso central, são transitórios e a redução da ingestão alimentar resultará dos efeitos inibitórios do GLP-1 sobre o trânsito gastrointestinal e o atraso no esvaziamento gástrico. Quando administrado periféricamente, o GLP-1 atravessa a barreira hematoencefálica, permitindo que o GLP-1 circulante interaja com os recetores do sistema nervoso central. Por reduzir a ingestão de alimentos, estimular a secreção de insulina e frenar a secreção inapropriada de glucagon, o GLP-1 foi adaptado para o tratamento da diabetes tipo 2. Agonistas dos recetores do GLP-1, de longa ação e resistentes à DPP-IV, são eficazes na redução da glicemia em pessoas com diabetes tipo 2 e também levam à perda de peso.<sup>17,18</sup>

A oxintomodulina reduz a ingestão de alimentos em animais quando administrada quer por via intracerebral, quer sistemicamente. Esta parece exercer o seu efeito anorético através dos recetores do GLP-1. A oxintomodulina pensa-se que atravessa a barreira hematoencefálica e estimula os neurónios do núcleo arcuato que expressam recetores para o GLP-1 e que controlam a homeostase energética. O tratamento, a longo prazo, com oxintomodulina provoca uma diminuição persistente na ingestão de alimentos e perda ponderal.<sup>19</sup>

O PYY é um membro de uma família de péptidos homólogos que também inclui o polipéptido pancreático e o neuropéptido Y. Como péptido derivado do pró-glucagon, o PYY é sintetizado e segregado pelas células L do ileum distal e do cólon. O PYY é segregado como PYY<sub>1-36</sub> e é metabolizado em PYY<sub>3-36</sub> pela DPP-IV. Os recetores que medeiam os efeitos do PYY, incluindo a redução da ingestão alimentar, pertencem à família dos recetores do neuropéptido Y e incluem os recetores Y1, Y2, Y4 e Y5. No entanto, o PYY<sub>3-36</sub> tem uma atividade agonista altamente seletiva para o recetor Y2, reduzindo a ingestão de alimentos em humanos e animais. Tal como o GLP-1, o PYY tem sido implicado na redução da motilidade gastrointestinal. A secreção de PYY é estimulada pela ingestão de alimentos, sendo a estimulação da secreção particularmente eficaz após uma refeição rica em conteúdo lipídico. Tal como para o GLP-1, não é claro se a libertação hormonal de PYY exige um contacto direto dos nutrientes com as células L, ou se são sinais neuro-humorais originados no trato gastrointestinal proximal que medeiam a resposta. Há evidências de que o PYY influencia a ingestão de alimentos através da sua interação com recetores Y2 a nível do núcleo arcuato, dada a sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Os níveis de PYY em jejum e pós-prandial são menores em adultos obesos, por comparação com adultos magros. A infusão de PYY<sub>3-36</sub> em seres humanos obesos e magros reduziu o consumo de alimentos durante as refeições.<sup>20</sup>

A ghrelina, um produto das células endócrinas específicas no estômago e no duodeno, estimula a ingestão de alimentos e é o mais potente agente orexígeno circulante conhecido. A ghrelina é segregada a partir da região fúndica do estômago, tendo sido identificada como o ligando endógeno para o recetor secretagogo da hormona de



crescimentos (daí o seu nome ghrelin, *Growth Hormone REceptor LIgaNd*). A ghrelina é um peptídeo acilado segregado a partir da mucosa gástrica que está implicado na iniciação de uma refeição. Consistente com este conceito, verifica-se a existência de picos de ghrelina antes do início das refeições e uma diminuição rápida durante e imediatamente após as mesmas. A elevação persistente dos níveis de ghrelina tem sido associada à obesidade e hiperfagia características dos doentes com a síndrome de Prader-Willi. A ghrelina atua diretamente em recetores no hipotálamo. Contudo, tal como para a CCK e o GLP-1, também existem recetores de ghrelina nos nervos sensoriais vagais.<sup>21,22,23</sup>

Os sinais aferentes envolvidos na saciação são processados inicialmente no cérebro posterior. O núcleo do trato solitário desempenha um papel especialmente importante no processamento da informação relacionada com a saciação que chega através das fibras vagais. A *area postrema* que lhe está adjacente, estando localizada fora da barreira hematoencefálica, pode detetar diretamente qual o nível de péptidos circulantes. A comunicação entre os circuitos do cérebro anterior e posterior parece ser necessária para as mudanças adaptativas do tamanho de uma refeição, face às necessidades energéticas. O circuito neuronal envolvido nesta integração inclui neurónios hipotalâmicos que detetam a entrada, via humoral, de sinais de adiposidade e levam essa informação para o cérebro posterior. Aí, eles modulam a sensibilidade dos neurónios do núcleo do trato solitário aos sinais de saciação, por forma a compensar as alterações eventualmente presentes na massa gorda corporal.<sup>24</sup>

Os sinais de adiposidade incluem hormonas, tais como a insulina e leptina, que são segregadas em proporção à quantidade da gordura corporal existente. Estes sinais entram no sistema nervoso central, através da barreira hematoencefálica, e vão interagir com recetores específicos neuronais, principalmente no hipotálamo, afetando o equilíbrio energético. Assim, os neurónios sensíveis à insulina e à leptina recebem um sinal diretamente proporcional à quantidade de gordura corporal. Consistente com este facto, se for administrada insulina ou leptina exógena, diretamente no sistema nervoso central, o indivíduo responde como se houvesse um excesso de massa gorda corporal, isto é, reduzindo a ingestão de alimentos para que seja perdido algum peso corporal. De forma contrária, se a sinalização de insulina e leptina estiver reduzida a nível do sistema nervoso central, o indivíduo responde como se houvesse uma insuficiente quantidade de gordura corporal, ingerindo mais alimento de forma a aumentar o peso corporal. A hormona leptina é segregada pelos adipócitos na proporção da gordura corporal e desempenha um papel muito importante na homeostase energética, através da informação ao sistema nervoso central sobre as alterações na quantidade de gordura armazenada. A leptina atua no hipotálamo por um mecanismo de retrocontrolo negativo. A leptinemia elevada induz uma diminuição da ingestão alimentar e um aumento dos gastos energéticos, tendentes a uma redução da massa gorda corporal. Por outro lado, a diminuição dos níveis de leptina (traduzindo uma depleção da massa gorda corporal) promove a ingestão de alimentos e restringe os gastos energéticos no sentido de favorecer a acumulação de gordura. Embora os níveis de leptina plasmática reflitam fielmente a massa gorda corporal em situação de estabilidade ponderal, eles podem variar em resposta a pequenas alterações do balanço energético muito antes que tenham

ocorrido mudanças significativas na quantidade de massa gorda. Os níveis de insulina também traduzem, de forma relativamente fiel, os níveis de massa gorda corporal. Nos indivíduos obesos, o excesso de massa gorda induz uma resistência à ação da insulina, desencadeando-se um hiperinsulinismo compensatório por forma a obter uma normal resposta à ação da insulina a nível dos órgãos-alvo.<sup>25,26</sup>

Embora os recetores de insulina e leptina tenham sido encontrados em várias áreas do cérebro, os que são especialmente importantes para controlar a homeostase energética estão localizados no núcleo arcuato do hipotálamo. O núcleo arcuato é especialmente considerado como um sensor da adiposidade corporal, integrando diversos sinais hormonais e neuronais. Por outro lado, há evidência de que os fatores plasmáticos intervenientes no balanço energético têm acesso mais facilitado aos recetores do núcleo arcuato do que aos seus recetores localizados em outras áreas do sistema nervoso central, por maior permeabilidade da barreira hematoencefálica a esse nível. Os efeitos da leptina e insulina sobre o balanço energético são também mediados através dos seus recetores hipotalâmicos no núcleo paraventricular, núcleo ventromedial do hipotálamo e área hipotalâmica lateral. Contudo, muitas das ações da leptina e insulina sobre o balanço energético ocorrem fora do hipotálamo, incluindo o núcleo do trato solitário e regiões do mesencéfalo associadas à motivação e recompensa. O núcleo arcuato é o principal local para a deteção e integração dos sinais periféricos do balanço energético, incluindo hormonas (insulina, leptina e ghrelina) e nutrientes (ácidos gordos livres, aminoácidos e glicose). Estes efeitos são mediados por, pelo menos, duas subpopulações distintas de neurónios leptinossensíveis/insulinossensíveis a nível do núcleo arcuato. Os neurónios que expressam pró-opiomelanocortina (POMC) sintetizam e libertam péptidos de melanocortina ( $\alpha$ -MSH,  *$\alpha$ -melanocyte stimulating hormone*), que é um potente agente anorexígeno e que é estimulado pela insulina e leptina. Esta atua a nível dos recetores de melanocortina 3 e 4 (MC3R e MC4R) em outras áreas do hipotálamo e em outras partes do sistema nervoso central, reduzindo a ingestão de alimentos. A ação catabólica da leptina e da insulina depende da sinalização da melanocortina, porque a administração de antagonistas dos recetores MC3R/MC4R bloqueia as suas ações a nível do sistema nervoso central. A via de sinalização da melanocortina parece desempenhar um papel-chave fisiológico na defesa contra o ganho excessivo de gordura, particularmente face ao consumo de alimentos altamente energéticos. Por outro lado, os neurónios orexígenos expressam fatores como o neuropeptídeo Y e o péptido relacionado à proteína agouti (*agouti-related peptide* – AgRP, um antagonista endógeno dos recetores MC3R e MC4R). Os neurónios que expressam NPY/AgRP têm sinapses com os neurónios que expressam POMC, inibindo-os a nível dos recetores MC3R e MC4R. Os neurónios POMC e os NPY/AgRP, a nível do núcleo arcuato, compartilham muitas características importantes. Ambos os tipos de neurónios regulam o equilíbrio energético através de projeções para múltiplas regiões (frequentemente, dispõem-se em paralelo) do sistema nervoso central que influenciam a motivação/recompensa, o gasto energético, a fome, e os comportamentos alimentares. Os neurónios POMC têm um efeito global catabólico, de tal modo que quando estão mais ativos a ingestão alimentar é reduzida e o gasto energético aumentado. Se a atividade for prolongada, induzem perda da gordura corporal. Pelo contrário, os

neurónios NPY/AgRP têm um efeito global anabólico, com o aumento da sua atividade a induzir aumento do consumo alimentar e aumento da massa gorda corporal. Em condições normais, ambos os circuitos estão ativos de tal forma que uma ligeira mudança nos sinais aferentes, tanto estimulatórios como inibitórios para qualquer tipo de neurónio, provoca mudanças em muitos dos parâmetros energéticos. Em situação aguda, tanto a ingestão de alimentos como a glicemia são alteradas porque o núcleo arcuato regula circuitos que se projetam para locais determinantes do comportamento, bem como circuitos do sistema nervoso autónomo que influenciam a produção hepática de glicose e a secreção pancreática de insulina.<sup>27,28,29,30</sup>

A resistência à ação da insulina e da leptina, que se verifica na obesidade a nível dos tecidos periféricos, também se manifesta a nível do cérebro. Por outro lado, o transporte de ambas as hormonas através da barreira hematoencefálica está comprometido na obesidade. Assim, não só menos insulina/leptina atinge os neurónios críticos na regulação energética (nomeadamente a nível hipotalâmico) como a sensibilidade desses neurónios à ação hormonal está comprometida. Uma incapacidade do sistema nervoso central para responder aos sinais de adiposidade, indicativos de um excesso de gordura corporal, parece ser um fator primordial para o desenvolvimento de obesidade.<sup>31</sup>

A resposta adaptativa à perda de gordura, induzida por dietas com restrição calórica, ilustra bem como se coordena a ação dos neurónios do núcleo arcuato sobre a homeostase energética. Face a um balanço energético negativo e perda de gordura corporal, verifica-se uma baixa nos níveis plasmáticos de leptina e insulina, enquanto se verifica um aumento dos níveis de ghrelina. Em resposta, os neurónios que expressam NPY/AgRP são ativados enquanto os que expressam POMC são inibidos. Tal resulta numa combinação potente que promove o aumento na ingestão de alimentos, balanço energético positivo e a recuperação da massa gorda perdida. Assim, os sinais de saciação segregados no trato gastrointestinal durante uma refeição são proporcionais ao número de calorias consumido e têm como função, no sistema nervoso central, ajudar a limitar o tamanho de uma refeição. Em contraste com os sinais de saciação, que são segregados por fases durante as refeições, os sinais de adiposidade atuam a nível basal, proporcionando uma mensagem contínua para o sistema nervoso central sobre as flutuações verificadas na massa gorda corporal. Estes sinais de adiposidade interagem com circuitos neuronais anabólicos e catabólicos, causando uma alteração na sensibilidade do sistema nervoso central para os sinais de saciação. Durante períodos de privação alimentar, a diminuição da sinalização de insulina/leptina a nível do sistema nervoso central torna os circuitos neuronais que controlam o tamanho da refeição menos sensíveis aos sinais de saciação até que o peso corporal retorne ao normal. Por outro lado, quando há um ganho excessivo de peso, o aumento de insulina/leptina circulante que chega ao cérebro determina uma maior sensibilidade aos sinais de saciação, condicionando refeições mais pequenas, a fim de proporcionar a perda de peso para os níveis existentes previamente. Apesar dos neurónios do núcleo arcuato enviarem projeções para todo o cérebro, duas áreas próximas são especialmente importantes: o núcleo paraventricular (PVN) e a área hipotalâmica lateral. O PVN expressa tanto recetores MC3R/MC4R como vários subtipos de recetores Y e os seus neurónios sintetizam e secretam neuropéptidos que promovem uma ação global catabólica. Assim,

estamos perante um circuito catabólico no qual um aumento da massa gorda corporal induz um aumento dos níveis circulantes de leptina e insulina, aumento da melanocortina, diminuição da atividade do NPY e da AgRP e aumento da atividade de neuropéptidos catabólicos. Todas estas alterações resultam em diminuição da ingestão de alimentos e aumento do gasto energético. A área hipotalâmica lateral (LHA) tem um perfil que contrasta com o PVN. Também recebe informação direta a partir do núcleo arcuato e contém neurónios que sintetizam e secretam neuropéptidos anabolizantes. A arquitetura e funcionamento destes dois circuitos hipotalâmicos opostos permitem um controlo rápido e perfeito da homeostase energética, através da ativação de uma das vias (catabólica ou anabólica) ao mesmo tempo que a outra é suprimida.<sup>32</sup>

Como referido anteriormente, a ingestão diária total de alimentos resulta da soma da ingestão de cada refeição individual. No entanto, a altura em que as refeições são iniciadas está, muitas vezes, dependente de influências não homeostáticas. O controlo do peso corporal deve ser exercido sobre a quantidade ingerida em cada refeição individual, estando o fim da refeição sob a influência dos sinais de saciação. Contudo, a eficácia dos sinais de saciação para finalizar uma refeição é variável em função da chegada dos sinais de adiposidade ao sistema nervoso central. Para complicar toda esta rede intrincada de relações entre os vários intervenientes no controlo da homeostase energética, a ingestão alimentar vai estar, ainda, dependente dos fenómenos de recompensa associado a determinado tipo de alimentos. A “recompensa” pode ser definida como o processo pelo qual certos comportamentos são reforçados em resposta a estímulos ambientais específicos. Animais e humanos rapidamente aprendem a associar estímulos olfativos, gustativos e ambientais com as propriedades dos alimentos que, por sua vez, reforçam comportamentos relacionados com a aquisição e consumo de alimentos de palatabilidade gratificante. Sob certas condições, estes fatores podem influenciar a ingestão de alimentos e, por consequência, a massa gorda corporal. A palatabilidade é definida como o prazer, ou valor hedónico, associado a um alimento. Os circuitos do sistema nervoso central envolvidos na recompensa alimentar são integrados com os da homeostase energética para permitir o ajustamento dos comportamentos de busca de alimento com as necessidades energéticas do indivíduo. Embora os mecanismos subjacentes a essa integração não sejam totalmente compreendidos, estão implicadas hormonas como a leptina, a ghrelina, a CCK e a insulina. A área hipotalâmica lateral é um importante exemplo de uma região cerebral que participa no processamento dos fenómenos de recompensa e homeostase energética e, portanto, pode integrar informações pertinentes sobre a recompensa alimentar com as informações sobre a regulação da massa gorda corporal. Numerosas regiões do sistema nervoso central avaliam e reforçam, de forma coordenada, o valor gratificante dos alimentos. Estas incluem circuitos corticolímbicos, hipotalâmicos e mesencefálicos envolvidos no processamento da recompensa (por exemplo, neurónios dopaminérgicos da área ventral do *tegmentum* e *substantia nigra*), a ínsula, a amígdala, corpo estriado, núcleo accumbens, córtex orbitofrontal e a área hipotalâmica lateral. A sinalização por dopamina é particularmente importante nos fenómenos de recompensa e a sinalização por opióides é-o na avaliação hedónica dos alimentos. Especificamente, a sinalização de dopamina é dirigida para a contribuição da vontade de comer (por exemplo, associada a

aspectos motivacionais), enquanto os opióides estão implicados no prazer de comer certos alimentos (valor hedónico ou palatabilidade).<sup>33</sup>

O sistema endocanabinóide ganhou o seu nome após confirmação de que a marijuana exerce os seus efeitos psicoativos, principalmente, através da ativação do recetor CB1 (recetor de canabinóides de tipo 1). Os endocanabinóides são pequenas moléculas lipofílicas expressos em múltiplas áreas do sistema nervoso central ligadas a fenómenos de recompensa. Ao passo que o agonismo CB1 aumenta, seletivamente, o consumo de alimento de alta palatabilidade e é utilizado para estimular o apetite em situações neoplásicas e outros estados de doença crónica, os antagonistas destes recetores induzem perda de peso em pessoas com obesidade. O mecanismo de perda de gordura é complexo, mas inclui uma redução na ingestão alimentar e aumento da sensibilidade à leptina, mediadas por recetores CB1 no sistema nervoso central. Apesar de eficácia inquestionável quanto à perda de peso, será necessário encontrar antagonistas CB1 sem efeitos colaterais psiquiátricos, nomeadamente não associados ao desenvolvimento de depressão com risco aumentado de suicídio, como acontecia com o rimonabant.<sup>34,35</sup>

Estando implícito o papel fisiológico da leptina na proteção contra o ganho de gordura patológica, estas respostas adaptativas exigem que a sinalização da leptina esteja intacta, o que não se verifica na obesidade. Há quem defenda que a obesidade surge para que seja produzida uma quantidade tão elevada de leptina que vença a leptinorresistência inicialmente instalada. Ou seja, um indivíduo poderia ser obeso para evitar maior obesidade. Foi criada a noção de que a obesidade resulta de um "défice de recompensa", no qual os indivíduos afetados comem mais para compensar a diminuição da perceção de recompensa alimentar. No entanto, esta hipótese é incompatível com relatos, em indivíduos obesos, de aumento de sensibilidade à recompensa alimentar e contraria a hipótese de que a ingestão de alimentos que induzem baixa recompensa deveria originar hiperalimentação compensatória. Uma hipótese alternativa propõe que uma redução hereditária ou adquirida da sinalização da dopamina, através do recetor D2 em regiões específicas do sistema nervoso central, pode influenciar os sistemas que regulam a homeostase energética de forma a favorecer a acumulação de gordura corporal. A aquisição deste tipo de defeito dopaminérgico, em indivíduos obesos, pode envolver a dessensibilização de circuitos específicos de dopamina causada por exposição excessiva a alimentos de alta palatabilidade/recompensa e/ou ao efeito supressor de níveis elevados de leptina e insulina em regiões de cerebrais ligadas à recompensa. A obesidade pode, também, resultar de um estado em que o "set point" do nível de gordura corporal defendido pelo "ponderostato" está aumentado. No entanto, o desenvolvimento da obesidade está também, claramente, ligado a fenómenos de recompensa/hedónicos. É possível que os circuitos de recompensa possam sobrepor-se aos sistemas homeostáticos, de uma forma a favorecer a defesa de um "set point" de gordura corporal mais elevado. A resistência à leptina, característica da obesidade, oferece um mecanismo plausível para explicar a defesa de um "set point" mais elevado para a massa gorda corporal. Em apoio a esta hipótese, a perda de gordura, induzida por restrição calórica, provoca respostas compensatórias em indivíduos obesos que promovem a recuperação da gordura perdida (incluindo aumento da fome e eficiência metabólica). Tal pode ser contrariado através da restauração das concentrações

plasmáticas de leptina (através da administração de leptina exógena) para níveis similares aos existentes antes da perda de massa gorda. Ao nível celular, a sinalização inflamatória emergiu como um mediador potencialmente importante da resistência à leptina. A indução de citocinas pró-inflamatórias e outros marcadores de inflamação é, claramente, evidente no hipotálamo dos roedores com obesidade induzida pela dieta. Assim como a inflamação nos tecidos periféricos contribui para a resistência à insulina induzida pela obesidade, a sinalização inflamatória também inibe a transdução de sinal da leptina a nível neuronal.<sup>36,37,38,39</sup>

Um trabalho muito recente revela a evidência de lesão neuronal ocorrendo rapidamente no núcleo arcuato de ratos submetidos a uma dieta rica em gorduras, acompanhado por respostas microglial e astrogial. O aparecimento de lesões do hipotálamo durante a alimentação rica em gorduras ocorreu antes do início da obesidade. Em humanos obesos foi detetado no hipotálamo um sinal aumentado na ressonância magnética, sugerindo que um processo semelhante pode ocorrer em seres humanos. Embora as implicações deste trabalho necessitem de um estudo mais aprofundado, a lesão neuronal numa área do cérebro essencial para a homeostase energética oferece um mecanismo plausível para a inflamação do hipotálamo e da defesa de um “*set point*” elevado do nível de gordura corporal em indivíduos obesos.<sup>40</sup>

## 7.2 Dados de investigação própria

Para avaliar os mecanismos de controlo ponderal, efetuou-se o estudo dos dois sinais de adiposidade, com determinação dos níveis circulantes de leptina e de insulina, e de um dos fatores do eixo entero-hipotalâmico, o GLP-1. Para tal, procedeu-se ao estudo de um grupo de mulheres caucasianas, em idade fértil, constituído por 112 mulheres com obesidade e 100 normoponderais. Constituía critério de exclusão, a existência de diagnóstico prévio de qualquer patologia ativa (à exceção da obesidade) ou a toma de qualquer fármaco (à exceção de contraceptivos orais). A descrição pormenorizada dos critérios de inclusão e exclusão no estudo está detalhada no capítulo 4 (“Material e métodos de investigação”). Cada mulher foi caracterizada em termos de idade e de parâmetros antropométricos e submetida a uma colheita de sangue venoso, após um jejum de 10 horas, para determinação dos níveis de leptina, insulina e GLP-1. Para classificação do *status* metabólico, foi determinada a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada (adicionalmente, nas mulheres obesas foi efetuada uma prova clássica de tolerância à glicose oral).

Com base em todas as determinações efetuadas, definiu-se como objetivos específicos:

- a) Comparar os níveis circulantes de leptina, insulina e GLP-1, entre mulheres obesas e normoponderais;
- b) Avaliar eventuais correlações existentes entre cada hormona estudada e os parâmetros antropométricos, em mulheres obesas e normoponderais;
- c) Avaliar eventuais associações entre os níveis circulantes das três hormonas, no grupo de mulheres obesas e no grupo de mulheres normoponderais.

Procedeu-se à determinação da leptinemia em 102 mulheres obesas (IMC =  $43,9 \pm 7,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,8 \pm 5,0$  %, massa gorda corporal total =  $54,4 \pm 14,3$  Kg, perímetro da cintura =  $117,7 \pm 15,0$  cm, perímetro da anca =  $134,8 \pm 13,0$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,87 \pm 0,08$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,10$ ) e em 95 mulheres normoponderais (IMC =  $21,5 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,8$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,7$  Kg, perímetro da cintura =  $71,7 \pm 5,9$  cm, perímetro da anca =  $97,4 \pm 4,4$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,74 \pm 0,05$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,44 \pm 0,04$ ).

Comparando as leptinemias entre os 2 grupos, embora haja alguma sobreposição entre grupos, verifica-se que os níveis médios são significativamente mais elevados no grupo de mulheres com obesidade ( $37,6 \pm 15,3$  vs  $10,5 \pm 5,7$  ng/ml;  $p < 0,001$ ) (figura 7.1).

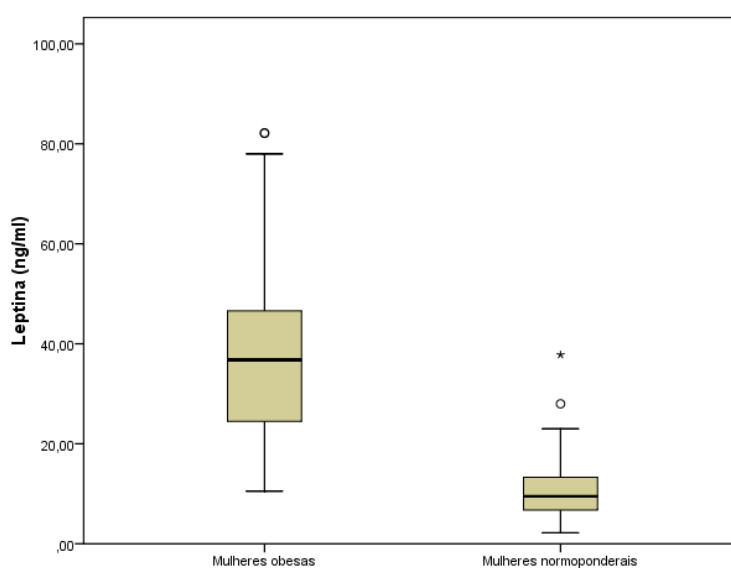


Figura 7.1 – Distribuição dos níveis de leptina, em mulheres obesas e normoponderais.

Avaliando as correlações existentes entre os níveis de leptina circulante e os parâmetros antropométricos, verifica-se que a leptinemia se correlaciona sobretudo com a quantidade total de massa gorda corporal e, particularmente, com a deposição periférica de tecido adiposo, avaliado através do perímetro da anca. Este facto é comum quer ao grupo de mulheres obesas (tabela 7.1), quer ao grupo de mulheres normoponderais (tabela 7.2).

		Leptina (ng/ml)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,358 <sup>**</sup>							
	Sig. (2-tailed)	,000							
	N	102							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	,308 <sup>**</sup>	,902 <sup>**</sup>						
	Sig. (2-tailed)	,002	,000						
	N	102	102						
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,270 <sup>**</sup>	,605 <sup>**</sup>	,627 <sup>**</sup>					
	Sig. (2-tailed)	,006	,000	,000					
	N	102	102	102					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,319 <sup>**</sup>	,889 <sup>**</sup>	,959 <sup>**</sup>	,812 <sup>**</sup>				
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,000				
	N	102	102	102	102				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,184	,780 <sup>**</sup>	,775 <sup>**</sup>	,625 <sup>**</sup>	,799 <sup>**</sup>			
	Sig. (2-tailed)	,064	,000	,000	,000	,000			
	N	102	102	102	102	102			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,347 <sup>**</sup>	,881 <sup>**</sup>	,868 <sup>**</sup>	,659 <sup>**</sup>	,875 <sup>**</sup>	,741 <sup>**</sup>		
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	102	102	102	102	102	102		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	-,131	,138	,143	,166	,170	,623 <sup>**</sup>	-,061	
	Sig. (2-tailed)	,190	,166	,152	,096	,087	,000	,543	
	N	102	102	102	102	102	102	102	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,203 <sup>**</sup>	,797 <sup>**</sup>	,652 <sup>**</sup>	,568 <sup>**</sup>	,696 <sup>**</sup>	,949 <sup>**</sup>	,694 <sup>**</sup>	,603 <sup>**</sup>
	Sig. (2-tailed)	,041	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	102	102	102	102	102	102	102	102

Tabela 7.1 - Correlação entre os níveis de leptina e os parâmetros antropométricos, em mulheres com obesidade.

		Leptina (ng/ml)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,425 <sup>**</sup>							
	Sig. (2-tailed)	,000							
	N	95							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	,233 <sup>**</sup>	,708 <sup>**</sup>						
	Sig. (2-tailed)	,023	,000						
	N	95	95						
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,394 <sup>**</sup>	,740 <sup>**</sup>	,645 <sup>**</sup>					
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000					
	N	95	95	95					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,365 <sup>**</sup>	,792 <sup>**</sup>	,830 <sup>**</sup>	,957 <sup>**</sup>				
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000				
	N	95	95	95	95				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,336 <sup>**</sup>	,735 <sup>**</sup>	,640 <sup>**</sup>	,604 <sup>**</sup>	,676 <sup>**</sup>			
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,000	,000			
	N	95	95	95	95	95			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,384 <sup>**</sup>	,459 <sup>**</sup>	,726 <sup>**</sup>	,500 <sup>**</sup>	,628 <sup>**</sup>	,471 <sup>**</sup>		
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	95	95	95	95	95	95		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,125	,538 <sup>**</sup>	,270	,365 <sup>**</sup>	,368 <sup>**</sup>	,828 <sup>**</sup>	-,093	
	Sig. (2-tailed)	,229	,000	,008	,000	,000	,000	,371	
	N	95	95	95	95	95	95	95	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,376 <sup>**</sup>	,754 <sup>**</sup>	,379 <sup>**</sup>	,548 <sup>**</sup>	,540 <sup>**</sup>	,923 <sup>**</sup>	,261 <sup>**</sup>	,870 <sup>**</sup>
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,011	,000
	N	95	95	95	95	95	95	95	95

Tabela 7.2 - Correlação entre os níveis de leptina e os parâmetros antropométricos, em mulheres normoponderais.

Dentro do grupo de mulheres com obesidade e com base na avaliação analítica inicial, 32 apresentavam alterações no metabolismo dos hidratos de carbono. Destas, 10 apresentavam glicemias em jejum iguais ou superiores a 126 mg/dl e/ou glicemias na segunda hora da prova de tolerância à glicose oral (PTGO) iguais ou superiores a 126 mg/dl e foram classificadas como tendo diabetes mellitus (apesar de não haver repetição da prova, como é pressuposto para a confirmação diagnóstica). As restantes 22 mulheres apresentavam glicemias em jejum entre 110 e 125 mg/dl e/ou glicemias na segunda hora da prova de tolerância oral à glicose entre 140 e 199 mg/dl e foram classificadas como



tendo hiperglicemia intermédia. Todas as mulheres normoponderais apresentavam glicemias de jejum normais (este grupo não era submetido à PTGO). Tendo em conta que, consoante esteja presente normoglicemia, hiperglicemia intermédia ou diabetes, seria expectável diferença na capacidade secretora de insulina pelas células beta pancreáticas e/ou na resistência à ação da insulina, foi-se avaliar os níveis de insulina consoante o *status* metabólico destas mulheres. Confirmou-se uma diferença significativa ( $p=0,001$ ) entre os três grupos, com valores mais baixos nas mulheres obesas com normoglicemia, intermédios nas com hiperglicemia intermédia e mais elevados nas com diabetes (figura 7.2).

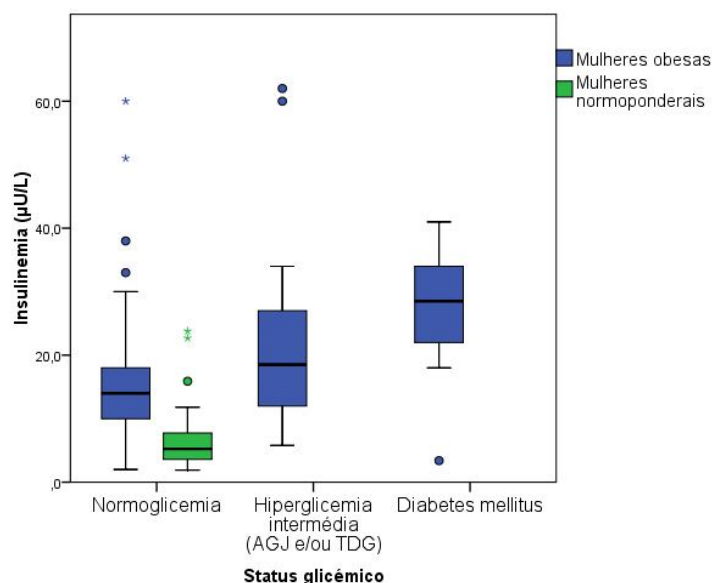


Figura 7.2 – Distribuição dos níveis de insulina, em mulheres obesas e normoponderais, de acordo com o *status* metabólico.

Tal como a insulina, o GLP-1 está envolvido no metabolismo dos hidratos de carbono. Confirmou-se uma diferença significativa ( $p=0,002$ ) segundo o *status* metabólico, com valores mais elevados nas mulheres obesas com diabetes (figura 7.3).

Para análise dos níveis de insulina e de GLP-1, passou-se a considerar só as mulheres que apresentavam normoglicemia. Excluiu-se desta análises as mulheres que apresentavam hiperglicemia intermédia ou diabetes pois, nestas, os níveis de insulina e de GLP-1 estariam condicionados pela doença.

Seguidamente, apresenta-se a análise para os níveis de insulinemia. Para tal, dentro da amostra populacional, considerou-se as 80 mulheres obesas normoglicémicas (IMC =  $43,2 \pm 7,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,6 \pm 4,6$  %, massa gorda corporal total =  $53,2 \pm 13,8$  Kg, perímetro da cintura =  $116,0 \pm 13,2$  cm, perímetro da anca =  $134,3 \pm 11,9$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,86 \pm 0,07$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,73 \pm 0,09$ ) e as 100 mulheres normoponderais (IMC =  $21,4 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,7$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,6$  Kg, perímetro da cintura =  $71,7 \pm 5,8$  cm, perímetro da anca =  $97,4 \pm 4,5$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,74 \pm 0,05$  e razão perímetro da cintura/ altura =  $0,44 \pm 0,04$ ).

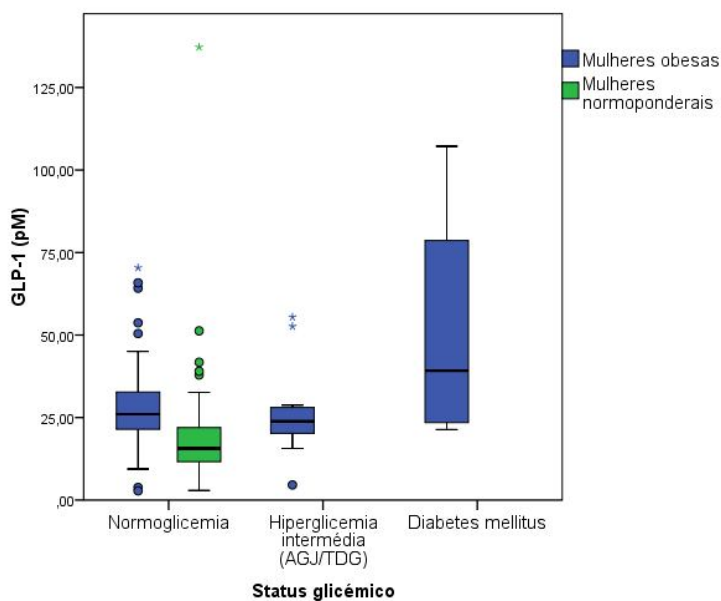


Figura 7.3 – Distribuição dos níveis de GLP-1, em mulheres obesas e normoponderais, de acordo com o status metabólico.

Era expectável que os níveis de insulina circulante fossem função do grau de insulinoresistência existente, sendo tanto mais elevados quanto maior a resistência à sua ação, criando hiperinsulinismo compensatório de forma a conseguir obter o mesmo efeito idêntico da insulina a nível dos órgãos-alvo.

Estando a obesidade associada à insulinoresistência, os níveis de insulinemia foram significativamente mais elevados entre as mulheres obesas normoglicémicas ( $15,4 \pm 9,3$  vs  $6,0 \pm 3,8$   $\mu\text{UI/L}$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 7.4).

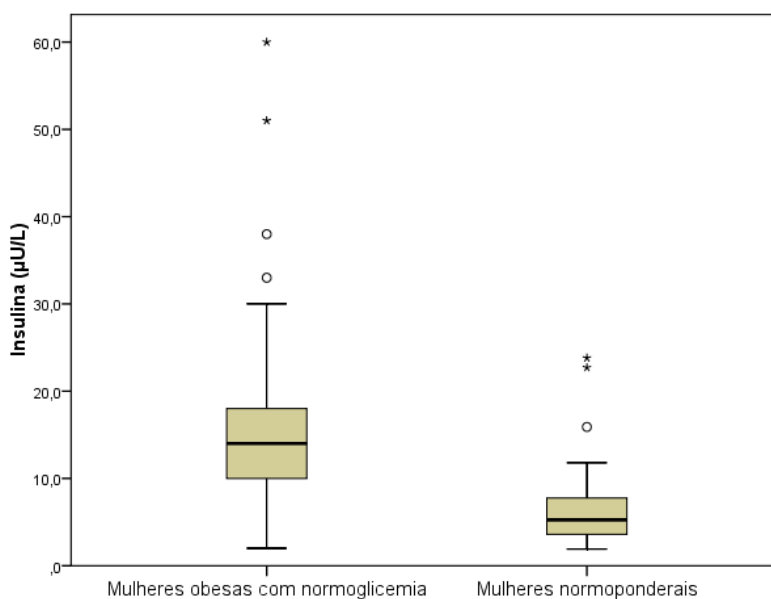


Figura 7.4 – Distribuição dos níveis de insulina, em mulheres obesas normoglicémicas e normoponderais.

Nas mulheres obesas normoglicémicas, verifica-se uma correlação altamente significativa entre a insulinemia e todos os parâmetros antropométricos (tabela 7.3).

		Insulinemia - jejum (µU/L)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso corporal (Kg)	Percentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,621**							
	Sig. (2-tailed)	,000							
	N	80							
Peso corporal (Kg)	Pearson Correlation	,637**	,894**						
	Sig. (2-tailed)	,000	,000						
	N	80	80						
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,364**	,627**	,628**					
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000					
	N	80	80	80					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,613**	,891**	,958**	,816**				
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000				
	N	80	80	80	80				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,649**	,767**	,725**	,657**	,770**			
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000			
	N	80	80	80	80	80			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,542**	,871**	,835**	,669**	,854**	,728**		
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	80	80	80	80	80	80		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,301**	,109	,091	,196	,137	,613**	-,093	
	Sig. (2-tailed)	,007	,335	,420	,081	,226	,000	,411	
	N	80	80	80	80	80	80	80	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,580**	,780**	,589**	,597**	,656**	,943**	,687**	,576**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	80	80	80	80	80	80	80	80

Tabela 7.3 - Correlação entre os níveis de insulina e os parâmetros antropométricos, em mulheres obesas com normoglicemia.

Situação oposta foi encontrada entre o grupo de mulheres normoponderais (que seria esperado não ter insulinorresistência significativa), em que não se encontra qualquer associação entre os níveis de insulina e os parâmetros antropométricos (tabela 7.4).

		Insulinemia jejum (µU/L)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Percentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,130							
	Sig. (2-tailed)	,197							
	N	100							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	,117	,708**						
	Sig. (2-tailed)	,244	,000						
	N	100	100						
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,169	,733**	,644**					
	Sig. (2-tailed)	,093	,000	,000					
	N	100	100	100					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,161	,787**	,831**	,956**				
	Sig. (2-tailed)	,109	,000	,000	,000				
	N	100	100	100	100				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,097	,728**	,648**	,603**	,679**			
	Sig. (2-tailed)	,339	,000	,000	,000	,000			
	N	100	100	100	100	100			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	-,016	,464**	,711**	,488**	,613**	,457**		
	Sig. (2-tailed)	,873	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	100	100	100	100	100	100		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,109	,516**	,276**	,361**	,368**	,823**	-,119	
	Sig. (2-tailed)	,279	,000	,005	,000	,000	,000	,237	
	N	100	100	100	100	100	100	100	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,083	,752**	,387**	,547**	,542**	,921**	,257**	,859**
	Sig. (2-tailed)	,413	,000	,000	,000	,000	,000	,010	,000
	N	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela 7.4 - Correlação entre os níveis de insulina e os parâmetros antropométricos, em mulheres normoponderais.

Dentro da mesma população, procedeu-se à determinação dos níveis circulantes de GLP-1 num subgrupo de 43 mulheres obesas normoglicémicas (IMC =  $43,0 \pm 6,6$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $48,3 \pm 3,9$  %, massa gorda corporal total =  $53,6 \pm 11,2$  Kg, perímetro da cintura =  $116,8 \pm 12,4$  cm, perímetro da anca =  $135,2 \pm 10,2$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,86 \pm 0,07$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,73 \pm 0,09$ ) e em 55 mulheres normoponderais (IMC =  $21,4 \pm 1,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,1 \pm 4,9$  %, massa gorda corporal total =  $14,2 \pm 3,7$  Kg, perímetro da cintura =  $71,6 \pm 6,5$  cm, perímetro da anca =  $97,6 \pm 4,7$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,73 \pm 0,06$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,44 \pm 0,04$ ).

Fazendo a comparação entre os 2 grupos, também os níveis circulantes médios de GLP-1 são significativamente mais elevados no grupo de mulheres obesas normoglicémicas ( $28,6 \pm 15,0$  vs  $19,8 \pm 19,0$  pM;  $p=0,015$ ) (figura 7.5).

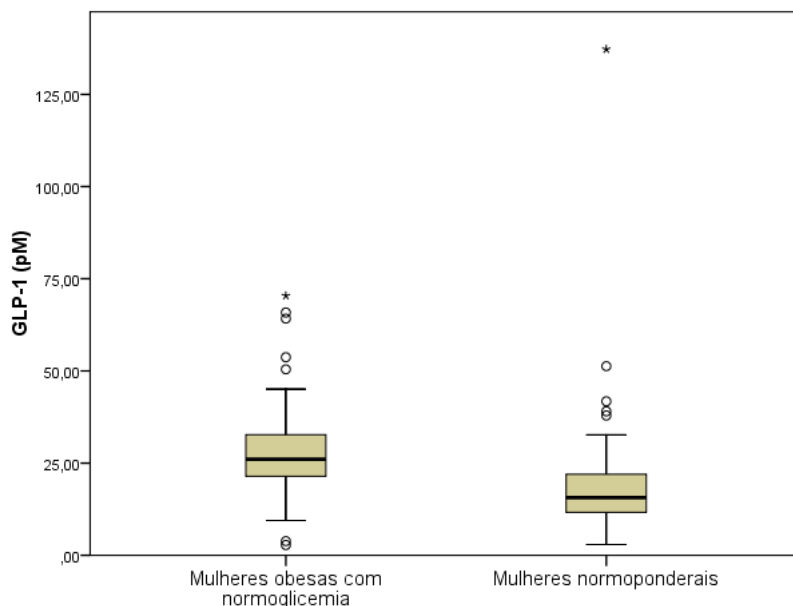


Figura 7.5 – Distribuição dos níveis de GLP-1, em mulheres obesas normoglicémicas e normoponderais.

Contudo, em relação a este parâmetro é de salientar a marcada amplitude de variação dos referidos níveis, em ambos os grupos, com sobreposição significativa entre mulheres obesas e normoponderais.

Ao contrário do que foi encontrado para os níveis de insulina e de leptina, os níveis de GLP-1 não se correlacionam com os parâmetros antropométricos, nas mulheres obesas normoglicémicas ou nas normoponderais (tabelas 7.5 e 7.6).

		GLP-1 (pM)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso corporal (Kg)	Percentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,044							
	Sig. (2-tailed)	,777							
	N	43							
Peso corporal (Kg)	Pearson Correlation	,098	,894**						
	Sig. (2-tailed)	,530	,000						
	N	43	80						
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	-,086	,627**	,628**					
	Sig. (2-tailed)	,583	,000	,000					
	N	43	80	80					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,050	,891**	,958**	,816**				
	Sig. (2-tailed)	,751	,000	,000	,000				
	N	43	80	80	80				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,076	,767**	,725**	,657**	,770**			
	Sig. (2-tailed)	,627	,000	,000	,000	,000			
	N	43	80	80	80	80			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,032	,871**	,835**	,669**	,854**	,728**		
	Sig. (2-tailed)	,836	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	43	80	80	80	80	80		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,067	,109	,091	,196	,137	,613**	-,093	
	Sig. (2-tailed)	,671	,335	,420	,081	,226	,000	,411	
	N	43	80	80	80	80	80	80	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,051	,780**	,589**	,597**	,656**	,943**	,687**	,576**
	Sig. (2-tailed)	,746	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	43	80	80	80	80	80	80	80

Tabela 7.5 - Correlação entre os níveis de GLP-1 e os parâmetros antropométricos, em mulheres obesas com normoglicemia.

		GLP-1 (pM)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Percentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,073							
	Sig. (2-tailed)	,595							
	N	55							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	-,018	,749**						
	Sig. (2-tailed)	,896	,000						
	N	55	55						
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,178	,735**	,554**					
	Sig. (2-tailed)	,193	,000	,000					
	N	55	55	55					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,134	,829**	,792**	,944**				
	Sig. (2-tailed)	,331	,000	,000	,000				
	N	55	55	55	55				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	-,038	,736**	,625**	,510**	,624**			
	Sig. (2-tailed)	,785	,000	,000	,000	,000			
	N	55	55	55	55	55			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	-,095	,518**	,747**	,407**	,590**	,440**		
	Sig. (2-tailed)	,492	,000	,000	,002	,000	,001		
	N	55	55	55	55	55	55		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,009	,506**	,262	,319*	,342*	,842**	-,098	
	Sig. (2-tailed)	,950	,000	,054	,017	,011	,000	,475	
	N	55	55	55	55	55	55	55	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,003	,739**	,394**	,510**	,535**	,937**	,254	,876**
	Sig. (2-tailed)	,982	,000	,003	,000	,000	,000	,062	,000
	N	55	55	55	55	55	55	55	55

Tabela 7.6 - Correlação entre os níveis de GLP-1 e os parâmetros antropométricos, em mulheres normoponderais.

Procurou-se avaliar o grau de associação entre os três parâmetros intervenientes nos mecanismos de controlo de apetite estudados, mas não se encontrou qualquer correlação com significado estatístico entre eles, quer nas mulheres obesas normoglicémicas, quer nas mulheres normoponderais (figuras 7.6, 7.7 e 7.8).

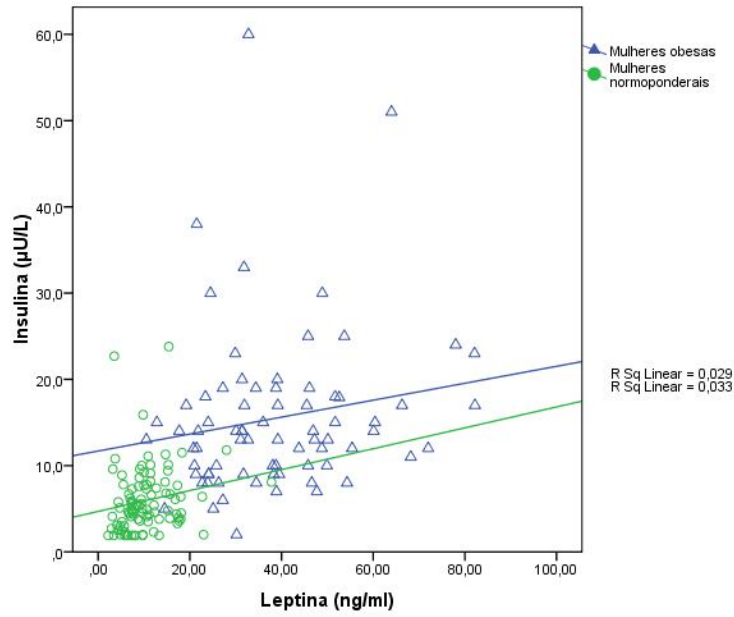


Figura 7.6 – Correlação entre os níveis de leptina e de insulina, em mulheres obesas normoglicémicas (azul) e normoponderais (verde).

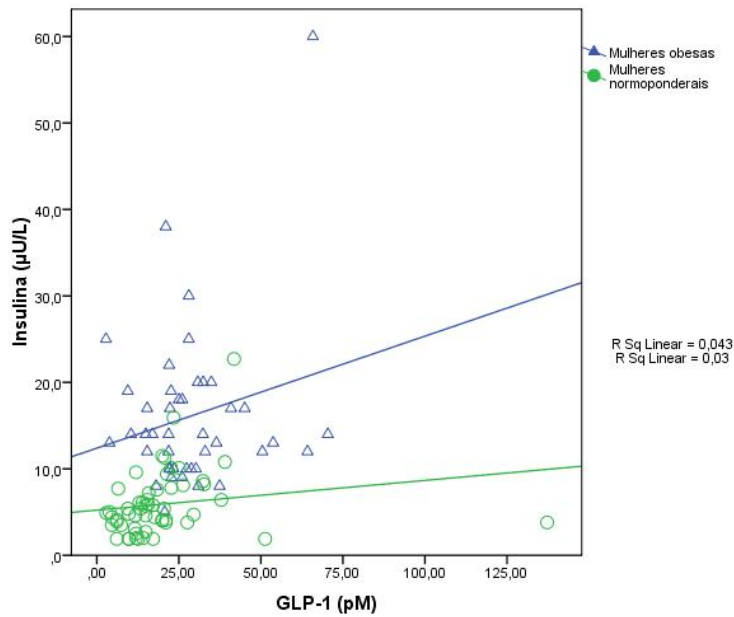


Figura 7.7 – Correlação entre os níveis de GLP-1 e de insulina, em mulheres obesas normoglicémicas (azul) e normoponderais (verde).

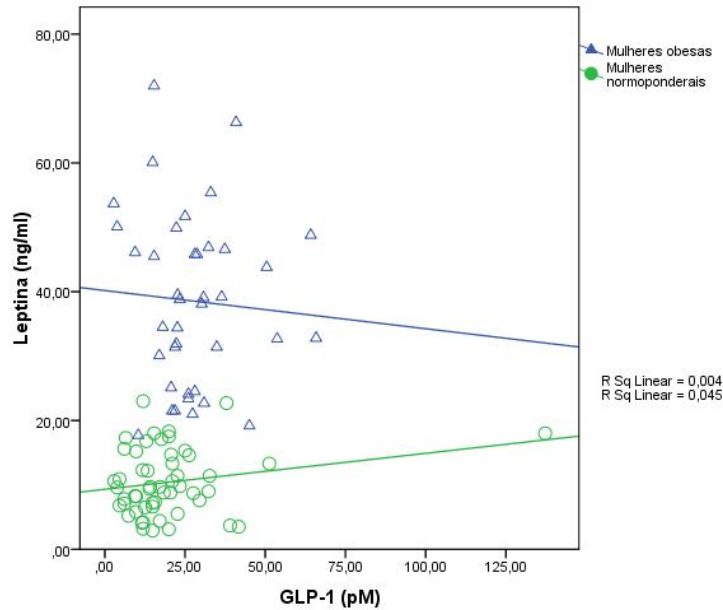


Figura 7.8 – Correlação entre os níveis de GLP-1 e de leptina, em mulheres obesas normoglicémicas (azul) e normoponderais (verde).

No caso da população normoponderal, não havendo adiposidade em excesso nem insulinoresistência, seria de esperar que os níveis de ambas as hormonas fossem baixos, tal como se confirmou.

Os níveis de leptina, insulina e GLP-1 encontram-se mais elevados na população com obesidade, embora não apresentem qualquer relação linear entre si. Esta situação é verificada apesar de os níveis de insulina e leptina se correlacionarem diretamente com os parâmetros antropométricos. Além de serem vetores hormonais para o controlo do apetite, a insulina e o GLP-1 são atores extremamente importantes no metabolismo dos hidratos de carbono. A nível deste metabolismo, a insulina é uma das principais responsáveis pela manutenção da normoglicemia através da mediação da captação periférica da glicose e da frenação da glicogenólise e da neoglicogénese hepática. Por outro lado, o GLP-1 é uma hormona que atua a nível dos ilhéus de Langerhans promovendo a estimulação da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e frenando a secreção inapropriada de glucagon, hormona de contrarregulação secretada pelas células alfa. Assim, seria possível que o seu papel no metabolismo dos hidratos de carbono suplantasse a sua ação como mediadores hormonais do controlo do apetite, explicando a ausência de correlação entre eles e, de cada um, com a leptina.

### 7.3 Sumário

A leptina e a insulina são os dois principais sinais de adiposidade conhecidos. O GLP-1 é uma hormona com importante ação a nível do controlo ponderal quer através das suas ações sobre o trato gastrointestinal, quer pela ação a nível hipotalâmico.

Apesar das mulheres selecionadas para estudo não apresentarem diagnóstico prévio de qualquer doença ativa, um subgrupo significativo de mulheres obesas (28,6%) apresentava alterações no metabolismo dos hidratos de carbono, condicionando os níveis de insulina e de GLP-1. Tal enfatiza a importância do despiste da diabetes e da hiperglicemia intermédia nas pessoas com obesidade.

Confirmou-se a presença de níveis aumentados de leptina na população obesa e uma associação linear positiva ao longo de todo o espectro antropométrico, com correlação direta com a antropometria quer nas mulheres obesas, quer nas normoponderais.

Os níveis de insulina e de GLP-1 também se encontravam aumentados no grupo com obesidade. Contudo, o GLP-1 não se correlacionava com os parâmetros antropométricos, em nenhum dos grupos, e a insulina só apresentava uma associação direta com a antropometria no grupo com obesidade. Tal achado será a favor da maior dependência, dos níveis circulantes destas duas hormonas, do metabolismo dos hidratos de carbono (ou outros) em detrimento do seu papel no controlo do apetite. Tal é reforçado pelo facto dos níveis de leptina, insulina e GLP-1 não se correlacionarem entre si, em nenhum dos grupos, apesar da associação positiva com a antropometria, nas mulheres obesas, verificada para a leptina e para a insulina.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Woods SC, Seeley RJ, Porte Jr D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280:1378–83
- <sup>2</sup> Grossman SP. The role of glucose, insulin and glucagon in the regulation of food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* 1986;10:295–315
- <sup>3</sup> Strubbe JH, Woods SC. The timing of meals. *Psychol Ver* 2004;111:128–141
- <sup>4</sup> Woods SC, Ramsay DS Homeostasis: beyond Curt Richter. *Appetite* 2007;49:388–398
- <sup>5</sup> Woods SC, d'Alessio DA. Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):S37-50
- <sup>6</sup> Schwartz MW, Woods SC, Porte Jr D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661–71
- <sup>7</sup> Woods SC, Seeley RJ, Porte Jr D, Schwartz MW. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 1998;280:1378–83
- <sup>8</sup> Woods SC. Signals that influence food intake and body weight. *Physiol Behav* 2005;86:709–16
- <sup>9</sup> Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117:13–23
- <sup>10</sup> Moran TH, Kinzig KP. Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am J Physiol* 2004;286:G183–8
- <sup>11</sup> Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005;128:175–91
- <sup>12</sup> Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007;132:2116–30
- <sup>13</sup> Raybould HE. Mechanisms of CCK signaling from gut to brain. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:570–574
- <sup>14</sup> Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol* 2007;272:R1245-51
- <sup>15</sup> Berthoud HR. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav* 2007;91:486–8



- <sup>16</sup> Rinaman L. Visceral sensory inputs to the endocrine hypothalamus. *Front Neuroendocrinol* 2007;28:50–60
- <sup>17</sup> Dube PE, Brubaker PL. Nutrient, neural and endocrine control of glucagon-like peptide secretion. *Horm Metab Res* 2004;36:755-60
- <sup>18</sup> Gutzwiller JP, Goke B, Drewe J, Hildebrand P, Ketterer S, Handschin D, Winterhalder R, Conen D, Beglinger C. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut* 1999; 44:81–86
- <sup>19</sup> Wynne K, Park AJ, Small CJ, Meeran K, Ghatei MA, Frost GS, Bloom SR. Oxyntomodulin increases energy expenditure in addition to decreasing energy intake in overweight and obese humans: a randomised controlled trial. *Int J Obes* 2006;30:1729-36
- <sup>20</sup> Vincent RP, le Roux CW. The satiety hormone peptide YY as a regulator of appetite. *J Clin Pathol* 2008;61:548-52
- <sup>21</sup> Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, D'Alessio D, Tschöp MH. Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:705-12
- <sup>22</sup> Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117:13–23
- <sup>23</sup> Cummings DE. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav* 2006;89:71–84
- <sup>24</sup> Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007;117:13–23
- <sup>25</sup> Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443:289-95
- <sup>26</sup> Guyenet SJ, Schwartz MW. Regulation of Food Intake, Energy Balance, and Body Fat Mass: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3): 745-55
- <sup>27</sup> Cone RD, Cowley MA, Butler AA, Fan W, Marks DL, Low MJ. The arcuate nucleus as a conduit for diverse signals relevant to energy homeostasis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(Suppl 5): S63-7
- <sup>28</sup> Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443:289-95
- <sup>29</sup> Figlewicz DP, Sipols AJ. Energy regulatory signals and food reward. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97:15-24
- <sup>30</sup> Benoit SC, Air EL, Coolen LM, Strauss R, Jackman A, Clegg DJ, Seeley RJ, Woods SC. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci* 2002;22:9048-52
- <sup>31</sup> Woods SC, d'Alessio DA. Central Control of Body Weight and Appetite. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):S37-50
- <sup>32</sup> Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006;443:289-95
- <sup>33</sup> Strubbe JH, van Dijk G. The temporal organization of ingestive behaviour and its interaction with regulation of energy balance. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:485-98 ; Sclafani A. Oral and postoral determinants of food reward. *Physiol Behav* 2004;81:773-9 ; Figlewicz DP, Sipols AJ. Energy regulatory signals and food reward. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97:15-24 ; Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011;69:664-79
- <sup>34</sup> Olszewski PK, Levine AS. Central opioids and consumption of sweet tastants: when reward outweighs homeostasis. *Physiol Behav* 2007;91:506-12
- <sup>35</sup> Xie S, Furjanic MA, Ferrara JJ, McAndrew NR, Ardino EL, Ngondara A, Bernstein Y, Thomas KJ, Kim E, Walker JM, Nagar S, Ward SJ, Raffa RB. The endocannabinoid system and rimonabant: a new drug with a novel mechanism of action involving cannabinoid CB1 receptor antagonism—or inverse agonism—as potential obesity treatment and other therapeutic use. *J Clin Pharm Ther* 2007;32: 209-31

- <sup>36</sup> Flier JS. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1407-13
- <sup>37</sup> Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions. *Neuron* 2011;69:664-79
- <sup>38</sup> Stice E, Spoor S, Ng J, Zald DH. Relation of obesity to consummatory and anticipatory food reward. *Physiol Behav* 2009;97:551-60 ; Figlewicz DP, Sipols AJ. Energy regulatory signals and food reward. *Pharmacol Biochem Behav* 2010;97:15-24
- <sup>39</sup> De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJ, Velloso LA. Consumption of a fat rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 2005;146:4192-9
- <sup>40</sup> Thaler JP, Yi C, Schur EA, Guyenet SJ, Hwang BH, Dietrich MO, Zhao X, Sarruf DA, Izgur V, Maravilla KR, Nguyen HT, Fischer JD, Matsen ME, Wisse BE, Morton GJ, Horvath TL, Baskin DG, Tschop MH, Schwartz MW. Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 2012;122(1):153-62

## **8 O TECIDO ADIPOSEO COMO ÓRGÃO ENDÓCRINO**

---



## 8.1 Papel do tecido adiposo no organismo

Durante muitos anos, o tecido adiposo foi considerado como um órgão relativamente inerte. Pensava-se que as suas únicas funções eram o armazenamento das reservas energéticas sob a forma de triglicerídeos, no caso de balanço energético positivo, e a sua libertação sob a forma de ácidos gordos, no caso do balanço energético ser negativo. Atualmente, sabe-se que o tecido adiposo, além da sua primordial importância no metabolismo energético, é um órgão extremamente dinâmico em termos de secreção hormonal. Ele é responsável pela secreção de vários péptidos bioativos, denominados adipocinas. Estas não só influenciam a função dos adipócitos de forma autócrina e parácrina mas, também, afetam múltiplas vias metabólicas através da corrente sanguínea, conferindo o estatuto de órgão endócrino ao tecido adiposo.<sup>1,2</sup>

Convencionalmente, as células endócrinas são controladas por sinais recebidos do exterior através de um mecanismo de retrocontrolo. Experiências em modelos animais demonstraram que as adipocinas vão atuar a nível do sistema nervoso central, fígado, músculo e pâncreas, entre outros. Vão, igualmente, condicionar a homeostase de diversos sistemas orgânicos salientando-se o seu efeito sobre o controlo da pressão tensional, a cascata da coagulação, o sistema reprodutor e o estado de inflamação subclínica que caracteriza a aterosclerose, acabando por ter um importante papel sobre o risco cardiovascular global.<sup>3</sup>

O conceito de tecido adiposo como um órgão endócrino foi originado em 1995 com a descoberta da leptina e das suas amplas funções biológicas. Comparativamente com a função secretora de outras células endócrinas, cada adipócito produz uma pequena quantidade de adipocinas. Contudo, devido à sua grande extensão, o tecido adiposo acaba por ser o maior órgão endócrino do corpo humano.<sup>4</sup>

Contudo, o tecido adiposo não é unicamente constituído por adipócitos. Além do estroma (fibroblastos e células endoteliais) e das células precursoras dos adipócitos (os pré-adipócitos) também as células inflamatórias fazem parte deste tecido. Constituído essencialmente por macrófagos, as células inflamatórias correspondem a cerca de 40% das células do tecido adiposo e o seu número começa logo a aumentar ou a reduzir assim que um indivíduo inicia um processo de ganho ou perda de peso, respetivamente. Os macrófagos têm um papel importante no desencadear do processo inflamatório associado à obesidade, sendo os responsáveis pela síntese e secreção de citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 6 (IL-6) e a proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1). Ambas as células, adipócitos e macrófagos, são capazes de acumular lípidos e de secretar citocinas. A relação entre adipócitos, pré-adipócitos e macrófagos é ainda mais íntima. Os pré-adipócitos possuem uma potente atividade fagocítica e podem sofrer evolução para macrófagos, mediante determinados estímulos. Por outro lado, muitos genes que são críticos à atividade metabólica dos adipócitos também são partilhados pelos macrófagos.<sup>5,6</sup> A interação existente entre macrófagos e adipócitos, através de efeitos parácrinos, parece estar na origem e na manutenção da disfunção do tecido adiposo que caracteriza a obesidade. Como resultado de um balanço energético positivo, verifica-se uma hipertrofia

adipocitária. Os grandes adipocitos vão libertar mais ácidos gordos livres que se ligam a recetores tipo 4 *Toll-like* (TLR-4 – *Toll-like receptor 4*) nos macrófagos, resultando em ativação do NF-κB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) e num aumento na produção de TNF-α.<sup>7,8</sup> Por sua vez, o TNF-α sintetizado pelos macrófagos, pelos pré-adipocitos e pelos próprios adipocitos vai promover um aumento da atividade metabólica adipocitária, com aumento da lipólise, bem como um aumento da expressão de vários genes pró-inflamatórios como a IL-6, a MCP-1 e a molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1). Também as células endoteliais dos vasos sanguíneos do tecido adiposo dão o seu contributo na perpetuação da inflamação, sintetizando MCP-1 e ICAM-1 em resposta aos estímulos inflamatórios iniciais. Além de promover maior atividade metabólica e expressão de genes associados à inflamação, a hipertrofia adipocitária torna a célula mais vulnerável à apoptose mediada, em parte, por condições locais de hipoxia tecidual resultante de inadequado desenvolvimento do suporte vascular. A morte de grande número de adipocitos vai funcionar como fator impulsionador do recrutamento de mais macrófagos para o tecido adiposo. Foi demonstrado que cerca de 90% do total de macrófagos do tecido adiposo estão localizados em redor de adipocitos mortos. A correspondência recíproca de ações parácrinas, envolvendo adipocitos, pré-adipocitos e macrófagos, perpetua um ciclo vicioso de recrutamento cada vez maior do número de macrófagos, produção de citocinas inflamatórias e disfunção adipocitária. Por outro lado, os grandes adipocitos sintetizam menos adiponectina. Uma vez que a adiponectina tem a propriedade de inibir a atividade NF-κB mediada pelo TLR-4, a sua fraca presença favorece a manutenção daquele ciclo vicioso.<sup>9,10,11</sup>

Mais do que a quantidade total de massa gorda corporal, tem importância o seu padrão de distribuição na categorização dos riscos cardiovascular e metabólico. Assim, é o padrão de distribuição de gordura predominantemente central ou abdominal que está associado a elevado risco cardiometabólico. Tal facto advém de 4 principais fatores:

- a) Os adipocitos de localização intra-abdominal, além de serem metabolicamente mais ativos, apresentam-se estrategicamente posicionados por forma a enviar, pela circulação portal, substrato (ácidos gordos livres) para a neoglicogénese.<sup>12</sup>
- b) Da mesma forma, os adipocitos viscerais enviam para o fígado um conjunto de adipocinas que, aí, vão promover a secreção de produtos ligados ao risco cardiovascular ou induzir insulinoresistência hepática, favorecendo múltiplas alterações metabólicas;<sup>13</sup>
- c) Os adipocitos viscerais sofrem lipólise de forma mais facilitada que os adipocitos subcutâneos pois apresentam maior densidade de recetores adrenérgicos e, por outro lado, são mais resistentes à ação inibidora da lipólise pela insulina;<sup>14,15,16</sup>
- d) O tecido adiposo visceral apresenta maior capacidade de produção de citocinas pró-inflamatórias e maior infiltração de macrófagos do que o tecido adiposo subcutâneo.<sup>17,18</sup>

Recentemente, tem vindo a ser dada cada vez mais importância ao papel do tecido adiposo pericárdico e perivascular como indutor do aumento do risco cardiovascular e metabólico.<sup>19,20</sup>

O tecido adiposo é um órgão endócrino extremamente profícuo na síntese de múltiplas hormonas. Além de hormonas, o tecido adiposo também segrega outros produtos a que, no seu conjunto, damos o nome de adipocinas. Desde a descoberta da síntese da leptina pelo tecido adiposo, a meio dos anos 90 de passado século, a lista de adipocinas tem vindo a aumentar e, mais recentemente, quase todos os anos se descobre uma nova adipocina. Entre as várias adipocinas destaca-se, a leptina, a resistina, o TNF- $\alpha$ , a IL-6, a proteína C reativa, o inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), a MCP-1, a proteína 4 de ligação ao retinol (RBP-4) e, contrariando o efeito nefasto das demais, a adiponectina.

## 8.2 Papel das citocinas

### Leptina

A leptina é uma proteína de 16 kDa que é, primariamente, sintetizada pelos adipocitos, embora a placenta e músculo esquelético também a sintetizem em pequenas quantidades. A descoberta da leptina lançou o campo da pesquisa do papel endócrino do tecido adiposo, confirmando que os adipocitos produzem uma hormona que informa o cérebro sobre a quantidade das reservas energéticas. Essencialmente durante a noite, as concentrações plasmáticas de leptina aumentam de forma logarítmica de acordo com a quantidade de massa gorda corporal.<sup>21,22,23,24,25</sup> Os recetores de leptina a nível do hipotálamo encontram-se, sobretudo, no núcleo arcuato. Aí, em condições fisiológicas, a leptina promove um aumento da expressão dos neurónios de pró-opiomelanocortina e inibição dos neurónios que expressam o neuropéptido Y e o AgRP (*agouti-related peptide*) resultando uma inibição da ingestão alimentar e um aumento do dispêndio energético.<sup>26</sup> Contudo, a obesidade cursa com leptinorresistência a nível hipotalâmico, impedindo um eficaz controlo do balanço energético.<sup>27</sup> A leptina possui outras ações, nomeadamente a nível da função reprodutora e do controlo tensional. Em termos de risco cardiovascular, a leptina promove a aterogénese estimulando, por via dos seus recetores nas células musculares lisas, a proliferação e migração das mesmas.<sup>28</sup>

### Resistina

A resistina é um polipéptido de 114 aminoácidos que foi caracterizado, pela primeira vez, durante estudos de pesquisa da ação das tiazolidinedionas em ratos. Os estudos iniciais ligaram a resistina à insulinoresistência, por interferir com a captação de glicose mediada pela insulina, daí o seu nome. A expressão da resistina encontrava-se elevada em ratos obesos e a administração de anticorpos anti-resistina baixava a glicemia e aumentava a sensibilidade à insulina.<sup>29</sup> Posteriormente, foi demonstrado que a resistina também induz insulinoresistência hepática em ratos elevando, de forma acentuada, a produção hepática de glicose.<sup>30</sup> Embora se admita que a resistina possa ser expressa a nível dos pré-adipocitos humanos, no tecido adiposo humano ela é

sintetizada a nível dos macrófagos, parecendo ter um papel direto nos processos inflamatórios. O facto de, ao contrário do rato, no homem, não ter uma expressão primordial a nível do tecido adiposo pode vir a explicar o menor grau de evidência na ligação da resistina à insulinoresistência e à diabetes tipo 2.<sup>31,32,33,34</sup>

### **Fator de necrose tumoral alfa**

O TNF- $\alpha$  é uma citocina de 17 kDa produzida no tecido adiposo, essencialmente pelos macrófagos. O TNF- $\alpha$  atua diretamente na cascata de sinalização da insulina, promovendo a resistência à sua ação e conferindo-lhe um papel na fisiopatologia da diabetes tipo 2 associada à obesidade. As concentrações séricas de TNF- $\alpha$  estão aumentadas na obesidade induzindo, além da insulinoresistência, disfunção endotelial e promoção da inflamação subclínica através do aumento da IL-6 e, por consequência, da proteína C reativa.<sup>35,36</sup>

Em concentrações elevadas, o TNF- $\alpha$  inibe a lipoproteína lípase e estimula a lípase hormonossensível, por via autócrina e parácrina. Mesmo em concentrações mais baixas o TNF- $\alpha$  promove a lipólise através do aumento da expressão do seu recetor tipo 1, a nível dos adipocitos (TNFR1), ativação das MAP cinases (*MAPKs – mitogen-activated protein kinases*) e consequente inibição da perilipina, a proteína que envolve o depósito lipídico dentro do adipocito. Tal facilita o acesso da lípase hormonossensível aos triglicéridos armazenados, promovendo a lipólise.<sup>37</sup>

### **Interleucina 6**

A IL-6 é uma citocina produzida por vários tecidos e células, dos quais cerca de 30% é sintetizada pelos adipocitos e macrófagos do tecido adiposo. A expressão da IL-6 correlaciona-se com o grau de resistência à insulina na obesidade.<sup>38</sup> A administração experimental de IL-6 a humanos resulta em aumento de ácidos gordos livres, sugerindo que a IL-6 é um modulador da lipólise.<sup>39</sup> Em níveis aumentados, a IL-6 atua a nível hepático promovendo a síntese de proteína C reativa.<sup>40</sup>

### **Proteína C reativa**

Apesar de ser essencialmente sintetizada a nível hepático, mediante estimulação pela IL-6, a proteína C reativa também parece ser sintetizada pelo próprio adipocito.<sup>41</sup> Também o seu papel no risco cardiovascular está envolvido em alguma controvérsia. Inicialmente considerado como um mero marcador de risco cardiovascular, têm surgido alguns relatos experimentais atribuindo à proteína C reativa uma ação direta na promoção de angiogénese e de fenómenos trombóticos.<sup>42,43</sup>

### **Inibidor 1 do ativador do plasminogénio**

O PAI-1 não é uma glicoproteína de 379 aminoácidos sintetizada no tecido adiposo e, sobretudo, a nível do endotélio vascular. O PAI-1 é um promotor do fenómeno



trombótico, através da inibição da fibrinólise. Os seus níveis encontram-se elevados na obesidade e está descrito uma redução paralela à perda de peso, em humanos.<sup>44</sup> O PAI-1 é uma proteína de fase aguda regulada por diversas citocinas, nomeadamente o TNF- $\alpha$  e a angiotensina II. É, igualmente, regulado através dos níveis circulantes de insulina, trigliceridos e ácidos gordos livres, tornando-o em marcador da insulinoresistência. Além de constituir um fator pró-trombótico, o PAI-1 intervém no processo aterogénico através da promoção da migração de células musculares lisas e da ativação das metaloproteinases da matriz.<sup>45</sup>

### **Proteína 1 quimiotáxica dos monócitos**

A MCP-1 constitui uma importante citocina pró-inflamatória libertada pelos macrófagos do tecido adiposo que medeia a chamada de monócitos e a sua transformação em macrófagos, perpetuando o ciclo vicioso da inflamação associada à obesidade. Também promove a angiogénese a nível do tecido adiposo, facilitando o recrutamento de mais células inflamatórias e garantindo um adequado suporte vascular regional.<sup>46</sup>

### **Proteína 4 de ligação ao retinol**

A RBP-4 é uma proteína de transporte específico para o retinol (vitamina A). Na década passada acabou por ser associada ao fenómeno da resistência à insulina, através de estudos com ratos. O tratamento com tiazolidinedionas, além de aumentar a sensibilidade à insulina, baixava os níveis de RBP-4 e a administração de RBP-4 recombinante induzia insulinoresistência.<sup>47</sup>

Existem registos de correlação dos níveis de RBP-4 com a magnitude da resistência à insulina em humanos com obesidade, com diminuição da tolerância à glicose ou diabetes tipo 2 e entre indivíduos normoponderais e normoglicémicos mas com uma pesada história familiar de diabetes tipo 2. Os níveis de RBP-4 também foram associados com os componentes da síndrome metabólica, incluindo o perímetro da cintura, os níveis séricos de trigliceridos, os níveis de pressão arterial sistólica e a diminuição dos níveis de colesterol HDL.<sup>48</sup>

### **Adiponectina**

A adiponectina, é uma proteína de 244 aminoácidos, sintetizada unicamente a nível dos adipócitos, que apresenta uma semelhança estrutural com o colagénio, o fator C1q do complemento e o TNF- $\alpha$ . A adiponectina é encontrada na circulação em diferentes isoformas - trímeros, hexâmeros e complexos de alto peso molecular - sendo a adiponectina de alto peso molecular a forma mais ativa.<sup>49</sup>

As concentrações séricas de adiponectina estão inversamente relacionadas com a massa gorda corporal e o grau de resistência à insulina. Os seus níveis são especialmente baixos em adultos com diabetes tipo 2 e doença coronária isquémica. Independentemente da gordura corporal, os níveis circulantes de adiponectina estão diretamente relacionados com a sensibilidade à insulina. Assim, tem-lhe sido atribuído

um efeito insulinosensibilizador e cardioprotetor.<sup>50</sup> A adiponectina exerce as suas ações mediante dois recetores, AdipoR1 (especialmente a nível do músculo esquelético e cardíaco) e AdipoR2 (essencialmente a nível hepático).<sup>51</sup> A administração de adiponectina a ratos provoca perda de peso, embora sem diminuir a ingestão de alimentos. Igualmente, induz um aumento da oxidação dos ácidos gordos a nível hepático e do músculo esquelético, resultando em diminuição da sua concentração plasmática. Através da sua ação insulinosensibilizadora, reduz a glicemia através da estimulação da captação periférica de glicose. Ratos que não expressam o gene da adiponectina (*knock-out*) apresentam níveis elevados de ácidos gordos livres, são resistentes à ação da insulina e acabam por desenvolver hiperglicemia intermédia ou diabetes tipo 2. Outra das ações da adiponectina é a sua atividade antiaterogénica através da redução da expressão das moléculas de adesão nas células endoteliais vasculares, da inibição da formação das células espumosas, da migração e proliferação das células musculares lisas e da inibição da expressão de citocinas pró-inflamatórias em macrófagos. Fatores que reduzem os níveis de adiponectina incluem a terapêutica com insulina, glicocorticoides, agentes beta-adrenérgicos, ativadores do AMP cíclico e ativadores do TNF- $\alpha$ . Por outro lado, os processos que aumentam a sensibilidade à insulina aumentam as concentrações de adiponectina como, por exemplo, a perda de peso em excesso ou a terapêutica com tiazolidinedionas.<sup>52,53,54</sup>

### 8.3 Dados de investigação própria

Foram estudadas as adipocinas atrás referidas, de forma comparativa, em dois grupos de mulheres caucasianas em idade fértil: normoponderais e com obesidade. Constituiu critério de exclusão, a existência de diagnóstico prévio de qualquer patologia ativa (à exceção da obesidade) ou a toma de qualquer fármaco (à exceção de contraceptivos orais). A descrição pormenorizada dos critérios de inclusão e exclusão no estudo estão detalhados no capítulo 4 (“Material e métodos de investigação”).

As mulheres foram caracterizadas quanto a idade e aos vários parâmetros antropométricos. A cada mulher foi efetuada uma colheita de sangue venoso, após um jejum de 10 horas, para determinação dos níveis de leptina, resistina, TNF- $\alpha$ , IL-6, proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), PAI-1, MCP-1, RBP-4, adiponectina, ácidos gordos livres e triglicéridos. As mulheres obesas foram ainda submetidas a uma prova clássica de tolerância à glicose oral, com 75 g de glicose, para doseamento da glicemia e insulinemia aos 30, 60, 90 e 120 minutos. O grau de insulinoresistência foi determinado através de três equações matemáticas: modelo homeostático de avaliação da insulinoresistência (HOMA-IR), *quantitative insulin resistance check index* (QUICKI) e fórmula de McAuley. No subgrupo com obesidade, utilizou-se uma quarta equação matemática, a fórmula de Matsuda.

Com base em todas as determinações efetuadas, definiu-se os seguintes objetivos específicos:

- a) Comparar os níveis circulantes das várias adipocinas estudadas, entre mulheres obesas e normoponderais;
- b) Avaliar a presença de correlação entre os níveis de cada uma das adipocinas estudadas e os parâmetros antropométricos, em mulheres obesas e normoponderais;
- c) No caso da resistina, avaliar eventual associação com grau de inflamação, em mulheres obesas e normoponderais;
- d) No caso da resistina, TNF- $\alpha$ , hs-CRP, PAI-1 e adiponectina, avaliar eventual associação com grau de insulinoresistência, em mulheres obesas e normoponderais;
- e) No caso da IL-6, avaliar eventual ação a nível da lipólise através da associação com níveis de ácidos gordos livres circulantes, em mulheres obesas e normoponderais;
- f) No caso da hs-CRP, avaliar eventual associação com níveis de IL-6, em mulheres obesas e normoponderais.

Comparou-se os níveis circulantes de leptina entre a população obesa e normoponderal que confirmou a presença de valores mais elevados na obesidade e a relação presente, em ambas as populações, entre leptinemia e parâmetros antropométricos. Estes dados encontram-se explanados no capítulo “Mecanismos de controlo do peso”.

Para doseamento da resistina utilizou-se o método *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) segundo as indicações do fabricante do *kit* (R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA). Comparando os níveis circulantes de resistina em 111 mulheres obesas (IMC =  $43,6 \pm 7,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,7 \pm 5,1$  %, massa gorda corporal total =  $53,8 \pm 14,9$  Kg, perímetro da cintura =  $117,5 \pm 15,1$  cm, perímetro da anca =  $134,3 \pm 13,3$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,88 \pm 0,07$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,10$ ) e em 100 mulheres normoponderais (IMC =  $21,4 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,7$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,6$  Kg, perímetro da cintura =  $71,7 \pm 5,8$  cm, perímetro da anca =  $97,4 \pm 4,5$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,74 \pm 0,05$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,44 \pm 0,04$ ), a média e a distribuição foi, praticamente, sobreponível ( $19,5 \pm 9,5$  ng/ml na população obesa e  $19,0 \pm 10,5$  ng/ml na normoponderal) (figura 8.1).

Considerando cada grupo, separadamente, procurou-se associações dos níveis de resistina com os vários parâmetros antropométricos e com o grau de insulinoresistência.

No grupo com obesidade, encontrou-se associação significativa dos níveis de resistina com o peso corporal total ( $r=0,255$ ;  $p=0,007$ ), a massa gorda total ( $r=0,247$ ;  $p=0,009$ ) e o perímetro da cintura ( $r=0,19$ ;  $p=0,046$ ). Também era evidente uma relação com um único índice de insulinoresistência, o HOMA-IR ( $r=0,22$ ;  $p=0,02$ ). Contudo, esta relação desaparecia ao ajustar para o grau de adiposidade. Em relação ao grupo de mulheres normoponderais, não se verifica qualquer associação com antropometria ou com os índices de insulinoresistência. Estes resultados já haviam sido mostrados previamente com uma amostra mais pequena desta mesma população.<sup>55</sup>

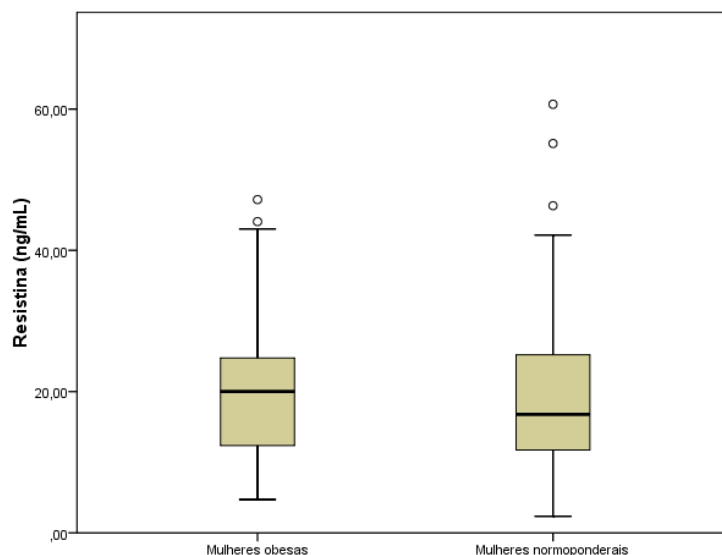


Figura 8.1 – Distribuição dos níveis de resistina, em mulheres obesas e normoponderais.

Tal como mencionado atrás, o facto de se ter mostrado que, no ser humano, a resistina não apresenta uma expressão primordial a nível do tecido adiposo está condizente com os dados encontrados.

Admitindo-se que a resistina possa estar envolvida nos processos inflamatórios, procurou-se verificar se os níveis de resistina se associavam com um marcador extremamente sensível da inflamação subclínica, a proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Contudo, quer no grupo de mulheres obesas, quer no das normoponderais não se encontrou associação entre níveis de resistina e de hs-CRP.

Comparou-se os níveis circulantes de TNF- $\alpha$  em 112 mulheres obesas (IMC =  $43,6 \pm 7,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,7 \pm 5,1$  %, massa gorda corporal total =  $53,9 \pm 14,8$  Kg, perímetro da cintura =  $117,5 \pm 15,1$  cm, perímetro da anca =  $134,4 \pm 13,3$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,88 \pm 0,07$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,10$ ) com 100 mulheres normoponderais (IMC =  $21,4 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,7$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,6$  Kg, perímetro da cintura =  $71,7 \pm 5,8$  cm, perímetro da anca =  $97,4 \pm 4,5$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,74 \pm 0,05$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,44 \pm 0,04$ ). Para tal, utilizou-se um *kit* de determinação ultrasensível dos níveis de TNF- $\alpha$ , através do método ELISA, segundo as indicações do fabricante (R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA).

Também para o TNF- $\alpha$ , a média e a distribuição dos seus níveis circulantes foram sobreponíveis entre os dois grupos ( $1,39 \pm 0,88$  pg/ml nas mulheres obesas e  $1,30 \pm 0,88$  pg/ml nas normoponderais) (figura 8.2).

Tal como se procedeu para a resistina, procurou-se associações dos níveis de TNF- $\alpha$  com os vários parâmetros antropométricos e com os índices de insulinoresistência descritos e, igualmente, não foi encontrada qualquer associação nas mulheres obesas ou nas normoponderais. O atual conhecimento que grande parte da ação do TNF- $\alpha$  do e para o tecido adiposo decorre das suas ações autócrina e parácrina poderá explicar a ausência de associação com a antropometria.

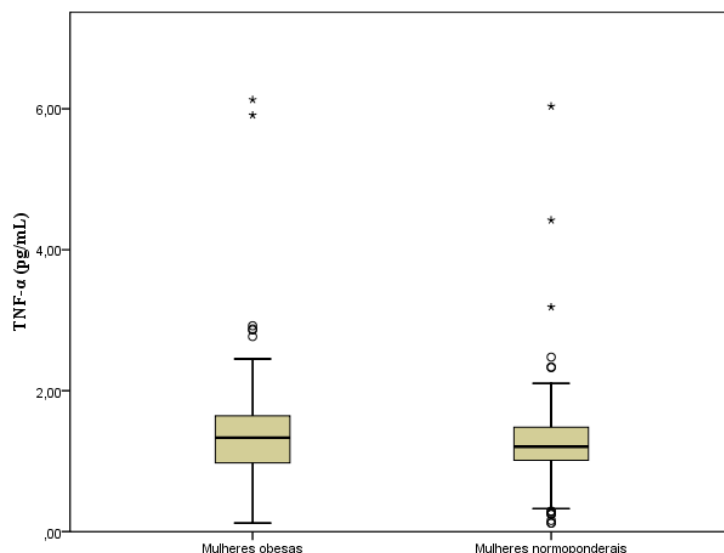


Figura 8.2 – Distribuição dos níveis de TNF- $\alpha$ , em mulheres obesas e normoponderais.

Procedeu-se ao doseamento da IL-6 por método ELISA, com recurso a um *kit* de determinação ultrasensível (R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA) nas mesmas 112 mulheres obesas e as 100 normoponderais consideradas para o TNF- $\alpha$ . Ao contrário deste, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa com as mulheres obesas a apresentarem níveis médios de IL-6 mais altos do que as normoponderais ( $2,43 \pm 1,67$  vs  $1,41 \pm 1,40$  pg/ml, respetivamente;  $p < 0,001$ ). Apesar desta diferença de médias, no grupo de mulheres normoponderais verifica-se uma ampla distribuição nos níveis circulantes de IL-6, evidenciado no seu elevado desvio-padrão (figura 8.3).

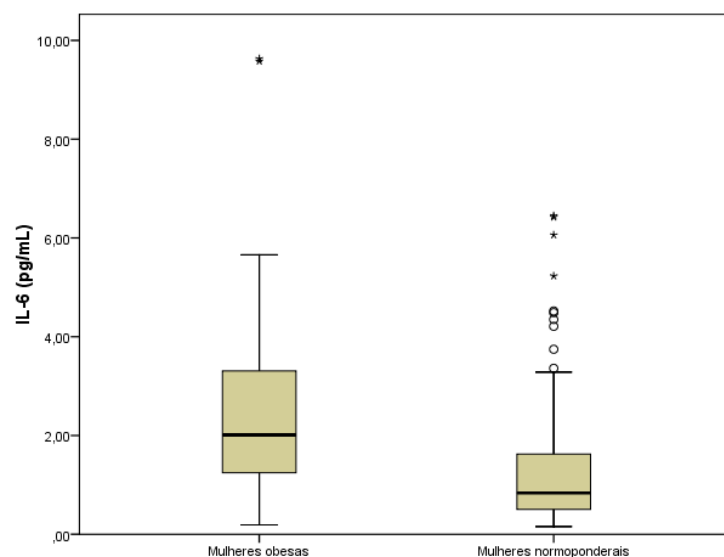


Figura 8.3 – Distribuição dos níveis de IL-6, em mulheres obesas e normoponderais.

Também em relação à IL-6, procurou-se correlação com os parâmetros antropométricos nos dois grupos estudados. Nas mulheres obesas, evidencia-se uma associação direta, com significado estatístico, dos níveis de IL-6 com o IMC ( $r=0,197$ ;  $p=0,038$ ), a percentagem de massa gorda ( $r=0,201$ ;  $p=0,033$ ) e o seu correspondente valor absoluto

( $r=0,198$ ;  $p=0,036$ ) e o perímetro da anca ( $r=0,204$ ;  $p=0,031$ ). Nas mulheres normoponderais só a associação com a razão cintura/anca foi evidente ( $r=0,201$ ;  $p=0,045$ ).

Avaliando a hipótese de que a IL-6 poderia ser um fator condicionante da lipólise foi avaliar-se a associação da IL-6 com os níveis de ácidos gordos livres circulantes mas não se encontrou correlação em qualquer dos grupos. Seguidamente, foi-se avaliar a associação da IL-6 com os níveis circulantes do seu principal fator de estimulação, o TNF- $\alpha$ . Também a favor de que esta ação se exerce, sobretudo por via parácrina e autócrina, não se encontrou associação entre estas as duas citocinas pró-inflamatórias.

Comparou-se os níveis de hs-CRP em 102 mulheres obesas (IMC =  $43,9 \pm 7,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,8 \pm 5,1$  %, massa gorda corporal total =  $54,3 \pm 14,9$  Kg, perímetro da cintura =  $117,9 \pm 15,0$  cm, perímetro da anca =  $134,6 \pm 13,1$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,88 \pm 0,08$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,10$ ) e em 95 mulheres normoponderais (IMC =  $21,4 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,8$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,6$  Kg, perímetro da cintura =  $71,5 \pm 5,7$  cm, perímetro da anca =  $97,4 \pm 4,5$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,73 \pm 0,05$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,44 \pm 0,04$ ), com recurso à técnica de nefelometria utilizando o *kit CardioPhase hsCRP Assay*<sup>®</sup> (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Tarrytown, EUA). Tal como esperado, confirmou-se que o grupo de mulheres obesas apresenta níveis médios de hs-CRP significativamente mais elevados do que as mulheres normoponderais ( $0,96 \pm 0,76$  vs  $0,23 \pm 0,31$  mg/dl, respetivamente;  $p < 0,001$ ), se bem que o desvio-padrão neste último grupo apresenta uma amplitude bastante larga (figura 8.4).

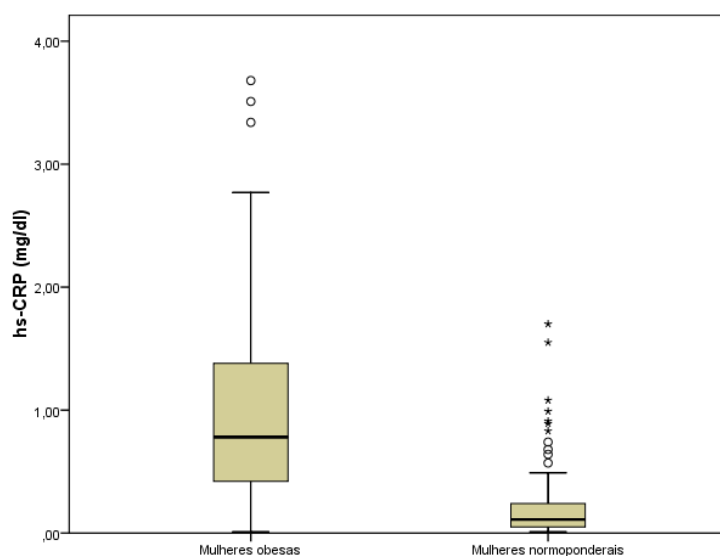


Figura 8.4 – Distribuição dos níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), em mulheres obesas e normoponderais.

Comparou-se os níveis de hs-CRP com os vários parâmetros antropométricos e os índices de insulinoresistência, verificando-se uma marcada associação com a quase totalidade da antropometria e com dois dos quatro índices de avaliação da resistência à insulina, no grupo de mulheres obesas. Contudo, esta associação dos níveis de hs-CRP

com o grau de insulinoresistência desaparece quando se ajusta para a antropometria. Em sentido oposto ao verificado nas mulheres obesas, verificou-se uma ausência completa de associações no grupo normoponderal (tabelas 8.1 e 8.2).

		hs-CRP (mg/dl)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,400**								
	Stg. (2-tailed)	,000								
	N	102								
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	,330**	,910**							
	Stg. (2-tailed)	,001	,000							
	N	102	102							
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,282**	,627**	,637**						
	Stg. (2-tailed)	,004	,000	,000						
	N	102	102	102						
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,347**	,899**	,959**	,819**					
	Stg. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000					
	N	102	102	102	102					
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,345**	,785**	,781**	,647**	,807**				
	Stg. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000				
	N	102	102	102	102	102				
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,364**	,890**	,871**	,677**	,880**	,748**			
	Stg. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000			
	N	102	102	102	102	102	102			
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,088	,134	,148	,178	,177	,621**	-,053		
	Stg. (2-tailed)	,380	,179	,137	,074	,075	,000	,597		
	N	102	102	102	102	102	102	102		
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,371**	,799**	,666**	,599**	,713**	,952**	,708**	,597**	
	Stg. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	102	102	102	102	102	102	102	102	
HOMA-IR	Pearson Correlation	,310**	,391**	,424**	,299**	,421**	,531**	,317**	,412**	,482**
	Stg. (2-tailed)	,002	,000	,000	,002	,000	,000	,001	,000	,000
	N	102	102	102	102	102	102	102	102	102
QUICKI	Pearson Correlation	-,231**	-,319**	-,338**	-,247**	-,332**	-,473**	-,226*	-,435**	-,441**
	Stg. (2-tailed)	,019	,001	,001	,012	,001	,000	,022	,000	,000
	N	102	102	102	102	102	102	102	102	102
Fórmula de McAuley	Pearson Correlation	-,065	-,198*	-,234*	-,164	-,229*	-,375**	-,100	-,442**	-,337**
	Stg. (2-tailed)	,518	,046	,018	,100	,020	,000	,316	,000	,001
	N	102	102	102	102	102	102	102	102	102
Fórmula de Matsuda	Pearson Correlation	-,135	-,216*	-,227*	-,180	-,230*	-,406**	-,099	-,481**	-,383**
	Stg. (2-tailed)	,176	,029	,022	,069	,020	,000	,323	,000	,000
	N	102	102	102	102	102	102	102	102	102

Tabela 8.1 - Correlação dos níveis de hs-CRP com os parâmetros antropométricos e os índices de insulinoresistência, em mulheres com obesidade.

Para avaliar se os níveis de hs-CRP eram, essencialmente função da IL-6 produzida pelo tecido adiposo em excesso foi-se procurar se existia correlação entre os dois parâmetros de inflamação, em cada grupo. Confirmando esta hipótese, foi uma associação com significado estatístico no grupo com obesidade ( $r=0,248$ ;  $p=0,012$ ) mas não no grupo normoponderal.

No seu conjunto, estes dados reforçam o papel da obesidade na indução de um estado de inflamação subclínica, potencial mediador da associação entre obesidade e risco cardiovascular e metabólico.

Para doseamento do PAI-1 utilizou-se um *kit* para ELISA, de acordo com as indicações do fabricante (R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA), com recurso às amostras de sangue de 110 mulheres obesas (IMC =  $43,6 \pm 7,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,8 \pm 5,1$  %, massa gorda corporal total =  $53,9 \pm 14,9$  Kg, perímetro da cintura =  $117,5 \pm 15,2$  cm, perímetro da anca =  $134,3 \pm 13,4$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,88 \pm 0,07$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,10$ ) e de 93 mulheres normoponderais (IMC =  $21,5 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,7$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,6$  Kg, perímetro da

		hs-CRP (mg/dl)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,162								
	Sig. (2-tailed)	,118								
	N	95								
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	,136	,706**							
	Sig. (2-tailed)	,188	,000							
	N	95	95							
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,189	,740**	,639**						
	Sig. (2-tailed)	,067	,000	,000						
	N	95	95	95						
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,201	,791**	,828**	,957**					
	Sig. (2-tailed)	,051	,000	,000	,000					
	N	95	95	95	95					
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,144	,714**	,639**	,603**	,676**				
	Sig. (2-tailed)	,165	,000	,000	,000	,000				
	N	95	95	95	95	95				
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,154	,465**	,704**	,482**	,605**	,442**			
	Sig. (2-tailed)	,136	,000	,000	,000	,000	,000			
	N	95	95	95	95	95	95			
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,048	,490**	,262*	,355**	,360**	,819**	-,141		
	Sig. (2-tailed)	,644	,000	,010	,000	,000	,000	,172		
	N	95	95	95	95	95	95	95		
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,132	,738**	,370**	,549**	,538**	,917**	,241*	,852**	
	Sig. (2-tailed)	,202	,000	,000	,000	,000	,000	,018	,000	
	N	95	95	95	95	95	95	95	95	
HOMA-IR	Pearson Correlation	,004	,186	,142	,239*	,221*	,144	-,006	,152	,139
	Sig. (2-tailed)	,972	,070	,171	,020	,031	,164	,953	,142	,179
	N	95	95	95	95	95	95	95	95	95
QUICKI	Pearson Correlation	-,017	-,207*	-,230*	-,297**	-,292**	-,180	-,128	-,103	-,133
	Sig. (2-tailed)	,873	,044	,025	,004	,004	,081	,216	,321	,197
	N	95	95	95	95	95	95	95	95	95
Fórmula de McAuley	Pearson Correlation	-,150	-,255*	-,256*	-,328**	-,322**	-,303**	-,122	-,243*	-,259*
	Sig. (2-tailed)	,146	,013	,012	,001	,001	,003	,238	,018	,011
	N	95	95	95	95	95	95	95	95	95

Tabela 8.2 - Correlação dos níveis de hs-CRP com os parâmetros antropométricos e os índices de insulinorresistência, em mulheres normoponderais.

cintura = 71,7±6,0 cm, perímetro da anca = 97,3±4,5 cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca = 0,74±0,05 e razão perímetro da cintura/altura = 0,44±0,04). Em consonância com os dados da literatura, os níveis médios de PAI-1 foram muito superiores no grupo de mulheres obesas (7,39±6,37 vs 3,24±2,68 ng/ml; p<0,001) (figura 8.5).

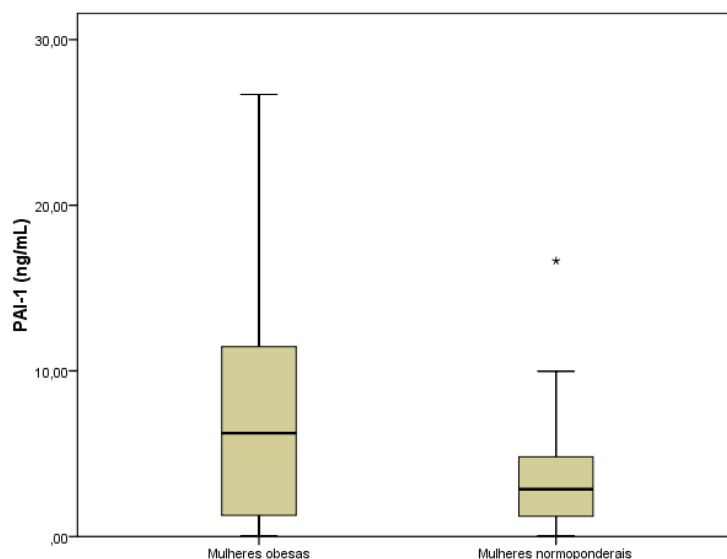


Figura 8.5 – Distribuição dos níveis de PAI-1, em mulheres obesas e normoponderais.



Sendo sintetizado também pelo adipócito e estando descrito como um marcador de insulinoresistência, avaliou-se se existia uma correlação dos níveis de PAI-1 com os parâmetros antropométricos e com os índices de avaliação da insulinoresistência previamente referidos. Apesar das diferenças existentes entre grupos com e sem obesidade, no grupo de mulheres obesas não se encontrou qualquer associação com os parâmetros antropométricos mas sim uma associação direta com um dos índices de insulinoresistência (HOMA-IR) e uma relação inversa com um índice de insulinoresistência (QUICKI). Tal aponta a existência de um limiar de adiposidade associado ao aumento dos níveis de PAI-1, a partir do qual já não existe linearidade entre o progressivo aumento de adiposidade e o aumento de síntese de PAI-1. A correlação entre PAI-1 e insulinoresistência, independente da adiposidade, está em linha com o que vem sendo relatado na literatura (tabela 8.3).

		PAI-1 (ng/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,005								
	Sig. (2-tailed)	,962								
	N	110								
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	,050	,907**							
	Sig. (2-tailed)	,601	,000							
	N	110	110							
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,013	,643**	,661**						
	Sig. (2-tailed)	,889	,000	,000						
	N	110	110	110						
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,041	,898**	,962**	,830**					
	Sig. (2-tailed)	,672	,000	,000	,000					
	N	110	110	110	110					
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,092	,791**	,786**	,661**	,811**				
	Sig. (2-tailed)	,338	,000	,000	,000	,000				
	N	110	110	110	110	110				
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,033	,889**	,876**	,701**	,887**	,758**			
	Sig. (2-tailed)	,729	,000	,000	,000	,000	,000			
	N	110	110	110	110	110	110			
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,103	,145	,152	,175	,175	,618**	-,041		
	Sig. (2-tailed)	,284	,132	,113	,068	,067	,000	,673		
	N	110	110	110	110	110	110	110		
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,056	,806**	,670**	,606**	,714**	,952**	,714**	,598**	
	Sig. (2-tailed)	,558	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	110	110	110	110	110	110	110	110	
HOMA-IR	Pearson Correlation	,315*	,376**	,416**	,307**	,414**	,482**	,311**	,358**	,431**
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,001	,000	,000	,001	,000	,000
	N	110	110	110	110	110	110	110	110	110
QUICKI	Pearson Correlation	-,243*	-,326**	-,352**	-,271**	-,349**	-,467**	-,238*	-,425**	-,428**
	Sig. (2-tailed)	,010	,001	,000	,004	,000	,000	,012	,000	,000
	N	110	110	110	110	110	110	110	110	110
Fórmula de McAuley	Pearson Correlation	-,127	-,230*	-,279**	-,224*	-,277**	-,409**	-,156	-,440**	-,359**
	Sig. (2-tailed)	,187	,016	,003	,019	,003	,000	,104	,000	,000
	N	110	110	110	110	110	110	110	110	110
Fórmula de Matsuda	Pearson Correlation	-,108	-,296**	-,303**	-,255**	-,299**	-,452**	-,191*	-,465**	-,427**
	Sig. (2-tailed)	,260	,002	,001	,007	,002	,000	,046	,000	,000
	N	110	110	110	110	110	110	110	110	110

Tabela 8.3 - Correlação dos níveis de PAI-1 com os parâmetros antropométricos e os índices de insulinoresistência, em mulheres com obesidade.

Em oposição, nas mulheres normoponderais sem grande insulinoresistência, não se verifica correlação entre o PAI-1 e os índices de avaliação da resistência à insulina. Contudo, verifica-se uma correlação inversa simples do PAI-1 com dois dos parâmetros antropométricos, peso corporal total e perímetro da anca (tabela 8.4). Contudo esta relação era anulada ao efetuar o ajuste para a idade.

		PAI-1 (ng/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,073								
	Sig. (2-tailed)	,489								
	N	93								
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	-,209*	,715**							
	Sig. (2-tailed)	,044	,000							
	N	93	93							
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,051	,731**	,631**						
	Sig. (2-tailed)	,630	,000	,000						
	N	93	93	93						
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	-,046	,793**	,821**	,957**					
	Sig. (2-tailed)	,665	,000	,000	,000					
	N	93	93	93	93					
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	-,042	,728**	,645**	,600**	,679**				
	Sig. (2-tailed)	,692	,000	,000	,000	,000				
	N	93	93	93	93	93				
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	-,258*	,467**	,715**	,472**	,604**	,464**			
	Sig. (2-tailed)	,012	,000	,000	,000	,000	,000			
	N	93	93	93	93	93	93			
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,103	,520**	,276**	,373**	,379**	,825**	-,108		
	Sig. (2-tailed)	,324	,000	,007	,000	,000	,000	,305		
	N	93	93	93	93	93	93	93		
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,105	,755**	,400**	,557**	,558**	,927**	,272**	,861**	
	Sig. (2-tailed)	,318	,000	,000	,000	,000	,000	,008	,000	
	N	93	93	93	93	93	93	93	93	
HOMA-IR	Pearson Correlation	-,133	,221*	,137	,260	,238	,159	-,032	,186	,172
	Sig. (2-tailed)	,205	,033	,190	,012	,021	,128	,763	,074	,098
	N	93	93	93	93	93	93	93	93	93
QUICKI	Pearson Correlation	,145	-,204*	-,205	-,277**	-,271**	-,171	-,108	-,110	-,141
	Sig. (2-tailed)	,164	,050	,048	,007	,008	,101	,303	,292	,179
	N	93	93	93	93	93	93	93	93	93
Fórmula de McAuley	Pearson Correlation	,102	-,226*	-,208	-,291**	-,280**	-,245	-,095	-,202	-,221*
	Sig. (2-tailed)	,328	,029	,045	,005	,006	,018	,367	,052	,034
	N	93	93	93	93	93	93	93	93	93

Tabela 8.4 - Correlação dos níveis de PAI-1 com os parâmetros antropométricos e os índices de insulinorresistência, em mulheres normoponderais.

Recorreu-se às amostras de sangue de 110 mulheres obesas (IMC = 43,6±7,9 Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal = 47,7±5,1 %, massa gorda corporal total = 53,8±14,9 Kg, perímetro da cintura = 117,3±15,1 cm, perímetro da anca = 134,5±13,4 cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca = 0,87±0,07 e razão perímetro da cintura/altura = 0,73±0,10) e de 97 mulheres normoponderais (IMC = 21,5±1,7 Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal = 25,3±4,7 %, massa gorda corporal total = 14,3±3,6 Kg, perímetro da cintura = 71,8±5,9 cm, perímetro da anca = 97,4±4,5 cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca = 0,74±0,05 e razão perímetro da cintura/altura = 0,45±0,04) para doseamento da MCP-1 utilizando o método ELISA, de acordo com as indicações do fabricante do *kit* (R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA). Também em relação à MCP-1, demonstrou-se níveis médios mais elevados na população obesa (372,2±128,2 vs 326,3±103,3 pg/ml; p=0,005) embora com ampla faixa de sobreposição entre as duas populações de mulheres (figura 8.6). Seguidamente, foi avaliar-se a existência de eventual associação dos níveis de MCP-1 com cada um dos parâmetros antropométricos, em ambos os grupos de mulheres. Também em relação à MCP-1 se encontram duas situações distintas. No grupo com obesidade, a MCP-1 associa-se ao excesso de adiposidade abdominal, tal como pode verificar-se na associação com perímetro da cintura e índices dele derivados (tabela 8.5). Contudo, não existindo excesso de adiposidade, não se verifica qualquer associação entre antropometria e níveis circulantes de MCP-1 nas mulheres normoponderais (tabela 8.6).

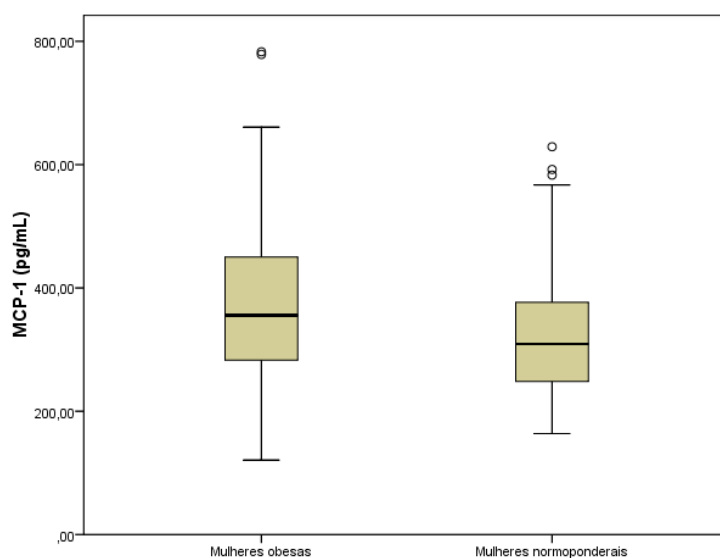


Figura 8.6 – Distribuição dos níveis de MCP-1, em mulheres obesas e normoponderais.

		MCP-1 (pg/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Percentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,097							
	Sig. (2-tailed)	,312							
	N	110							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	,128	,906**						
	Sig. (2-tailed)	,182	,000						
	N	110	110						
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,100	,638**	,660**					
	Sig. (2-tailed)	,299	,000	,000					
	N	110	110	110					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,119	,896**	,961**	,830**				
	Sig. (2-tailed)	,214	,000	,000	,000				
	N	110	110	110	110				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,222	,789**	,782**	,653**	,806**			
	Sig. (2-tailed)	,020	,000	,000	,000	,000			
	N	110	110	110	110	110			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,108	,895**	,876**	,695**	,885**	,769**		
	Sig. (2-tailed)	,261	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	110	110	110	110	110	110		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,231	,131	,142	,168	,168	,612**	-,031	
	Sig. (2-tailed)	,015	,171	,138	,079	,079	,000	,745	
	N	110	110	110	110	110	110	110	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,194	,801**	,661**	,593**	,703**	,950**	,725**	,589**
	Sig. (2-tailed)	,042	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	110	110	110	110	110	110	110	110

Tabela 8.5 - Correlação dos níveis de MCP-1 com os parâmetros antropométricos, em mulheres com obesidade.

		MCP-1 (pg/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	-,074							
	Sig. (2-tailed)	,472							
	N	97							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	-,105	,715**						
	Sig. (2-tailed)	,306	,000						
	N	97	97						
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,023	,735**	,649**					
	Sig. (2-tailed)	,825	,000	,000					
	N	97	97	97					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	-,031	,788**	,832**	,958**				
	Sig. (2-tailed)	,764	,000	,000	,000				
	N	97	97	97	97				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	-,098	,725**	,653**	,604**	,680**			
	Sig. (2-tailed)	,339	,000	,000	,000	,000			
	N	97	97	97	97	97			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	-,116	,467**	,702**	,489**	,609**	,457**		
	Sig. (2-tailed)	,258	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	97	97	97	97	97	97		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	-,046	,511**	,288**	,362**	,372**	,823**	-,118	
	Sig. (2-tailed)	,652	,000	,004	,000	,000	,000	,248	
	N	97	97	97	97	97	97	97	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	-,068	,752**	,399**	,551**	,548**	,923**	,267**	,855**
	Sig. (2-tailed)	,507	,000	,000	,000	,000	,000	,008	,000
	N	97	97	97	97	97	97	97	97

Tabela 8.6 - Correlação dos níveis de MCP-1 com os parâmetros antropométricos, em mulheres normoponderais.

Com recurso à técnica de ELISA, procedeu-se à análise dos níveis circulantes de RBP-4 (kit da R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA) em 110 mulheres obesas (IMC = 43,6±7,9 Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal = 47,7±5,2 %, massa gorda corporal total = 53,8±14,9 Kg, perímetro da cintura = 117,5±15,2 cm, perímetro da anca = 134,3±13,4 cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca = 0,88±0,07 e razão perímetro da cintura/altura = 0,74±0,10) e 100 mulheres normoponderais (IMC = 21,4±1,7 Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal = 25,3±4,7 %, massa gorda corporal total = 14,3±3,6 Kg, perímetro da cintura = 71,7±5,8 cm, perímetro da anca = 97,4±4,5 cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca = 0,74±0,05 e razão perímetro da cintura/altura = 0,44±0,04). Também para esta adipocina, confirmou-se a existência de níveis significativamente mais elevados entre as mulheres com obesidade (45,8±13,3 vs 20,6±5,7 ng/ml; p<0,001), praticamente sem sobreposição de valores entre as duas populações estudadas (figura 8.7).

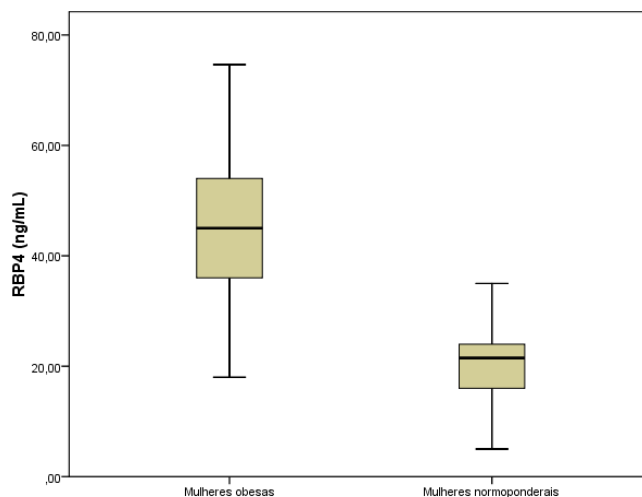


Figura 8.7 – Distribuição dos níveis de RBP-4, em mulheres obesas e normoponderais.

Os níveis de RBP-4 correlacionam-se com os parâmetros antropométricos e com os vários índices de avaliação da resistência à insulina, considerando toda a população estudada. Contudo, ao fazer a análise de cada grupo de mulheres em separado, não se verifica qualquer associação dos níveis de RBP-4 com a antropometria ou com a insulinoresistência (tabelas 8.7 e 8.8).

		RBP-4 (ng/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Percentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	-.049							
	Sig. (2-tailed)	.612							
	N	110							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	-.121	.906**						
	Sig. (2-tailed)	.207	.000						
	N	110	110						
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	-.042	.641**	.663**					
	Sig. (2-tailed)	.666	.000	.000					
	N	110	110	110					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	-.102	.896**	.962**	.832**				
	Sig. (2-tailed)	.290	.000	.000	.000				
	N	110	110	110	110				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	-.047	.789**	.780**	.653**	.803**			
	Sig. (2-tailed)	.622	.000	.000	.000	.000			
	N	110	110	110	110	110			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	-.042	.889**	.874**	.699**	.884**	.757**		
	Sig. (2-tailed)	.661	.000	.000	.000	.000	.000		
	N	110	110	110	110	110	110		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	-.020	.143	.146	.167	.168	.619**	-.041	
	Sig. (2-tailed)	.836	.135	.129	.081	.079	.000	.672	
	N	110	110	110	110	110	110	110	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	.007	.800**	.658**	.592**	.699**	.950**	.710**	.601**
	Sig. (2-tailed)	.943	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.000
	N	110	110	110	110	110	110	110	110

Tabela 8.7 - Correlação dos níveis de RBP-4 com os parâmetros antropométricos, em mulheres com obesidade.

		RBP-4 (ng/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Percentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	.081							
	Sig. (2-tailed)	.421							
	N	100							
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	.134	.708**						
	Sig. (2-tailed)	.184	.000						
	N	100	100						
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	.028	.733**	.644**					
	Sig. (2-tailed)	.784	.000	.000					
	N	100	100	100					
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	.061	.787**	.831**	.956**				
	Sig. (2-tailed)	.545	.000	.000	.000				
	N	100	100	100	100				
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	.117	.728**	.648**	.603**	.679**			
	Sig. (2-tailed)	.248	.000	.000	.000	.000			
	N	100	100	100	100	100			
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	.185	.464**	.711**	.488**	.613**	.457**		
	Sig. (2-tailed)	.066	.000	.000	.000	.000	.000		
	N	100	100	100	100	100	100		
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	.022	.516**	.276**	.361**	.368**	.823**	-.119	
	Sig. (2-tailed)	.829	.000	.005	.000	.000	.000	.237	
	N	100	100	100	100	100	100	100	
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	.073	.752**	.387**	.547**	.542**	.921**	.257**	.859**
	Sig. (2-tailed)	.470	.000	.000	.000	.000	.000	.010	.000
	N	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela 8.8 - Correlação dos níveis de RBP-4 com os parâmetros antropométricos, em mulheres normoponderais.

Tal como para outras adipocinas, tal facto é a favor da existência de um comportamento dicotómico da secreção de RBP-4: na ausência de adiposidade em excesso os níveis seriam baixos sem paralelismo com a antropometria; no caso de estar presente obesidade, haveria uma secreção excessiva de RBP-4 também sem paralelismo direto com o grau de excesso ponderal.

Em 112 mulheres obesas (IMC =  $43,6 \pm 7,9$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,7 \pm 5,1$  %, massa gorda corporal total =  $53,9 \pm 14,8$  Kg, perímetro da cintura =  $117,5 \pm 15,1$  cm, perímetro da anca =  $134,4 \pm 13,3$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,88 \pm 0,07$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,10$ ) e 100 mulheres normoponderais (IMC =  $21,4 \pm 1,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $25,3 \pm 4,7$  %, massa gorda corporal total =  $14,3 \pm 3,6$  Kg, perímetro da cintura =  $71,7 \pm 5,8$  cm, perímetro da anca =  $97,4 \pm 4,5$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,74 \pm 0,05$  e razão perímetro da cintura/altura =  $0,44 \pm 0,04$ ) efetuou-se o doseamento dos níveis de adiponectina através de técnica ELISA, de acordo com as recomendações do fabricante do *kit* (R&D Systems Inc, Minneapolis, EUA).

Tal como descrito na literatura, com esta adipocina verificou-se o oposto das restantes adipocinas, com demonstração de níveis significativamente mais baixos entre as mulheres com obesidade ( $6,9 \pm 3,2$  vs  $11,9 \pm 5,1$  µg/ml;  $p < 0,001$ ) (figura 8.8).

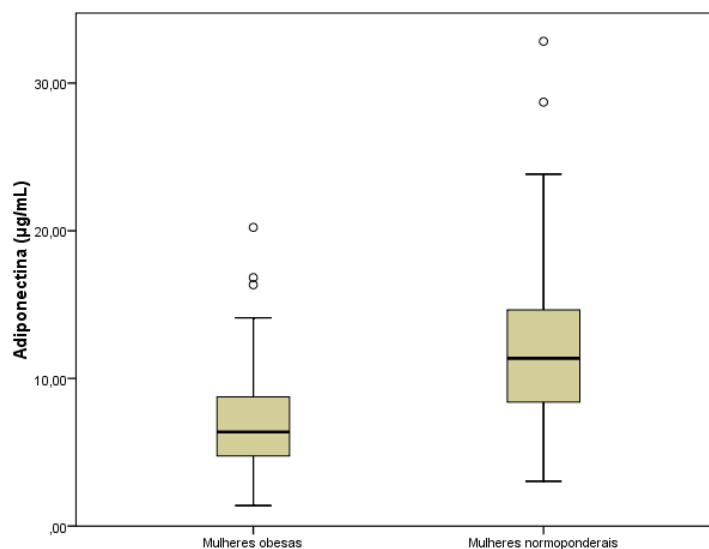


Figura 8.8 – Distribuição dos níveis de adiponectina, em mulheres obesas e normoponderais.

Seguindo o mesmo procedimento que para as restantes adipocinas, procurou-se avaliar eventuais associações entre os níveis de adiponectina e os parâmetros antropométricos. Sendo uma adipocina frequentemente descrita como tendo ação insulinosensibilizadora procedeu-se, igualmente, à avaliação de eventual associação entre os seus níveis e os índices de avaliação de resistência à insulina previamente utilizados. Nas mulheres obesas, verificou-se uma correlação inversa da adiponectina com a massa gorda abdominal. Nas mulheres normoponderais essa associação foi evidente face quer à quantidade de gordura abdominal, quer face à adiposidade geral. No grupo com obesidade, mas não no normoponderal, foi evidente uma associação inversa com o grau de resistência à insulina (correlacionando-se de forma negativa com o HOMA-IR e de forma positiva com todos os restantes índices) (tabelas 8.9 e 8.10).

		Adiponectina (µg/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	-0,061								
	Sig. (2-tailed)	,526								
	N	112								
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	-0,065	,906**							
	Sig. (2-tailed)	,495	,000							
	N	112	112							
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	-0,095	,639**	,661**						
	Sig. (2-tailed)	,317	,000	,000						
	N	112	112	112						
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	-0,088	,895**	,961**	,830**					
	Sig. (2-tailed)	,354	,000	,000	,000					
	N	112	112	112	112					
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	-0,207	,789**	,779**	,653**	,803**				
	Sig. (2-tailed)	,029	,000	,000	,000	,000				
	N	112	112	112	112	112				
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,014	,889**	,874**	,694**	,882**	,756**			
	Sig. (2-tailed)	,881	,000	,000	,000	,000	,000			
	N	112	112	112	112	112	112			
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	-0,335**	,138	,140	,167	,165	,616**	-,047		
	Sig. (2-tailed)	,000	,147	,142	,078	,082	,000	,620		
	N	112	112	112	112	112	112	112		
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	-0,195	,799**	,657**	,591**	,699**	,950**	,708**	,598**	
	Sig. (2-tailed)	,039	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	
HOMA-IR	Pearson Correlation	-0,312**	,380**	,421**	,306**	,416**	,479**	,317**	,346**	,424**
	Sig. (2-tailed)	,001	,000	,000	,001	,000	,000	,001	,000	,000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	112
QUICKI	Pearson Correlation	,443**	-,330**	-,357**	-,268**	-,350**	-,466**	-,245**	-,412**	-,425**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,004	,000	,000	,009	,000	,000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	112
Fórmula de McAuley	Pearson Correlation	,532**	-,235**	-,282**	-,220**	-,277**	-,409**	-,164	-,429**	-,358**
	Sig. (2-tailed)	,000	,013	,003	,020	,003	,000	,083	,000	,000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	112
Fórmula de Matsuda	Pearson Correlation	,443**	-,299**	-,303**	-,250**	-,297**	-,453**	-,197**	-,457**	-,428**
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,001	,008	,001	,000	,037	,000	,000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112	112

Tabela 8.9 - Correlação dos níveis de adiponectina com os parâmetros antropométricos e com índices de resistência à insulina, em mulheres com obesidade.

		Adiponectina (µg/mL)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso Corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	-0,316**								
	Sig. (2-tailed)	,001								
	N	100								
Peso Corporal (Kg)	Pearson Correlation	-0,228**	,708**							
	Sig. (2-tailed)	,023	,000							
	N	100	100							
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	-0,439**	,733**	,644**						
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000						
	N	100	100	100						
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	-0,406**	,787**	,831**	,956**					
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000					
	N	100	100	100	100					
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	-0,408**	,728**	,648**	,603**	,679**				
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000				
	N	100	100	100	100	100				
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	-,114	,464**	,711**	,488**	,613**	,457**			
	Sig. (2-tailed)	,259	,000	,000	,000	,000	,000			
	N	100	100	100	100	100	100			
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	-0,362**	,516**	,276**	,361**	,368**	,823**	-,119		
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,005	,000	,000	,000	,237		
	N	100	100	100	100	100	100	100		
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	-0,403**	,752**	,387**	,547**	,542**	,921**	,257**	,859**	
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,010	,000	
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	
HOMA-IR	Pearson Correlation	-,119	,163	,116	,203 <sup>1</sup>	,186	,116	-,023	,133	,117
	Sig. (2-tailed)	,236	,105	,252	,042	,064	,248	,820	,187	,247
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100
QUICKI	Pearson Correlation	,092	-,173	-,193	-,246 <sup>1</sup>	-,243 <sup>1</sup>	-,146	-,105	-,082	-,107
	Sig. (2-tailed)	,362	,086	,054	,014	,015	,147	,300	,419	,289
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Fórmula de McAuley	Pearson Correlation	,172	-,182	-,182	-,248 <sup>1</sup>	-,238 <sup>1</sup>	-,222 <sup>1</sup>	-,076	-,186	-,192
	Sig. (2-tailed)	,088	,069	,071	,013	,017	,026	,455	,064	,056
	N	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela 8.10 - Correlação dos níveis de adiponectina com os parâmetros antropométricos e com índices de resistência à insulina, em mulheres normoponderais.

Para testar se essa associação entre insulinoresistência e adiponectinemia era função da adiposidade, efetuou-se ajuste para a antropometria em modelos de regressão linear tendo-se verificado que aquela associação era independente da quantidade de massa gorda. Estes resultados confirmam que a obesidade abdominal é um fator condicionante da adiponectinemia e que a redução dos níveis desta hormona, observada na obesidade, decorre em paralelo com o aumento da insulinoresistência através de mecanismos que não são secundários ao aumento da resistência à insulina induzida pela própria adiposidade.

## 8.4 Sumário

Os resultados enfatizam o diferente comportamento secretório da generalidade das adipocinas em mulheres obesas e em mulheres normoponderais. Este aspeto foi evidente, apesar de se terem selecionado mulheres obesas sem diagnóstico prévio de comorbilidades. Efetivamente, as mulheres com obesidade apresentavam maiores níveis circulantes de leptina, de IL-6, de hs-CRP, de PAI-1, de MCP-1 e de RBP-4 e níveis mais baixos de adiponectina. Contudo, neste estudo, não foram evidentes diferenças nas concentrações séricas de resistina ou de TNF- $\alpha$ .

A leptinemia apresentava correlação direta com a adiposidade e tal era evidente quer no grupo de mulheres obesas, quer no grupo normoponderal.

Apesar de não existirem diferenças entre os dois grupos de mulheres estudados, nas mulheres obesas era evidente uma correlação positiva das concentrações de resistina com a adiposidade. Não era evidente qualquer associação, independente da adiposidade, entre níveis de resistina e atividade inflamatória ou grau de insulinoresistência. Estes dados reforçam o conceito da diferença, entre humanos e ratos, quanto à especificidade da secreção de resistina.

A ausência de correlação encontrada entre os níveis de TNF- $\alpha$  e o grau de adiposidade e de insulinoresistência poderá ser devido ao seu predomínio de ação parácrina sobre a ação endócrina. Outra explicação poderá ser pelo facto de se terem selecionado mulheres obesas sem comorbilidades (apesar da faixa etária ir até aos 50 anos) e, assim, incorrer-se no viés de seleção de mulheres que mais se aproximariam do fenótipo de “mulher obesa metabolicamente normal”. Esta última hipótese é menos plausível, uma vez que, para a generalidade das outras adipocinas “nefastas”, encontrou-se diferenças nas concentrações séricas entre mulheres obesas e normoponderais.

Em acordo com a diferença nas concentrações médias de IL-6, entre mulheres obesas e normoponderais, verifica-se uma relação direta entre os seus níveis circulantes e o grau de adiposidade. Esta associação é mais forte no grupo de mulheres obesas. Contudo, em desacordo com a hipótese de que a IL-6 pudesse ter um papel ativo nos mecanismos de controlo da lipólise, não se encontrou qualquer associação entre níveis circulantes de IL-6 e de ácidos gordos livres.

Além de apresentarem níveis mais elevados de hs-CRP, nas mulheres obesas (mas não nas normoponderais) verificava-se uma relação linear entre o grau de inflamação



presente e o grau de adiposidade em excesso. Ainda naquele grupo, era evidente a associação dos níveis de hs-CRP com os de IL-6, em concordância com o papel desta adipocina sobre a regulação da síntese de hs-CRP a nível hepático e, eventualmente, a nível do tecido adiposo.

Embora as mulheres obesas apresentassem níveis médios de PAI-1 mais elevados do que as normoponderais, não se encontra uma relação linear, independente, com a adiposidade corporal.

Apesar das mulheres obesas apresentarem níveis médios mais elevados de MCP-1 e de RBP-4, verificava-se uma relação linear dos níveis de MCP-1 com a adiposidade, nas mulheres obesas, mas ausência de correlação do RBP-4 com a antropometria, quer em mulheres obesas quer normoponderais. Tal favorece o efeito de massa de células secretoras sobre os níveis de MCP-1, desde que ultrapassado o limiar da adiposidade normal, e o caráter dicotômico da secreção de RBP-4, pelas mesmas células, consoante níveis de adiposidade normal ou em excesso.

Por último, evidenciou-se valores de adiponectina mais reduzidos nas mulheres obesas. Além da diferença existente entre os dois grupos estudados, foi exposta uma relação inversa com o grau de adiposidade ao longo de todo o espectro antropométrico tanto no grupo de mulheres obesas e como no de normoponderais. Adicionalmente, em mulheres obesas, verificou-se uma relação inversa com o grau de insulinoresistência que era independente da antropometria. Tal é a favor do papel insulinoresistibilizador direto da adiponectina.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Chaldakov GN, Stankulov IS, Hristova M, Ghenev PI. Adipobiology of disease: adipokines and adipokine-targeted pharmacology. *Current Pharmaceutical Design* 2003;9:1023-31
- <sup>2</sup> Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci* 2009;54(9):1847-56
- <sup>3</sup> Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004;92(3):347-55
- <sup>4</sup> Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, Lallone RL, Burley SK, Friedman JM. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269(5223):543-6
- <sup>5</sup> Cencello R, Henegar C, Viguerie N, Taleb S, Poitou C, Rouault C, Coupaye M, Pelloux V, Hugol D, Bouillot JL, Bouloumié A, Barbatelli G, Cinti S, Svensson PA, Barsh GS, Zucker JD, Basdevant A, Langin D, Clément K. Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* 2005;54:2277-86
- <sup>6</sup> Charrière G, Cousin B, Arnaud E, André M, Bacou F, Penicaud L, Casteilla L. Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 2003;278:9850-5
- <sup>7</sup> Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:2062-8

- <sup>8</sup> Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, Kotani H, Yamaoka S, Miyake K, Aoe S, Kamei Y, Ogawa Y. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:84–91
- <sup>9</sup> Permana PA, Menge C, Reaven PD. Macrophage-secreted factors induce adipocytes inflammation and insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341:507–14
- <sup>10</sup> Ruan H, Hacoheh N, Golub TR, Van Parijs L, Lodish HF. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes* 2002;51:1319-36
- <sup>11</sup> Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res* 2005;46:2347-55
- <sup>12</sup> DeFronzo RA. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;(143):9-21
- <sup>13</sup> Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82
- <sup>14</sup> Reynisdottir S, Dauzats M, Thörne A, Langin D. Comparison of hormone-sensitive lipase activity in visceral and subcutaneous human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4162-6
- <sup>15</sup> Hoffstedt J, Wahrenberg H, Thörne A, Lönnqvist F. The metabolic syndrome is related to beta 3-adrenoceptor sensitivity in visceral adipose tissue. *Diabetologia* 1996;39(7):838-44
- <sup>16</sup> Farnier C, Krief S, Blache M, Diot-Dupuy F, Mory G, Ferre P, Bazin R. Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin/ERK signalling pathway. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(10):1178-86
- <sup>17</sup> Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-82
- <sup>18</sup> Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808
- <sup>19</sup> Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808
- <sup>20</sup> Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112:1796-808
- <sup>21</sup> Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327–32
- <sup>22</sup> Jensen MD, Hensrud D, O'Brien PC, Nielsen S. Collection and interpretation of plasma leptin concentration data in humans. *Obes Res* 1999;7:241–5
- <sup>23</sup> Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996;97:1344–7
- <sup>24</sup> Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4162–5
- <sup>25</sup> Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3419–23
- <sup>26</sup> Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:327–32
- <sup>27</sup> Münzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005;8:566-70
- <sup>28</sup> Schroeter MR, Schneiderman J, Schumann B, Glückermann R, Grimmas P, Buchwald AB, Tirilomis T, Schöndube FA, Konstantinides SV, Schäfer K. Expression of the leptin receptor in different types of vascular lesions. *Histochem Cell Biol* 2007;128:323-33
- <sup>29</sup> Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307–12

- <sup>30</sup> Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-[beta] selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225–30
- <sup>31</sup> Hotamisligil GS. The irresistible biology of resistin. *J Clin Invest* 2003;111:173–4
- <sup>32</sup> Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001;276:11252–6
- <sup>33</sup> Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, Kim SJ, Kim SY, Lee HK, Park KS. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2006;69(1):76–85
- <sup>34</sup> Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22(7):259–65
- <sup>35</sup> Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-[alpha]: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91
- <sup>36</sup> Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60:349–56
- <sup>37</sup> Rydén M, Arner P. Tumour necrosis factor-alpha in human adipose tissue - from signalling mechanisms to clinical implications. *J Intern Med* 2007;262(4):431–8
- <sup>38</sup> Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2084–9
- <sup>39</sup> van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, Hiscock N, Møller K, Saltin B, Febbraio MA, Pedersen BK. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3005–10
- <sup>40</sup> Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4–12
- <sup>41</sup> Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1112–3
- <sup>42</sup> Turu MM, Slevin M, Matou S, West D, Rodríguez C, Luque A, Grau-Olivares M, Badimon L, Martínez-González J, Krupinski J. C-reactive protein exerts angiogenic effects on vascular endothelial cells and modulates associated signalling pathways and gene expression. *BMC Cell Biol* 2008;9:47
- <sup>43</sup> Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, Peng L, Chen Z, Seifert P, Fay WP, Simon DI, Edelman ER. Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein transgenic mice. *Circulation* 2003;108: 512–5
- <sup>44</sup> Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1–6
- <sup>45</sup> Binder BR, Mihaly J, Prager GW. uPAR-uPA-PAI-1 interactions and signaling: a vascular biologist's view. *Thromb Haemost* 2007;97:336–42
- <sup>46</sup> Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, Charo I, Leibel RL, Ferrante AW Jr. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest* 2006;116:115–24 ; Ruppnick MA, Panigrahy D, Zhang CY, Dallabrida SM, Lowell BB, Langer R, Folkman MJ. Adipose tissue mass can be regulated through the vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:10730–5
- <sup>47</sup> Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes . *Nature* 2005;436:356–62
- <sup>48</sup> Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552–63
- <sup>49</sup> Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. 2006 Jun;55(6):1537–45

- <sup>50</sup> Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293–300
- <sup>51</sup> Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-9
- <sup>52</sup> Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103(8):1057-63
- <sup>53</sup> Díez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293–300
- <sup>54</sup> Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105(24):2893-8
- <sup>55</sup> Silva Nunes J, Veiga L, Duarte L, Melão A, Brito M, Malheiro F. Resistin is a bad marker of insulin resistance and for the presence of metabolic syndrome in premenopausal women (Abstract). *Obesity Facts* 2009;2(suppl 2):153

## **9 OBESIDADE E DIABETES TIPO 2**

---



## 9.1 Associação entre obesidade e diabetes tipo 2

Assistimos, na atualidade, a uma epidemia de diabetes tendo o aumento da prevalência da doença acompanhado a evolução epidêmica da obesidade. Grande parte das pessoas com diabetes tipo 2 (quase 90%) apresenta pré-obesidade ou obesidade. Assume-se que mais de 60% do risco global para diabetes tipo 2 é determinado pelo excesso ponderal.<sup>1</sup> A diabetes tipo 2 tem sido caracterizada como resultante da combinação de dois defeitos etiopatogênicos *major*: a insulinoresistência e a disfunção secretora das células beta do pâncreas. Adicionalmente, contribuem para o desenvolvimento da doença a secreção inapropriada de glucagon pelas células alfa pancreáticas e a existência de uma morte celular geneticamente programada das células beta pancreáticas. Este último defeito fisiopatológico é responsável pela perda progressiva da capacidade secretora de insulina ao longo de toda a história natural da diabetes tipo 2. A obesidade cursa, geralmente, com aumento nos níveis de ácidos gordos livres, os quais possuem diversos efeitos nefastos. Um destes traduz-se no comprometimento da capacidade secretora da célula beta pancreática (lipotoxicidade). Uma vez desenvolvida a diabetes tipo 2, o aumento persistente da glicemia também vai exercer um efeito tóxico sobre a célula beta, comprometendo a sua capacidade secretora (glicotoxicidade).<sup>2,3</sup>

O déficit de hormonas incretinas (nomeadamente o GLP-1 – *glucagon-like peptide 1*), detetado nas pessoas com diabetes tipo 2, tem recentemente sido motivo de controvérsia no que se refere à etiopatogenia da doença, tendo em conta que os estudos atuais não permitem concluir se o déficit é causa ou consequência da doença.<sup>4</sup>

O estudo UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) foi o primeiro a ilustrar que a capacidade secretora de insulina pelo pâncreas vai sendo perdida, progressivamente, de forma independente do tipo de terapêutica que é efetuada.<sup>5</sup> Mas, atualmente, existem evidências de que a função das células beta pancreáticas já se encontra comprometida em, pelo menos, 50% mais de 10 anos antes do estabelecimento da diabetes tipo 2. Durante este período de latência, vai ocorrendo uma lenta, mas progressiva, redução da massa de células beta. Após a instalação da diabetes, a apoptose continua só que a um ritmo mais acelerado.<sup>6</sup>

A resistência à insulina está, geralmente, associada ao excesso ponderal e caracteriza-se por uma menor resposta à ação da insulina face à esperada, a nível dos múltiplos tecidos e órgãos-alvo. No que se refere ao metabolismo dos hidratos de carbono, a insulina é uma hormona essencial para a entrada da glicose a nível de grande parte das células do nosso organismo. Adicionalmente, a insulina tem a propriedade de frear a produção hepática de glicose (neoglicogénese e glicogenólise), bem como de inibir a lipólise a nível do tecido adiposo, reduzindo o aporte de substrato para a neoglicogénese. Na obesidade, o comprometimento na inibição da lipólise é de extrema relevância face à extensão do tecido adiposo. No global, o comprometimento destas ações reguladoras da insulina facilita o aumento da glicemia e promove o desenvolvimento da diabetes tipo 2.<sup>7,8</sup>

Embora a obesidade seja um determinante do risco de diabetes tipo 2, nem todas as pessoas com obesidade desenvolvem diabetes apesar de, eventualmente, apresentarem

um elevado grau de resistência à ação da insulina. Desde que a capacidade secretora das células beta pancreáticas esteja mantida, a pessoa obesa consegue manter a euglicemia através da secreção de grande quantidade de insulina, por forma a vencer a resistência à sua ação. As células beta das pessoas em risco de evoluir para diabetes tipo 2 têm defeitos intrínsecos de função. Estes defeitos impedem que as células beta tenham capacidade de secreção incrementada e prolongada para responder ao aumento das necessidades de insulina impostas pela insulinoresistência. A presença precoce de disfunção das células beta, em indivíduos que vêm a desenvolver diabetes tipo 2, é um fator determinado geneticamente.<sup>9</sup>

O padrão de distribuição da massa gorda corporal, mais do que a sua quantidade total, é de extrema importância para o risco de diabetes tipo 2, pelo menos, por quatro fatores:

1. O adipócito abdominal tem uma maior densidade de recetores adrenérgicos pelo que a lipólise é induzida mais facilmente. Por outro lado, estes adipócitos são mais resistentes à inibição da lipólise por parte da insulina;<sup>10</sup>
2. O aumento da deposição de gordura a nível abdominal, constitui uma via facilitada de chegada ao fígado. Os ácidos gordos livres libertados desse tecido adiposo funcionam como uma ótima fonte de substrato para a neoglicogénese hepática. Sendo metabolicamente mais ativos, os adipócitos viscerais libertam maior quantidade de ácidos gordos livres que vão exercer o seu efeito tóxico, nomeadamente na sinalização da insulina;<sup>11,12</sup>
3. Um outro fator, ligado ao precedente, tem a ver com a deposição de gordura em locais anormais. A deposição ectópica de gordura a nível do fígado, do músculo esquelético, pericárdio e do próprio pâncreas, condiciona um conjunto de alterações que favorecem o desequilíbrio metabólico;<sup>13</sup>
4. O quarto fator tem a ver com a diferente capacidade secretora do tecido adiposo consoante se localize a nível subcutâneo ou visceral. Quando a nível visceral, vai segregar um conjunto de adipocinas de efeitos nefastos a vários níveis, incluindo o metabolismo dos hidratos de carbono, e que vão comprometer a secreção de adipocinas de efeitos benéficos, como a adiponectina.<sup>14</sup>

Durante muitos anos, desconheceu-se a função endócrina do tecido adiposo e o seu verdadeiro papel na regulação autócrina, parácrina e endócrina, segregando diferentes adipocinas com influência no metabolismo. O facto de a obesidade ser um estado pró-inflamatório pode ser o principal mecanismo etiopatogénico para explicar a associação com a diabetes. Com o aumento da adiposidade abdominal, verifica-se um aumento da síntese de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) que, além de intervir nos fenómenos inflamatórios, pode comprometer a sinalização da insulina e estar ligado à indução da insulinoresistência. Por outro lado, o TNF- $\alpha$  tem a capacidade de inibir a secreção da adiponectina, uma adipocina relatada como tendo ação antidiabética.<sup>15</sup> A hipoadiponectinemia está associada a risco aumentado de desenvolver diabetes tipo 2. Em alguns dos estudos, foi demonstrado que a baixa nos níveis de adiponectina pode implicar um risco acrescido até dez vezes de desenvolver diabetes tipo 2. Contudo, os mecanismos pelos quais a adiponectina confere proteção contra a evolução para a diabetes tipo 2 ainda não estão clarificados.<sup>16</sup>



Adicionalmente, está descrito que a secreção de hormonas incretinas, como o GLP-1, encontra-se comprometida na diabetes tipo 2. Fisiologicamente, estas hormonas são secretadas pelo trato gastrointestinal, sobretudo em resposta à ingestão de alimentos. Ao ingerir uma refeição, a informação sobre a quantidade e qualidade dos alimentos ingeridos é transportada para o hipotálamo, intervindo nos mecanismos de controlo do apetite. De forma idêntica, essa informação é transportada para o pâncreas endócrino, estimulando a secreção de insulina pelas células beta e inibindo a secreção de glucagon pelas células alfa. Assim, o GLP-1 entra quer no eixo entero-hipotalâmico, quer no eixo entero-insular.<sup>17</sup>

O envelhecimento, em pessoas geneticamente predispostas, funciona como potenciador do risco de desenvolvimento da doença. A prevalência da diabetes tipo 2 aumenta com a idade. A nível nacional, a última estimativa da prevalência da diabetes apontava para os 12,4% na faixa dos 20 aos 79 anos. Contudo, na faixa etária dos 60-79 anos a estimativa é de que a prevalência seja, praticamente, o dobro (27,1%).<sup>18</sup>

O mecanismo subjacente ao risco acrescido de diabetes tipo 2 com a idade ainda não está completamente esclarecido. Uma hipótese seria o aumento da resistência à ação da insulina em consequência do aumento da adiposidade, diminuição da massa muscular, mudanças nos hábitos alimentares e atividade física reduzida.<sup>19</sup> No entanto, foi demonstrado que estes fatores, por si só, não explicam o acréscimo de risco induzido pela idade. O fator mais importante para esse risco advém do declínio da função das células beta pancreáticas. Uma redução da oxidação da glicose e uma disfunção nos canais de potássio e de cálcio, envolvidos na secreção de insulina, explicariam parte da redução da capacidade secretora da célula beta pancreática. Adicionalmente, ocorre uma diminuição da capacidade de regeneração e da proliferação das células beta pancreáticas por menor expressão dos ativadores do ciclo celular e maior expressão de inibidores do ciclo celular. A redução da expressão do Pdx1 (*Pancreatic and duodenal homeobox 1*), fator de transcrição essencial para o desenvolvimento de células beta e da sua função, é de extrema importância.<sup>20,21,22</sup>

Existe uma continuidade nos fenómenos fisiopatológicos que culminam no desenvolvimento da diabetes tipo 2. Entre a normoglicemia e o desenvolvimento da doença ocorre o estado de hiperglicemia intermédia (ou classe de risco acrescido para diabetes, como também é conhecida) de duração indeterminada mas contínua. A hiperglicemia intermédia pode apresentar-se como glicemia de jejum acima do normal, mas ainda não o suficiente para ser diagnóstica de diabetes, designada por anomalia da glicemia de jejum, ou como uma glicemia elevada às duas horas na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) mas abaixo do limiar para diagnóstico de diabetes, designada por tolerância diminuída à glicose. Estas condições conferem um risco acrescido para diabetes e parecem estar (principalmente a tolerância diminuída à glicose) associadas a aumento do risco cardiovascular. Contudo, a evolução de hiperglicemia intermédia para diabetes não é inexorável, podendo prevenir-se ou atrasar-se o desenvolvimento da diabetes tipo 2 através da intervenção sobre o estilo de vida. Tal é possível através da prática de atividade física regular e continuada e no estabelecimento de um regime alimentar adequado ao controlo ponderal.<sup>23,24,25,26</sup>

## 9.2 O papel do estilo de vida

O estilo de vida denominado de ocidental, envolvendo uma redução da atividade física e uma alimentação hipercalórica e rica em produtos altamente processados, está ligado às pandemias de obesidade e de diabetes tipo 2. O aumento da prevalência de obesidade e diabetes em populações que se deslocam do meio rural para o meio urbano é um facto amplamente demonstrado. O uso generalizado de meios de deslocação automatizados e o tempo passado a ver televisão ou no computador agravam o sedentarismo, contribuindo para o aumento da adiposidade e o risco para diabetes tipo 2.<sup>27</sup>

Contudo, com a intervenção sobre o estilo de vida, é possível prevenir a evolução para a diabetes, mesmo em indivíduos já com hiperglicemia intermédia, como demonstrado em vários estudos.<sup>28,29,30</sup>

## 9.3 O determinismo genético

Os dados epidemiológicos da diabetes tipo 2 sugerem que o desenvolvimento desta patologia seja, largamente, determinado pela conjugação da hereditariedade com fatores de risco ambientais.<sup>31</sup> Sendo uma doença poligénica, os fatores genéticos que determinam o aparecimento da diabetes tipo 2 não estão, ainda, inteiramente esclarecidos. Vários tipos diferentes de anomalias genéticas têm vindo a ser identificadas como conferindo um risco acrescido para a doença.<sup>32,33</sup> As anomalias genéticas podem afetar a função das células beta e comprometer a secreção de insulina. Por outro lado, outras anomalias conhecidas afetam genes que estão envolvidos na regulação da ação da insulina, comprometendo a sua normal ação a nível dos órgãos e tecidos-alvo.<sup>34</sup>

De entre os polimorfismos conhecidos como associados a risco acrescido de desenvolver diabetes tipo 2, os polimorfismos do gene do TCF7L2 (*transcription factor 7 like 2*), do gene do recetor do agonista do proliferador do peroxisoma de tipo gama (PPAR- $\gamma$  - *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) e do gene FTO (*fat mass and obesity-associated*) estão entre os que se apresentam com maior grau de associação à doença.<sup>35</sup>

A adiponectina é uma das citocinas segregadas pelo tecido adiposo e que tem sido, amplamente, estudada pelo seu aparente papel na fisiopatologia e na genética da diabetes tipo 2. Os níveis plasmáticos de adiponectina parecem ser fortemente condicionados por diversos polimorfismos do seu gene.<sup>36,37,38,39</sup>

Vários relatos pontuais têm vindo a associar outros genes como um polimorfismo do gene do TNF- $\alpha$  em populações africanas e sul-americanas, do gene da ghrelina em população europeia e do gene da apolipoproteína A-V em populações asiáticas.<sup>40,41,42,43</sup>

## 9.4 Dados de investigação própria

Procedeu-se ao estudo de duas populações de mulheres caucasianas pré-menopáusicas, ajustadas para a idade: uma população com obesidade e outra população normoponderal. Não havia diagnóstico prévio de nenhuma patologia ativa e constituía diagnóstico de exclusão o seguimento de qualquer tipo de esquema terapêutico farmacológico (à exceção de contraceptivos orais). Os detalhes específicos sobre critérios de inclusão e exclusão encontram-se no capítulo 4 (“Material e métodos de investigação”).

Do questionário efetuado, foi tido em conta a idade atual, a presença de hábitos tabágicos ativos, uso de contraceção oral e história familiar de diabetes tipo 2 em familiares de primeiro grau. Igualmente, foram tidos em conta os resultados do questionário de atividade física IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) e do registo detalhado de ingestão alimentar.

Efetuiu-se caracterização antropométrica de todas as mulheres e foi colhida uma amostra de sangue venoso após um jejum de, pelo menos, 10 horas para determinação dos níveis de glicose, insulina, triglicéridos, pró-insulina, glucagon, GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), ácidos gordos livres, leptina, resistina, proteína 4 de ligação ao retinol (RBP-4), TNF- $\alpha$ , interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), adiponectina e percentagem de hemoglobina glicada (HbA1c). O grupo de mulheres com obesidade foi, ainda, submetido a uma PTGO clássica para determinação da glicemia e insulinemia aos 30, 60, 90 e 120 minutos. Para avaliação do grau de sensibilidade à insulina utilizou-se a fórmula de McAuley, o QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e o modelo homeostático de avaliação da insulinoresistência (HOMA-IR). Adicionalmente, no grupo de mulheres obesas utilizou-se a fórmula de Matsuda.

Para avaliação da disfunção secretora das células beta pancreáticas utilizou-se a razão pró-insulina/insulina. Para estimar a reserva secretora das mesmas, em situação basal, utilizou-se os níveis de péptido C e o modelo homeostático de avaliação da célula beta (HOMA-%beta). Para avaliação da sua capacidade de resposta, face ao aporte de glicose na PTGO, utilizou-se o índice insulinogénico. Para avaliar a adequação da secreção de glucagon pela célula alfa pancreática utilizou-se a razão glucagonemia/glicemia.

Cada mulher foi classificada, quanto ao metabolismo dos hidratos de carbono, em normoglicemia, hiperglicemia intermédia ou diabetes mellitus de acordo com:

- a glicemia de jejum (normal se  $< 110$  mg/dl, hiperglicemia intermédia se entre 110 e 125 mg/dl e diabetes se  $\geq 126$  mg/dl);
- a glicemia aos 120 minutos da prova de tolerância à glicose oral (normal se  $< 140$  mg/dl, hiperglicemia intermédia se entre 140 e 199 mg/dl e diabetes se  $\geq 200$  mg/dl);
- a HbA1c (normal se  $< 6,5\%$  e diabetes se  $\geq 6,5\%$ ).<sup>44,45</sup>

De notar que a classificação foi efetuada com base na existência de um destes parâmetros, sem repetição dos doseamentos como é definido nos critérios de diagnóstico.

Para estudo genético, foram considerados os polimorfismos rs7903146 do gene TCF7L2, rs9939609 do gene FTO, rs1801282 do gene do PPAR- $\gamma$ , rs1800629 do gene do TNF- $\alpha$ , rs34911341 do gene da ghrelina, rs662799 do gene da apolipoproteína A-V e rs1501299, rs17300539, rs266729 e rs2241766 do gene da adiponectina.

Com base em todas as determinações efetuadas, procurou-se:

- a) Comparar o grau de insulinoresistência, os índices de reserva/função da célula beta pancreática, a glicemia de jejum, a glicemia aos 120 minutos da PTGO e a HbA1c, entre grupos;
- b) Avaliar a influência da antropometria sobre glicemia de jejum, glicemia aos 120 minutos da PTGO, HbA1c, grau de insulinoresistência, índices de reserva/função da célula beta pancreática, adequação da secreção de glucagon e GLP-1, em cada grupo;
- c) Avaliar influência da idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, grau de atividade física, padrão alimentar e história familiar de diabetes tipo 2 sobre o grau de insulinoresistência, os índices de reserva/função da célula beta pancreática, a adequação da secreção de glucagon, os níveis de GLP-1, a glicemia de jejum, a glicemia aos 120 minutos da PTGO e a HbA1c, em cada grupo;
- d) Avaliar o grau de associação entre glicemia de jejum, glicemia aos 120 minutos da PTGO e HbA1c, no grupo com obesidade e entre glicemia de jejum e HbA1c, no grupo normoponderal;
- e) Avaliar o grau de correlação existente da glicemia de jejum, da glicemia aos 120 minutos da PTGO e da HbA1c com o grau de insulinoresistência, os índices de reserva/função da célula beta pancreática, a adequação da secreção de glucagon, os níveis de GLP-1, em cada grupo;
- f) Avaliar a prevalência de hiperglicemia intermédia e de diabetes, em cada grupo, e efetuar a comparação entre grupos;
- g) Comparar o grau de insulinoresistência, os índices de reserva/função da célula beta pancreática, os níveis de GLP-1 e glucagon, a razão glucagonemia/glicemia e o perfil de adipocinas segundo o *status* metabólico (normoglicemia, hiperglicemia intermédia ou diabetes), em cada grupo;
- h) Avaliar se os polimorfismos considerados influenciam o *status* metabólico, dentro de cada grupo.

Foram estudadas 112 mulheres obesas e 100 normoponderais cujas características gerais e médias dos resultados encontrados estão descritos na tabela 9.1.

	Mulheres obesas		Mulheres normoponderais		p
	N	Valor	N	Valor	
Idade (anos)	112	34,6±8,3	100	34,2±8,4	0,702
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	112	43,6±7,9	100	21,4±1,7	<0,001
Peso corporal (Kg)	112	111,4±21,3	100	56,0±5,3	<0,001
Porcentagem de massa gorda (%)	112	47,7±5,1	100	25,3±4,7	<0,001
Massa gorda (Kg)	112	53,9±14,8	100	14,3±3,6	<0,001
Perímetro da cintura (cm)	112	117,5±15,1	100	71,7±5,8	<0,001
Perímetro da anca (cm)	112	134,4±13,3	100	97,4±4,5	<0,001
Razão cintura/anca	112	0,88±0,07	100	0,74±0,05	<0,001
Razão cintura/altura	112	0,74±0,10	100	0,44±0,04	<0,001
P.A. sistólica média - consultório (mmHg)	112	124,4±16,3	100	108,9±11,8	<0,001
P.A. diastólica média - consultório (mmHg)	112	79,5±10,3	100	69,2±9,4	<0,001
Glicemia de jejum (mg/dl)	112	93,4±28,6	100	81,1±7,2	<0,001
Glicemia aos 120' da PTGO (mg/dl)	112	117,7±53,1	0	ND	
HbA1c (%)	110	5,6±0,8	96	5,3±0,3	<0,001
Insulina (μU/L)	112	17,6±11,2	100	6,0±3,8	<0,001
Péptido C (ng/ml)	111	3,47±1,24	94	1,83±0,63	<0,001
Pró-insulina (pM)	101	19,5±12,1	74	9,1±4,9	<0,001
GLP-1 (pM)	63	31,8±20,2	55	19,8±19,0	0,001
Glucagon (pg/ml)	107	97,3±27,7	95	90,8±29,2	0,105
Triglicerídeos (mg/dl)	112	119,1±76,9	100	79,0±29,1	<0,001
Ácidos gordos livres (mmol/l)	79	0,47±0,22	62	0,41±0,17	0,111
Leptina (ng/ml)	102	37,6±15,3	95	10,5±5,7	<0,001
Adiponectina (μg/mL)	112	6,9±3,2	100	11,9±5,1	<0,001
Resistina (ng/mL)	111	19,5±9,5	100	19,0±10,5	0,762
RBP-4 (ng/ml)	110	45,8±13,3	100	20,6±5,7	<0,001
TNF-α (pg/mL)	112	1,39±0,88	100	1,30±0,78	0,445
IL-6 (pg/mL)	112	2,43±1,67	100	1,41±1,40	<0,001
hs-CRP (mg/dl)	102	0,96±0,76	97	0,22±0,31	<0,001
Razão pró-insulina/insulina	101	1,24±0,68	74	1,95±1,62	0,001
HOMA-%beta	112	261,1±172,4	100	189,1±393,5	0,080
Índice insulínogénico	112	23,4±19,7	0	ND	
Razão glucagonemia/glicemia	107	1,09±0,37	95	1,13±0,38	0,472
HOMA-IR	112	4,28±3,50	100	1,21±0,76	<0,001
QUICKI	112	0,14±0,01	100	0,17±0,02	<0,001
Fórmula de McAuley	112	6,37±1,67	100	9,44±1,90	<0,001
Fórmula de Matsuda	112	3,97±2,85	0	ND	
Atividade física (MET-minuto/sem)	83	2352±1712	85	3514±3748	0,011
Consumo calórico total (Kcal/dia)	91	1610±564	83	1703±370	0,202
Consumo de hidratos de carbono (gr/dia)	91	185,0±69,1	83	208,7±67,0	0,023
Consumo de proteínas (gr/dia)	91	76,0±23,4	83	79,7±18,3	0,256
Consumo de gorduras (gr/dia)	91	62,8±27,2	83	61,1±16,1	0,602
Hábitos tabágicos (%)	112	11,6	100	34,0	<0,001
Uso de contraceptivos orais (%)	112	46,4	100	51,0	0,506
H. familiar (1º grau) de diabetes tipo 2 (%)	87	48,3	85	27,1	0,004

Tabela 9.1. Características e valores médios encontrados nas mulheres obesas e normoponderais (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

Verificou-se que o grupo de mulheres com obesidade apresentava maior resistência à ação da insulina. Embora os níveis de pró-insulina e péptido C também fossem significativamente mais elevados naquele grupo, não se verificou existir diferença com significado estatístico no índice HOMA-%beta. O aumento verificado na pró-insulina e péptido C estava em conformidade com o estado de insulinoresistência presente. Para vencer a resistência à insulina, a célula beta necessita de acelerar a síntese da hormona ativa, acabando por ser libertados todos os subprodutos da cascata de síntese. Os níveis de GLP-1 mais elevados no grupo com obesidade eram, em parte, explicados pela

glicemia mais elevada. Verificou-se uma correlação direta, altamente significativa, entre GLP-1 e glicemia quer considerando somente as mulheres com obesidade ( $r=0,575$ ;  $p<0,001$ ), quer os dois grupos em conjunto ( $r=0,459$ ;  $p<0,001$ ). Também analisando os níveis de GLP-1 segundo o *status* metabólico, verificou-se existir diferenças com significado estatístico ( $p<0,001$ ), com níveis médios significativamente mais elevados no grupo com diabetes. Este achado contraria o facto, descrito na literatura, de que a secreção de hormonas incretinas estaria comprometida na diabetes tipo 2. Contudo, neste estudo, o diagnóstico de diabetes tinha acabado de ser efetuado. Nesta fase, hipoteticamente, o aumento de GLP-1 face a um aumento da glicemia poderia traduzir uma tentativa de conseguir um incremento da secreção de insulina pelo pâncreas. A menor razão pró-insulina/insulina, no grupo com obesidade, era independente da antropometria, do *status* metabólico e da glicemia (como variável contínua) não se reconhecendo explicação lógica para este facto.

Além das diferenças nos níveis de pressão arterial, no perfil de adipocinas, no grau de atividade física, no consumo de hidratos de carbono e nos hábitos tabágicos (dados discutidos em outros capítulos), nas mulheres com obesidade verificou-se, também, uma maior prevalência de história familiar (primeiro grau) de diabetes tipo 2.

Avaliou-se a influência da antropometria sobre os índices de resistência à insulina, os índices de reserva/função da célula beta, a adequação da secreção de glucagon, os níveis de GLP-1, a HbA1c e a glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO. No grupo com obesidade, verificou-se uma associação direta muito forte entre os vários parâmetros antropométricos e o grau de resistência à ação da insulina. Também foi evidente uma associação positiva entre alguns dos parâmetros antropométricos com a glicemia de jejum, a glicemia aos 120 minutos da PTGO e a HbA1c (tabela 9.2).

Foi, ainda, verificada uma correlação da antropometria com o HOMA-%beta, os níveis de péptido C e a razão pró-insulina/insulina e da razão cintura/anca com os níveis de GLP-1 e com a razão glucagonemia/glicemia. Contudo, todas estas associações eram função da resistência à insulina presente pois desapareceram após ajuste para o grau de insulinoresistência.

No grupo controlo, verificou-se uma correlação positiva entre adiposidade central e glicemia de jejum e uma associação direta entre adiposidade geral e grau de resistência à insulina. Igualmente, foi verificada uma associação inversa da razão pró-insulina/insulina com o peso corporal e perímetro da anca (tabela 9.3).

De seguida, avaliou-se a influência da idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, grau de atividade física, padrão alimentar e história familiar de diabetes tipo 2 sobre os índices de resistência à insulina, os índices de reserva/função da célula beta, a adequação da secreção de glucagon, os níveis de GLP-1, a HbA1c e a glicemia de jejum (e, nas mulheres com obesidade, com a glicemia aos 120 minutos da PTGO).

No grupo com obesidade, verificou-se uma correlação inversa e independente da idade com a capacidade secretora da célula beta quer a nível basal quer face ao estímulo da administração de glicose, confirmando os dados da literatura.

Mulheres com obesidade		IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
HOMA-IR	Pearson Correlation	.380	.421	.306	.416	.479	.317	.346	.424
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.001	.000	.000	.001	.000	.000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
QUICKI	Pearson Correlation	-.330	-.357	-.268	-.350	-.466	-.245	-.412	-.425
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.004	.000	.000	.009	.000	.000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
McAuley	Pearson Correlation	-.235	-.282	-.220	-.277	-.409	-.164	-.429	-.358
	Sig. (2-tailed)	.013	.003	.020	.003	.000	.083	.000	.000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
Matsuda	Pearson Correlation	-.299	-.303	-.250	-.297	-.453	-.197	-.457	-.428
	Sig. (2-tailed)	.001	.001	.008	.001	.000	.037	.000	.000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
HOMA-%beta	Pearson Correlation	.260	.302	.155	.277	.186	.187	.054	.142
	Sig. (2-tailed)	.006	.001	.102	.003	.049	.048	.570	.136
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
Índice insulínogénico	Pearson Correlation	.118	.156	.115	.151	-.015	.142	-.180	-.049
	Sig. (2-tailed)	.230	.109	.239	.122	.879	.146	.065	.620
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
Péptido C (ng/ml)	Pearson Correlation	.376	.412	.298	.409	.484	.285	.387	.431
	Sig. (2-tailed)	.000	.000	.002	.000	.000	.002	.000	.000
	N	111	111	111	111	111	111	111	111
GLP-1 (pM)	Pearson Correlation	.103	.148	.077	.128	.228	.032	.311	.191
	Sig. (2-tailed)	.421	.247	.547	.317	.073	.804	.013	.134
	N	63	63	63	63	63	63	63	63
Razão pró-insulina/insulina	Pearson Correlation	-.203	-.226	-.092	-.198	-.129	-.235	.090	-.099
	Sig. (2-tailed)	.042	.023	.363	.047	.199	.018	.369	.326
	N	101	101	101	101	101	101	101	101
Razão glucagonemia/glicemia	Pearson Correlation	-.032	-.016	.061	.012	-.147	-.012	-.201	-.160
	Sig. (2-tailed)	.743	.871	.535	.903	.130	.905	.038	.100
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
Glicemia de jejum (mg/dl)	Pearson Correlation	.107	.086	.071	.084	.234	.021	.337	.240
	Sig. (2-tailed)	.263	.367	.460	.376	.013	.828	.000	.011
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
Glicemia aos 120' da PTGO (mg/dl)	Pearson Correlation	.071	.043	.045	.044	.173	-.080	.359	.186
	Sig. (2-tailed)	.460	.654	.640	.650	.072	.406	.000	.052
	N	112	112	112	112	112	112	112	112
HbA1c (%)	Pearson Correlation	.217	.187	.179	.199	.348	.134	.371	.354
	Sig. (2-tailed)	.023	.051	.061	.038	.000	.163	.000	.000
	N	112	112	112	112	112	112	112	112

Tabela 9.2. Correlações simples da antropometria com grau de insulinoresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon, GLP-1, glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO HbA1c, em mulheres com obesidade.

Mulheres normoponderais		IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Peso corporal (Kg)	Porcentagem de massa gorda (%)	Massa gorda (Kg)	Perímetro da cintura (cm)	Perímetro da anca (cm)	Razão cintura/anca	Razão cintura/altura
HOMA-IR	Pearson Correlation	.163	.116	.203	.186	.116	-.023	.133	.117
	Sig. (2-tailed)	.105	.252	.042	.064	.248	.820	.187	.247
	N	100	100	100	100	100	100	100	100
QUICKI	Pearson Correlation	-.173	-.193	-.246	-.243	-.146	-.105	-.082	-.107
	Sig. (2-tailed)	.086	.054	.014	.015	.147	.300	.419	.289
	N	100	100	100	100	100	100	100	100
McAuley	Pearson Correlation	-.182	-.182	-.248	-.238	-.222	-.076	-.186	-.192
	Sig. (2-tailed)	.069	.071	.013	.017	.026	.455	.064	.056
	N	100	100	100	100	100	100	100	100
HOMA-%beta	Pearson Correlation	-.109	.041	-.001	.010	-.066	.085	-.131	-.135
	Sig. (2-tailed)	.279	.688	.992	.923	.513	.401	.194	.181
	N	100	100	100	100	100	100	100	100
Péptido C (ng/ml)	Pearson Correlation	.110	.085	.201	.173	.182	-.003	.197	.175
	Sig. (2-tailed)	.292	.416	.052	.096	.079	.975	.057	.091
	N	94	94	94	94	94	94	94	94
GLP-1 (pM)	Pearson Correlation	.073	-.018	.178	.134	-.038	-.095	.009	.003
	Sig. (2-tailed)	.595	.896	.193	.331	.785	.492	.950	.982
	N	55	55	55	55	55	55	55	55
Razão pró-insulina/insulina	Pearson Correlation	-.112	-.237	-.124	-.171	-.139	-.295	.012	-.053
	Sig. (2-tailed)	.341	.042	.293	.145	.238	.011	.919	.656
	N	74	74	74	74	74	74	74	74
Razão glucagonemia/glicemia	Pearson Correlation	-.126	-.157	-.085	-.121	-.146	-.083	-.114	-.110
	Sig. (2-tailed)	.222	.128	.414	.243	.159	.425	.270	.289
	N	95	95	95	95	95	95	95	95
Glicemia de jejum (mg/dl)	Pearson Correlation	.178	-.051	.133	.078	.153	-.106	.225	.253
	Sig. (2-tailed)	.076	.613	.186	.441	.128	.293	.025	.011
	N	100	100	100	100	100	100	100	100
HbA1c (%)	Pearson Correlation	.092	-.041	-.137	-.121	.023	-.128	.100	.089
	Sig. (2-tailed)	.375	.694	.183	.240	.824	.215	.334	.390
	N	96	96	96	96	96	96	96	96

Tabela 9.3. Correlações simples da antropometria com grau de insulinoresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon, GLP-1, glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO e HbA1c, em mulheres normoponderais.

Embora se tenha verificado uma associação positiva entre a idade e a sensibilidade à insulina, ela decorria da menor capacidade secretora da célula beta uma vez que desapareceu após ajuste para HOMA-%beta ou índice insulinogénico. Também foram verificadas associações diretas e independentes do consumo de proteínas e gorduras com a função da célula beta e do consumo de hidratos de carbono com os níveis de GLP-1 (tabela 9.4).

Mulheres com obesidade		Idade	Atividade física (MET-min/sem)	Total de calorías (Kcal/dia)	Hidratos de carbono (gr/dia)	Proteínas (gr/dia)	Gordura (gr/dia)
HOMA-IR	Pearson Correlation	-,184	,186	,088	,130	,086	,023
	Sig. (2-tailed)	,052	,093	,405	,218	,415	,828
	N	112	83	91	91	91	91
QUICKI	Pearson Correlation	<b>,232*</b>	-,168	-,082	-,099	-,108	-,036
	Sig. (2-tailed)	<b>,014</b>	,129	,437	,348	,310	,733
	N	112	83	91	91	91	91
McAuley	Pearson Correlation	<b>,246*</b>	-,090	-,039	-,052	-,061	-,008
	Sig. (2-tailed)	<b>,009</b>	,418	,713	,624	,567	,942
	N	112	83	91	91	91	91
Matsuda	Pearson Correlation	<b>,188*</b>	-,159	-,057	-,059	-,090	-,030
	Sig. (2-tailed)	<b>,047</b>	,151	,594	,582	,398	,778
	N	112	83	91	91	91	91
HOMA-%beta	Pearson Correlation	<b>-,331**</b>	,020	,177	,079	<b>,207*</b>	<b>,241*</b>
	Sig. (2-tailed)	<b>,000</b>	,860	,092	,459	<b>,049</b>	<b>,022</b>
	N	112	83	91	91	91	91
Índice insulinogénico	Pearson Correlation	<b>-,307**</b>	-,034	,262*	,180	,120	<b>,353**</b>
	Sig. (2-tailed)	<b>,001</b>	,769	,015	,097	,272	<b>,001</b>
	N	106	79	86	86	86	86
Péptido C (ng/ml)	Pearson Correlation	-,163	,206	,050	,065	,104	,001
	Sig. (2-tailed)	,087	,061	,640	,540	,329	,990
	N	111	83	91	91	91	91
GLP-1 (pM)	Pearson Correlation	-,206	-,130	,277	<b>,354*</b>	,108	,150
	Sig. (2-tailed)	,105	,406	,054	<b>,013</b>	,462	,303
	N	63	43	49	49	49	49
Razão pró-insulina/insulina	Pearson Correlation	,078	-,074	-,139	-,072	-,176	-,172
	Sig. (2-tailed)	,436	,530	,212	,521	,114	,123
	N	101	75	82	82	82	82
Razão glucagonemia/glicemia	Pearson Correlation	-,033	-,199	-,024	-,080	,014	,028
	Sig. (2-tailed)	,734	,077	,822	,460	,894	,793
	N	107	80	88	88	88	88
Glicemia de jejum (mg/dl)	Pearson Correlation	,051	,085	,035	,126	,022	-,071
	Sig. (2-tailed)	,590	,447	,745	,235	,833	,505
	N	112	83	91	91	91	91
Glicemia aos 120' da PTGO (mg/dl)	Pearson Correlation	,007	,158	,015	,087	,053	-,084
	Sig. (2-tailed)	,944	,160	,886	,418	,626	,436
	N	109	81	88	88	88	88
HbA1c (%)	Pearson Correlation	,090	,108	,024	,071	,024	-,034
	Sig. (2-tailed)	,348	,335	,823	,507	,822	,750
	N	110	82	90	90	90	90

Tabela 9.4. Correlações simples entre idade, grau de atividade física e padrão alimentar com grau de insulinoresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon, GLP-1, glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO e HbA1c, em mulheres com obesidade.

No grupo controlo, a idade correlacionava-se de forma direta com a razão pró-insulina/insulina, confirmando o papel da idade na disfunção da célula beta. A associação mais representativa foi entre a idade e a glicemia de jejum (tabela 9.5).



Mulheres normoponderais		Idade	Atividade física (MET-min/sem)	Total de calorías (Kcal/dia)	Hidratos de carbono (gr/dia)	Proteínas (gr/dia)	Gordura (gr/dia)
HOMA-IR	Pearson Correlation	-,087	-,042	-,162	-,161	-,089	-,071
	Sig. (2-tailed)	,388	,702	,145	,147	,426	,523
	N	100	85	83	83	83	83
QUICKI	Pearson Correlation	,148	,028	,208	<b>,249*</b>	,093	,025
	Sig. (2-tailed)	,142	,801	,059	<b>,023</b>	,403	,826
	N	100	85	83	83	83	83
McAuley	Pearson Correlation	,189	-,088	,136	,129	,157	,030
	Sig. (2-tailed)	,059	,424	,219	,243	,156	,791
	N	100	85	83	83	83	83
HOMA-%beta	Pearson Correlation	-,139	-,099	,013	-,073	,179	,077
	Sig. (2-tailed)	,169	,366	,908	,512	,105	,489
	N	100	85	83	83	83	83
Péptido C (ng/ml)	Pearson Correlation	,113	,103	,109	,046	,060	,160
	Sig. (2-tailed)	,278	,362	,337	,688	,595	,156
	N	94	80	80	80	80	80
GLP-1 (pM)	Pearson Correlation	,164	-,018	,086	,086	,084	,019
	Sig. (2-tailed)	,232	,908	,579	,580	,586	,903
	N	55	45	44	44	44	44
Razão pró-insulina/insulina	Pearson Correlation	<b>,234*</b>	,036	-,033	,019	-,157	-,049
	Sig. (2-tailed)	<b>,044</b>	,780	,802	,883	,232	,712
	N	74	61	60	60	60	60
Razão glucagonemia/glicemia	Pearson Correlation	-,072	-,117	-,073	-,117	,054	,005
	Sig. (2-tailed)	,488	,299	,521	,305	,639	,967
	N	95	81	79	79	79	79
Glicemia de jejum (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>,296**</b>	-,074	-,162	-,159	-,134	-,050
	Sig. (2-tailed)	<b>,003</b>	,501	,145	,150	,226	,653
	N	100	85	83	83	83	83
HbA1c (%)	Pearson Correlation	<b>,231*</b>	-,076	,057	,019	,123	,051
	Sig. (2-tailed)	<b>,023</b>	,495	,612	,865	,276	,650
	N	96	82	81	81	81	81

Tabela 9.5. Correlações simples entre idade, grau de atividade física e padrão alimentar com grau de insulinoresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon, GLP-1, glicemia de jejum e HbA1c, em mulheres normoponderais.

Procurou-se ainda verificar se a presença de hábitos tabágicos, de história familiar de diabetes tipo 2 e de uso de contraceptivos orais tinha influência sobre os índices de resistência à insulina, os índices de reserva/função da célula beta, a adequação da secreção de glucagon, os níveis de GLP-1, a HbA1c e a glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO (tabelas 9.6, 9.7 e 9.8).

Da análise das três tabelas ressaltou, no grupo com obesidade, a importância da história familiar de diabetes tipo 2 sobre o compromisso da secreção de insulina pelas células beta. Neste grupo, verificou-se um índice insulínico significativamente mais baixo e valor de HOMA-%beta tendencialmente menor. Nas mulheres obesas com hábitos tabágicos foi verificado uma maior resposta pancreática ao estímulo da glicose. Este achado, condizente com um efeito estimulador da nicotina sobre a secreção pancreática, não encontra bases fisiológicas explicativas. No grupo controlo, a associação da fórmula de McAuley com a existência de hábitos tabágicos e com a toma de contraceptivos orais decorria do facto destas duas situações estarem associadas a níveis mais elevados de triglicéridos, moléculas estas que integram o cálculo da referida fórmula. Apesar de não se ter verificado diferenças em relação à glicemia, verificou-se que as mulheres sob contraceptivos orais apresentavam níveis inferiores de HbA1c. O efeito protetor da

	Hábitos tabágicos	Mulheres com obesidade				Mulheres normoponderais			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
HOMA-IR	Presentes	13	3,81	3,69	0,608	34	1,3019	,60183	0,388
	Ausentes	99	4,34	3,49		66	1,1619	,83665	
QUICKI	Presentes	13	0,14	0,01	0,640	34	,1643	,01601	0,140
	Ausentes	99	0,14	0,01		66	,1695	,01719	
McAuley	Presentes	13	6,32	1,80	0,910	34	8,7804	1,68131	0,012
	Ausentes	99	6,38	1,66		66	9,7830	1,92875	
Matsuda	Presentes	13	4,12	1,80	0,836				
	Ausentes	99	3,95	2,96					
HOMA-%beta	Presentes	13	302,66	136,32	0,357	34	139,3628	76,57539	0,367
	Ausentes	99	255,60	176,40		66	214,7378	480,30556	
Índice insulínogénico	Presentes	13	41,00	30,61	0,037				
	Ausentes	99	20,93	16,42					
Péptido C (ng/ml)	Presentes	13	3,46	1,29	0,993	32	1,961	,5687	0,148
	Ausentes	98	3,47	1,24		62	1,764	,6478	
GLP-1 (pM)	Presentes	7	29,04	14,45	0,713	19	25,5311	28,06264	0,104
	Ausentes	56	32,10	21,25		36	16,7444	11,20412	
Razão pró-insulina/insulina	Presentes	12	1,19	0,51	0,769	24	1,8153	2,11356	0,625
	Ausentes	89	1,25	0,70		50	2,0144	1,34597	
Razão glucagon/glicemia	Presentes	13	1,07	0,42	0,812	33	1,1383	,36527	0,854
	Ausentes	94	1,09	0,36		62	1,1232	,38363	
Glicemia de jejum (mg/dl)	Presentes	13	84,00	8,87	0,209	34	81,35	6,619	0,809
	Ausentes	99	94,63	30,01		66	80,98	7,462	
Glicemia aos 120' da PTGO (mg/dl)	Presentes	13	91,15	18,66	0,054				
	Ausentes	99	121,38	55,23					
HbA1c (%)	Presentes	13	5,32	0,45	0,217	33	5,267	,2735	0,677
	Ausentes	97	5,63	0,86		63	5,292	,2881	

Tabela 9.6. Comparação do grau de insulínorresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon, GLP-1, glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO e HbA1c, segundo presença ou ausência de hábitos tabágicos, em mulheres obesas e normoponderais.

	História familiar de diabetes tipo 2	Mulheres com obesidade				Mulheres normoponderais			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
HOMA-IR	Presente	42	4,25	3,39	0,623	23	1,23	0,97	0,733
	Ausente	45	4,65	4,06		62	1,17	0,69	
QUICKI	Presente	42	0,14	0,01	0,848	23	0,17	0,02	0,869
	Ausente	45	0,14	0,02		62	0,17	0,02	
McAuley	Presente	42	6,19	1,37	0,635	23	9,65	1,95	0,716
	Ausente	45	6,37	2,04		62	9,48	1,97	
Matsuda	Presente	42	3,58	2,04	0,282				
	Ausente	45	4,24	3,41					
HOMA-%beta	Presente	42	230,12	131,23	0,054	23	124,92	118,06	0,343
	Ausente	45	305,37	219,01		62	223,88	490,96	
Índice insulínogénico	Presente	42	15,22	10,80	<0,001				
	Ausente	45	28,59	19,79					
Péptido C (ng/ml)	Presente	42	3,31	0,98	0,182	23	1,79	0,67	0,670
	Ausente	45	3,69	1,56		57	1,86	0,67	
GLP-1 (pM)	Presente	21	35,19	21,39	0,609	10	24,33	39,95	0,300
	Ausente	26	31,98	21,17		35	16,78	9,28	
Razão pró-insulina/insulina	Presente	38	1,36	0,71	0,232	16	2,28	1,25	0,142
	Ausente	41	1,17	0,73		45	1,78	1,12	
Razão glucagon/glicemia	Presente	39	1,00	0,39	0,072	19	1,02	0,33	0,263
	Ausente	45	1,14	0,35		62	1,12	0,34	
Glicemia de jejum (mg/dl)	Presente	42	97,45	37,83	0,317	23	83,39	6,91	0,055
	Ausente	45	90,76	22,94		62	80,02	7,15	
Glicemia aos 120' da PTGO (mg/dl)	Presente	42	130,24	66,26	0,126				
	Ausente	45	111,98	38,25					
HbA1c (%)	Presente	42	5,66	0,96	0,649	23	5,27	0,30	0,575
	Ausente	44	5,57	0,80		59	5,31	0,28	

Tabela 9.7. Comparação do grau de insulínorresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon, GLP-1, glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO e HbA1c, segundo a presença ou ausência de história familiar (em primeiro grau) de diabetes tipo 2, em mulheres obesas e normoponderais.

	Uso de contraceptivos orais	Mulheres com obesidade				Mulheres normoponderais			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
HOMA-IR	Sim	52	4,14	2,88	0,698	51	1,27	0,82	0,439
	Não	60	4,40	3,99		49	1,15	0,70	
QUICKI	Sim	52	0,14	0,01	0,494	51	0,17	0,02	0,513
	Não	60	0,14	0,02		49	0,17	0,02	
McAuley	Sim	52	6,11	1,42	0,118	51	9,06	1,88	0,041
	Não	60	6,60	1,84		49	9,84	1,86	
Matsuda	Sim	52	3,60	2,23	0,203				
	Não	60	4,29	3,28					
HOMA-%beta	Sim	52	293,56	180,23	0,063	51	151,60	166,82	0,333
	Não	60	232,90	161,50		49	228,16	535,77	
Índice insulínogênico	Sim	52	25,73	22,27	0,250				
	Não	60	21,31	16,96					
Péptido C (ng/ml)	Sim	52	3,52	1,22	0,676	48	1,84	0,57	0,931
	Não	59	3,42	1,27		46	1,83	0,69	
GLP-1 (pM)	Sim	31	33,70	16,29	0,465	31	17,71	10,26	0,363
	Não	32	29,88	24,07		24	22,46	26,43	
Razão pró-insulina/insulina	Sim	48	1,13	0,62	0,121	41	1,91	1,89	0,826
	Não	53	1,34	0,72		33	2,00	1,25	
Razão glucagon/glicemia	Sim	48	1,13	0,36	0,303	49	1,16	0,41	0,479
	Não	59	1,06	0,37		46	1,10	0,34	
Glicemia de jejum (mg/dl)	Sim	52	88,77	16,68	0,111	51	81,02	6,37	0,898
	Não	60	97,40	35,47		49	81,20	7,96	
Glicemia aos 120' da PTGO (mg/dl)	Sim	52	120,56	46,27	0,603				
	Não	60	115,23	58,92					
HbA1c (%)	Sim	51	5,46	0,54	0,129	48	5,23	0,28	0,042
	Não	59	5,70	1,00		48	5,34	0,28	

Tabela 9.8. Comparação do grau de insulinoresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon, GLP-1, glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO e HbA1c, segundo a utilização ou não de contraceptivos orais, em mulheres obesas e normoponderais.

contraceção oral sobre a glicação da hemoglobina também parece não encontrar bases fisiológicas.

A avaliação do grau de associação entre glicemia de jejum, glicemia aos 120 minutos da PTGO e HbA1c, mostrou existir uma boa correlação entre os parâmetros. No grupo com obesidade, a HbA1c apresentava uma correlação mais forte com a glicemia de jejum ( $r=0,892$ ;  $p<0,001$ ) do que com a dos 120 minutos após PTGO ( $r=0,795$ ;  $p<0,001$ ).

Por sua vez, as glicemias de jejum e após PTGO também apresentaram uma forte associação ( $r=0,829$ ;  $p<0,001$ ) (figuras 9.1, 9.2 e 9.3).

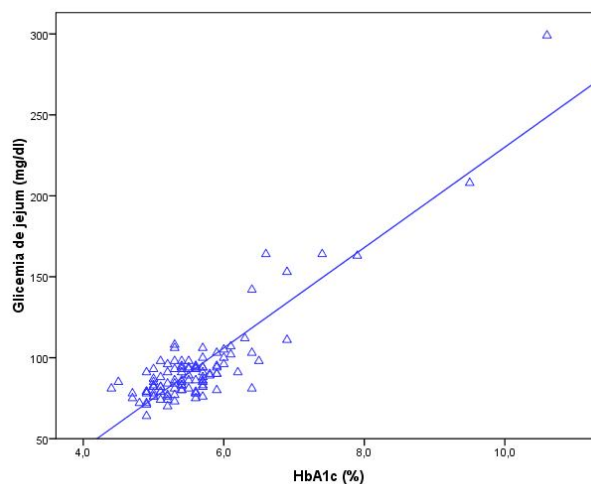


Figura 9.1. Correlação entre HbA1c e glicemia de jejum, em mulheres obesas.

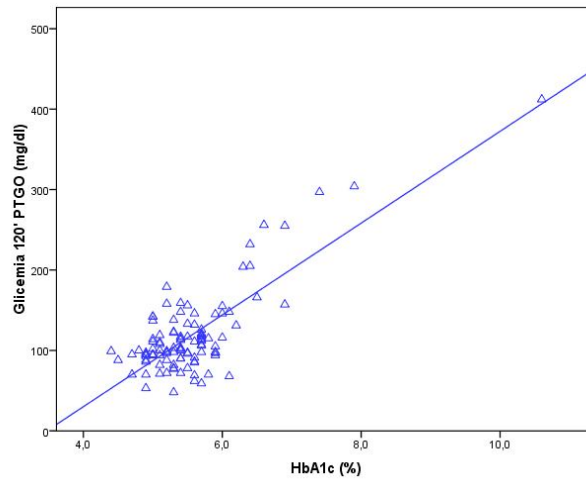


Figura 9.2. Correlação entre HbA1c e glicemia aos 120 minutos da PTGO, em mulheres obesas.

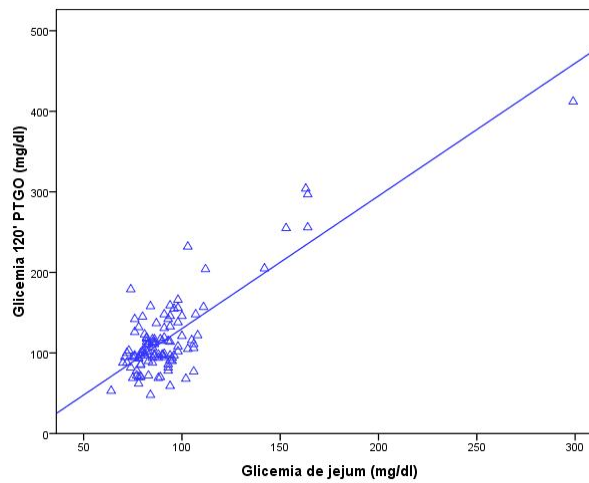


Figura 9.3. Correlação entre glicemia de jejum e glicemia aos 120 minutos da PTGO, em mulheres obesas.

No grupo controlo, foi demonstrada uma correlação positiva entre glicemia de jejum e HbA1c, embora bastante inferior à presente no grupo com obesidade ( $r=0,363$ ;  $p<0,001$ ) (figura 9.4).

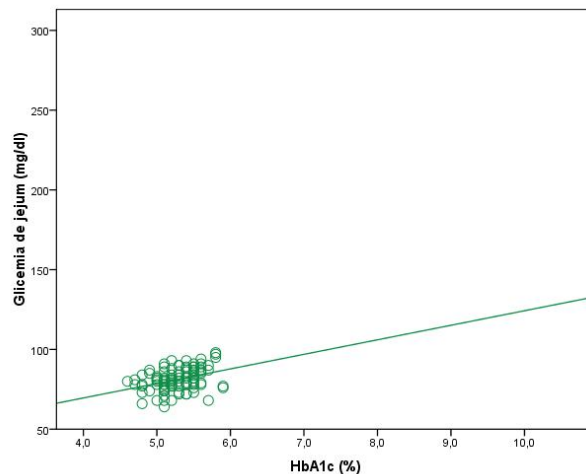


Figura 9.4. Correlação entre HbA1c e glicemia de jejum, em mulheres normoponderais.

Avaliou-se o grau de correlação existente entre a glicemia de jejum, a glicemia após os 120 minutos da PTGO e a HbA1c com os índices de resistência à insulina, os índices de reserva/função da célula beta, a adequação da secreção de glucagon e os níveis de GLP-1. Verificou-se a existência de associações fortes, sobretudo no grupo com obesidade (tabela 9.9).

	Mulheres com obesidade			Mulheres normoponderais	
	Glicemia de jejum (mg/dl)	Glicemia 120' PTGO (mg/dl)	HbA1c (%)	Glicemia de jejum (mg/dl)	HbA1c (%)
HOMA-IR	,663**	,623**	,645**	,200*	-,037
	,000	,000	,000	,046	,721
	112	109	110	100	96
QUICKI	-,477**	-,526**	-,478**	-,228*	,049
	,000	,000	,000	,023	,636
	112	109	110	100	96
McAuley	-,278**	-,428**	-,323**	-,016	,055
	,003	,000	,001	,876	,591
	112	109	110	100	96
Matsuda	-,259**	-,390**	-,325**		
	,006	,000	,001		
	112	109	110		
HOMA-%beta	-,335**	-,105	-,238*	-,445**	-,105
	,000	,279	,012	,000	,309
	112	109	110	100	96
Índice insulínogénico	-,259**	-,292**	-,303**		
	,007	,002	,002		
	106	106	106		
Péptido C (ng/ml)	,359**	,372**	,375**	,109	,066
	,000	,000	,000	,297	,537
	111	108	110	94	90
GLP-1 (pM)	,575**	,372**	,572**	-,204	-,284*
	,000	,003	,000	,136	,039
	63	61	61	55	53
Razão pró-insulina/insulina	,215*	,113	,206*	,116	,151
	,030	,267	,041	,327	,213
	101	98	99	74	70
Razão glucagon/glicemia	-,455**	-,378**	-,427**	-,184	-,098
	,000	,000	,000	,075	,353
	107	104	105	95	91

Tabela 9.9. Correlações simples da glicemia de jejum e aos 120 minutos da PTGO e da HbA1c com o grau de insulínorresistência, reserva/função da célula beta, adequação da secreção de glucagon e níveis de GLP-1, em mulheres obesas e normoponderais.

No grupo de mulheres obesas, verificou-se uma relação direta entre HbA1c, glicemia de jejum e após PTGO e o grau de resistência à insulina, de forma independente da antropometria. Os níveis de péptido C apresentavam uma correlação direta com a HbA1c e as glicemias de jejum e após PTGO, de forma igualmente independente da antropometria e do grau de resistência à insulina. Considerando o péptido C como um

marcador da função da célula beta, poderia parecer que a disglícemia induzia uma melhor capacidade de secreção pancreática. Contudo, fazendo a análise da capacidade secretora da célula beta em função das glicemias presentes (através de HOMA-%beta e índice insulínogénico), verificou-se o oposto. Os níveis de péptido C traduzem, antes, o grau de insulínorresistência presente (p.ex., o péptido C apresenta um alto coeficiente de correlação com o HOMA-IR:  $r=0,81$ ;  $p<0,001$ ). A HbA1c, glicemia de jejum e após PTGO aumentam à medida que se vai deteriorando a capacidade secretora pancreática. Além de uma redução da reserva secretora, verificou-se que a glicemia de jejum e a HbA1c se correlacionavam, inversamente, com o grau de eficiência secretora de insulina (aumento da razão pró-insulina/insulina). A associação direta da HbA1c e glicemias com os níveis de GLP-1 poderia ser entendida como uma resposta do eixo entero-insular às glicemias presentes. Quanto mais elevada fosse a glicemia, maior seria a secreção de GLP-1 na tentativa de baixar a glicemia através do aumento da estimulação da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. Não se verificou relação entre os níveis de glucagon e a glicemia de jejum. A relação inversa da razão glucagonemia/glicemia com os parâmetros do metabolismo dos hidratos de carbono foi explicada unicamente pelo facto de a glicemia ser o denominador daquele quociente. Efetuando a classificação por *status* metabólico, quanto ao metabolismo dos hidratos de carbono, verificou-se uma diferença significativa entre grupos ( $p<0,001$ ). Não foram registadas alterações em qualquer das mulheres normoponderais enquanto, no grupo com obesidade, 22 mulheres foram classificadas como apresentando hiperglicemia intermédia e 10 como apresentando diabetes (figura 9.5).

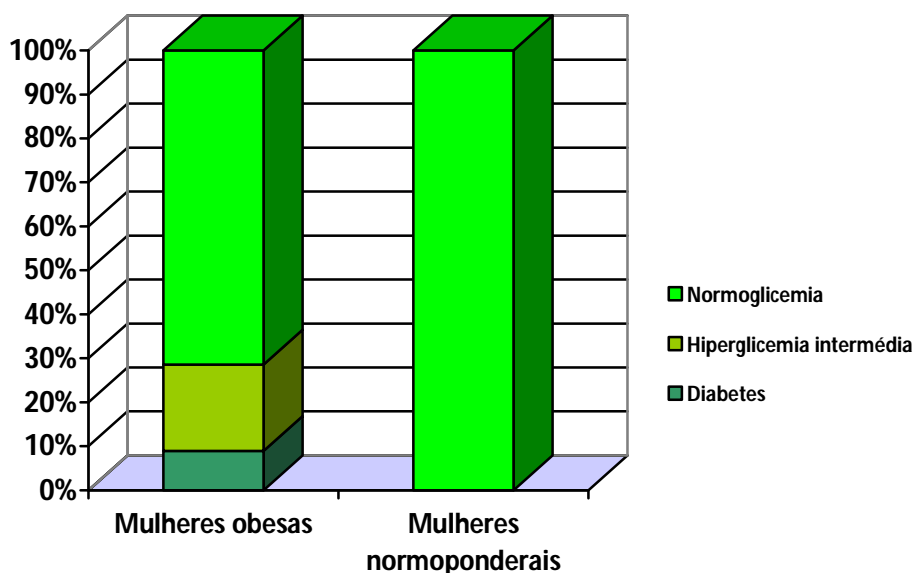


Figura 9.5. Distribuição segundo o *status* metabólico, em mulheres obesas e normoponderais.

Para avaliar diferenças segundo o *status* metabólico, procedeu-se à comparação dos vários parâmetros considerados (tabelas 9.10a e 9.10b).

Parâmetros	Status metabólico	N	Média	DP	p
Idade	Normoglicemia	80	34,79	8,68	0,916
	Hiperglicemia intermédia	22	34,23	7,68	
	Diabetes mellitus	10	33,80	7,21	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Normoglicemia	80	43,18	7,71	0,171
	Hiperglicemia intermédia	22	43,30	8,33	
	Diabetes mellitus	10	48,11	7,47	
Peso corporal (Kg)	Normoglicemia	80	110,46	19,77	0,119
	Hiperglicemia intermédia	22	108,86	25,33	
	Diabetes mellitus	10	124,47	20,77	
Porcentagem de massa gorda (%)	Normoglicemia	80	47,66	4,56	0,049
	Hiperglicemia intermédia	22	46,40	6,73	
	Diabetes mellitus	10	51,15	4,04	
Massa gorda corporal (Kg)	Normoglicemia	80	53,21	13,77	0,076
	Hiperglicemia intermédia	22	51,78	17,88	
	Diabetes mellitus	10	63,84	12,86	
Perímetro da cintura (cm)	Normoglicemia	80	115,95	13,23	0,008
	Hiperglicemia intermédia	22	117,00	19,27	
	Diabetes mellitus	10	131,50	12,48	
Perímetro da anca (cm)	Normoglicemia	80	134,29	11,88	0,508
	Hiperglicemia intermédia	22	132,80	17,42	
	Diabetes mellitus	10	138,70	14,36	
Razão cintura/anca	Normoglicemia	80	0,86	0,07	0,002
	Hiperglicemia intermédia	22	0,88	0,08	
	Diabetes mellitus	10	0,95	0,07	
Razão cintura/altura	Normoglicemia	80	0,73	0,09	0,015
	Hiperglicemia intermédia	22	0,74	0,11	
	Diabetes mellitus	10	0,82	0,08	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	Normoglicemia	80	123,07	14,60	0,001
	Hiperglicemia intermédia	22	121,07	16,08	
	Diabetes mellitus	10	142,60	19,73	
Pressão arterial diastólica (mmHg)	Normoglicemia	80	79,08	9,81	0,079
	Hiperglicemia intermédia	22	77,70	10,38	
	Diabetes mellitus	10	86,25	12,80	
Glicemia de jejum (mg/dl)	Normoglicemia	80	84,24	7,54	<0,001
	Hiperglicemia intermédia	22	96,91	10,47	
	Diabetes mellitus	10	158,90	61,30	
Glicemia 120' após PTGO (mg/dl)	Normoglicemia	80	97,46	19,19	<0,001
	Hiperglicemia intermédia	22	135,14	28,45	
	Diabetes mellitus	10	270,63	68,13	
HbA1c (%)	Normoglicemia	79	5,33	0,36	<0,001
	Hiperglicemia intermédia	21	5,70	0,49	
	Diabetes mellitus	10	7,44	1,49	
Insulina (µU/L)	Normoglicemia	80	15,39	9,26	0,001
	Hiperglicemia intermédia	22	21,81	14,79	
	Diabetes mellitus	10	26,47	10,48	
Péptido C (ng/ml)	Normoglicemia	80	3,20	1,07	<0,001
	Hiperglicemia intermédia	21	3,88	1,27	
	Diabetes mellitus	10	4,76	1,49	
Pró-Insulina (pM)	Normoglicemia	73	16,61	8,47	<0,001
	Hiperglicemia intermédia	18	20,60	12,22	
	Diabetes mellitus	10	38,42	17,33	
GLP-1 (pM)	Normoglicemia	43	28,56	14,99	0,002
	Hiperglicemia intermédia	11	26,72	15,00	
	Diabetes mellitus	9	53,26	34,61	
Glucagon (pg/ml)	Normoglicemia	78	98,58	29,92	0,313
	Hiperglicemia intermédia	19	89,01	18,97	
	Diabetes mellitus	10	103,25	20,76	
Triglicerídeos (mg/dl)	Normoglicemia	80	112,01	79,16	0,149
	Hiperglicemia intermédia	22	125,95	72,96	
	Diabetes mellitus	10	160,90	55,50	
Ácidos gordos livres (mmol/L)	Normoglicemia	57	0,45	0,20	0,452
	Hiperglicemia intermédia	14	0,49	0,18	
	Diabetes mellitus	8	0,55	0,36	
Leptina (ng/ml)	Normoglicemia	75	38,64	16,27	0,464
	Hiperglicemia intermédia	19	35,51	12,97	
	Diabetes mellitus	8	32,58	10,41	

Tabela 9.10a. Diferenças segundo o status metabólico, nas mulheres obesas (1ª parte).

Parâmetros	Status metabólico	N	Média	DP	p
Adiponectina (µg/mL)	Normoglicemia	80	7,39	3,46	<b>0,032</b>
	Hiperglicemia intermédia	22	5,69	1,95	
	Diabetes mellitus	10	5,54	2,32	
Resistina (ng/mL)	Normoglicemia	80	18,49	9,44	0,082
	Hiperglicemia intermédia	21	20,30	8,98	
	Diabetes mellitus	10	25,42	9,23	
RBP-4 (ng/mL)	Normoglicemia	79	44,80	13,27	0,178
	Hiperglicemia intermédia	21	46,09	12,11	
	Diabetes mellitus	10	53,08	14,71	
TNF-α (pg/mL)	Normoglicemia	80	1,35	0,82	0,100
	Hiperglicemia intermédia	22	1,29	0,53	
	Diabetes mellitus	10	1,95	1,56	
IL-6 (pg/mL)	Normoglicemia	80	2,50	1,81	0,699
	Hiperglicemia intermédia	22	2,34	1,35	
	Diabetes mellitus	10	2,06	1,06	
hs-CRP (mg/dl)	Normoglicemia	74	0,94	0,75	0,864
	Hiperglicemia intermédia	20	1,04	0,77	
	Diabetes mellitus	8	0,97	0,83	
Razão pró-insulina/ insulina	Normoglicemia	73	1,23	0,69	0,247
	Hiperglicemia intermédia	18	1,11	0,61	
	Diabetes mellitus	10	1,56	0,73	
HOMA-%beta	Normoglicemia	80	276,14	166,68	<b>0,025</b>
	Hiperglicemia intermédia	22	269,90	201,58	
	Diabetes mellitus	10	121,02	61,24	
Índice Insulinogénico	Normoglicemia	80	26,07	20,07	<b>0,011</b>
	Hiperglicemia intermédia	22	20,27	17,89	
	Diabetes mellitus	10	5,16	4,19	
Razão glucagon/glicemia	Normoglicemia	78	1,18	0,36	<b>&lt;0,001</b>
	Hiperglicemia intermédia	19	0,91	0,19	
	Diabetes mellitus	10	0,74	0,32	
HOMA-IR	Normoglicemia	80	3,23	2,06	<b>&lt;0,001</b>
	Hiperglicemia intermédia	22	5,21	3,70	
	Diabetes mellitus	10	10,64	5,04	
QUICKI	Normoglicemia	80	0,14	0,01	<b>&lt;0,001</b>
	Hiperglicemia intermédia	22	0,13	0,01	
	Diabetes mellitus	10	0,12	0,02	
Fórmula de McAuley	Normoglicemia	80	6,64	1,55	<b>0,008</b>
	Hiperglicemia intermédia	22	5,98	1,79	
	Diabetes mellitus	10	5,08	1,72	
Fórmula de Matsuda	Normoglicemia	80	4,42	2,67	<b>0,017</b>
	Hiperglicemia intermédia	22	3,12	3,16	
	Diabetes mellitus	10	2,15	2,61	
Atividade física (MET- minuto/sem)	Normoglicemia	59	2129,19	1420,06	0,176
	Hiperglicemia intermédia	17	2865,41	1883,00	
	Diabetes mellitus	7	2985,29	3063,71	
Consumo calórico total (Kcal/dia)	Normoglicemia	65	1642,14	626,01	0,489
	Hiperglicemia intermédia	17	1461,18	357,69	
	Diabetes mellitus	9	1654,44	351,87	
Consumo de hidratos de carbono (gr/dia)	Normoglicemia	65	187,75	73,75	0,297
	Hiperglicemia intermédia	17	163,82	47,48	
	Diabetes mellitus	9	205,00	65,29	
Consumo de proteínas (gr/dia)	Normoglicemia	65	76,46	25,34	0,950
	Hiperglicemia intermédia	17	74,41	19,11	
	Diabetes mellitus	9	76,11	16,16	
Consumo de gorduras (gr/dia)	Normoglicemia	65	65,03	30,57	0,467
	Hiperglicemia intermédia	17	56,47	15,08	
	Diabetes mellitus	9	58,89	15,77	
Hábitos tabágicos (%)	Normoglicemia	80	15,0		0,194
	Hiperglicemia intermédia	22	4,5		
	Diabetes mellitus	10	0,0		
Uso de contraceptivos orais (%)	Normoglicemia	80	47,5		0,900
	Hiperglicemia intermédia	22	45,5		
	Diabetes mellitus	10	40,0		
História familiar de diabetes tipo 2 (%)	Normoglicemia	61	44,3		0,511
	Hiperglicemia intermédia	17	58,8		
	Diabetes mellitus	9	55,6		

Tabela 9.10b. Diferenças segundo o status metabólico, nas mulheres obesas (2ª parte).

Verificou-se a existência de diferenças significativas, segundo o *status* metabólico, no padrão de distribuição da adiposidade, nos níveis de GLP-1, de adiponectina, nos



valores de pressão arterial sistólica, nos índices de reserva pancreática e no grau de insulinoresistência além, obviamente, das diferenças na HbA1c e nas glicemias de jejum e após PTGO. Em análise *post hoc*, verificou-se que estas diferenças poderiam ser atribuídas ao facto de as mulheres com diabetes apresentarem maior adiposidade abdominal, maior insulinoresistência, menor capacidade secretora das células beta pancreáticas e níveis mais elevados de GLP-1 e de pressão arterial. As diferenças na distribuição dos níveis de HbA1c e glicemias de jejum e após PTGO foram atribuídas ao facto de o subgrupo de mulheres com diabetes apresentar valores significativamente mais elevados. Por outro lado, as mulheres normoglicémicas apresentaram níveis de adiponectina e da razão glucagonemia/glicemia mais elevados, o que permite explicar as diferenças significativas verificadas segundo o *status* metabólico.

Salienta-se o facto de, apesar de não se terem verificado diferenças nas restantes adipocinas, a diferença na adiponectinemia segundo o *status* metabólico foi significativa e independente dos parâmetros antropométricos. Tal aponta no sentido de um papel ativo da adiponectina como adipocina com propriedades antidiabéticas, tal como descrito na literatura.

Seguidamente, avaliou-se o impacto sobre o risco de desenvolver diabetes ou hiperglicemia intermédia dos polimorfismos rs7903146 do gene TCF7L2, rs9939609 do gene FTO, rs1801282 do gene do PPAR- $\gamma$ , rs1800629 do gene do TNF- $\alpha$ , rs34911341 do gene da ghrelina, rs662799 do gene da apolipoproteína A-V e rs1501299, rs17300539, rs266729 e rs2241766 do gene da adiponectina.

Verificou-se que o polimorfismo rs9939609 do gene FTO tinha expressões diferentes segundo o *status* metabólico ( $p < 0,001$ ), sendo que o alelo T conferia proteção sobre o desenvolvimento de diabetes. O risco relativo de diabetes por não ter alelo T (genótipo AA) foi de 15,17 ( $p < 0,001$ ; RR: 2,90-79,2 para um intervalo de confiança de 95%).

Verificou-se ainda que outros dois polimorfismos estavam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de disglucemia (hiperglicemia intermédia e diabetes, consideradas em conjunto): o polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V, em que a presença do alelo G conferia um risco relativo de 3,05 ( $p = 0,039$ ; RR: 1,02-9,08 para um intervalo de confiança de 95%) e o polimorfismo rs2241766 do gene da adiponectina, em que a presença do alelo G determinava um risco relativo de 3,31 ( $p = 0,026$ ; RR: 1,12-9,81 para um intervalo de confiança de 95%).

Adicionalmente, com o polimorfismo rs34911341 (R51Q) do gene da ghrelina foi evidenciada uma tendência de risco, em que a presença do alelo Q conferia um risco relativo de disglucemia de 4,04 ( $p = 0,053$ ; RR: 0,89-18,14 para um intervalo de confiança de 95%).

Alguns destes polimorfismos, como o do gene FTO, estavam associados a risco acrescido de obesidade. Contudo, o risco relativo de diabetes e/ou hiperglicemia intermédia manteve-se presente, para todos os polimorfismos, após ajuste para a antropometria. Apesar de estar descrito na literatura como o polimorfismo genético que, individualmente, acrescenta maior risco de diabetes, não foi verificado o determinismo do polimorfismo rs7903146 do gene TCF7L2 nesta população.

Procurou-se avaliar se o risco conferido pelos polimorfismos era determinado por um maior grau de insulinoresistência (avaliado pelo HOMA-IR, QUICKI, fórmulas de

McAuley e Matsuda), uma menor capacidade secretora da célula beta pancreática (avaliada pelo HOMA-%beta e índice insulinogénico) ou um menor grau de eficiência secretora (razão pró-insulina/insulina).

A presença do alelo T do polimorfismo rs9939609 do gene FTO estava associada a maior sensibilidade à ação da insulina, com menores valores de HOMA-IR (3,57 vs 6,78;  $p=0,005$ ) e maiores de QUICKI (0,14 vs 0,13;  $p=0,001$ ), fórmula de McAuley (6,59 vs 5,81;  $p=0,04$ ) e fórmula de Matsuda (4,34 vs 2,86;  $p=0,025$ ) (figuras 9.6, 9.7, 9.8 e 9.9). Adicionalmente, foram verificados valores tendencialmente mais elevados no índice insulinogénico (25,8 vs 16,8;  $p=0,052$ ) (figura 9.10).

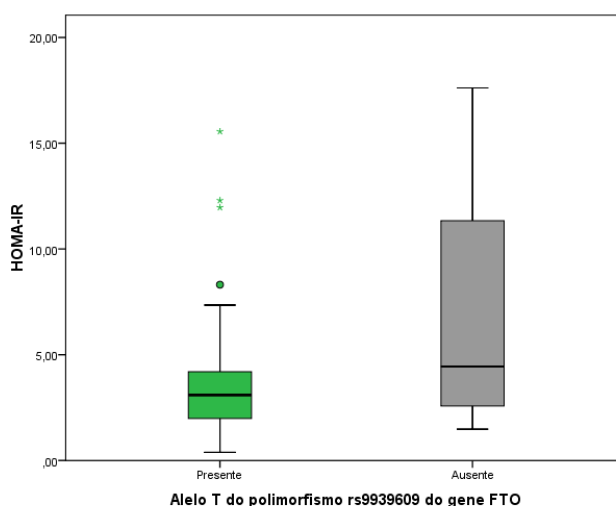


Figura 9.6. Índice HOMA-IR segundo a presença ou ausência de alelo T no polimorfismo rs9939609 do gene FTO, em mulheres obesas.

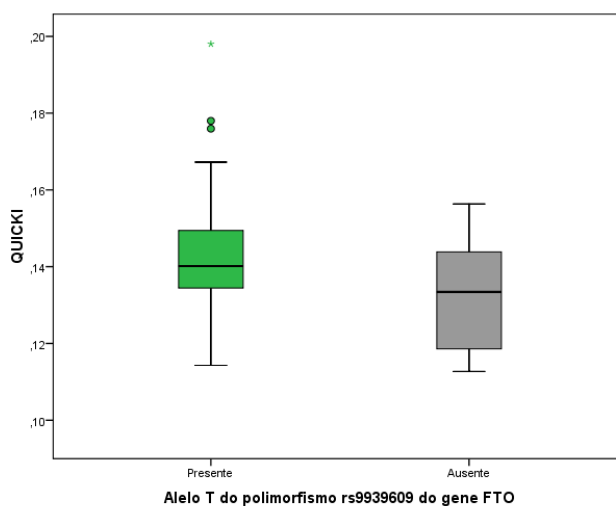


Figura 9.7. Índice QUICKI segundo a presença ou ausência de alelo T no polimorfismo rs9939609 do gene FTO, em mulheres obesas.

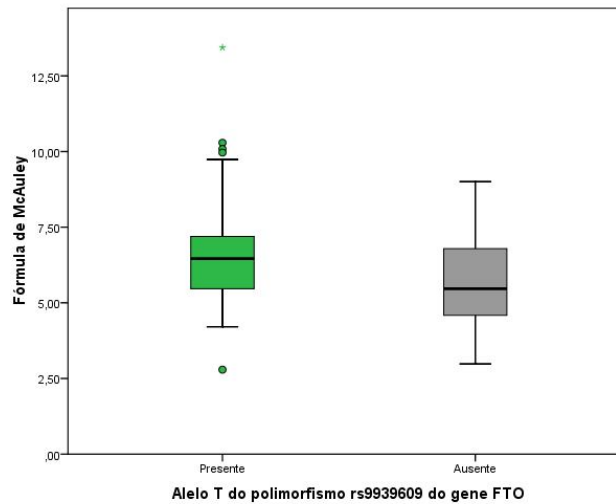


Figura 9.8. Fórmula de McAuley segundo a presença ou ausência de alelo T no polimorfismo rs9939609 do gene FTO, em mulheres obesas.

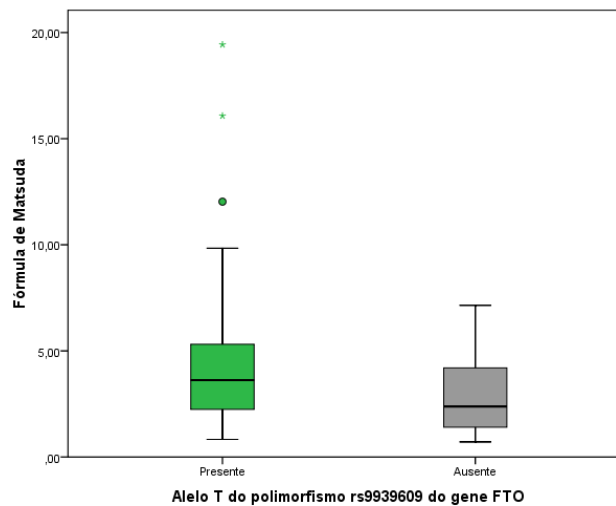


Figura 9.9. Fórmula de Matsuda segundo a presença ou ausência de alelo T no polimorfismo rs9939609 do gene FTO, em mulheres obesas.

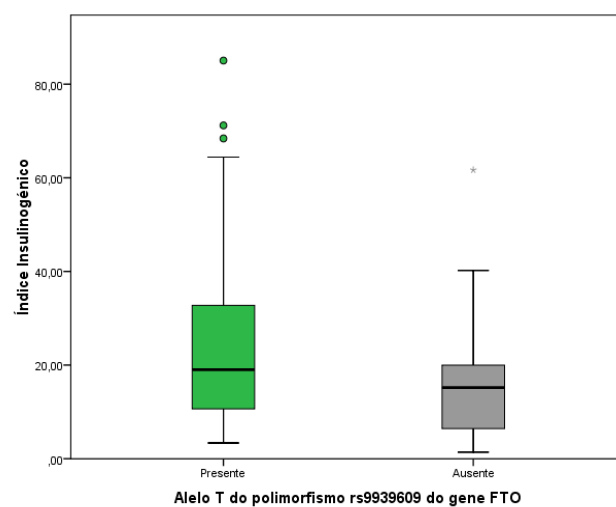


Figura 9.10. Índice insulinogénico segundo a presença ou ausência de alelo T no polimorfismo rs9939609 do gene FTO, em mulheres obesas.

Foi, igualmente, detetada uma diferença no polimorfismo rs34911341 do gene da ghrelina (R51Q), em que a presença do alelo Q estava associada a um índice insulínogénico significativamente menor (13,0 vs 23,2;  $p=0,003$ ) (figura 9.11).

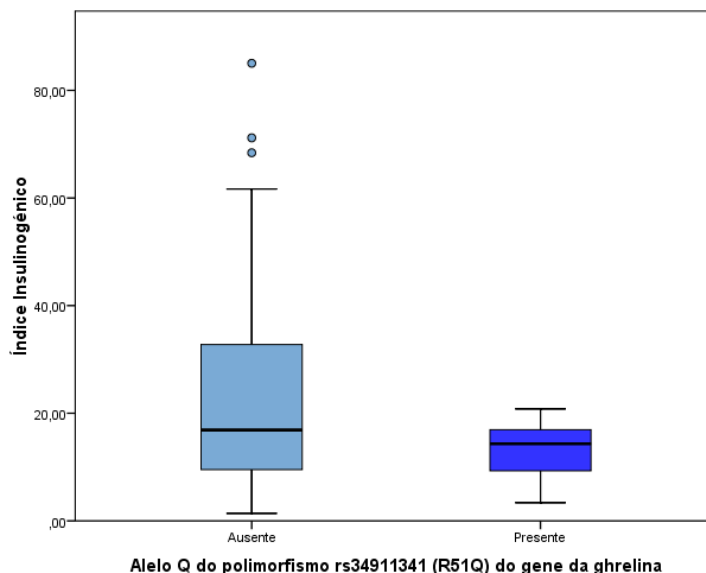


Figura 9.11. Índice insulínogénico segundo a presença ou ausência de alelo Q no polimorfismo rs34911341 (R51Q) do gene FTO, em mulheres obesas.

Apesar do número relativamente pequeno de mulheres estudadas, no que se refere a um estudo genético, confirmou-se diferenças na expressão genotípica de quatro polimorfismos genéticos segundo o *status* metabólico. Complementarmente, demonstrou-se o impacto sobre o grau de resistência à ação da insulina em um e a influência sobre a capacidade secretora da célula beta em dois desses polimorfismos.

## 9.5 Sumário

A obesidade constitui um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da diabetes tipo 2. Adicionalmente, a hereditariedade mostrou ser um fator de risco extremamente importante para o referido desenvolvimento. Contudo, como doença poligénica, o peso relativo de cada gene conferente de risco é pequeno. Entre os vários componentes etiopatogénicos considerados para a diabetes tipo 2, inclui-se a insulínorresistência, a menor capacidade de secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (por diminuição da capacidade secretora de cada célula, individualmente, ou por aumento do fenómeno de apoptose celular), uma menor eficiência na síntese de insulina biologicamente ativa, uma secreção inapropriada de glucagon pela célula alfa pancreática e, eventualmente, uma diminuição da secreção de hormonas incretinas por parte do trato gastrointestinal. Os fatores citados foram alvo de avaliação neste estudo. No grupo com obesidade, verificou-se aumento da HbA1c e da glicemia de jejum, do grau de insulínorresistência e dos níveis de GLP-1, secundários à glicemia mais

elevada. O perfil de adipocinas foi significativamente diferente (mas este facto foi discutido em outro capítulo). A história familiar de diabetes tipo 2 foi relatada com maior frequência no grupo com obesidade do que no normoponderal.

No grupo com obesidade, foi demonstrado que enquanto a antropometria era o principal fator condicionador da sensibilidade à ação da insulina, a idade foi o principal limitante da capacidade secretora de insulina.

Apesar dos hábitos tabágicos e a história familiar de diabetes tipo 2 não se encontrarem associados, os primeiros constituíram um fator positivo para a capacidade secretora das células beta pancreáticas, enquanto a história familiar foi um fator negativo.

Verificou-se uma boa correlação entre os parâmetros de controlo metabólico: HbA1c, glicemia de jejum e glicemia após 120 minutos da PTGO. O grau de correlação entre parâmetros foi mais marcado no grupo com obesidade em consequência da maior dispersão de resultados. No grupo com obesidade, os parâmetros de controlo metabólico correlacionaram-se diretamente com o grau de insulinoresistência e, inversamente, com a capacidade secretora de insulina e com a eficiência secretora daquela hormona.

No grupo controlo, em nenhuma participante foi diagnosticada hiperglicemia intermédia ou diabetes enquanto que, no grupo com obesidade, a hiperglicemia intermédia estava presente em 19,6% e a diabetes em 8,9%. Ao avaliar as diferenças presentes no grupo com obesidade, de acordo com o *status* metabólico, verificaram-se diferenças no grau de adiposidade abdominal, na sensibilidade à ação da insulina e na capacidade secretora pancreática e nos níveis de GLP-1, adiponectina e razão glucagonemia/glicemia. Para estes parâmetros, verificaram-se médias extremas entre os subgrupos com diabetes e com normoglicemia e valores médios intercalares no subgrupo com hiperglicemia intermédia.

Foram considerados dez polimorfismos genéticos para avaliar o condicionamento genético sobre o risco de diabetes e/ou hiperglicemia intermédia, de forma independente. Foi verificado que a presença do genótipo AA, no polimorfismo rs9939609 do gene FTO, estava associada a um risco relativo de cerca de 15 vezes superior de desenvolvimento de diabetes. Neste polimorfismo, foi demonstrado que a presença do alelo T (conferente de proteção) estava associado, de forma significativa, a uma menor resistência à ação da insulina e, tendencialmente, a uma maior capacidade secretora das células beta pancreáticas.

Igualmente, foi verificado que a presença do alelo G no polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V e o alelo G no polimorfismo rs2241766 do gene da adiponectina estavam, cada um deles, associado a um risco relativo 3 vezes superior de desenvolver diabetes ou hiperglicemia intermédia. Em nenhum destes polimorfismos foram verificadas diferenças no grau de insulinoresistência ou na capacidade/eficiência secretora da célula beta pancreática.

Adicionalmente, foi verificado uma tendência de risco para o polimorfismo rs34911341 do gene da ghrelina. Neste, verificou-se que a presença do alelo Q estava associada, de forma significativa, a uma menor capacidade secretora pancreática.

Concluiu-se que a obesidade é um fator de risco importante para o desencadear da diabetes tipo 2, mas que a idade e a hereditariedade são fatores importantes a ter em conta na avaliação do risco de doença.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Aronne LJ. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes Res* 2002;10(Suppl 2):105S-15S
- <sup>2</sup> McKenney RL, Short DK. Tipping the balance: the pathophysiology of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surg Clin North Am* 2011;91(6):1139-48
- <sup>3</sup> Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009;26(12):1185-92
- <sup>4</sup> Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, Holst JJ, Meier JJ. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia* 2011;54:10-8
- <sup>5</sup> Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *J Am Med Assoc* 1999;281:2005-12
- <sup>6</sup> Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM* 2003;96:281-8
- <sup>7</sup> Magkos F, Wang X, Mittendorfer B. Metabolic actions of insulin in men and women. *Nutrition* 2010;26(7-8):686-93
- <sup>8</sup> Frayn KN. Adipose tissue and the insulin resistance syndrome. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):375-80
- <sup>9</sup> Del Prato S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet Med* 2009;26(12):1185-92
- <sup>10</sup> Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev* 2010;11(1):11-8
- <sup>11</sup> DeFronzo RA. Dysfunctional fat cells, lipotoxicity and type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl* 2004;(143):9-21
- <sup>12</sup> Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(2):201-29
- <sup>13</sup> Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, Smit JW, Meinders AE, Jazet IM. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol* 2012;2012:983814
- <sup>14</sup> Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17(1):4-12
- <sup>15</sup> Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365(9467):1333-46; Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2548-56
- <sup>16</sup> Daimon M, Oizumi T, Saitoh T, Kameda W, Hirata A, Yamaguchi H, Ohnuma H, Igarashi M, Tominaga M, Kato T; Funagata study. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese Population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26(7):2015-20
- <sup>17</sup> Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127-36
- <sup>18</sup> <http://www.spd.pt/images/relatorioanualdiabetes2011.pdf>, acedido a 15.06.2012
- <sup>19</sup> Scheen AJ. Diabetes mellitus in the elderly: insulin resistance and/or impaired insulin secretion? *Diabetes Metab* 2005;31(Suppl 2):5S27-34
- <sup>20</sup> Reers C, Erbel S, Esposito I, Schmied B, Buchler MW, Nawroth PP and Ritzel RA. Impaired islet turnover in human donor pancreata with aging. *Eur J Endocrinol* 2009;160:185-91
- <sup>21</sup> Gunasekaran U, Gannon M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging (Albany NY)* 2011;3(6):565-75
- <sup>22</sup> Maedler K, Schumann DM, Schulthess F, Oberholzer J, Bosco D, Berney T, Donath MY. Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. *Diabetes* 2006;55(9):2455-62

- <sup>23</sup> <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0>, aceso a 07.07.2012
- <sup>24</sup> Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012;379(9833):2279-90
- <sup>25</sup> Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403
- <sup>26</sup> Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumäki M, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Martikkala V, Moltchanov V, Rastas M, Salminen V, Sundvall J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S108-13
- <sup>27</sup> Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378(9786):169-81
- <sup>28</sup> Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346(6):393-403
- <sup>29</sup> Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumäki M, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Martikkala V, Moltchanov V, Rastas M, Salminen V, Sundvall J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish Diabetes Prevention Study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7 Suppl 2):S108-13
- <sup>30</sup> Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV. *Diabetes Care*. 1997 Apr;20(4):537-44
- <sup>31</sup> Herder C, Roden M. Genetics of type 2 diabetes: pathophysiologic and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 2011;41(6):679-92
- <sup>32</sup> Romao I, Roth J. Genetic and environmental interactions in obesity and type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2008;108(4 Suppl 1):S24-8
- <sup>33</sup> Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*. 1996 Aug;19(8):827-30
- <sup>34</sup> Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981 Feb;20(2):87-93
- <sup>35</sup> Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4633-42
- <sup>36</sup> Han LY, Wu QH, Jiao ML, Hao YH, Liang LB, Gao LJ, Legge DG, Quan H, Zhao MM, Ning N, Kang Z, Sun H. Associations between single-nucleotide polymorphisms (+45T>G, +276G>T, -11377C>G, -11391G>A) of adiponectin gene and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2011;54(9):2303-14
- <sup>37</sup> Heid IM, Henneman P, Hicks A, Coassin S, Winkler T, Aulchenko YS, Fuchsberger C, Song K, Hivert MF, Waterworth DM, Timpson NJ, Richards JB, Perry JR, Tanaka T, Amin N, Kollerits B, Pichler I, Oostra BA, Thorand B, Frants RR, Illig T, Dupuis J, Glaser B, Spector T, Guralnik J, Egan JM, Florez JC, Evans DM, Soranzo N, Bandinelli S, Carlson OD, Frayling TM, Burling K, Smith GD, Mooser V, Ferrucci L, Meigs JB, Vollenweider P, Dijk KW, Pramstaller P, Kronenberg F, van Duijn CM. Clear detection of ADIPOQ locus as the major gene for plasma adiponectin: results of genome-wide association analyses including 4659 European individuals. *Atherosclerosis* 2010;208(2):412-20
- <sup>38</sup> Jee SH, Sull JW, Lee JE, Shin C, Park J, Kimm H, Cho EY, Shin ES, Yun JE, Park JW, Kim SY, Lee SJ, Jee EJ, Baik I, Kao L, Yoon SK, Jang Y, Beatty TH. Adiponectin concentrations: a genome-wide association study. *Am J Hum Genet* 2010;87(4):545-52
- <sup>39</sup> Vasseur F, Helbecque N, Dina C, Lobbens S, Delannoy V, Gaget S, Boutin P, Vaxillaire M, Leprêtre F, Dupont S, Hara K, Clément K, Bihain B, Kadowaki T, Froguel P. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted

- adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet* 2002;11(21):2607-14
- <sup>40</sup> Perez-Luque E, Malacara JM, Garay-Sevilla ME, Fajardo ME. Association of the TNF- $\alpha$  -308G/A polymorphism with family history of type 2 diabetes mellitus in a Mexican population. *Clin Biochem* 2012;45(1-2):12-5
- <sup>41</sup> Bouhaha R, Baroudi T, Ennafaa H, Vaillant E, Abid H, Sassi R, Vatin V, Froguel P, Gaaied AB, Meyre D, Vaxillaire M. Study of TNF $\alpha$  -308G/A and IL6 -174G/C polymorphisms in type 2 diabetes and obesity risk in the Tunisian population. *Clin Biochem* 2010;43(6):549-52
- <sup>42</sup> Pöykkö S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesäniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for Type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia* 2003;46(4):455-8
- <sup>43</sup> Hishida A, Morita E, Naito M, Okada R, Wakai K, Matsuo K, Nakamura K, Takashima N, Suzuki S, Takezaki T, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, Uemura H, Kubo M, Tanaka H, Hamajima N. Associations of apolipoprotein A5 (APOA5), glucokinase (GCK) and glucokinase regulatory protein (GCKR) polymorphisms and lifestyle factors with the risk of dyslipidemia and dysglycemia in Japanese - a cross-sectional data from the J-MICC Study. *Endocr J* 2012;59(7):589-99
- <sup>44</sup> <http://www.dgs.pt/ms/7/default.aspx?pl=&id=5519&access=0>, acedido a 07.07.2012
- <sup>45</sup> [http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf), acedido a 07.07.2012



## **10 OBESIDADE E DISLIPIDEMIA**

---



## 10.1 Associação entre obesidade e dislipidemia

É hoje considerado uma evidência que a obesidade constitui um fator de risco para dislipidemia. Esta evidência teve por base o estudo NHANES (*National Health and Nutrition Educational Survey*) em que foi demonstrada a associação entre o índice de massa corporal e os níveis séricos de lipoproteínas.<sup>1,2</sup> De acordo com este estudo, um maior grau de adiposidade é acompanhado por um aumento dos níveis plasmáticos de triglicerídeos. Os níveis plasmáticos de triglicerídeos em obesos foram superiores em cerca de 100mg/dl, nos homens, e 60mg/dl, em mulheres, do que nos correspondentes normoponderais. A obesidade está também associada a uma diminuição dos níveis plasmáticos de colesterol HDL (*high density lipoprotein*). Igualmente, no referido estudo, verificou-se que comparativamente com indivíduos obesos, os normoponderais apresentavam níveis plasmáticos de colesterol HDL superiores em cerca de 10mg/dl, no caso dos homens, e de 60mg/dl, no caso das mulheres. No caso do colesterol LDL (*low density lipoprotein*), o efeito da obesidade não foi evidente para a generalidade dos indivíduos.

Os indivíduos com obesidade e insulinoresistência possuem, um perfil lipídico aterogénico caracterizado por níveis elevados de triglicerídeos, baixos níveis de colesterol HDL e partículas de colesterol LDL mais pequenas e densas. A disfunção do tecido adiposo desempenha um papel central na indução desta tríade lipídica por aumento da lipólise e consequente libertação de ácidos gordos livres, diminuição da expressão da lipoproteína lípase e da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP - *cholesterol ester transfer protein*). O aumento dos níveis de ácidos gordos livres circulantes conduz a um aumento da produção hepática de partículas VLDL. Na presença de insulinoresistência observa-se, ainda, um aumento da produção intestinal de triglicerídeos, ésteres de colesterol e de apolipoproteína B48, resultando na produção aumentada de quilomícron, potenciando a hipertrigliceridemia.<sup>3,4</sup>

Na insulinoresistência, além de aumento da produção, verifica-se uma redução da depuração das partículas ricas em triglicerídeos explicada por dois possíveis mecanismos: a) a diminuição da atividade da lipoproteína lípase no estado pós-prandial, característica da obesidade e de outros estados de insulinoresistência ou b) diminuição do fluxo sanguíneo no tecido adiposo.<sup>5,6</sup>

O metabolismo lipídico é também influenciado pela CETP dos adipócitos. Através da ação da CETP, as partículas ricas em triglicerídeos transferem parte dos triglicerídeos para as HDL, por troca com ésteres de colesterol. Estas novas partículas HDL, tornando-se mais ricas em triglicerídeos, são rapidamente eliminadas da circulação, resultando em baixas concentrações nos níveis séricos de HDL. Igualmente, verifica-se transferências de triglicerídeos para as partículas LDL, tornando-as pequenas e densas e, assim, indutoras de um maior grau de aterogenicidade.<sup>7</sup>

## 10.2 As apolipoproteínas

As apolipoproteínas são proteínas que se conjugam com lípidos formando diversas partículas lipoproteicas, responsáveis pelo transporte de triglicerídeos, fosfolípidos e colesterol na circulação sanguínea. Existem diferentes classes de apolipoproteínas possuindo, cada uma delas, funções específicas.

A apolipoproteína A-I humana é uma proteína de 243 aminoácidos, sintetizada no fígado e no intestino, que corresponde estruturalmente a cerca de 70% das partículas de colesterol HDL. Esta proteína é a principal responsável pelo transporte reverso do colesterol e possui marcada atividade antioxidante e anti-inflamatória. Por todos estes factos, os seus níveis relacionam-se, de forma inversa, com o risco cardiovascular.<sup>8</sup> Recentemente, surgiram evidências, em estudos com ratos, de que a apolipoproteína A-I poderá conferir proteção contra o desenvolvimento de obesidade através do aumento do metabolismo basal.<sup>9</sup>

A apolipoproteína A-II é uma proteína de 77 aminoácidos, sintetizada a nível hepático, que representa cerca de 20% da constituição das partículas HDL. Esta apolipoproteína tem a função principal de inibir a atividade da lipoproteína lípase, embora também funcione como cofator da CETP e LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*). Os seus níveis também estão inversamente associados ao risco cardiovascular.<sup>10,11</sup>

A apolipoproteína B humana é parte estruturante das lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL, LDL), sendo responsável pelo transporte lipídico e sua deposição nos tecidos periféricos. No caso das partículas LDL, a apolipoproteína B é a única apolipoproteína que entra na sua constituição.<sup>12</sup> Como esta apolipoproteína entra na constituição de várias partículas aterogénicas, poderá ser um marcador mais sensível para medir a aterogenicidade do que a avaliação do nível de colesterol LDL e assim dar informação mais útil em doentes com elevado risco cardiometabólico. Estudos sugerem que o potencial pró-aterogénico medido através da razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I será mais preciso para avaliar o risco cardiovascular do que os níveis de apolipoproteína B isolados.<sup>13,14</sup>

A apolipoproteína C humana pode ser encontrada sob 3 formas: C-I, C-II e C-III. Esta proteína é parte estruturante dos quilomicron, VLDL e HDL. A função das apolipoproteínas C não está tão bem estabelecida como para as A, B e E. Estudos sugerem que a apolipoproteína C-I tem como função inibir a captação de partículas ricas em triglicerídeos pelo fígado, impedindo a ligação ao recetor hepático e prolongando a sua presença em circulação.<sup>15</sup> A apolipoproteína C-II é um importante fator de ativação da lipoproteína lípase e é fundamental para uma lipólise eficiente de lipoproteínas ricas em triglicéridos. Ela é parte integrante de quilomicron e partículas de VLDL e HDL. Em indivíduos normolipémicos, existe, essencialmente, como integrante das partículas HDL enquanto nos indivíduos com hipertrigliceridemia está presente, sobretudo, em partículas VLDL e LDL. Estudos sugerem que a total ausência ou defeitos estruturais da apolipoproteína C-II conduzem a um impedimento da ação da lipoproteína lípase sobre lipoproteínas ricas em triglicerídeos, induzindo hipertrigliceridemia. Um excesso de produção de apolipoproteína C-II, por sua vez, também conduz a uma inibição (e não a

um aumento) da ação da lipoproteína lipase e hipertrigliceridemia. Ainda não se encontrou uma relação perfeita e inequívoca entre a apolipoproteína C-II e o risco cardiovascular.<sup>16,17</sup> De acordo com estudos *in vivo* utilizando ratos transgênicos, a apolipoproteína C-III inibe a lipólise de lipoproteínas ricas em triglicerídeos, por inibição da lipoproteína lipase. Estes resultados sugerem que a apolipoproteína C-III é um forte modulador do metabolismo plasmático de triglicerídeos e que pode contribuir para a hipertrigliceridemia nos humanos. Estudos *in vitro* sugerem que a apolipoproteína C-III também pode ter uma ação moduladora sobre enzimas envolvidas no transporte reverso do colesterol. Na síndrome metabólica, verifica-se um aumento da apolipoproteína C-III associada ao aumento da produção hepática de VLDL.<sup>18,19,20</sup>

A apolipoproteína E tem como principal função a remoção de partículas aterogênicas da circulação, entrando na constituição de partículas VLDL, LDL, HDL e remanescentes de quilomícron. É sintetizada, primariamente, no fígado embora também haja síntese de apolipoproteína E a nível cerebral e do tecido adiposo. Ratos transgênicos com uma expressão aumentada de apolipoproteína E apresentam uma redução do colesterol plasmático e são resistentes à aterosclerose induzida pela dieta. Por outro lado, ratos transgênicos com supressão da produção de apolipoproteína E apresentam elevados níveis de colesterol LDL e uma suscetibilidade elevada para a aterosclerose induzida pela alimentação.<sup>21,22</sup> Em humanos, a ausência de apolipoproteína E ou a presença de uma apolipoproteína E alterada, conduz a hipercolesterolemia e aceleração do processo aterogênico.<sup>23</sup> Além da sua função na manutenção da fisiologia do sistema cardiovascular, a apolipoproteína E também desempenha um papel fundamental nos processos fisiopatológicos no cérebro. Para este efeito, a apolipoproteína E desempenha funções não só no transporte de colesterol, mas também nas trocas intracelulares de metabolitos entre os neurónios e as células gliais. Existem evidências que ligam esta apolipoproteína ao risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.<sup>24,25</sup> Recentemente, a apolipoproteína E tem vindo a ser implicada como indutora de obesidade e de insulinoresistência.<sup>26</sup>

### 10.3 A paraoxonase 1

A paraoxonase 1 (PON-1) é uma enzima esterase, dependente do cálcio. A PON-1 deve o seu nome ao paraoxon, o metabolito ativo dos organofosfatos, ao qual se liga no caso de ocorrer intoxicação com aquele tóxico. No homem, o gene da família das paraoxonases inclui 3 membros, PON-1, PON-2 e PON-3, que se encontram localizados em posições adjacentes no cromossoma 7. A maior parte da PON-1 sérica encontra-se conjugada, nas partículas HDL, com a apolipoproteína A-I e a elevação dos níveis plasmáticos desta lipoproteína estimula a produção hepática de PON-1.<sup>27</sup> A PON-1 pode também encontrar-se conjugada com lipoproteínas ricas em triglicerídeos, tais como quilomícron e VLDL.<sup>28</sup> A descoberta de que a PON-1 pode proteger partículas lipídicas da oxidação e, conseqüentemente, ter uma ação antiaterogênica, fez com houvesse um realinhamento da investigação sobre PON-1 da área da toxicologia para a

área cardiovascular. O papel das paraoxonases na aterosclerose foi demonstrado com recurso a modelos animais sem expressão ou com uma expressão elevada de PON1. Ratos transgênicos sem expressão de PON-1 exibem uma aterosclerose acelerada enquanto o inverso ocorre nos ratos com expressão marcada do gene da enzima.<sup>29,30,31</sup>

#### **10.4 Genética da dislipidemia**

A dislipidemia tende a cursar dentro das famílias em virtude da influência genética sobre os níveis de lipoproteínas. Um conjunto importante de determinantes genéticas de perturbações lipídicas tem vindo a ser identificado nas últimas décadas.<sup>32</sup>

Recentemente têm surgido novos dados sobre múltiplos polimorfismos genéticos associados a um risco acrescido de dislipidemia. Um desses polimorfismos é o do gene da apolipoproteína A-V, sendo os relatos de associação com dislipidemia provenientes, sobretudo, de populações asiáticas.<sup>33,34,35</sup>

#### **10.5 Papel do estilo de vida sobre os níveis lipídicos**

O papel do estilo de vida como fator contributivo para a dislipidemia é reconhecido universalmente. A qualidade e a quantidade dos alimentos ingeridos influenciam, diretamente, os níveis de lipoproteínas circulantes e, por consequência, o risco cardiovascular. Uma alimentação rica em ácidos gordos livres saturados e/ou em ácidos gordos *trans* constituem o principal fator dietético associado a aumento dos níveis de colesterol LDL. Por outro lado, uma alimentação rica em hidratos de carbono (sobretudo de alto índice glicémico) e pobre em fibras, bem como o abuso de bebidas alcoólicas e a toma de contraceptivos orais, está associada a um aumento da trigliceridemia. Os níveis de colesterol HDL aumentam com o aumento da atividade física, com o consumo aumentado de ácidos gordos saturados (em linha com o aumento verificado no colesterol LDL), com a cessação tabágica e com o consumo moderado de álcool. O oposto ocorre com o consumo aumentado de ácidos gordos *trans* e com o aumento no consumo de hidratos de carbono. Adicionalmente, e de forma independente dos restantes fatores, a redução ponderal está associada a aumento dos níveis de colesterol HDL e redução da trigliceridemia. Esta melhoria nos parâmetros lipídicos com a perda de peso parece ser mediada, em parte, por mecanismos associados ao aumento da sensibilidade à insulina.<sup>36,37,38</sup>

Perante estas evidências, as intervenções basilares na terapêutica da dislipidemia, qualquer que seja o tipo, incluem alterações no estilo de vida. Tais intervenções passam pela implementação da atividade física, pela correção de eventuais erros alimentares e, no caso de estar presente obesidade ou pré-obesidade, pela redução ponderal.<sup>39</sup>

## 10.6 Dados de investigação própria

Procedeu-se ao estudo de uma população de mulheres caucasianas pré-menopáusicas com obesidade e de outra normoponderal, ajustadas para a idade. As mulheres estudadas não tinham patologia previamente diagnosticada, nem efetuavam qualquer tipo de terapêutica farmacológica (à exceção de contraceptivos orais). Os detalhes específicos sobre critérios de inclusão e exclusão encontram-se no capítulo 4 (“Material e métodos de investigação”).

Do questionário efetuado, foi tido em conta a idade, a presença de hábitos tabágicos ativos e uso de contraceção oral. Igualmente, foram tidos em conta os resultados do questionário de atividade física IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) e do registo detalhado de ingestão alimentar.

Efetou-se caracterização antropométrica de todas as mulheres e foi colhida uma amostra de sangue venoso após um jejum de, pelo menos 10 horas, para determinação dos níveis de glicose, insulina, trigliceridos, colesterol total, LDL e HDL, ácidos gordos livres, apolipoproteínas A-I, A-II, B, C-II, C-III e E, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1), molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1), adiponectina e a atividade da paraoxonase 1 (PON-1). O grupo de mulheres com obesidade foi, ainda, submetido a uma prova clássica de tolerância à glicose oral para determinação da glicemia e insulinemia aos 30, 60, 90 e 120 minutos. Para avaliação do grau de sensibilidade à insulina utilizou-se a fórmula de McAuley, o QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e o modelo homeostático de avaliação da insulinorresistência (HOMA-IR). Adicionalmente, no grupo de mulheres obesas utilizou-se a fórmula de Matsuda.

Para estudo genético, foi considerado o polimorfismo rs662799, do gene da apolipoproteína A-V.

Com base em todas as determinações efetuadas, procurou-se:

- a) Comparar os níveis de trigliceridos, colesterol total, LDL e HDL, ácidos gordos livres e apolipoproteínas entre os dois grupos;
- b) Avaliar a prevalência de hipercolesterolemia, de hipertrigliceridemia e de baixos níveis de colesterol HDL entre os dois grupos;
- c) Avaliar as várias correlações existentes entre os vários parâmetros lipídicos, separadamente, no grupo com obesidade e no grupo normoponderal;
- d) Avaliar eventual influência da idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, grau de atividade física e padrão alimentar sobre os níveis de trigliceridos, colesterol total, LDL e HDL, ácidos gordos livres e apolipoproteínas, em cada grupo;
- e) Comparar, consoante a presença ou ausência de critérios para cada tipo de dislipidemia, o grau de insulinorresistência, a atividade da PON-1 e a atividade inflamatória e pró-aterogénica, em cada grupo de mulheres;
- f) Avaliar as correlações existentes entre níveis de trigliceridos, colesterol total, LDL e HDL, ácidos gordos livres e apolipoproteínas, em cada grupo de mulheres;

- g) Avaliar eventuais correlações dos níveis de triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL, ácidos gordos livres e apolipoproteínas com o grau de insulinoresistência, atividade da PON-1 e marcadores inflamatórios e de aterogênese, em cada grupo de mulheres;
- h) Avaliar eventuais correlações da atividade da PON-1 com os níveis de apolipoproteínas e com os marcadores inflamatórios e de aterogênese, em cada grupo de mulheres;
- i) Avaliar se o polimorfismo rs662799, do gene da apolipoproteína A-V, é determinante dos níveis de triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL, ácidos gordos livres e apolipoproteínas, em cada grupo de mulheres.

Neste estudo, não foi considerada a história familiar de dislipidemia. Tal deveu-se ao facto de menos de um quinto da população estudada conseguir afirmar, convictamente, a presença ou ausência de diagnóstico de dislipidemia entre os seus familiares diretos. Foram estudadas 112 mulheres obesas e 100 normoponderais cujas características gerais e médias dos resultados encontrados estão apresentados na tabela 10.1.

Em relação à avaliação dicotómica segundo a presença ou não de critérios de diagnóstico para dislipidemia, verificava-se que, no grupo de mulheres obesas, a prevalência era maior para hipercolesterolemia (80,4% vs 55%,  $p < 0,001$ ), hipertrigliceridemia (17% vs 3%,  $p = 0,001$ ) e baixa das HDL (48,2% vs 7%,  $p < 0,001$ ).

No grupo com obesidade, ressaltava a associação direta dos triglicerídeos com os ácidos gordos livres ( $r = 0,274$ ;  $p = 0,015$ ), apolipoproteína A-II ( $r = 0,261$ ;  $p = 0,02$ ), apolipoproteína C-III ( $r = 0,633$ ;  $p < 0,001$ ), apolipoproteína E ( $r = 0,445$ ;  $p < 0,001$ ) e a associação também direta do colesterol HDL com os ácidos gordos livres ( $r = 0,241$ ;  $p = 0,032$ ), apolipoproteína A-I ( $r = 0,727$ ;  $p < 0,001$ ), apolipoproteína A-II ( $r = 0,465$ ;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, confirmou-se uma correlação positiva do colesterol LDL com a apolipoproteína B ( $r = 0,507$ ;  $p < 0,001$ ) que ainda era mais notória ( $r = 0,592$ ;  $p < 0,001$ ) quando se considerava o colesterol não HDL (tabela 10.2).

No grupo controlo, mantinha-se a associação direta dos triglicerídeos com as apolipoproteínas A-II ( $r = 0,489$ ;  $p < 0,001$ ) e C-III ( $r = 0,487$ ;  $p < 0,001$ ), mas também estava presente com as apolipoproteínas A-I ( $r = 0,337$ ;  $p = 0,004$ ) e C-II ( $r = 0,415$ ;  $p < 0,001$ ). Neste grupo, o colesterol HDL associava-se diretamente com as apolipoproteínas A-I ( $r = 0,768$ ;  $p < 0,001$ ), A-II ( $r = 0,351$ ;  $p = 0,002$ ), C-II ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,014$ ) e C-III ( $r = 0,384$ ;  $p = 0,001$ ). Novamente se confirmou a correlação positiva entre colesterol LDL e apolipoproteína B ( $r = 0,742$ ;  $p < 0,001$ ) mas era a razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I ( $r = 0,553$ ;  $p < 0,001$ ) que melhor se correlacionava com o colesterol não HDL (tabela 10.3).

Ao avaliar a influência da idade, hábitos tabágicos e estilos de vida sobre os níveis lipídicos, em cada grupo estudado, encontrou-se dois tipos diferentes de associações. No grupo com obesidade, o tabagismo estava associado negativamente e de forma independente, com os níveis de colesterol HDL ( $p = 0,003$ ) e o uso de contraceptivos orais associava-se a níveis mais elevados de apolipoproteína A-I ( $p < 0,001$ ) e a níveis mais baixos de apolipoproteína E ( $p = 0,022$ ). Neste grupo, verificou-se uma relação inversa entre o consumo lipídico total e os níveis de apolipoproteína A-I ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,024$ ).



No grupo controlo, a idade era um fator determinante direto para os níveis de apolipoproteína B ( $r=0,467$ ;  $p<0,001$ ) e inverso para os níveis de ácidos gordos livres ( $r=-0,333$ ;  $p=0,008$ ). A presença de hábitos tabágicos estava associada a níveis mais elevados de trigliceridos ( $p=0,024$ ), enquanto o uso de contraceptivos orais se associava, de forma independente, a níveis mais baixos de apolipoproteína E ( $p<0,001$ ) e a níveis mais elevados das apolipoproteínas A-I ( $p=0,011$ ) e A-II ( $p=0,014$ ).

	Mulheres obesas		Mulheres normoponderais		P
	N	Valor	N	Valor	
Idade (anos)	112	34,6±8,3	100	34,2±8,4	0,702
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	112	43,6±7,9	100	21,4±1,7	<0,001
Peso corporal (Kg)	112	111,4±21,3	100	56,0±5,3	<0,001
Porcentagem de massa gorda (%)	112	47,7±5,1	100	25,3±4,7	<0,001
Massa gorda (Kg)	112	53,9±14,8	100	14,3±3,6	<0,001
Perímetro da cintura (cm)	112	117,5±15,1	100	71,7±5,8	<0,001
Perímetro da anca (cm)	112	134,4±13,3	100	97,4±4,5	<0,001
Razão cintura/anca	112	0,88±0,07	100	0,74±0,05	<0,001
Razão cintura/altura	112	0,74±0,10	100	0,44±0,04	<0,001
Trigliceridos (mg/dl)	112	119,1±76,9	100	79,0±29,1	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	112	187,6±32,8	100	173,6±28,3	0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	112	120,2±27,1	100	103,7±26,9	<0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	112	50,9±11,5	100	66,3±13,8	<0,001
Colesterol não HDL (mg/dl)	112	136,7±31,0	100	107,3±28,6	<0,001
Ácidos gordos livres (mmol/l)	79	0,47±0,22	62	0,41±0,17	0,111
Apolipoproteína A-I (mg/dl)	79	166,4±36,5	73	191,4±40,1	<0,001
Apolipoproteína A-II (mg/dl)	79	31,6±7,1	73	34,2±8,1	0,037
Apolipoproteína B (mg/dl)	78	68,8±13,5	73	65,5±15,9	0,173
Apolipoproteína C-II (mg/dl)	76	2,40±1,15	71	2,20±0,94	0,269
Apolipoproteína C-III (mg/dl)	77	5,74±3,55	73	5,45±2,51	0,566
Apolipoproteína E (mg/dl)	79	2,97±1,32	73	2,86±1,06	0,578
Razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I	78	0,43±0,10	73	0,35±0,10	<0,001
Glicemia (mg/dl)	112	93,4±28,6	100	81,1±7,2	<0,001
Insulina (μUI/l)	112	17,6±11,2	100	6,0±3,8	<0,001
Atividade da PON-1 (nmol/min/ml)	110	469,3±592,4	100	357,6±427,3	0,122
Adiponectina (μg/ml)	112	6,9±3,2	100	11,9±5,1	<0,001
TNF-α (pg/ml)	112	1,39±0,88	100	1,30±0,78	0,445
IL-6 (pg/ml)	112	2,43±1,67	100	1,41±1,40	<0,001
hs-CRP (mg/dl)	102	0,96±0,76	97	0,22±0,31	<0,001
MCP-1 (pg/ml)	110	372,2±128,2	97	326,3±103,3	0,005
ICAM-1 (ng/ml)	110	245,6±71,2	100	228,5±64,1	0,071
VCAM-1 (ng/ml)	110	498,3±186,8	99	518,5±191,8	0,443
HOMA-IR	112	4,28±3,50	100	1,21±0,76	<0,001
QUICKI	112	0,14±0,01	100	0,17±0,02	<0,001
Fórmula de McAuley	112	6,37±1,67	100	9,44±1,90	<0,001
Fórmula de Matsuda	112	3,97±2,85	0	ND	
Atividade física global (MET-minuto/semana)	83	2352±1712	85	3514±3748	0,011
Consumo calórico diário (Kcal)	91	1610±564	83	1703±370	0,194
Consumo diário de hidratos de carbono (gr)	91	185±69	83	209±67	0,023
Consumo diário de proteínas (gr)	91	76±23	83	80±18	0,256
Consumo diário de gorduras (gr)	91	63±27	83	61±16	0,602
Hábitos tabágicos (%)	112	11,6	100	34	<0,001
Uso de contraceptivos orais (%)	112	46,4	100	51	0,506

Tabela 10.1. Características e valores médios encontrados nas mulheres obesas e normoponderais (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

<b>Mulheres obesas</b>		Triglicéridos (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)	LDL-Colesterol (mg/dl)	HDL-Colesterol (mg/dl)	Ác. gordos livres (mmol/L)	ApoA-I (mg/dl)	ApoA-II (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	ApoC-II (mg/dl)	ApoC-III (mg/dl)	ApoE (mg/dl)	Razão apoB/apoA-I
Colesterol total (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.300<sup>**</sup></b>											
	Sig. (2-tailed)	<b>.001</b>											
	N	112											
LDL-Colesterol (mg/dl)	Pearson Correlation	.041	<b>.842<sup>**</sup></b>										
	Sig. (2-tailed)	.664	<b>.000</b>										
	N	112	112										
HDL-Colesterol (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>-.238<sup>**</sup></b>	<b>.329<sup>**</sup></b>	.090									
	Sig. (2-tailed)	<b>.011</b>	<b>.000</b>	.346									
	N	112	112	112									
Ác. gordos livres (mmol/L)	Pearson Correlation	<b>.274<sup>**</sup></b>	.130	<b>-.168</b>	.241								
	Sig. (2-tailed)	<b>.015</b>	.255	.140	<b>.032</b>								
	N	79	79	79	79								
ApoA-I (mg/dl)	Pearson Correlation	.099	<b>.379<sup>**</sup></b>	.076	<b>.727<sup>**</sup></b>	<b>.294<sup>**</sup></b>							
	Sig. (2-tailed)	.386	<b>.001</b>	.503	<b>.000</b>	<b>.008</b>							
	N	79	79	79	79	79							
ApoA-II (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.261<sup>**</sup></b>	<b>.343<sup>**</sup></b>	.123	<b>.465<sup>**</sup></b>	<b>.285<sup>**</sup></b>	<b>.767<sup>**</sup></b>						
	Sig. (2-tailed)	<b>.020</b>	<b>.002</b>	.281	<b>.000</b>	<b>.011</b>	<b>.000</b>						
	N	79	79	79	79	79	79						
ApoB (mg/dl)	Pearson Correlation	.179	<b>.584<sup>**</sup></b>	<b>.507<sup>**</sup></b>	.090	.106	<b>.289<sup>**</sup></b>	<b>.345<sup>**</sup></b>					
	Sig. (2-tailed)	.117	<b>.000</b>	<b>.000</b>	.435	.354	<b>.010</b>	<b>.002</b>					
	N	78	78	78	78	78	78	78					
ApoC-II (mg/dl)	Pearson Correlation	.115	.039	<b>-.086</b>	.202	.145	.144	<b>.241<sup>**</sup></b>	.104				
	Sig. (2-tailed)	.321	.740	.461	.080	.211	.215	<b>.036</b>	.373				
	N	76	76	76	76	76	76	76	75				
ApoC-III (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.633<sup>**</sup></b>	.174	<b>-.163</b>	.146	<b>.328<sup>**</sup></b>	<b>.375<sup>**</sup></b>	<b>.419<sup>**</sup></b>	.164	<b>.429<sup>**</sup></b>			
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>	.131	.157	.205	<b>.004</b>	<b>.001</b>	<b>.000</b>	.157	<b>.000</b>			
	N	77	77	77	77	77	77	77	76	74			
ApoE (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.445<sup>**</sup></b>	.058	<b>-.098</b>	<b>-.176</b>	<b>.244<sup>**</sup></b>	<b>-.159</b>	<b>-.104</b>	<b>.054</b>	<b>.265<sup>**</sup></b>	<b>.593<sup>**</sup></b>		
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>	.612	.390	.122	<b>.030</b>	.162	.362	.636	<b>.021</b>	<b>.000</b>		
	N	79	79	79	79	79	79	79	78	76	77		
Razão apoB/apoA-I	Pearson Correlation	.036	.179	<b>.375<sup>**</sup></b>	<b>-.513<sup>**</sup></b>	<b>-.132</b>	<b>-.596<sup>**</sup></b>	<b>-.369<sup>**</sup></b>	<b>.572<sup>**</sup></b>	<b>-.049</b>	<b>-.199</b>	.165	
	Sig. (2-tailed)	.756	.118	<b>.001</b>	<b>.000</b>	.251	<b>.000</b>	<b>.001</b>	<b>.000</b>	.675	.085	.149	
	N	78	78	78	78	78	78	78	78	75	76	78	
Colesterol não-HDL (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.406<sup>**</sup></b>	<b>.936<sup>**</sup></b>	<b>.858<sup>**</sup></b>	<b>-.024</b>	.042	.113	.180	<b>.592<sup>**</sup></b>	<b>-.040</b>	.128	.134	<b>.400<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>	<b>.000</b>	<b>.000</b>	.805	.715	.320	.111	<b>.000</b>	.729	.267	.241	<b>.000</b>
	N	112	112	112	112	79	79	79	78	76	77	79	78

*Tabela 10.2. Associação existente entre os vários parâmetros lipídicos em mulheres obesas.*

<b>Mulheres normoponderais</b>		Triglicéridos (mg/dl)	Colesterol total (mg/dl)	LDL-Colesterol (mg/dl)	HDL-Colesterol (mg/dl)	Ác. gordos livres (mmol/L)	ApoA-I (mg/dl)	ApoA-II (mg/dl)	ApoB (mg/dl)	ApoC-II (mg/dl)	ApoC-III (mg/dl)	ApoE (mg/dl)	Razão apoB/apoA-I
Colesterol total (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.373<sup>**</sup></b>											
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>											
	N	100											
LDL-Colesterol (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.253<sup>**</sup></b>	<b>.829<sup>**</sup></b>										
	Sig. (2-tailed)	<b>.011</b>	<b>.000</b>										
	N	100	100										
HDL-Colesterol (mg/dl)	Pearson Correlation	.003	<b>.226<sup>**</sup></b>	<b>-.153</b>									
	Sig. (2-tailed)	.973	<b>.024</b>	.128									
	N	100	100	100									
Ác. gordos livres (mmol/L)	Pearson Correlation	.161	.047	.004	.117								
	Sig. (2-tailed)	.211	.715	.976	.365								
	N	62	62	62	62								
ApoA-I (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.337<sup>**</sup></b>	.227	<b>-.011</b>	<b>.768<sup>**</sup></b>	.247							
	Sig. (2-tailed)	<b>.004</b>	.053	.924	<b>.000</b>	.053							
	N	73	73	73	73	62							
ApoA-II (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.489<sup>**</sup></b>	.215	.083	<b>.351<sup>**</sup></b>	<b>.377<sup>**</sup></b>	<b>.720<sup>**</sup></b>						
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>	.067	.483	<b>.002</b>	<b>.002</b>	<b>.000</b>						
	N	73	73	73	73	62	73						
ApoB (mg/dl)	Pearson Correlation	.012	<b>.436<sup>**</sup></b>	<b>.742<sup>**</sup></b>	<b>-.183</b>	.118	.136	.228					
	Sig. (2-tailed)	.921	<b>.000</b>	<b>.000</b>	.121	.359	.252	.052					
	N	73	73	73	73	62	73	73					
ApoC-II (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.415<sup>**</sup></b>	<b>.334<sup>**</sup></b>	.120	<b>.290<sup>**</sup></b>	<b>.276</b>	<b>.382<sup>**</sup></b>	<b>.548<sup>**</sup></b>	.136				
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>	<b>.004</b>	.317	<b>.014</b>	<b>.033</b>	<b>.001</b>	<b>.000</b>	.258				
	N	71	71	71	71	60	71	71	71				
ApoC-III (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.487<sup>**</sup></b>	<b>.302<sup>**</sup></b>	.109	<b>.384<sup>**</sup></b>	<b>.275</b>	<b>.674<sup>**</sup></b>	<b>.695<sup>**</sup></b>	.210	<b>.747<sup>**</sup></b>			
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>	<b>.009</b>	.358	<b>.001</b>	<b>.031</b>	<b>.000</b>	<b>.000</b>	.075	<b>.000</b>			
	N	73	73	73	73	62	73	73	73	71			
ApoE (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>-.097</b>	.156	.040	.014	<b>-.050</b>	<b>-.176</b>	<b>-.192</b>	<b>-.086</b>	.211	.062		
	Sig. (2-tailed)	.466	.188	.736	.904	.701	.135	.104	.471	.077	.604		
	N	73	73	73	73	62	73	73	73	71	73		
Razão apoB/apoA-I	Pearson Correlation	<b>-.217</b>	.221	<b>.816<sup>**</sup></b>	<b>-.625<sup>**</sup></b>	<b>-.109</b>	<b>-.563<sup>**</sup></b>	<b>-.311<sup>**</sup></b>	<b>.715<sup>**</sup></b>	<b>-.159</b>	<b>-.309<sup>**</sup></b>	.043	
	Sig. (2-tailed)	.065	.060	<b>.000</b>	<b>.000</b>	.399	<b>.000</b>	<b>.007</b>	<b>.000</b>	.186	<b>.008</b>	.720	
	N	73	73	73	73	62	73	73	73	71	73	73	
Colesterol não-HDL (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>.368<sup>**</sup></b>	<b>.882<sup>**</sup></b>	<b>.896<sup>**</sup></b>	<b>-.261<sup>**</sup></b>	<b>-.019</b>	<b>-.186</b>	.025	<b>.529<sup>**</sup></b>	.176	.093	.147	<b>.553<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	<b>.000</b>	<b>.000</b>	<b>.000</b>	<b>.009</b>	.883	.116	.831	<b>.000</b>	.143	.433	.215	<b>.000</b>
	N	100	100	100	100	62	73	73	73	71	73	73	73

*Tabela 10.3. Associação existente entre os vários parâmetros lipídicos em mulheres normoponderais.*

Procurando avaliar a associação da dislipidemia com o grau de insulinoresistência, a atividade da PON-1 e a atividade inflamatória/aterogénica, comparou-se as médias

destes parâmetros segundo presença ou não de critérios para hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e baixa das HDL, separadamente, em cada grupo estudado. No grupo com obesidade, as 19 mulheres com hipertrigliceridemia apresentavam maior insulinoresistência, traduzida por HOMA-IR mais elevado (6,72 vs 3,78; p=0,013) e médias mais reduzidas no QUICKI (0,13 vs 3,78; p=0,001), fórmula de McAuley (4,5 vs 6,75; p<0,001) e fórmula de Matsuda (2,33 vs 4,3; p<0,001). De forma idêntica, embora com menor expressão, as 54 mulheres com colesterol HDL baixo apresentavam maior insulinoresistência, com médias mais baixas no QUICKI (0,13 vs 0,14; p=0,037) e na fórmula de McAuley (5,99 vs 6,72; p=0,021). Não se verificavam quaisquer diferenças, com significado estatístico, entre as 90 mulheres com hipercolesterolemia face às 22 com níveis normais. Em contraposição, no grupo controlo, não se verificavam diferenças segundo a presença ou ausência de critérios de diagnóstico para dislipidemia, à exceção de valores médios mais elevados de MCP-1 nas 55 mulheres que apresentavam hipercolesterolemia (351,3 vs 296,3; p=0,006). De seguida, ao invés de se considerar a dislipidemia de forma dicotómica, avaliou-se a existência de associações, diretas ou inversas, dos níveis de triglicéridos, colesterol HDL e LDL com o grau de insulinoresistência, a atividade da PON-1 e a atividade inflamatória/aterogénica (tabela 10.4).

		Mulheres obesas			Mulheres normoponderais		
		Triglicéridos (mg/dl)	HDL-Colesterol (mg/dl)	LDL-Colesterol (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)	HDL-Colesterol (mg/dl)	LDL-Colesterol (mg/dl)
HOMA-IR	Pearson Correlation	<b>,343**</b>	<b>-,187*</b>	,092	-,031	,006	,131
	Sig. (2-tailed)	<b>,000</b>	<b>,048</b>	,334	,756	,950	,195
	N	112	112	112	100	100	100
QUICKI	Pearson Correlation	<b>-,341**</b>	<b>,226*</b>	-,080	,000	-,047	-,146
	Sig. (2-tailed)	<b>,000</b>	<b>,017</b>	,402	,999	,644	,148
	N	112	112	112	100	100	100
McAuley	Pearson Correlation	<b>-,636**</b>	<b>,283**</b>	-,105	<b>-,532**</b>	-,109	<b>-,242*</b>
	Sig. (2-tailed)	<b>,000</b>	<b>,003</b>	,272	<b>,000</b>	,278	<b>,015</b>
	N	112	112	112	100	100	100
Matsuda	Pearson Correlation	<b>-,296**</b>	<b>,200*</b>	-,088			
	Sig. (2-tailed)	<b>,002</b>	<b>,035</b>	,356			
	N	112	112	112			
Atividade da PON-1 (nmol.min-1.ml-1)	Pearson Correlation	-,034	,077	,034	,031	,092	-,057
	Sig. (2-tailed)	,723	,422	,725	,760	,363	,574
	N	110	110	110	100	100	100
TNF-α (pg/mL)	Pearson Correlation	,043	,091	-,130	<b>,209*</b>	-,001	-,012
	Sig. (2-tailed)	,653	,338	,172	<b>,037</b>	,991	,904
	N	112	112	112	100	100	100
IL-6 (pg/mL)	Pearson Correlation	-,045	-,118	-,091	-,014	<b>-,228*</b>	-,084
	Sig. (2-tailed)	,639	,214	,338	,889	<b>,022</b>	,407
	N	112	112	112	100	100	100
hs-CRP (mg/dl)	Pearson Correlation	-,138	-,012	,070	<b>,228*</b>	-,066	,006
	Sig. (2-tailed)	,167	,907	,488	<b>,025</b>	,521	,954
	N	102	102	102	97	97	97
MCP-1 (pg/mL)	Pearson Correlation	<b>,271**</b>	<b>-,214*</b>	,143	,113	-,180	<b>,201*</b>
	Sig. (2-tailed)	<b>,004</b>	<b>,025</b>	,137	,270	,077	<b>,049</b>
	N	110	110	110	97	97	97
ICAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	,143	-,023	-,122	,195	-,077	,111
	Sig. (2-tailed)	,137	,815	,204	,052	,448	,271
	N	110	110	110	100	100	100
VCAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	,070	,042	-,087	,019	-,075	-,061
	Sig. (2-tailed)	,464	,665	,365	,852	,459	,548
	N	110	110	110	99	99	99

Tabela 10.4. Associação existente dos níveis de triglicéridos, colesterol HDL e LDL com os parâmetros de avaliação da sensibilidade à insulina, atividade da PON-1 e atividade inflamatória/aterogénica.

No grupo com obesidade, foi confirmada a associação inversa da trigliceridemia, e direta dos níveis de colesterol HDL, com o grau de sensibilidade à insulina. Esta associação estava presente, com significado estatístico, para todos os índices de insulinoresistência/ insulinoresistência. O MCP-1 associava-se inversamente com o grau de sensibilidade à insulina (p.ex. com a fórmula de McAuley;  $r=-0,251$ ;  $p=0,008$ ). Ajustando para o grau de sensibilidade à insulina, desaparecia a associação do MCP-1 com os níveis de triglicerídeos e colesterol HDL. Este fato permite concluir que as associações não eram independentes.

No grupo controle, verificava-se uma relação inversa e independente do colesterol LDL com o índice de McAuley. Igualmente, o colesterol HDL associava-se, inversamente, com os níveis de IL-6 e os níveis de MCP-1 e de colesterol LDL estavam diretamente associados, de forma independente da idade.

Os níveis de triglicerídeos associavam-se, diretamente, com os níveis de TNF- $\alpha$  (e independente da relação com tabagismo, uso de contraceptivos orais ou grau de insulinoresistência). Contudo, a relação da trigliceridemia com os níveis de hs-CRP era função do grau de insulinoresistência.

Para avaliar a eventual ação anti-inflamatória e antiaterogénica da PON-1, avaliou-se eventuais associações da sua atividade enzimática com os níveis de apolipoproteínas e marcadores do processo inflamatório e aterogénico não se tendo encontrado qualquer relação significativa, em nenhum dos grupos.

Por fim, foi avaliar-se se o polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V, lido na cadeia *sense*, constituía um fator condicionante dos níveis lipídicos em cada grupo estudado. Este polimorfismo não apresentava diferente distribuição genotípica entre os grupos, sendo o genótipo GG o predominante (tabela 10.5).

		Polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V				
		AA	AG	GG	Total	
Grupo	Mulheres obesas	N	89	15	1	105
		%	84,8%	14,3%	1,0%	100,0%
	Mulheres normoponderais	N	89	8	1	98
		%	90,8%	8,2%	1,0%	100,0%
Total		N	178	23	2	203
		%	87,7%	11,3%	1,0%	100,0%

Tabela 10.5. Distribuição genotípica do polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V, em mulheres obesas e normoponderais.

Comparando o genótipo AA com os genótipos AG+GG, não se verificava qualquer diferença nos níveis de triglicerídeos, colesterol total, LDL e HDL, ácidos gordos livres ou qualquer das apolipoproteínas estudadas, no grupo com obesidade. No grupo controle, verificou-se que a presença de alelo G (genótipo AG ou GG) estava associada a níveis mais elevados de colesterol total, LDL e não HDL, triglicerídeos e apolipoproteína A-I (tabela 10.6).

	Polimorfismo rs662799									
	Genótipo	Mulheres obesas				Mulheres normoponderais				p
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p	
Triglicerídeos (mg/dl)	AA	89	110,6	61,9	0,140	89	75,0	26,1	0,001	
	AG+GG	16	136,5	76,2		9	105,4	30,8		
Colesterol total (mg/dl)	AA	89	186,2	33,1	0,220	89	170,8	28,1	0,009	
	AG+GG	16	197,4	35,1		9	196,6	22,2		
LDL-Colesterol (mg/dl)	AA	89	119,5	28,0	0,511	89	101,3	26,9	0,021	
	AG+GG	16	124,5	26,3		9	122,9	20,5		
HDL-Colesterol (mg/dl)	AA	89	51,4	11,4	0,720	89	66,0	13,5	0,513	
	AG+GG	16	52,6	12,3		9	69,2	18,2		
Ác. gordos livres (mmol/L)	AA	63	0,47	0,20	0,516	63	0,41	0,16	0,950	
	AG+GG	10	0,52	0,25		6	0,42	0,24		
ApoA-I (mg/dl)	AA	63	166,9	34,5	0,529	66	186,6	36,6	0,004	
	AG+GG	10	174,9	53,3		6	235,3	50,5		
ApoA-II (mg/dl)	AA	63	31,5	6,9	0,420	66	33,6	7,9	0,115	
	AG+GG	10	33,5	9,8		6	38,9	8,2		
ApoB (mg/dl)	AA	63	68,9	13,5	0,880	66	64,9	16,5	0,379	
	AG+GG	9	68,1	17,5		6	71,0	7,2		
ApoC-II (mg/dl)	AA	60	2,4	1,2	0,861	64	2,2	0,9	0,169	
	AG+GG	10	2,4	0,9		6	2,7	0,9		
ApoC-III (mg/dl)	AA	61	5,3	2,6	0,544	66	5,2	2,5	0,105	
	AG+GG	10	5,9	2,3		6	7,0	1,5		
ApoE (mg/dl)	AA	63	2,9	1,0	0,819	66	2,9	1,1	0,426	
	AG+GG	10	2,8	0,6		6	2,5	0,6		
Razão apoB/apoA-I	AA	63	0,42	0,10	0,721	66	0,36	0,10	0,323	
	AG+GG	9	0,41	0,12		6	0,32	0,08		
Colesterol não-HDL (mg/dl)	AA	89	134,7	31,1	0,239	89	104,8	28,2	0,024	
	AG+GG	16	144,8	33,0		9	127,3	26,5		

Tabela 10.6. Comparação dos níveis lipídicos segundo distribuição genotípica do polimorfismo rs662799, no grupo com obesidade e no grupo controlo.

A documentação gráfica da associação positiva deste polimorfismo com os níveis de colesterol total, LDL e não HDL e com os níveis de apolipoproteína A-I está explanada na figura 10.1.

O risco é mais proeminente no caso da hipercolesterolemia. A presença do alelo G, em indivíduos do grupo controlo, confere um risco 7,8 vezes superior (intervalo de confiança 95%: 0,94 – 65,17) de desenvolver hipercolesterolemia.

A associação deste polimorfismo como condicionante dos níveis de colesterol LDL (bem como de colesterol não HDL) e de triglicerídeos está em concordância com a literatura. Contudo, tal não se encontrou no grupo com obesidade. Sendo grupos com características diferentes, poderá existir um conjunto de condicionalismos sobre o perfil lipídico, que não os avaliados neste estudo, que se sobreponha ao efeito exercido pelo polimorfismo.

## 10.7 Sumário

A obesidade constitui um fator de risco para dislipidemia sendo esta caracterizada, classicamente, pela presença da tríade aterogénica: hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol HDL partículas de colesterol LDL pequenas e densas.

Avaliou-se a importância da obesidade sobre a indução de dislipidemia, recorrendo ao estudo de uma população de mulheres com obesidade e uma população controlo, de mulheres normoponderais, ajustadas para a idade. Comparando os perfis lipídicos das duas populações, verificou-se que o grupo com obesidade apresentava níveis mais elevados de triglicerídeos, colesterol total, LDL e não HDL, maior razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-I e menores níveis de colesterol HDL e de apolipoproteínas A-I e

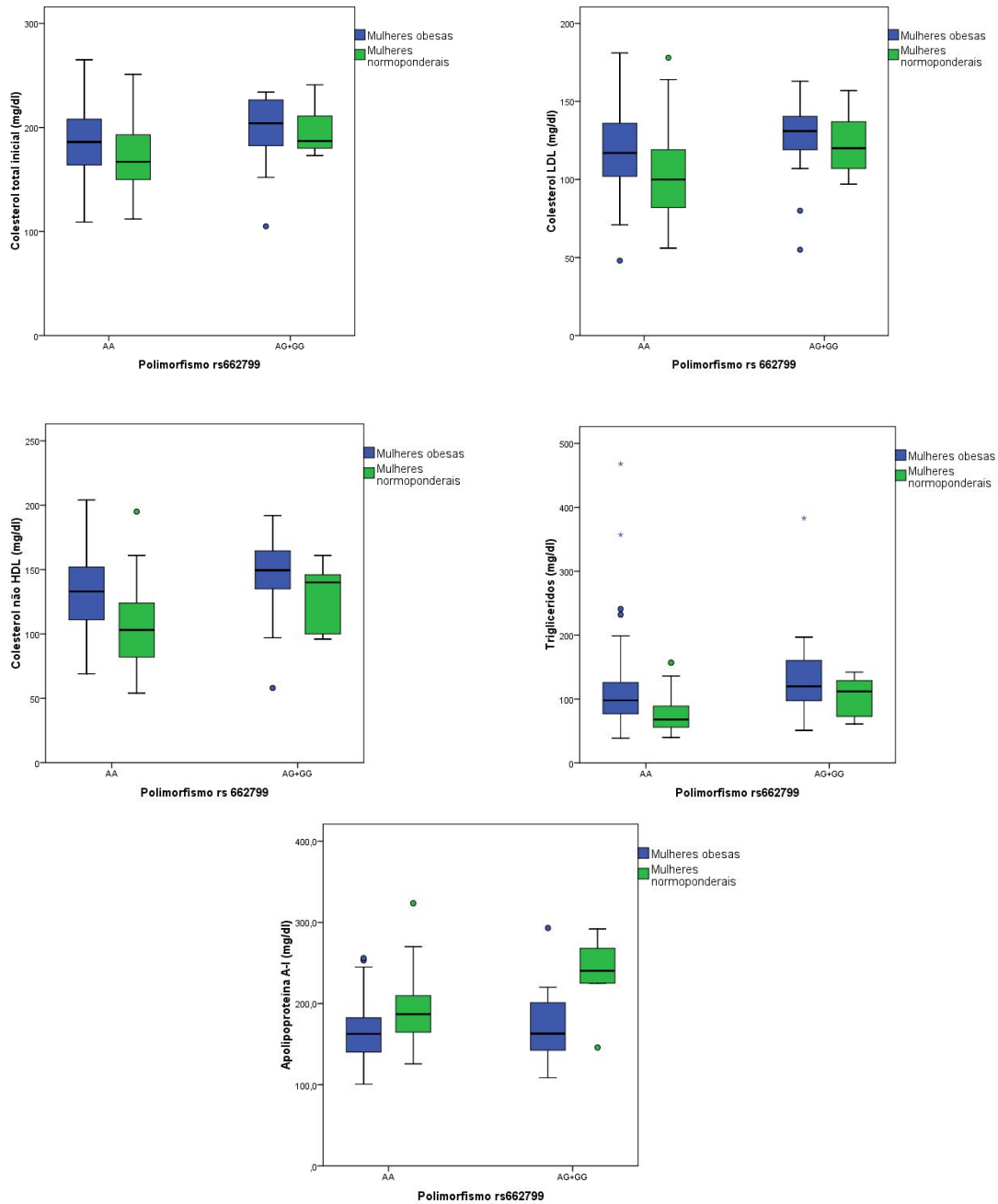


Figura 10.1. Comparação gráfica dos níveis de colesterol total, LDL e não HDL, de triglicéridos e de apolipoproteína A-I, segundo distribuição genotípica do polimorfismo rs662799, no grupo com obesidade e no grupo controlo.

A-II. Em linha com este facto, o grupo de mulheres com obesidade apresentava maior prevalência de hipercolesterolemia, de hipertrigliceridemia e de baixos níveis de colesterol HDL.

Foi confirmada a forte associação entre colesterol LDL, em particular, e colesterol não HDL, como um todo, com a apolipoproteína B. Igualmente, confirmou-se a marcada correlação entre o colesterol HDL e os triglicéridos com as apolipoproteínas A-I, A-II, C-II e C-III.

Em relação à influência da idade sobre o perfil lipídico, confirmou-se ser este um fator determinante do aumento dos níveis de apolipoproteína B e da redução dos níveis de

ácidos gordos livres, no grupo controlo. Os hábitos tabágicos ativos determinavam o aumento dos trigliceridos, na população controlo, e a redução do colesterol HDL, na população obesa. O uso de contraceptivos orais estava associado a aumento dos níveis de apolipoproteína A-II, no grupo controlo, e a aumento da apolipoproteína A-I e redução da apolipoproteína E, em ambos os grupos. No grupo com obesidade, verificou-se a influência negativa do consumo diário de alimentos ricos em gorduras sobre os níveis de apolipoproteína A-I.

Embora seja atribuída atividade anti-inflamatória e antiaterogénica à PON-1, não se demonstrou qualquer relação entre os parâmetros de inflamação/aterogénese com a sua atividade enzimática. Igualmente, também não foi demonstrada a associação da atividade da PON-1 com os níveis de apolipoproteína A-I.

O papel do polimorfismo rs662799 do gene da apolipoproteína A-V, sobre o padrão lipídico, só foi evidenciado no grupo controlo. Apesar de existirem expressões genótípicas similares entre os dois grupos, deverão existir outros fatores que vão anular o efeito condicionante deste polimorfismo nas mulheres com obesidade.

No grupo com obesidade, a insulinoresistência foi um fator determinante da hipertrigliceridemia ou de baixos níveis de colesterol HDL. Contudo, não se verificou qualquer associação da atividade inflamatória/aterogénica com a presença ou não de dislipidemia ou de relação contínua dos parâmetros daquela atividade com os níveis de trigliceridos, colesterol LDL ou HDL.

No grupo controlo, caracterizado por maior sensibilidade à insulina, não se verificou o seu determinismo sobre os níveis de trigliceridos ou de colesterol HDL. Contudo, a presença de maior sensibilidade à insulina associava-se, de forma independente, a níveis mais baixos de colesterol LDL. Contrariamente ao grupo com obesidade, neste grupo foi evidente o papel do perfil lipídico sobre a atividade inflamatória/aterogénica. Tal traduziu-se na relação inversa entre colesterol HDL e níveis de IL-6 e na relação direta entre trigliceridos e níveis de TNF- $\alpha$  bem como do colesterol LDL com os níveis de MCP-1.

-Os resultados encontrados confirmam que a obesidade é um fator de risco para dislipidemia e que a insulinoresistência estará associada à etiopatogenia da hipertrigliceridemia e dos baixos níveis de colesterol HDL.

A fraca relação existente entre a dislipidemia e a atividade inflamatória/aterogénica poderá dever-se aos critérios de seleção para este estudo que englobava mulheres sem diagnóstico prévio de dislipidemia. Apesar da considerável prevalência de dislipidemia no grupo com obesidade, assume-se que seriam situações com desenvolvimento recente e que, por tal facto, ainda não estariam associadas a marcada atividade inflamatória e aterogénica.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women. *Arch Intern Med* 1994;154(4):401–10
- <sup>2</sup> Denke MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An underrecognized contributor to high blood cholesterol levels in white American men. *Arch Intern Med* 1993;153(9):1093–103
- <sup>3</sup> Adiels M, Boren J, Caslake MJ, Soro A, Westerbacka J, Wennberg B et al. Overproduction of VLDL1 driven by hyperglycemia is a dominant feature of diabetic dyslipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25:1697–703
- <sup>4</sup> Hogue JC, Lamarche B, Tremblay AJ, Bergeron J, Gagne C, Couture P. Evidence of increased secretion of apolipoprotein B-48-containing lipoproteins in subjects with type 2 diabetes. *J Lipid Res* 2007;48:1336–42
- <sup>5</sup> Mitroutou P, Boutati E, Lambadiari V, Maratou E, Komesidou V, Papakonstantinou A, Sidossis L, Tountas N, Katsilambros N, Economopoulos T, Raptis SA, Dimitriadis G. Rates of lipid fluxes in adipose tissue in vivo after a mixed meal in morbid obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:770–4
- <sup>6</sup> Panarotto D, Remillard P, Bouffard L, Maheux P. Insulin resistance affects the regulation of lipoprotein lipase in the postprandial period and in an adipose tissue-specific manner. *Eur J Clin Invest* 2002;32:84–92
- <sup>7</sup> van de Woestijne AP, Monajemi H, Kalkhoven E, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction and hypertriglyceridemia: mechanisms and management. *Obes Rev* 2011;12(10):829–40
- <sup>8</sup> Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006;259(5):437–46
- <sup>9</sup> Ruan X, Li Z, Zhang Y, Yang L, Pan Y, Wang Z, Feng GS, Chen Y. Apolipoprotein A-I possesses an anti-obesity effect associated with increase of energy expenditure and up-regulation of UCP1 in brown fat. *J Cell Mol Med* 2011;15(4):763–72
- <sup>10</sup> Julve J, Escolà-Gil JC, Rotllan N, Fiévet C, Vallez E, de la Torre C, Ribas V, Sloan JH, Blanco-Vaca F. A human apolipoprotein AII determines plasma triglycerides by regulating lipoprotein lipase activity and high-density lipoprotein proteome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:232–8
- <sup>11</sup> Birjmohun RS, Dallinga-Thie GM, Kuivenhoven JA, Stroes ES, Otvos JD, Wareham NJ, Luben R, Kastelein JJ, Khaw KT, Boekholdt SM. Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary disease. *Circulation* 2007;116:2029–35
- <sup>12</sup> Marcovina S, Packard CJ. Measurement and meaning of apolipoprotein AI and apolipoprotein B plasma levels. *J Intern Med* 2006; 259(5):437–46
- <sup>13</sup> Genest J, Frohlich J, Fodor G, McPherson R. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003;169(9):921–4
- <sup>14</sup> Barter PJ, Ballantyne CM, Carmena R, Castro Cabezas M, Chapman MJ, Couture P, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy: report of the thirty-person/ten-country panel. *J Intern Med* 2006;259(3):247–58
- <sup>15</sup> Shachter NS. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(3):297–304
- <sup>16</sup> Shachter NS, Hayek T, Leff T, Smith JD, Rosenberg DW, Walsh A, et al. Overexpression of apolipoprotein CII causes hypertriglyceridemia in transgenic mice. *J Clin Invest* 1994; 93(4):1683–90
- <sup>17</sup> Kei AA, Filippatos TD, Tsimihodimos V, Elisaf MS. A review of the role of apolipoprotein C-II in lipoprotein metabolism and cardiovascular disease. *Metabolism* 2012;61(7):906–21
- <sup>18</sup> Ooi EM, Barrett PH, Chan DC, Watts GF. Apolipoprotein C-III - understanding an emerging cardiovascular risk factor. *Clin Sci (Lond)* 2008;114(10):611–24
- <sup>19</sup> Ito Y, Azrolan N, O'Connell A, Walsh A, Breslow JL. Hypertriglyceridemia as a result of human apo CIII gene expression in transgenic mice. *Science (New York, N.Y.)* 1990; 249(4970):790–3
- <sup>20</sup> de Silva HV, Lauer SJ, Wang J, Simonet WS, Weisgraber KH, Mahley RW, et al. Overexpression of human apolipoprotein C-III in transgenic mice results in an accumulation of apolipoprotein B48 remnants that is corrected by excess apolipoprotein E. *J Biol Chem* 1994; 269(3):2324–35



- <sup>21</sup> Shimano H, Yamada N, Katsuki M, Shimada M, Gotoda T, Harada K, et al. Overexpression of apolipoprotein E in transgenic mice: marked reduction in plasma lipoproteins except high density lipoprotein and resistance against diet-induced hypercholesterolemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992; 89(5):1750-4
- <sup>22</sup> Shimano H, Ohsuga J, Shimada M, Namba Y, Gotoda T, Harada K, et al. Inhibition of diet-induced atheroma formation in transgenic mice expressing apolipoprotein E in the arterial wall. *J Clin Invest* 1995; 95(2):469-76
- <sup>23</sup> Ghiselli G, Schaefer E, Gascon P, Breser H. Type III hyperlipoproteinemia associated with apolipoprotein E deficiency. *Science* 1981;214(4526):1239-41
- <sup>24</sup> Ladu MJ, Reardon C, Van Eldik L, Fagan AM, Bu G, Holtzman D, et al. Lipoproteins in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903:167-75
- <sup>25</sup> Hauser PS, Narayanaswami V, Ryan RO. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog Lipid Res* 2011;50(1):62-74
- <sup>26</sup> Karagiannides I, Abdou R, Tzortzopoulou A, Voshol PJ, Kypreos KE. Apolipoprotein E predisposes to obesity and related metabolic dysfunctions in mice. *FEBS J* 2008;275(19):4796-809
- <sup>27</sup> Sorenson RC, Bisgaier CL, Aviram M, Hsu C, Billecke S, La Du BN. Human serum Paraoxonase/Arylesterase's retained hydrophobic N-terminal leader sequence associates with HDLs by binding phospholipids: apolipoprotein A-I stabilizes activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(9):2214-25
- <sup>28</sup> Deakin S, Moren X, James RW. Very low density lipoproteins provide a vector for secretion of paraoxonase-1 from cells. *Atherosclerosis* 2005; 179(1):17-25
- <sup>29</sup> Costa LG, Cole TB, Furlong CE. Paraoxonase (PON1): from toxicology to cardiovascular medicine. *Acta Biomed* 2005;76(Suppl 2):50-7
- <sup>30</sup> Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free radical biology & medicine* 2003; 34(6):774-84
- <sup>31</sup> Rozenberg O, Shih DM, Aviram M. Paraoxonase 1 (PON1) attenuates macrophage oxidative status: studies in PON1 transfected cells and in PON1 transgenic mice. *Atherosclerosis* 2005; 181(1):9-18
- <sup>32</sup> Young EH, Papamarkou T, Wainwright NW, Sandhu MS. Genetic determinants of lipid homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(2):203-9
- <sup>33</sup> Hishida A, Morita E, Naito M, Okada R, Wakai K, Matsuo K, Nakamura K, Takashima N, Suzuki S, Takezaki T, Mikami H, Ohnaka K, Watanabe Y, Uemura H, Kubo M, Tanaka H, Hamajima N. Associations of apolipoprotein A5 (APOA5), glucokinase (GCK) and glucokinase regulatory protein (GCKR) polymorphisms and lifestyle factors with the risk of dyslipidemia and dysglycemia in Japanese - a cross-sectional data from the J-MICC Study. *Endocr J* 2012;59(7):589-99
- <sup>34</sup> Mar R, Pajukanta P, Allayee H, Groenendijk M, Dallinga-Thie G, Krauss RM, Sinsheimer JS, Cantor RM, de Bruin TW, Lusis AJ. Association of the Apolipoprotein A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia. *Circ Res* 2004;94(7):993-9
- <sup>35</sup> Zhao T, Zhao J. Association of the apolipoprotein A5 gene -1131 T-C polymorphism with fasting blood lipids: a meta-analysis in 37859 subjects. *BMC Med Genet* 2010;11:120
- <sup>36</sup> Mentz A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart diseases. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69
- <sup>37</sup> Sondheimer SJ. Update on the metabolic effects of steroidal contraceptives. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20(4):911-23
- <sup>38</sup> Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003817 ; Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999;319:1523-8
- <sup>39</sup> European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC

---

Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011;32(14):1769-818

## **11 OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL**

---



## 11.1 Obesidade e níveis de pressão arterial

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco cardiovascular.<sup>1</sup> Diversos estudos epidemiológicos demonstraram, consistentemente, que a hipertensão arterial está fortemente associada com a pré-obesidade e obesidade.<sup>2,3</sup> Deste modo, foi identificado que adultos obesos têm um risco de desenvolver hipertensão, em média, 2 a 3 vezes superior do que adultos normoponderais.<sup>4,5</sup> Contudo, esse risco depende, obviamente, da classe de excesso ponderal. Já na pré-obesidade, verifica-se um risco aumentado em 1,7 vezes. Esse risco já seria 2,6 vezes superior se apresentar obesidade classe I, seria de 3,7 vezes se obesidade classe II e de 4,8 vezes se obesidade classe III. Por cada 5% de aumento do peso corporal estima-se que acresça em 20 a 30% a possibilidade de um indivíduo desenvolver hipertensão arterial. Além da classe de excesso ponderal, a hipertensão está mais fortemente associada ao padrão de distribuição da gordura, sendo essa associação muito mais forte com a adiposidade visceral do que com a subcutânea. Na globalidade, assume-se que a adiposidade contribui para 60 a 70% dos casos de hipertensão arterial.<sup>6,7,8,9,10</sup>

A hipertensão arterial essencial associada à obesidade apresenta características específicas. A presença de hipertensão arterial, habitualmente, surge em associação com vários dos outros parâmetros metabólicos que fazem parte da síndrome metabólica, conferindo a estes doentes um risco cardiovascular acrescido. Por outro lado, os indivíduos obesos, quando desenvolvem hipertensão arterial, denotam possuir uma extrema sensibilidade ao sal pelo que, mais do que para a restante população, a restrição salina terá que ser incluída e enfatizada nos pilares da terapêutica junto com medidas tendentes à redução ponderal. Contudo, esta hipertensão caracteriza-se por ser extremamente resistente, com necessidade de recorrer a múltiplas associações farmacológicas para conseguir a normotensão.<sup>11,12</sup>

Diversos mecanismos têm sido apresentados para explicar a associação entre a obesidade e a hipertensão.

## 11.2 Mecanismos fisiopatológicos da hipertensão arterial na obesidade

### Mecanismos inerentes à ação do sistema nervoso simpático

A hiperatividade adrenérgica promove o aumento da pressão arterial por vasoconstrição periférica e por frenação da natriurese. A nível das células justaglomerulares renais estimula a secreção de renina, sendo que a posterior ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona vai aumentar, ainda mais, os níveis de pressão arterial. Dependendo do tipo de população investigada, a atividade do sistema nervoso simpático está geralmente aumentada em indivíduos obesos, principalmente no que diz respeito à sua ação sobre rins e músculos esqueléticos. No entanto, a hipertensão não é exclusivamente uma consequência de um aumento da atividade neuronal inerente à obesidade, uma vez que este aumento pode também ser identificado em indivíduos

obesos normotensos.<sup>13,14,15</sup> Deste modo, foi apresentada a possibilidade de que de que a associação entre a obesidade e a hipertensão poderá variar de acordo com a presença de fatores ambientais, genéticos, gênero e etnia. Por exemplo, a atividade do sistema nervoso simpático sobre o músculo está dependente do sexo, pois está primariamente associada com o índice de massa corporal no sexo masculino e com a pressão arterial no sexo feminino.<sup>16</sup> Esta atividade também está dependente de fatores étnicos, pois no caso dos índios Pima, apesar da elevada prevalência da obesidade, a atividade do sistema nervoso simpático sobre a musculatura lisa vascular é baixa.<sup>17</sup>

As causas da ativação do sistema nervoso simpático na obesidade ainda não estão claramente definidas. A leptina tem sido o fator mais frequentemente referido, induzindo hiperatividade adrenérgica através de estimulação quer a nível central, quer periféricamente. Outras causas podem estar associadas com fatores ambientais, insulinoresistência e hiperinsulinismo compensatório, níveis reduzidos de adiponectina e elevada atividade da angiotensina II.<sup>18,19,20,21,22</sup>

### **Mecanismos inerentes à função endotelial**

O endotélio desempenha um papel fundamental na regulação da resistência vascular. Para este efeito, o endotélio vascular produz óxido nítrico que tem como função principal promover um relaxamento da musculatura vascular. Uma deficiente função do endotélio vascular está associada a fatores de risco cardiovascular como obesidade, resistência à insulina e hipertensão.<sup>23,24</sup>

A regulação da resistência vascular exercida pelo endotélio vascular está mais fortemente associada com a relação cintura/anca do que com o índice de massa corporal. Um aumento da gordura visceral está associado a uma deficiente função do endotélio vascular, sendo que uma perda de peso está associada a uma melhoria desta função.<sup>25</sup> Um dos mecanismos seria por ação direta, a nível do endotélio, do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e dos ácidos gordos livres libertados a partir do tecido adiposo disfuncional. Estes iriam comprometer a resposta da sintetase do óxido nítrico à insulina, favorecendo a vasoconstrição. Também a inflamação secundária á sua ação funcionaria como um fator coadjuvante.<sup>26,27</sup>

### **Mecanismos inerentes à produção de adipocinas**

A obesidade é caracterizada por um excesso de tecido adiposo. Este tecido é constituído por adipócitos maduros, pré-adipócitos, células endoteliais e por macrófagos. Os adipócitos maduros são células com atividade endócrina e parácrina, secretando mediadores que participam em diversos processos metabólicos.<sup>28</sup>

O excesso de tecido adiposo, principalmente aquele localizado na região abdominal, é caracterizado por alterações histológicas que incluem hipertrofia dos adipócitos e marcada infiltração de macrófagos. Estas alterações conduzem a um excesso de libertação de citocinas e de mediadores de inflamação.<sup>29</sup>

Como referido anteriormente, admite-se que a leptina provoque um aumento da pressão arterial através de uma estimulação do sistema nervoso simpático.<sup>30</sup>

Dois estudos prospectivos sugeriram que os níveis plasmáticos de leptina são preditores independentes do início de hipertensão.<sup>31,32</sup> Apesar de os resultados destes estudos não poderem ser utilizados para estabelecer uma relação de causalidade entre os níveis de leptina e a hipertensão em humanos, a administração (sistêmica ou intracerebral) desta hormona em ratos provoca um aumento da pressão arterial.<sup>33</sup> Do mesmo modo, ratos transgênicos exprimindo elevados níveis de leptina sofrem de hipertensão, mesmo após marcada perda de peso. Curiosamente, em ratos e humanos obesos com uma deficiente produção de leptina é-lhes conferida proteção contra o desenvolvimento de hipertensão arterial.<sup>34,35</sup>

Estudos preliminares sugerem que, além da leptina, outros péptidos produzidos pelos adipócitos podem também influenciar a pressão arterial.

A adiponectina tem a capacidade de estimular a sintetase do óxido nítrico, a nível do endotélio. Por outro lado, a hipoadiponectinemia associa-se a disfunção vasomotora, contribuindo para o aumento da resistência vascular periférica e desenvolvimento de hipertensão arterial. Como os níveis de adiponectina se encontram reduzidos na obesidade, a hipoadiponectinemia constituirá um fator adicional para o aumento da pressão arterial.<sup>36,37,38,39</sup>

Outra das potenciais adipocinas envolvidas na regulação da pressão arterial parece ser a resistina. Em estudos laboratoriais, com ratos, foi demonstrado que a resistina tem a capacidade de inibir a sintetase do óxido nítrico e de aumentar a síntese endotelial de um agente vasoconstritor, a endotelina-1. Contudo, estes efeitos nunca se conseguiram demonstrar em humanos.<sup>40,41</sup>

### **Mecanismos inerentes à insulinoresistência e/ou ao hiperinsulinismo compensatório**

Diversos mecanismos têm sido apresentados para explicar a associação entre a resistência à insulina e a hipertensão. Exemplos destes mecanismos são a retenção de sódio a nível renal, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático, a alteração do transporte de catiões a nível da membrana celular e a proliferação de células do tecido muscular liso.<sup>42</sup> A insulinoresistência está também associada a um aumento da concentração do cálcio intracelular, o que pode conduzir a um aumento da resistência vascular periférica, aumentando a pressão arterial.<sup>43,44</sup>

### **Mecanismos inerentes ao rim**

A acumulação de gordura visceral, que ocorre na obesidade, atinge também o rim. A deposição de gordura dentro do parênquima renal leva a organomegalia e compressão dos *vasa recta* e da ansa de Henle. O compromisso vascular às células justaglomerulares acaba por ser interpretado, por estas, como se de uma situação de hipovolémia de tratasse, aumentando a libertação de renina e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.<sup>45,46</sup>

## Mecanismos inerentes à função do sistema renina-angiotensina-aldosterona

A hipertensão na obesidade está associada a uma natriurese deficiente. Um aumento da atividade simpática sobre os rins conduz a um aumento da reabsorção tubular de sódio, induzindo uma hipernatremia relativa. Este processo favorece a retenção hídrica, aumento da volémia e aumento da pressão arterial.<sup>47</sup>

A ativação do sistema renina-angiotensina pode também contribuir para hipertensão em indivíduos obesos. Diversos estudos sugerem que tanto a atividade da renina como os níveis plasmáticos de angiotensina II estão aumentados na obesidade.<sup>48,49</sup>

O sistema renina-angiotensina desempenha um papel fundamental na regulação da pressão arterial e do balanço hidroeletrólítico.<sup>50</sup> Para este efeito, o angiotensinogénio é convertido em angiotensina I por ação da renina e esta em angiotensina II por ação da enzima de conversão da angiotensina. A angiotensina II exerce a sua atividade interagindo com os recetores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub> presentes em órgãos como cérebro, pâncreas, coração e tecido adiposo.<sup>51,52</sup> A estimulação dos recetores AT<sub>1</sub> promove a secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal, a qual promove a retenção de água e sódio. A estimulação de recetores AT<sub>2</sub> conduz a uma redução da pressão arterial. No entanto, no organismo há uma escassez dos recetores AT<sub>2</sub>, pelo que o efeito predominante da ação da angiotensina é o de aumento da pressão arterial.<sup>53</sup>

A obesidade está associada a uma hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, tanto em humanos como em animais. Em humanos a obesidade está associada com a elevação dos níveis plasmáticos de angiotensinogénio, renina, enzima de conversão da angiotensina, angiotensina II e aldosterona.<sup>54,55</sup> O aumento dos níveis plasmáticos de renina está associado a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático, sendo que este aumento é mais pronunciado em indivíduos obesos do que em indivíduos normoponderais. Por outro lado, a aldosterona é secretada pela zona glomerulosa do córtex suprarrenal em resposta à ação da angiotensina II mas, também, por ação direta dos ácidos gordos livres.<sup>56,57</sup>

Além do sistema renina-angiotensina-aldosterona sistémico, clássico, existem sistemas locais em órgãos como o pâncreas, o sistema nervoso central, o coração e o tecido adiposo.<sup>58</sup> O sistema renina-angiotensina-aldosterona do tecido adiposo, compreendendo o angiotensinogénio, a renina, o recetor da renina, a angiotensina II e os seus recetores AT<sub>1</sub> e AT<sub>2</sub>, está envolvido na regulação autócrina e parácrina do crescimento e diferenciação adipocitária.<sup>59</sup> Indivíduos obesos apresentam, a nível do tecido adiposo, valores mais elevados de renina, enzima de conversão da angiotensina II, angiotensinogénio e recetores AT<sub>1</sub>, comparativamente com indivíduos normoponderais e parte passará para a circulação sistémica, contribuindo para os níveis elevados que se verificam na obesidade.<sup>60,61</sup> Embora o angiotensinogénio seja produzido principalmente pelo fígado, o tecido adiposo é a principal fonte extra-hepática de angiotensinogénio e pode contribuir com cerca de 30% dos níveis circulantes de angiotensinogénio que se verificam na obesidade. O impacto fisiopatológico da produção de angiotensinogénio no tecido adiposo surgiu quando o seu gene foi identificado no tecido adiposo de ratos. A expressão aumentada de mRNA do



angiotensinogénio, no tecido adiposo dos ratos, resultava em elevados níveis plasmáticos de angiotensinogénio, aumento da pressão arterial e aumento da massa adiposa. Por outro lado, ratos que não expressavam o gene (modelos *knock-out* para o gene do angiotensinogénio) eram hipotensos e magros mas a re-expressão de mRNA do angiotensinogénio restaurava o tecido adiposo e normalizava a pressão arterial. O efeito do angiotensinogénio sobre o aumento da massa adiposa crê-se ser devido ao efeito trófico direto da angiotensina II sobre o tecido adiposo. Por outro lado, a angiotensina II também tem um importante papel pró-inflamatório, estimulando a secreção adipocitária de inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), interleucina 6 (IL-6) e leptina.<sup>62,63,64</sup>

Além da angiotensina II formada a partir do angiotensinogénio e da angiotensina I, como a nível sistémico, respetivamente, por ação da renina e da enzima de conversão da angiotensina, também o é a partir da ação de outras enzimas (catepsinas e quimase).<sup>65</sup> A angiotensina II desempenha um papel fundamental na regulação local da utilização de energia, na adipogénese, na lipogénese e na lipólise. O efeito parácrino da angiotensina II promove a lipogénese e inflamação do tecido adiposo. Estudos sugerem que, num estado agudo de aporte energético, ocorre aumento da produção de angiotensinogénio no tecido adiposo e conseqüente aumento da angiotensina II que, por sua vez, induz vasoconstrição e diminuição da lipólise. Um aumento dos níveis de angiotensina II conduz também a um aumento da lipogénese mediada por recetores AT2, através da indução de enzimas-chave da lipogénese e da potenciação da captação de glicose pelos adipocitos. Em condições de jejum, a produção de angiotensina II é reduzida, provocando vasodilatação e um aumento da lipólise (efeitos mediados por recetores AT1). Variações agudas nas reservas energéticas modulam consistentemente a atividade do sistema renina-angiotensina do tecido adiposo. No entanto, a atividade deste sistema parece ser inconsistente no que diz respeito à regulação energética a longo prazo. Também é sugerido que níveis elevados de angiotensina II conduzem a uma inibição da adipogénese *in vivo*. Inibindo a hiperplasia adipocitária, a angiotensina II conduz ao desenvolvimento de adipocitos hipertrofiados e, por conseqüência, disfuncionais.<sup>66,67,68</sup>

Perdas de peso estão normalmente associadas a uma diminuição dos componentes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (angiotensinogénio, renina, enzima de conversão da angiotensina e angiotensina II) a nível do tecido adiposo mas, também a nível plasmático. Associado a perda ponderal de 5%, foram relatadas reduções plasmáticas na ordem de 27% para o angiotensinogénio, 43% para a renina, 31% para a aldosterona e 12% para a enzima de conversão da angiotensina, resultando em redução média de 7 mmHg na pressão arterial sistólica. Como os níveis plasmáticos de aldosterona estão associados ao grau de insulinoresistência, a perda de peso (e conseqüente aumento da sensibilidade à insulina) induz uma redução nos seus níveis.<sup>69</sup>

### 11.3 Obesidade e variação circadiana da pressão arterial

A monitorização ambulatória da pressão arterial apresenta várias vantagens sobre a determinação convencional dos níveis de pressão arterial. Além de testar a real presença de hipertensão arterial quando se tem dúvida de se estar perante o “fenómeno da bata branca”, permite a caracterização da variabilidade circadiana dos níveis tensionais. No caso do doente hipertenso estar sob fármacos, avalia a adequação da cobertura diária da terapêutica anti-hipertensora, na ausência de períodos com pressão arterial acima ou abaixo do desejado. Os critérios para diagnóstico de hipertensão, segundo a monitorização ambulatória, têm em conta os valores tensionais médios diurnos, noturnos ou do total das 24 horas. Assim, segundo as linhas de orientação da Sociedade Europeia de Hipertensão e da Sociedade Europeia de Cardiologia, considera-se hipertensão quando os valores tensionais médios são iguais ou superiores a 130/80 mmHg nas 24 horas, a 135/85 mmHg no período diurno ou a 120/70 mmHg no período noturno.<sup>70</sup>

Fisiologicamente, ocorre uma variação circadiana nos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica, com marcada descida durante o período noturno. A existência desta baixa noturna nos níveis tensionais determina o chamado padrão *dipper* da pressão arterial (do inglês mergulho, refletindo a marcada redução verificada). Quando não ocorre esta redução fisiológica, diz-se que estamos perante um padrão não *dipper* da pressão arterial. Classifica-se como tendo padrão não *dipper*, quando a média da pressão arterial durante o período noturno, medida por monitorização ambulatória, não é, pelo menos, 10% inferior à pressão média registada durante o período diurno. A presença de um padrão não *dipper* da pressão arterial está associada a um aumento do risco de patologia isquémica cardio e cerebrovascular, hipertrofia ventricular esquerda e disfunção endotelial. Caso esteja presente este padrão e ainda haja níveis tensionais dentro dos critérios da normalidade, estes indivíduos estarão em risco de desenvolver hipertensão arterial.<sup>71,72,73,74,75,76</sup>

Entre as possíveis explicações mecanísticas para a ocorrência do fenómeno não *dipper*, a mais consensual é de que resultará de uma desregulação autonómica com uma prevalência do efeito simpático sobre o parassimpático. A insulinoresistência, por via da ativação adrenérgica ou por outras vias não dependentes da sua influência sobre o sistema nervoso autónomo, também tem sido implicada na génese de padrão não *dipper* da pressão arterial.<sup>77,78,79,80,81,82</sup>

A apneia obstrutiva do sono, sendo uma patologia mais prevalente nos indivíduos com obesidade, cursa com padrão não *dipper*. Tal deve-se não só à baixa qualidade do sono como, também, à hiperatividade adrenérgica resultante dos períodos de hipoxia.<sup>83,84</sup>

Aparte a implicação desta patologia na indução de padrão não *dipper*, qualquer outra condição que leve a uma má qualidade do sono pode produzir o mesmo padrão de pressão arterial. Esta é uma questão de difícil avaliação pois a qualidade do sono acaba sempre por ser perturbada quando existe uma braçadeira a insuflar e desinsuflar, periodicamente, durante toda a noite. Contudo, isto seria verdadeiro quer para as pessoas que são classificadas como tendo padrão *dipper*, quer para as que são

catalogadas como não *dipper*. Assim, fisiologicamente, admite-se que as descidas noturnas da pressão arterial sejam mais acentuadas do que as verificadas através de monitorização ambulatoria da pressão arterial.<sup>85,86</sup>

## 11.4 Genética da regulação da pressão arterial

Todos os fatores genéticos que interfiram na função dos vários atores da regulação homeostática da pressão arterial poderão, potencialmente, induzir alterações nos níveis de pressão arterial ou na sua variação circadiana fisiológica. De entre os polimorfismos genéticos das substâncias e enzimas envolvidos nos sistemas de regulação da pressão arterial, o mais clássico é o polimorfismo inserção/deleção no gene da enzima de conversão da angiotensina (rs4646994). Contudo, qualquer polimorfismo de genes reguladores do controlo tensional pode, em teoria, estar associado a alterações nos níveis tensionais.

## 11.5 Desenvolvimento *in utero* dos sistemas de regulação da pressão arterial

Tal como para a obesidade e diabetes tipo 2, foram encontrados alguns indícios relacionando o baixo peso ao nascer com o risco acrescido de desenvolvimento de hipertensão arterial na vida adulta. Tal dever-se-ia, muito provavelmente, a imaturidade dos sistemas de regulação dos níveis tensionais que iriam entrar em falência mais cedo do que o que seria esperado por ação de fatores comuns à generalidade da população. Outra das hipóteses prende-se a questões de deficiente perfusão sanguínea transplacentar em que o feto, por questões de sobrevivência, desenvolveria uma hiperativação do sistema nervoso simpático para manutenção de um mínimo de pressão arterial fetal que permitisse um fluxo sanguíneo adequado ao cérebro. No entanto, o aumento do consumo energético (sobretudo lípidos) durante a gravidez também parece estar ligado ao risco de hipertensão na descendência, talvez pela indução de uma insulinoresistência e de um estado pró-inflamatório placentar.<sup>87,88,89,90</sup>

## 11.6 Papel do estilo de vida sobre os níveis de pressão arterial

A atividade física pode induzir redução dos níveis tensionais, de forma independente da conseguida pelo efeito do exercício na perda ponderal. Existem evidências de que tal efeito seja mediado por redução da atividade do sistema nervoso simpático sobre o parassimpático e por indução de vasodilatação mediada pelo endotélio vascular através do aumento do efeito da síntese de óxido nítrico.<sup>91</sup>

A prática de atividade física regular, em pessoas com hipertensão arterial, está associada a reduções da pressão arterial sistólica e diastólica. Também existem demonstrações de

que a prática de exercício físico regular, em indivíduos normotensos, exerce efeito protetor sobre o desenvolvimento de hipertensão arterial.<sup>92</sup>

### 11.7 Dados de investigação própria

Para avaliar a relação entre obesidade e pressão arterial procedemos ao estudo de duas populações de mulheres em idade fértil, uma com obesidade e outra normoponderal. Nenhuma mulher tinha diagnóstico prévio de qualquer patologia ativa e assim, obviamente, não efetuavam qualquer tipo de terapêutica farmacológica para lá de contraceptivos orais. Igualmente, não tinham efetuado qualquer terapêutica esporádica nos 7 dias precedentes à avaliação (nomeadamente, analgésicos anti-inflamatórios). A descrição pormenorizada dos critérios de inclusão e exclusão no estudo está detalhada no capítulo 4 (“Material e métodos de investigação”).

Além da caracterização antropométrica, foi efetuado um questionário quanto a idade, presença de hábitos tabágicos ativos, uso de contraceção oral, peso ao nascer e presença de história familiar de hipertensão arterial em familiares de primeiro grau. Igualmente, foi aplicada a versão curta do questionário de atividade física IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*).

A cada mulher foram determinados os níveis médios de pressão arterial sistólica e diastólica através de duas medições (com cerca de 5 minutos de intervalo) no braço esquerdo, a temperatura amena regulável, após um período inicial de repouso. Para tal recorreu-se a um medidor eletrónico de pressão arterial, devidamente calibrado, com braçadeira adequada ao perímetro do braço (CASMED<sup>®</sup> 740 monitor, CAS Medical Systems Inc, Branford, EUA).

Igualmente, foram submetidas a monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas, a nível do braço esquerdo, utilizando aparelho calibrado e braçadeiras adequadas ao perímetro do braço. O aparelho utilizado (SpaceLabs 90207<sup>®</sup> monitor, SpaceLabs Healthcare, Issaquah, EUA) foi programado para efetuar registos a cada 30 minutos durante o período considerado como diurno (entre as 07:00 e as 23:00 horas) e a cada hora durante o período noturno (entre as 23:00 e as 07:00 horas). A cada mulher foram explicadas as condições da medição, nomeadamente recomendado parar o movimento do braço quando do início da medição, e aconselhadas a efetuar as mesmas atividades do dia-a-dia normal. Com base nas medições efetuadas, foi considerado o valor médio da pressão arterial sistólica e diastólica para as 24 horas, para o período diurno e para o período noturno. Considerou-se como tendo padrão *dipper*, toda a mulher que apresentasse uma redução da pressão arterial média no período noturno igual ou superior a 10% da pressão arterial média registada no período diurno (figuras 11.1 e 11.2). Como medida indireta, indicativa da atividade do sistema nervoso autónomo, utilizou-se a variabilidade diurna e noturna da frequência cardíaca. Assim considerou-se a diferença ( $\Delta$ ) entre o seu valor máximo e mínimo, registado no período considerado.

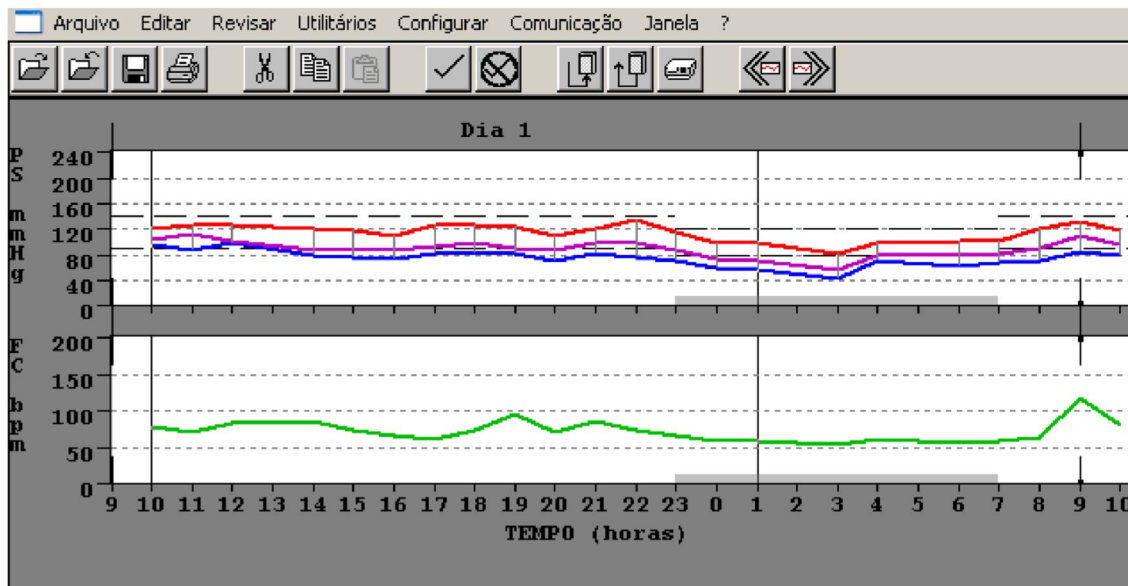


Figura 11.1. Registo gráfico das medições obtidas durante a monitorização ambulatória da pressão arterial e frequência cardíaca, em mulher com padrão dipper.

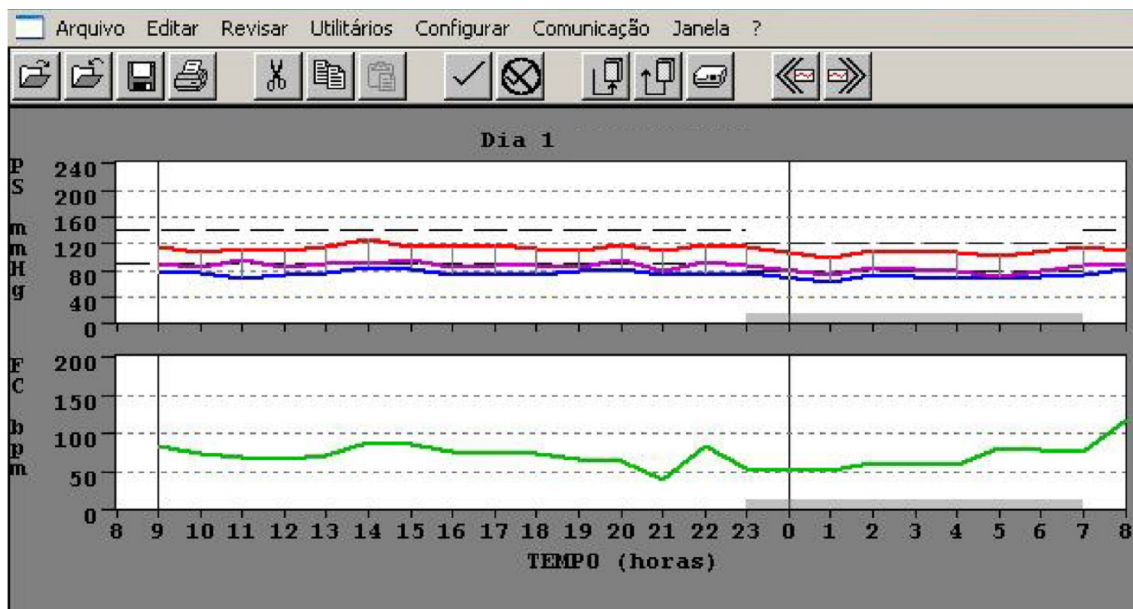


Figura 11.1. Registo gráfico das medições obtidas durante a monitorização ambulatória da pressão arterial e frequência cardíaca, em mulher com padrão não dipper.

A cada mulher foi efetuada uma colheita de sangue venoso, após um jejum de 10 horas, para determinação dos níveis de renina ativa, aldosterona, glicose, insulina, triglicerídeos, ácidos gordos livres, leptina, resistina, TNF- $\alpha$ , IL-6, proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1), molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1) e adiponectina. O grupo de mulheres com obesidade foi, ainda, submetido a uma prova clássica de tolerância à glicose oral (com 75g) para determinação da glicemia e insulinemia aos 30, 60, 90 e 120 minutos. Para avaliação do grau de sensibilidade à insulina utilizou-se a fórmula de McAuley, o QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e o modelo homeostático de avaliação da insulinoresistência (HOMA-IR).

Adicionalmente, no grupo de mulheres obesas utilizou-se a fórmula de Matsuda. Para avaliação da atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona considerou-se a razão aldosterona/renina ativa.

Para estudo genético, foram considerados polimorfismos de genes de alguns dos produtos referidos na literatura como tendo um papel ativo nos mecanismos de controle da pressão arterial: polimorfismo rs4646994 do gene da enzima de conversão da angiotensina, rs7799039 do gene da leptina, rs1137100 do gene do recetor da leptina e os polimorfismos do gene da adiponectina rs1501299, rs17300539, rs266729 e rs224176.

Com base em todas as determinações efetuadas, procurou-se:

- Comparar os níveis tensionais entre os dois grupos de mulheres estudadas;
- Avaliar a presença de critérios de hipertensão, segundo o método convencional e segundo a monitorização ambulatória;
- Comparar ambos os métodos na identificação de mulheres com critérios para hipertensão;
- Identificar mulheres que apresentem padrão tensional não *dipper* e comparar a presença deste padrão entre os dois grupos estudados;
- Comparar, consoante a presença ou ausência de critérios de hipertensão (segundo cada método), o grau de insulinoresistência, a atividade inflamatória e pró-aterogénica, em cada grupo de mulheres;
- Comparar, consoante a presença ou ausência de padrão *dipper*, o grau de insulinoresistência, a atividade inflamatória e pró-aterogénica, em cada grupo de mulheres;
- Avaliar eventual correlação dos níveis tensionais com grau de insulinoresistência, marcadores inflamatórios e de aterogénese, em cada grupo de mulheres;
- Avaliar eventual correlação entre a medida da descida noturna dos níveis tensionais com grau de insulinoresistência, marcadores inflamatórios e de aterogénese, em cada grupo de mulheres;
- Comparar a atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona entre os dois grupos e avaliar eventual associação com os níveis tensionais médios, em cada grupo de mulheres;
- Comparar a variabilidade da frequência cardíaca entre os dois grupos e avaliar eventual associação com os níveis tensionais médios, grau de descida noturna da pressão arterial e níveis de leptina, em cada grupo de mulheres;
- Avaliar eventual associação do peso ao nascer com os níveis tensionais e com o grau de descida noturna nos níveis de pressão arterial;
- Avaliar eventual associação do grau de atividade física com os níveis tensionais e com o grau de descida noturna nos níveis de pressão arterial;
- Avaliar se os polimorfismos considerados são determinantes dos valores de pressão arterial ou do grau de descida noturna nos seus níveis, em cada grupo de mulheres.

Foram estudadas 107 mulheres obesas e 88 normoponderais cujas características gerais e médias dos resultados encontrados estão expostas na tabela 11.1.

	Mulheres obesas		Mulheres normoponderais		p
	N	valor	N	Valor	
Idade (anos)	107	34,5±8,3	88	33,8±8,4	0,561
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	107	43,5±7,5	88	21,5±1,7	<0,001
Peso corporal (Kg)	107	111,2±20,8	88	56,0±5,3	<0,001
Massa gorda total (Kg)	107	53,7±14,5	88	14,2±3,6	<0,001
Porcentagem de massa gorda (%)	107	47,7±5,1	88	25,0±4,7	<0,001
Perímetro da cintura (cm)	107	117,3±14,3	88	71,9±6,0	<0,001
Perímetro da anca (cm)	107	134,0±12,6	88	97,6±4,6	<0,001
Razão cintura/anca	107	0,88±0,08	88	0,74±0,05	<0,001
Razão cintura/altura	107	0,73±0,09	88	0,45±0,04	<0,001
P.A. sistólica convencional (mmHg)	107	124,7±16,3	88	108,6±12,1	<0,001
P.A. diastólica convencional (mmHg)	107	79,5±10,3	88	69,3±9,7	<0,001
P.A. sistólica nas 24h – MAPA (mmHg)	107	121,0±9,1	88	115,9±9,6	<0,001
P.A. diastólica nas 24h – MAPA (mmHg)	107	72,6±6,7	88	72,5±7,2	0,889
P.A. sistólica diurna – MAPA (mmHg)	107	124,0±9,7	88	119,2±9,6	0,001
P.A. diastólica diurna – MAPA (mmHg)	107	75,9±7,5	88	75,9±7,2	0,973
P.A. sistólica noturna – MAPA (mmHg)	107	112,4±11,0	88	106,6±10,6	<0,001
P.A. diastólica noturna – MAPA (mmHg)	107	63,6±8,2	88	62,7±7,6	0,447
Descida noturna da pressão arterial (%)	107	13,2±9,3	88	14,6±5,3	0,202
Δ Frequência cardíaca diurna (bpm)	107	38,3±15,3	88	39,9±19,6	0,526
Δ Frequência cardíaca noturna (bpm)	107	17,6±10,1	88	18,7±10,5	0,493
Glicemia (mg/dl)	107	93,3±29,2	88	81,0±7,2	<0,001
Insulina (μUI/ml)	107	17,7±11,4	88	5,9±3,8	<0,001
Triglicerídeos (mg/dl)	107	120,6±78,3	88	79,8±29,7	<0,001
Aldosterona (ng/dl)	106	10,3±12,8	78	14,6±9,8	0,015
Renina ativa (pg/ml)	103	9,1±6,6	79	11,5±8,6	0,046
Razão aldosterona/renina	103	1,6±2,5	78	1,8±1,5	0,537
IL-6 (pg/ml)	107	2,38±1,66	88	1,39±1,33	<0,001
TNF-α (pg/ml)	107	1,38±0,89	88	1,31±0,81	0,579
hs-CRP (mg/dl)	98	0,96±0,76	85	0,22±0,31	<0,001
Leptina (ng/ml)	97	36,8±14,9	84	10,5±5,8	<0,001
Resistina (ng/ml)	106	19,2±9,6	88	19,2±10,7	0,990
MCP-1 (pg/ml)	105	374,5±129,6	85	324,7±102,2	0,003
ICAM-1 (ng/ml)	105	245,8±72,8	88	228,1±54,2	0,061
VCAM-1 (ng/ml)	105	496,9±186,1	87	506,7±182,6	0,714
Adiponectina (μg/ml)	107	6,9±3,3	88	12,3±5,1	<0,001
HOMA-IR	107	4,3±3,6	88	1,2±0,8	<0,001
QUICKI	107	0,14±0,01	88	0,17±0,02	<0,001
Fórmula de McAuley	107	6,4±1,7	88	9,5±2,0	<0,001
Fórmula de Matsuda	107	3,9±2,8	0	ND	-
Peso ao nascer (gr)	71	3423±674	69	3267±420	0,101
Hábitos tabágicos (%)	107	12,1	88	35,2	<0,001
Uso de contraceptivos orais (%)	107	46,7	88	50	0,649
História familiar de hipertensão (%)	85	54,1	79	55,7	0,839
Atividade física (MET x min <sup>-1</sup> x semana <sup>-1</sup> )	83	2352	85	3514	0,011

Tabela 11.1. Características e valores médios encontrados nas mulheres normoponderais e obesas (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

Do total de mulheres estudadas, 28 obesas (26,2%) e 3 normoponderais (3,4%) preenchem os critérios para diagnóstico de hipertensão arterial, com base na medição convencional (consultório). Com base na monitorização ambulatória da pressão arterial, o número de mulheres que preenchem os critérios para diagnóstico de hipertensão eram, substancialmente, mais elevados: 41 mulheres obesas (38,3%) e 26 normoponderais (29,5%).

Não se verificava diferenças nos níveis médios de pressão arterial, medidos no consultório ou por monitorização ambulatória, consoante as mulheres estivessem ou não sob contraceção oral, em nenhum dos grupos. Embora no grupo com obesidade se verificasse uma associação entre tabagismo e níveis mais baixos de pressão arterial sistó-diastólica, tal era função da associação inversa existente entre tabagismo e adiposidade. Em relação à história familiar de hipertensão arterial, somente no grupo de mulheres obesas, verifica-se uma associação estreita com todas as medidas de pressão arterial. Comparativamente com as mulheres obesas com historial negativo, as com história familiar positiva para hipertensão arterial apresentavam níveis mais elevados de pressão arterial sistólica (143,5 vs 118,0;  $p < 0,001$ ) e diastólica (91,2 vs 75,4;  $p < 0,001$ ) medidas no consultório, pressão arterial sistólica (126,6 vs 119,0;  $p < 0,001$ ) e diastólica (75,9 vs 71,4;  $p = 0,002$ ) nas 24 horas, pressão arterial sistólica (129,9 vs 122,0;  $p < 0,001$ ) e diastólica (79,3 vs 74,6;  $p = 0,004$ ) diurnas e pressão arterial sistólica (117,1 vs 110,7;  $p = 0,007$ ) e diastólica (66,4 vs 62,6;  $p = 0,034$ ) noturnas.

Considerando o grupo de mulheres obesas e comparando os dois métodos de avaliação da pressão arterial, verifica-se que não há sobreposição entre as que apresentam critérios por um e por outro método ( $p = 0,005$ ). Do total de mulheres obesas, só 17 (15,9%) preenchem, simultaneamente, os critérios para diagnóstico de hipertensão arterial segundo o método convencional e na monitorização ambulatória (tabela 11.2).

		Critérios para HTA (por MAPA)		Total
		Sim	Não	
Critérios para HTA (medição no consultório)	Sim	17	11	28 (26,2%)
	Não	24	55	79 (73,8%)
Total		41 (38,3%)	66 (61,7%)	107 (100%)

Tabela 11.2. Correlação entre as mulheres obesas com diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) segundo medições no consultório e por monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA).

Essa discrepância mantinha-se se, em vez de se considerar a hipertensão arterial por monitorização ambulatória como um todo, se fizesse a análise decompondo segundo a presença de critérios para hipertensão arterial no período diurno ( $p = 0,002$ ), no período noturno ( $p = 0,042$ ) ou nas 24 horas ( $p < 0,001$ ).



Embora não faça sentido a análise estatística no grupo de mulheres normoponderais, por só existirem três com critério para hipertensão por método convencional, a discrepância entre métodos mantém-se (tabela 11.3).

		Critérios para HTA (por MAPA)		Total
		Sim	Não	
Critérios para HTA (medição no consultório)	Sim	2	1	3 (3,4%)
	Não	24	61	85 (96,6%)
Total		26 (29,5%)	62 (70,5%)	88 (100%)

Tabela 11.3. Correlação entre as mulheres normoponderais com diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) segundo medições no consultório e por monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA).

A correlação existente de níveis tensionais sistólicos e diastólicos, pelos dois métodos, está discriminada nas figuras 11.2 e 11.3.

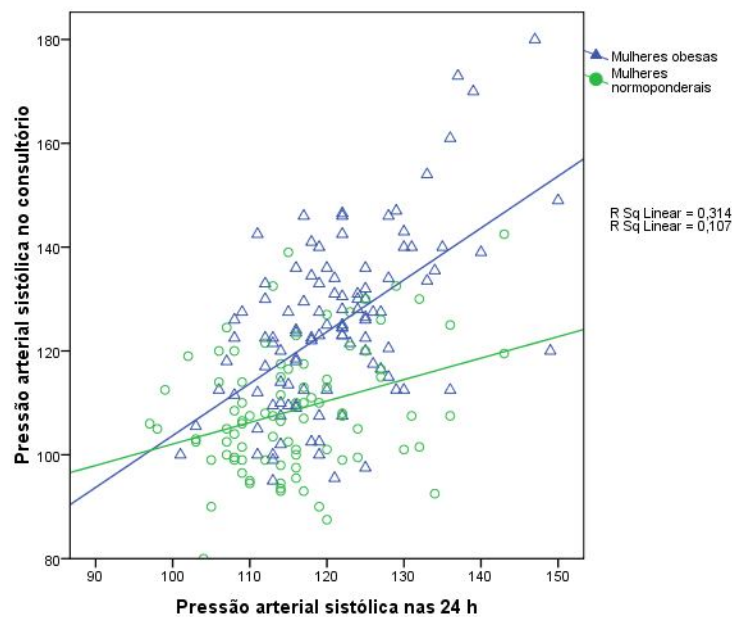


Figura 11.2. Correlação entre as médias de pressão arterial sistólica obtidas por medição convencional, no consultório e por monitorização ambulatória da pressão arterial, em mulheres obesas e normoponderais.

Este facto levaria a pensar na disfuncionalidade de um ou dos dois aparelhos utilizados, pelo que se foi avaliar a correlação entre o valor da primeira medição da pressão arterial por método convencional com o primeiro valor da medição por monitorização ambulatória (esta primeira medição era ainda feita no consultório). Verifica-se uma boa correlação entre os valores de pressão arterial sistólica ( $r=0,523$ ;  $p<0,001$ ) e entre os valores de diastólica ( $r=0,389$ ;  $p<0,001$ ), embora não haja uma sobreposição completa. Sendo uma técnica nova para a totalidade das mulheres que a realizaram, a montagem

de todo o equipamento da monitorização ambulatória (braçadeira, monitor à cintura e tubo de ligação entre ambos) poderá ter funcionado como indutor de stresse e ser responsável pelos valores ligeiramente mais elevados que se verificaram na primeira medição da monitorização ambulatória.

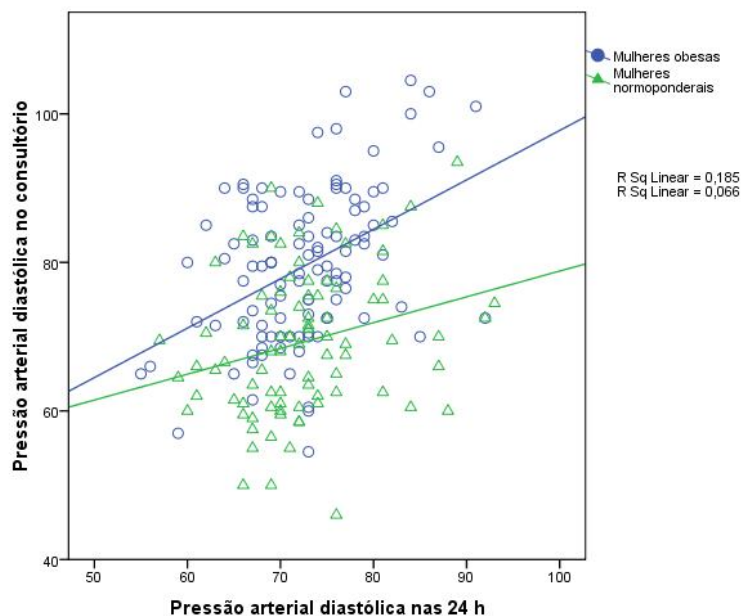


Figura 11.3. Correlação entre as médias de pressão arterial diastólica obtidas por medição convencional, no consultório e por monitorização ambulatória da pressão arterial, em mulheres obesas e normoponderais.

Embora os valores médios de descida noturna da pressão arterial entre mulheres obesas e normoponderais fossem semelhantes (tabela 11.1), houve mais mulheres com padrão *dipper* no grupo normoponderal do que no grupo com obesidade (75,9% vs 60,4%;  $p=0,022$ ).

Comparando obesas com e sem critérios de hipertensão, verifica-se que o grupo com critérios apresenta maior adiposidade abdominal, quer considerando a avaliação convencional, em consultório, quer a monitorização ambulatória da pressão arterial (tabelas 11.4 e 11.5).

Adicionalmente, o grupo hipertenso, segundo os critérios convencionais, é mais velho e o grupo hipertenso, segundo os critérios de monitorização ambulatória, apresenta maior insulinoresistência.

Embora existam algumas associações pontuais, quer segundo um ou outro critério, não há evidência de uma associação consistente da hipertensão arterial com os parâmetros de atividade inflamatória e de atividade do processo aterogénico.

Apesar da ausência de diferenças quanto à atividade pró-inflamatória/aterogénica, há que atender ao tipo de população estudada. Trata-se de mulheres em que um dos critérios de inclusão era o facto de não apresentarem qualquer patologia ativa (pelo menos, previamente diagnosticada). Sendo uma amostra que se estende sobre um largo espectro da vida fértil feminina (18 aos 50 anos), ao seleccionar mulheres que não apresentassem comorbilidades da obesidade, estaria a fazer-se uma seleção de fenótipos

que se aproximariam do da “mulher obesa mas metabolicamente normal”.<sup>93</sup> E, no processo de recrutamento, foi extremamente difícil selecionar mulheres sem qualquer comorbidade associada à obesidade, sobretudo a partir dos 35 anos de idade.

Mulheres obesas	Hipertensão arterial (convencional)	N	Média	DP	p
Idade	Sim	28	38,50	7,33	<b>0,003</b>
	Não	79	33,09	8,18	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	28	46,47	6,13	<b>0,016</b>
	Não	79	42,51	7,72	
Peso corporal (Kg)	Sim	28	117,52	15,89	0,062
	Não	79	109,01	21,89	
Massa gorda total (Kg)	Sim	28	49,08	5,82	0,084
	Não	79	47,15	4,72	
Porcentagem de massa gorda (%)	Sim	28	57,99	12,14	0,067
	Não	79	52,16	15,01	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	28	122,14	12,96	<b>0,037</b>
	Não	79	115,61	14,43	
Perímetro da anca (cm)	Sim	28	139,29	11,11	<b>0,01</b>
	Não	79	132,17	12,64	
Razão cintura/anca	Sim	28	0,88	0,07	0,907
	Não	79	0,88	0,08	
Razão cintura/altura	Sim	28	0,77	0,09	<b>0,019</b>
	Não	79	0,72	0,09	
HOMA-IR	Sim	28	5,07	4,55	0,275
	Não	79	4,04	3,13	
QUICKI	Sim	28	0,14	0,01	0,426
	Não	79	0,14	0,01	
Fórmula de McAuley	Sim	28	6,32	1,66	0,89
	Não	79	6,37	1,72	
Fórmula de Matsuda	Sim	28	3,58	2,10	0,464
	Não	79	4,04	3,00	
Razão aldosterona/renina	Sim	27	2,11	4,51	0,412
	Não	76	1,38	1,07	
Adiponectina (ug/mL)	Sim	28	7,53	3,59	0,255
	Não	79	6,71	3,15	
IL-6 (pg/mL)	Sim	28	2,43	1,44	0,86
	Não	79	2,37	1,75	
TNF-alfa (pg/mL)	Sim	28	1,62	1,37	0,241
	Não	79	1,30	0,64	
hs-CRP (mg/dl)	Sim	25	1,05	0,58	0,499
	Não	73	0,93	0,81	
Resistina (ng/mL)	Sim	28	19,33	8,77	0,943
	Não	78	19,18	9,96	
MCP-1 (pg/mL)	Sim	27	407,80	135,80	0,123
	Não	78	363,04	126,26	
ICAM-1 (ng/mL)	Sim	27	277,95	90,96	<b>0,007</b>
	Não	78	234,66	62,26	
VCAM-1 (ng/mL)	Sim	28	510,10	224,54	0,663
	Não	77	492,07	171,45	

Tabela 11.4. Comparação dos parâmetros antropométricos, do grau de insulinoresistência e da atividade inflamatória e aterogénica, entre mulheres obesas com e sem critérios de hipertensão arterial, com base em medições convencionais no consultório.

Obviamente que isto poderá ser considerado um viés mas, caso contrário, ao desenhar o estudo para mulheres com ou sem comorbidades, estar-se-ia a originar outro viés na determinação dos parâmetros analíticos, resultado do potencial efeito dos fármacos sobre vários dos parâmetros avaliados. Apesar de se poderem aproximar do fenótipo da “mulher obesa mas metabolicamente normal”, mesmo assim, apresentam níveis mais

Mulheres obesas	Hipertensão arterial (MAPA)	N	Média	DP	p
Idade	Sim	41	34,27	8,74	0,817
	Não	66	34,65	8,05	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	41	46,08	9,24	<b>0,005</b>
	Não	66	41,97	5,76	
Peso corporal (Kg)	Sim	41	114,74	23,81	0,170
	Não	66	109,06	18,49	
Massa gorda total (Kg)	Sim	41	49,07	4,14	<b>0,022</b>
	Não	66	46,77	5,42	
Porcentagem de massa gorda (%)	Sim	41	56,98	16,08	0,063
	Não	66	51,63	13,12	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	41	122,56	16,55	<b>0,002</b>
	Não	66	114,06	11,68	
Perímetro da anca (cm)	Sim	41	136,71	15,25	0,084
	Não	66	132,37	10,42	
Razão cintura/anca	Sim	41	0,90	0,08	<b>0,02</b>
	Não	66	0,86	0,07	
Razão cintura/altura	Sim	41	0,78	0,11	<0,001
	Não	66	0,71	0,06	
HOMA-IR	Sim	41	5,37	4,74	<b>0,034</b>
	Não	66	3,65	2,39	
QUICKI	Sim	41	0,14	0,02	0,189
	Não	66	0,14	0,01	
Fórmula de McAuley	Sim	41	6,15	1,58	0,311
	Não	66	6,49	1,77	
Fórmula de Matsuda	Sim	41	3,52	2,22	0,252
	Não	66	4,16	3,09	
Razão aldosterona/renina	Sim	40	1,83	3,73	0,406
	Não	63	1,41	1,13	
Adiponectina (ug/mL)	Sim	41	7,49	3,68	0,161
	Não	66	6,58	2,97	
IL-6 (pg/mL)	Sim	41	2,43	1,44	0,81
	Não	66	2,35	1,80	
TNF-alfa (pg/mL)	Sim	41	1,54	1,26	0,141
	Não	66	1,28	0,55	
hs-CRP (mg/dl)	Sim	37	1,05	0,79	0,333
	Não	61	0,90	0,74	
Resistina (ng/mL)	Sim	41	17,65	9,30	0,184
	Não	65	20,21	9,76	
MCP-1 (pg/mL)	Sim	39	408,93	138,22	<b>0,036</b>
	Não	66	354,24	120,76	
ICAM-1 (ng/mL)	Sim	39	256,35	90,03	0,305
	Não	66	239,56	60,29	
VCAM-1 (ng/mL)	Sim	41	518,73	205,00	0,338
	Não	64	482,88	173,16	

Tabela 11.5. Comparação dos parâmetros antropométricos, do grau de insulinoresistência e da atividade inflamatória e aterogênica, entre mulheres obesas com e sem critérios de hipertensão arterial, com base em monitorização ambulatoria da pressão arterial (MAPA).

elevados de pressão arterial. Contudo, a ausência de diagnóstico conhecido aquando da entrada no estudo, a hipertensão arterial, quando presente, augura-se como um processo no seu início. Assumindo essa hipótese, estaria concordante com uma atividade inflamatória e pró-aterogênica ainda não muito marcada, como a verificada neste estudo.

Pela mesma razão que para as mulheres obesas, as normoponderais com critérios para hipertensão arterial também não apresentam diferenças consistentes para os parâmetros avaliados (tabelas 11.6 e 11.7).

Mulheres normoponderais	Hipertensão arterial (convencional)	N	Média	DP	p
Idade	Sim	26	34,65	7,82	0,542
	Não	62	33,45	8,62	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	26	21,48	1,74	0,959
	Não	62	21,46	1,77	
Peso corporal (Kg)	Sim	26	55,17	5,30	0,335
	Não	62	56,37	5,25	
Massa gorda total (Kg)	Sim	26	24,37	4,80	0,415
	Não	62	25,26	4,62	
Percentagem de massa gorda (%)	Sim	26	13,63	3,62	0,367
	Não	62	14,40	3,62	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	26	72,60	7,02	0,5
	Não	62	71,65	5,55	
Perímetro da anca (cm)	Sim	26	96,58	4,46	0,178
	Não	62	98,02	4,58	
Razão cintura/anca	Sim	26	0,75	0,06	0,084
	Não	62	0,73	0,05	
Razão cintura/altura	Sim	26	0,45	0,05	0,257
	Não	62	0,44	0,04	
HOMA-IR	Sim	26	1,22	0,78	0,755
	Não	62	1,16	0,75	
QUICKI	Sim	26	0,17	0,02	0,867
	Não	62	0,17	0,02	
Fórmula de McAuley	Sim	26	9,45	2,00	0,869
	Não	62	9,52	1,96	
Razão aldosterona/renina	Sim	24	1,82	1,38	0,87
	Não	54	1,75	1,62	
Adiponectina (ug/mL)	Sim	26	12,76	4,49	0,581
	Não	62	12,09	5,42	
IL-6 (pg/mL)	Sim	26	1,28	1,06	0,617
	Não	62	1,44	1,43	
TNF-alfa (pg/mL)	Sim	26	1,22	0,65	0,467
	Não	62	1,36	0,87	
hs-CRP (mg/dl)	Sim	26	0,21	0,22	0,83
	Não	59	0,22	0,34	
Resistina (ng/mL)	Sim	26	21,85	11,26	0,135
	Não	62	18,09	10,39	
MCP-1 (pg/mL)	Sim	25	360,79	119,66	<b>0,035</b>
	Não	60	309,72	90,86	
ICAM-1 (ng/mL)	Sim	26	212,81	43,57	0,086
	Não	62	234,52	57,12	
VCAM-1 (ng/mL)	Sim	25	498,57	131,95	0,794
	Não	62	509,96	200,34	

Tabela 11.6. Comparação dos parâmetros antropométricos, do grau de insulinoresistência e da atividade inflamatória e aterogénica, entre mulheres normoponderais com e sem critérios de hipertensão arterial, com base em medições convencionais no consultório.

Mulheres normoponderais	Hipertensão arterial (MAPA)	N	Média	DP	p
Idade	Sim	3	34,67	9,71	0,857
	Não	85	33,78	8,38	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	3	21,20	2,15	0,79
	Não	85	21,48	1,75	
Peso corporal (Kg)	Sim	3	52,47	7,80	0,237
	Não	85	56,14	5,17	
Massa gorda total (Kg)	Sim	3	21,97	6,93	0,255
	Não	85	25,10	4,59	
Porcentagem de massa gorda (%)	Sim	3	11,79	4,73	0,248
	Não	85	14,25	3,58	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	3	70,33	7,37	0,642
	Não	85	71,98	5,99	
Perímetro da anca (cm)	Sim	3	93,00	4,36	0,076
	Não	85	97,75	4,51	
Razão cintura/anca	Sim	3	0,76	0,08	0,54
	Não	85	0,74	0,05	
Razão cintura/altura	Sim	3	0,45	0,05	0,924
	Não	85	0,45	0,04	
HOMA-IR	Sim	3	0,82	0,54	0,406
	Não	85	1,19	0,76	
QUICKI	Sim	3	0,18	0,02	0,287
	Não	85	0,17	0,02	
Fórmula de McAuley	Sim	3	10,68	3,39	0,292
	Não	85	9,46	1,91	
Razão aldosterona/renina	Sim	3	2,55	2,26	0,377
	Não	75	1,74	1,52	
Adiponectina (ug/mL)	Sim	3	12,30	4,46	0,997
	Não	85	12,29	5,19	
IL-6 (pg/mL)	Sim	3	1,17	0,61	0,772
	Não	85	1,40	1,35	
TNF-alfa (pg/mL)	Sim	3	1,17	0,26	0,749
	Não	85	1,32	0,82	
hs-CRP (mg/dl)	Sim	3	0,34	0,26	0,479
	Não	82	0,21	0,31	
Resistina (ng/mL)	Sim	3	15,95	7,91	0,596
	Não	85	19,32	10,83	
MCP-1 (pg/mL)	Sim	3	268,40	62,68	0,334
	Não	82	326,80	102,98	
ICAM-1 (ng/mL)	Sim	3	225,80	32,79	0,941
	Não	85	228,19	54,88	
VCAM-1 (ng/mL)	Sim	3	451,62	84,25	0,598
	Não	84	508,66	185,14	

Tabela 11.7. Comparação dos parâmetros antropométricos, do grau de insulinoresistência e da atividade inflamatória e aterogênica, entre mulheres normoponderais com e sem critérios de hipertensão arterial, com base em monitorização ambulatoria da pressão arterial (MAPA).

Seguidamente foi-se comparar a presença de padrão *dipper* ou não *dipper* como potencial fator discriminatório das atividades inflamatória/aterogênica e das diferenças no grau de insulinoresistência. As mulheres obesas com padrão não *dipper* são, significativamente, mais novas e com maior grau de insulinoresistência. Também aqui não são evidentes alterações sobre a atividade inflamatória/aterogênica (tabela 11.8).

Mulheres obesas	Presença de padrão <i>dipper</i>	N	Média	DP	p
Idade	Sim	64	36,41	7,99	0,003
	Não	42	31,62	8,08	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	64	42,67	6,70	0,155
	Não	42	44,80	8,61	
Peso corporal (Kg)	Sim	64	109,21	18,11	0,249
	Não	42	113,99	24,32	
Massa gorda total (Kg)	Sim	64	47,23	5,13	0,279
	Não	42	48,33	5,03	
Porcentagem de massa gorda (%)	Sim	64	52,11	12,80	0,183
	Não	42	55,98	16,77	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	64	115,39	13,40	0,11
	Não	42	119,93	15,32	
Perímetro da anca (cm)	Sim	64	133,52	11,78	0,651
	Não	42	134,67	13,98	
Razão cintura/anca	Sim	64	0,87	0,08	0,085
	Não	42	0,89	0,07	
Razão cintura/altura	Sim	64	0,72	0,09	0,083
	Não	42	0,75	0,09	
HOMA-IR	Sim	64	3,62	2,88	0,029
	Não	42	5,30	4,27	
QUICKI	Sim	64	0,14	0,02	0,003
	Não	42	0,14	0,01	
Fórmula de McAuley	Sim	64	6,63	1,87	0,055
	Não	42	5,98	1,32	
Fórmula de Matsuda	Sim	64	4,61	3,28	<0,001
	Não	42	2,93	1,33	
Razão aldosterona/renina	Sim	62	1,57	1,27	0,909
	Não	40	1,62	3,67	
Adiponectina (ug/mL)	Sim	64	7,14	3,39	0,465
	Não	42	6,66	3,12	
IL-6 (pg/mL)	Sim	64	2,55	1,79	0,162
	Não	42	2,09	1,42	
TNF-alfa (pg/mL)	Sim	64	1,31	0,60	0,449
	Não	42	1,47	1,21	
hs-CRP (mg/dl)	Sim	59	0,86	0,57	0,249
	Não	38	1,04	0,88	
Resistina (ng/mL)	Sim	63	19,12	9,96	0,909
	Não	42	19,34	9,33	
MCP-1 (pg/mL)	Sim	63	375,18	136,02	0,991
	Não	41	374,87	122,21	
ICAM-1 (ng/mL)	Sim	63	247,74	68,44	0,689
	Não	41	241,84	80,36	
VCAM-1 (ng/mL)	Sim	62	506,93	176,76	0,458
	Não	42	479,09	201,30	

Tabela 11.8. Comparação dos parâmetros antropométricos, do grau de insulinoresistência e da atividade inflamatória e aterogénica, entre mulheres obesas com e sem padrão *dipper*.

Nas mulheres normoponderais, embora não esteja associado a aumento da atividade inflamatória/aterogénica ou a um maior grau de insulinoresistência, a menor adiposidade (sobretudo a nível central) é um fator de risco para o padrão não *dipper* (tabela 11.9).

Mulheres normoponderais	Presença de padrão <i>dipper</i>	N	Média	DP	p
Idade	Sim	67	34,50	8,40	0,109
	Não	21	31,14	7,81	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	67	21,66	1,68	0,082
	Não	21	20,90	1,90	
Peso corporal (Kg)	Sim	67	56,51	5,47	0,187
	Não	21	54,78	4,29	
Massa gorda total (Kg)	Sim	67	25,66	4,39	<b>0,027</b>
	Não	21	23,07	5,12	
Porcentagem de massa gorda (%)	Sim	67	14,67	3,59	<b>0,033</b>
	Não	21	12,76	3,39	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	67	72,82	5,80	<b>0,024</b>
	Não	21	69,45	5,98	
Perímetro da anca (cm)	Sim	67	97,95	4,55	0,371
	Não	21	96,95	4,10	
Razão cintura/anca	Sim	67	0,74	0,05	0,089
	Não	21	0,72	0,06	
Razão cintura/altura	Sim	67	0,45	0,04	<b>0,028</b>
	Não	21	0,43	0,04	
HOMA-IR	Sim	67	1,15	0,74	0,4
	Não	21	1,31	0,80	
QUICKI	Sim	67	0,17	0,02	0,31
	Não	21	0,16	0,02	
Fórmula de McAuley	Sim	67	9,54	1,98	0,66
	Não	21	9,32	1,98	
Razão aldosterona/renina	Sim	59	1,63	1,28	0,172
	Não	19	2,19	2,17	
Adiponectina (ug/mL)	Sim	67	11,91	4,86	0,204
	Não	21	13,57	6,00	
IL-6 (pg/mL)	Sim	67	1,44	1,31	0,632
	Não	21	1,28	1,43	
TNF-alfa (pg/mL)	Sim	67	1,33	0,86	0,756
	Não	21	1,27	0,68	
hs-CRP (mg/dl)	Sim	65	0,24	0,34	0,263
	Não	20	0,15	0,18	
Resistina (ng/mL)	Sim	67	18,16	10,29	0,084
	Não	21	22,82	11,68	
MCP-1 (pg/mL)	Sim	64	322,75	97,62	0,848
	Não	21	317,97	103,26	
ICAM-1 (ng/mL)	Sim	67	232,87	55,98	0,184
	Não	21	214,71	47,45	
VCAM-1 (ng/mL)	Sim	66	502,66	154,94	0,81
	Não	21	513,84	256,66	

Tabela 11.9. Comparação dos parâmetros antropométricos, do grau de insulinorresistência e da atividade inflamatória e aterogénica, entre mulheres normoponderais com e sem padrão *dipper*.

Possivelmente, dentro do grupo normoponderal, as mulheres com menos adiposidade terão algum fator de risco para o desenvolvimento de padrão não *dipper* ou a baixa adiposidade constitui, ela mesma, um fator de risco. A fim de excluir o tabagismo, o uso de contraceptivos orais e a história familiar de hipertensão arterial como fatores condicionantes daquele padrão, foi-se estudar estes fatores mas não se tendo encontrado qualquer associação com o padrão *dipper*/não *dipper*.

A avaliação das correlações existentes entre os níveis tensionais e grau de redução noturna da pressão arterial com as medidas antropométricas, os índices de sensibilidade à insulina e parâmetros de atividade inflamatória/aterogénica, em mulheres obesas, encontra-se descrita na tabela 11.10.



Mulheres obesas		P.A. sistólica (consultório) (mmHg)	P.A. diastólica (consultório) (mmHg)	P.A. sistólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	P.A. diastólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	P.A. sistólica diurna (MAPA) (mmHg)	P.A. diastólica diurna (MAPA) (mmHg)	P.A. sistólica noturna (MAPA) (mmHg)	P.A. diastólica noturna (MAPA) (mmHg)	Variação dia/ noite da P.A. (%)
Idade (anos)	Pearson Correlation	.222	.289	.028	.107	.123	.177	-.211	-.109	-.314
	Sig. (2-tailed)	.022	.003	.771	.275	.207	.068	.030	.265	.001
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	.234	.120	.303	.043	.261	-.026	.298	.158	.184
	Sig. (2-tailed)	.015	.217	.002	.659	.007	.791	.002	.106	.058
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Peso corporal (Kg)	Pearson Correlation	.215	.070	.266	-.028	.207	-.093	.306	.097	.194
	Sig. (2-tailed)	.026	.475	.006	.776	.033	.341	.001	.324	.047
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	.226	.171	.360	.117	.308	.057	.326	.147	.105
	Sig. (2-tailed)	.019	.078	<0,001	.231	.001	.557	.001	.133	.285
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	.223	.094	.308	.004	.245	-.067	.333	.117	.187
	Sig. (2-tailed)	.021	.336	.001	.971	.011	.496	.000	.231	.055
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	.181	.089	.311	.023	.235	-.062	.370	.177	.219
	Sig. (2-tailed)	.062	.365	.001	.812	.015	.527	.000	.069	.024
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	.227	.115	.285	.063	.251	.009	.263	.119	.116
	Sig. (2-tailed)	.019	.238	.003	.519	.009	.924	.007	.226	.238
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Razão cintura/ anca	Pearson Correlation	.002	-.001	.125	-.038	.058	-.098	.223	.111	.174
	Sig. (2-tailed)	.984	.994	.200	.698	.551	.313	.021	.255	.074
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Razão cintura/ altura	Pearson Correlation	.178	.115	.317	.073	.256	-.011	.344	.215	.204
	Sig. (2-tailed)	.067	.240	.001	.454	.008	.909	<0,001	.027	.036
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
HOMA-IR	Pearson Correlation	.136	.059	.350	-.176	.268	.097	.429	.286	.248
	Sig. (2-tailed)	.162	.548	<0,001	.070	.005	.322	<0,001	.003	.010
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
QUICKI	Pearson Correlation	-.042	-.051	-.198	-.047	-.113	.040	-.337	-.231	-.298
	Sig. (2-tailed)	.667	.603	.040	.630	.248	.679	<0,001	.017	.002
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
McAuley	Pearson Correlation	.040	.031	-.166	-.051	-.091	.037	-.261	-.183	-.218
	Sig. (2-tailed)	.680	.751	.087	.603	.353	.704	.007	.060	.025
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Matsuda	Pearson Correlation	-.090	-.123	-.194	-.062	-.118	.032	-.291	-.200	-.257
	Sig. (2-tailed)	.357	.209	.046	.528	.226	.745	.002	.040	.008
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
Razão aldosterona/ renina	Pearson Correlation	.111	.000	.202	.173	.191	.132	.162	.162	.030
	Sig. (2-tailed)	.266	.997	.041	.081	.054	.184	.104	.103	.763
	N	103	103	103	103	103	103	102	102	103
Adiponectina (ug/mL)	Pearson Correlation	.227	.256	.038	.106	.067	.130	-.024	.034	-.088
	Sig. (2-tailed)	.019	.008	.701	.277	.491	.182	.811	.728	.370
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
IL-6 (pg/mL)	Pearson Correlation	-.001	.036	.009	-.047	-.002	-.054	.037	.002	-.057
	Sig. (2-tailed)	.993	.713	.825	.631	.984	.578	.704	.986	.559
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
TNF-alfa (pg/mL)	Pearson Correlation	.104	.068	.072	-.011	.006	-.079	.196	.149	.216
	Sig. (2-tailed)	.287	.486	.460	.911	.953	.422	.044	.126	.026
	N	107	107	107	107	107	107	106	106	107
hs-CRP (mg/dl)	Pearson Correlation	.043	-.077	.073	-.148	.038	-.198	.163	.117	.171
	Sig. (2-tailed)	.676	.449	.472	.145	.712	.050	.110	.253	.093
	N	98	98	98	98	98	98	97	97	98
Resistina (ng/mL)	Pearson Correlation	-.107	-.079	-.064	-.124	-.066	-.119	-.029	-.039	.079
	Sig. (2-tailed)	.274	.421	.513	.205	.504	.225	.772	.691	.423
	N	106	106	106	106	106	106	105	105	106
MCP-1 (pg/mL)	Pearson Correlation	.044	.037	.113	-.012	.084	-.042	.161	.089	.125
	Sig. (2-tailed)	.653	.710	.250	.905	.396	.674	.102	.370	.208
	N	105	105	105	105	105	105	104	104	105
ICAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	.165	.142	.216	.153	.181	.135	.239	.128	.066
	Sig. (2-tailed)	.093	.147	.027	.119	.064	.171	.015	.196	.503
	N	105	105	105	105	105	105	104	104	105
VCAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	.046	-.126	.073	.026	.051	.026	.105	.058	.018
	Sig. (2-tailed)	.640	.201	.458	.792	.608	.792	.289	.559	.857
	N	105	105	105	105	105	105	104	104	105

Tabela 11.10. Correlações dos parâmetros antropométricos e do grau de redução noturna da pressão arterial com antropometria, grau de insulinoresistência, atividade inflamatória e aterogênica, em mulheres obesas.

Da análise sumária da tabela 10, ressalta a boa correlação existente dos níveis tensionais sistólicos, qualquer que seja o método de medição ou período a que se referem, com os vários parâmetros antropométricos. De forma independente do efeito da adiposidade, a idade correlaciona-se com os níveis tensionais avaliados em consultório.

Tal como havia sido demonstrado ao comparar mulheres com e sem padrão *dipper*, também aqui é evidente a relação entre o grau de redução noturno da pressão arterial e a idade (por a idade estar inversamente associada aos níveis tensionais sistólicos noturnos). Também é evidente uma associação negativa entre a idade e a variabilidade da frequência cardíaca noturna ( $r=-0,217$ ;  $p=0,044$ ). Poder-se-ia pensar que o efeito protetor da idade sobre os níveis tensionais noturnos fosse secundária a uma menor atividade do sistema nervoso simpático; contudo, não se verifica uma associação entre a variabilidade da frequência cardíaca e os níveis tensionais noturnos.

Da mesma forma, também é evidente a associação entre o grau de redução noturna dos níveis tensionais com a sensibilidade à insulina (também esta apresentando uma associação inversa com os níveis tensionais sistólicos noturnos). Para avaliar se idade e a sensibilidade à insulina influenciavam, de forma independente, a redução noturna da pressão arterial, efetuou-se um modelo de regressão linear que mostrou a independência daqueles fatores sobre o fenómeno *dipper* contribuindo, no seu conjunto, para explicar cerca de 14% da redução verificada nos níveis de pressão arterial noturna nas mulheres obesas.

Apesar de ao comparar mulheres normoponderais com e sem padrão *dipper* se ter verificado que, em média, as mulheres não *dipper* apresentavam menor adiposidade abdominal, tal não é consubstanciado na análise de correlação. Aliás, são poucas as correlações evidentes dos níveis tensionais na mulher normoponderal, à exceção da correlação positiva da idade com os níveis diastólicos níveis tensionais e da adiposidade central (e por consequência do grau de inflamação subclínica) com os níveis tensionais medidos no consultório (tabela 11.11).

Comparando a atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona, através da utilização da razão aldosterona/renina, não se verifica diferença significativa entre mulheres obesas e normoponderais (1,67 vs 1,73, respetivamente). Contudo, quer os níveis de aldosterona, quer os de renina, eram significativamente mais baixos nas mulheres obesas do que nas normoponderais (respetivamente 10,4 vs 14,2 ng/dl ;  $p=0,02$  e 8,9 vs 12,0 pg/ml;  $p=0,009$ ).

Procurando eventuais associações dos parâmetros de atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona com os parâmetros antropométricos e os níveis tensionais, não se encontra uma relação consistente em nenhum dos grupos (tabelas 11.12 e 11.13). Tal não é a favor de um papel determinante do eixo renina-angiotensina-aldosterona sobre o controlo tensional nestas mulheres. Contudo, convém realçar dois aspetos. Primeiro, esteve a determinar-se os níveis sistémicos de renina e aldosterona, pelo que não se teve em conta a sensibilidade dos mesmos a nível dos locais-alvo da sua ação, nem o papel parácrino do eixo renina-angiotensina-aldosterona dos adipocitos perivasculares. Por outro lado, e admitindo que os elementos do eixo no adipocito passariam, em parte, para a circulação sistémica, chama-se a atenção para o tipo particular de mulheres estudado: normoponderais e obesas sem patologias previamente diagnosticadas. Tal condicionou

o grupo de hipertensas, entretanto diagnosticado, a mulheres com curta evolução da doença.

Mulheres normoponderais		P.A. sistólica (consultório) (mmHg)	P.A. diastólica (consultório) (mmHg)	P.A. sistólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	P.A. diastólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	P.A. sistólica diurna (MAPA) (mmHg)	P.A. diastólica diurna (MAPA) (mmHg)	P.A. sistólica noturna (MAPA) (mmHg)	P.A. diastólica noturna (MAPA) (mmHg)	Variação dia/noite da P.A. (%)
Idade (anos)	Pearson Correlation	,188	<b>,249</b>	,100	,204	,133	<b>,214</b>	-,012	,180	-,057
	Sig. (2-tailed)	,079	<b>,019</b>	,356	,057	,218	<b>,046</b>	,911	,095	,599
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,182	,161	,108	,081	,119	,099	,099	,072	,014
	Sig. (2-tailed)	,090	,134	,318	,455	,269	,356	,362	,509	,898
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Peso corporal (Kg)	Pearson Correlation	,023	-,032	-,089	-,184	-,089	-,155	-,036	-,174	-,008
	Sig. (2-tailed)	,832	,769	,411	,086	,410	,150	,740	,107	,940
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,134	,156	-,034	-,019	,007	,049	-,067	-,084	-,198
	Sig. (2-tailed)	,214	,146	,753	,860	,951	,648	,538	,440	,066
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,104	,103	-,059	-,083	-,030	-,022	-,064	-,128	-,151
	Sig. (2-tailed)	,333	,340	,587	,440	,780	,836	,555	,236	,164
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,164	,169	-,006	-,022	,016	,004	-,019	,006	-,073
	Sig. (2-tailed)	,126	,117	,956	,838	,882	,973	,862	,956	,501
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	-,165	-,131	-,185	-,179	-,178	-,138	-,121	,167	-,085
	Sig. (2-tailed)	,124	,224	,085	,096	,097	,200	,266	,123	,433
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	<b>,273</b>	<b>,254</b>	,108	,080	,126	,082	,061	,103	-,010
	Sig. (2-tailed)	<b>,010</b>	<b>,017</b>	,315	,461	,241	,449	,576	,343	,924
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	<b>,221</b>	<b>,245</b>	,088	,112	,114	,128	,043	,127	-,058
	Sig. (2-tailed)	<b>,039</b>	<b>,021</b>	,414	,301	,288	,234	,664	,242	,591
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
HOMA-IR	Pearson Correlation	,075	-,035	,096	-,003	,094	,000	,142	,072	,038
	Sig. (2-tailed)	,488	,744	,372	,977	,385	,996	,189	,510	,730
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
QUICKI	Pearson Correlation	-,019	,089	-,120	,015	-,124	,000	-,177	-,066	-,038
	Sig. (2-tailed)	,861	,408	,267	,892	,250	,996	,101	,545	,728
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
McAuley	Pearson Correlation	,007	,076	-,106	,002	-,109	-,004	-,138	-,007	,016
	Sig. (2-tailed)	,945	,480	,324	,987	,312	,973	,204	,949	,882
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
Razão aldosterona/renina	Pearson Correlation	-,079	-,153	,146	,135	,113	,125	<b>,226</b>	,119	,140
	Sig. (2-tailed)	,490	,180	,202	,239	,323	,274	<b>,048</b>	,302	,225
	N	78	78	78	78	78	78	77	77	78
Adiponectina (ug/mL)	Pearson Correlation	-,039	-,002	,064	,134	,011	,074	,120	,129	,172
	Sig. (2-tailed)	,719	,985	,552	,215	,920	,491	,270	,233	,111
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
IL-6 (pg/mL)	Pearson Correlation	,123	,077	-,007	-,001	,032	,051	-,020	-,011	-,027
	Sig. (2-tailed)	,255	,477	,946	,993	,769	,639	,851	,922	,804
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
TNF-alfa (pg/mL)	Pearson Correlation	,051	,030	-,035	-,093	-,027	-,080	-,047	-,121	-,041
	Sig. (2-tailed)	,636	,781	,747	,387	,802	,458	,665	,265	,704
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
hs-CRP (mg/dl)	Pearson Correlation	<b>,248</b>	<b>,230</b>	,026	-,063	-,002	-,087	,055	-,080	-,008
	Sig. (2-tailed)	<b>,022</b>	<b>,034</b>	,816	,570	,986	,427	,617	,471	,941
	N	85	85	85	85	85	85	84	84	85
Resistina (ng/mL)	Pearson Correlation	-,078	-,054	,016	,025	-,035	-,013	,136	,128	<b>,248</b>
	Sig. (2-tailed)	,469	,616	,883	,820	,746	,906	,209	,237	<b>,021</b>
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
MCP-1 (pg/mL)	Pearson Correlation	,124	,140	,112	<b>,267</b>	,109	<b>,269</b>	,065	,141	-,037
	Sig. (2-tailed)	,257	,201	,308	<b>,013</b>	,319	<b>,013</b>	,556	,202	,736
	N	85	85	85	85	85	85	84	84	85
ICAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	,066	,188	,000	-,025	,038	,006	-,106	-,096	-,175
	Sig. (2-tailed)	,542	,079	,997	,816	,727	,956	,329	,376	,106
	N	88	88	88	88	88	88	87	87	88
VCAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	,165	,169	-,093	-,050	-,082	-,030	-,119	-,110	-,048
	Sig. (2-tailed)	,126	,118	,390	,647	,450	,785	,273	,312	,859
	N	87	87	87	87	87	87	86	86	87

Tabela 11.11. Correlações dos parâmetros antropométricos e do grau de redução noturna da pressão arterial com antropometria, grau de insulinoresistência, atividade inflamatória e aterogênica, em mulheres normoponderais.

Mulheres obesas		Aldosterona (ng/dl)	Renina (pg/ml)	Razão aldosterona/renina
P.A. sistólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	,060	-,079	,111
	Sig. (2-tailed)	,542	,428	,266
	N	106	103	103
P.A. diastólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	-,038	-,153	,000
	Sig. (2-tailed)	,700	,123	,997
	N	106	103	103
P.A. sistólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,105	-,156	<b>,202*</b>
	Sig. (2-tailed)	,284	,115	<b>,041</b>
	N	106	103	103
P.A. diastólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,073	-,127	,173
	Sig. (2-tailed)	,455	,202	,081
	N	106	103	103
P.A. sistólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,076	-,170	,191
	Sig. (2-tailed)	,438	,086	,054
	N	106	103	103
P.A. diastólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,039	-,115	,132
	Sig. (2-tailed)	,688	,248	,184
	N	106	103	103
P.A. sistólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,151	-,056	,162
	Sig. (2-tailed)	,125	,579	,104
	N	105	102	102
P.A. diastólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,121	-,075	,162
	Sig. (2-tailed)	,218	,455	,103
	N	105	102	102

Tabela 11.12. Correlações dos parâmetros do eixo renina-angiotensina-aldosterona com os níveis tensionais, em mulheres obesas.

Mulheres normoponderais		Aldosterona (ng/dl)	Renina (pg/ml)	Razão aldosterona/renina
P.A. sistólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	-,070	<b>,223*</b>	-,079
	Sig. (2-tailed)	,544	<b>,048</b>	,490
	N	78	79	78
P.A. diastólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	-,125	,127	-,153
	Sig. (2-tailed)	,276	,263	,180
	N	78	79	78
P.A. sistólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,118	,132	,146
	Sig. (2-tailed)	,302	,246	,202
	N	78	79	78
P.A. diastólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,137	,055	,135
	Sig. (2-tailed)	,230	,630	,239
	N	78	79	78
P.A. sistólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,113	,146	,113
	Sig. (2-tailed)	,325	,198	,323
	N	78	79	78
P.A. diastólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,163	,059	,125
	Sig. (2-tailed)	,154	,604	,274
	N	78	79	78
P.A. sistólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,157	,097	<b>,226*</b>
	Sig. (2-tailed)	,172	,400	<b>,048</b>
	N	77	78	77
P.A. diastólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,059	,065	,119
	Sig. (2-tailed)	,608	,574	,302
	N	77	78	77

Tabela 11.13. Correlações dos parâmetros do eixo renina-angiotensina-aldosterona com os níveis tensionais médios, em mulheres normoponderais.

Seguidamente, foi-se avaliar eventuais diferenças nas médias da variabilidade da frequência cardíaca, como método indireto de avaliação da atividade simpática/parassimpática, do peso ao nascer e da atividade física (tabela 11.14). Aparte

as mulheres obesas reportarem uma atividade física significativamente inferior no questionário IPAQ, não se verificam diferenças em relação aos outros dois parâmetros.

Mulheres obesas	Grupo	N	Média	DP	p
Variação diurna da frequência cardíaca (bpm)	Mulheres obesas	107	38,3	15,3	0,526
	Mulheres normoponderais	88	39,9	19,6	
Variação noturna da frequência cardíaca (bpm)	Mulheres obesas	106	17,6	10,1	0,493
	Mulheres normoponderais	87	18,7	10,5	
Peso ao nascer (gr)	Mulheres obesas	71	3422,9	673,5	0,103
	Mulheres normoponderais	69	3266,7	419,6	
Atividade física inicial (MET/min/sem)	Mulheres obesas	81	2364,7	1721,6	0,024
	Mulheres normoponderais	79	3443,4	3839,8	

Tabela 11.14. Comparação da variabilidade da frequência cardíaca, do peso ao nascer e da atividade física entre mulheres obesas e normoponderais.

Mulheres obesas		Variação diurna da frequência cardíaca (bpm)	Variação noturna da frequência cardíaca (bpm)	Leptina (ng/ml)	Peso ao nascer (gr)	Atividade física inicial (MET/min/sem)
P.A. sistólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	,002	-,131	-,134	-,060	,008
	Sig. (2-tailed)	,984	,180	,192	,618	,946
	N	107	106	97	71	81
P.A. diastólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	,033	-,147	-,015	-,091	-,008
	Sig. (2-tailed)	,737	,134	,886	,448	,940
	N	107	106	97	71	81
P.A. sistólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,163	-,010	,075	-,048	,049
	Sig. (2-tailed)	,093	,915	,463	,693	,662
	N	107	106	97	71	81
P.A. diastólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,075	,039	,060	,004	,149
	Sig. (2-tailed)	,445	,689	,559	,972	,184
	N	107	106	97	71	81
P.A. sistólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,168	,000	,082	-,064	-,028
	Sig. (2-tailed)	,084	,996	,425	,594	,805
	N	107	106	97	71	81
P.A. diastólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,081	,066	,057	-,028	,089
	Sig. (2-tailed)	,406	,499	,579	,817	,427
	N	107	106	97	71	81
P.A. sistólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,109	,022	,037	-,017	,125
	Sig. (2-tailed)	,267	,826	,722	,892	,269
	N	107	107	97	71	81
P.A. diastólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,062	,084	,055	,045	,136
	Sig. (2-tailed)	,527	,390	,594	,710	,228
	N	107	107	97	71	81
Variação dia/ noite da P.A. (%)	Pearson Correlation	-,004	,062	,047	,100	,243
	Sig. (2-tailed)	,966	,529	,648	,411	,030
	N	107	107	97	71	81
Variação diurna da frequência cardíaca (bpm)	Pearson Correlation			-,135	,087	-,097
	Sig. (2-tailed)			,188	,470	,388
	N			97	71	81
Variação noturna da frequência cardíaca (bpm)	Pearson Correlation			,234	,203	,140
	Sig. (2-tailed)			,022	,091	,214
	N			96	70	80

Tabela 11.15. Correlação dos níveis tensionais e redução noturna da pressão arterial com a variabilidade da frequência cardíaca, do peso ao nascer e da atividade física, em mulheres obesas.

Ao procurar correlações destes parâmetros com os níveis tensionais e com a redução noturna da pressão arterial em mulheres obesas, verifica-se uma relação direta entre a

atividade física reportada e o grau de descida noturna da pressão arterial, enfatizando os benefícios da atividade física sobre o sistema cardiovascular. Por outro lado, existe também uma relação entre a leptinemia e a variação da frequência cardíaca noturna, indo de encontro com a hipótese de que a atividade do sistema nervoso autónomo sobre os níveis tensionais seja desencadeada pela leptina (tabela 11.15). Este facto está, da mesma forma, evidenciado no grupo de mulheres normoponderais. Neste mesmo grupo, os níveis tensionais sistólicos noturnos estão associados com a variabilidade da frequência cardíaca noturna, responsabilizando também o sistema nervoso autónomo sobre o conseqüente compromisso da descida noturna dos níveis tensionais (tabela 11.16).

Mulheres normoponderais		Varição diurna da frequência cardíaca (bpm)	Varição noturna da frequência cardíaca (bpm)	Leptina (ng/ml)	Peso ao nascer (gr)	Atividade física inicial (MET/min/sem)
P.A. sistólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	-,126	-,138	-,023	,174	-,125
	Sig. (2-tailed)	,240	,203	,836	,153	,274
	N	88	87	84	69	79
P.A. diastólica (consultório) (mmHg)	Pearson Correlation	-,121	-,178	,062	,042	-,093
	Sig. (2-tailed)	,262	,099	,575	,734	,415
	N	88	87	84	69	79
P.A. sistólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,048	,123	,141	,057	,165
	Sig. (2-tailed)	,656	,256	,200	,641	,147
	N	88	87	84	69	79
P.A. diastólica nas 24h (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,061	,126	,164	-,041	,197
	Sig. (2-tailed)	,574	,243	,137	,739	,082
	N	88	87	84	69	79
P.A. sistólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	-,101	,072	,139	,099	,147
	Sig. (2-tailed)	,347	,505	,206	,420	,196
	N	88	87	84	69	79
P.A. diastólica diurna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,029	,098	,182	,003	,188
	Sig. (2-tailed)	,789	,368	,098	,982	,096
	N	88	87	84	69	79
P.A. sistólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,020	<b>,268*</b>	,144	,041	,183
	Sig. (2-tailed)	,857	<b>,012</b>	,193	,740	,106
	N	87	87	83	69	79
P.A. diastólica noturna (MAPA) (mmHg)	Pearson Correlation	,004	,203	,125	-,040	,171
	Sig. (2-tailed)	,973	,059	,260	,741	,132
	N	87	87	83	69	79
Variação dia/ noite da P.A. (%)	Pearson Correlation	,037	<b>,245*</b>	-,062	,014	,085
	Sig. (2-tailed)	,735	<b>,022</b>	,577	,910	,458
	N	87	87	83	69	79
Variação diurna da frequência cardíaca (bpm)	Pearson Correlation			-,077	-,089	,077
	Sig. (2-tailed)			,486	,465	,499
	N			84	69	79
Variação noturna da frequência cardíaca (bpm)	Pearson Correlation			<b>,239*</b>	-,011	,037
	Sig. (2-tailed)			<b>,029</b>	,931	,749
	N			83	69	79

Tabela 11.16. Correlação dos níveis tensionais e redução noturna da pressão arterial com a variabilidade da frequência cardíaca, do peso ao nascer e da atividade física, em mulheres normoponderais.

Por último foi-se avaliar o efeito dos polimorfismos dos genes da enzima de conversão da angiotensina (rs4646994), da leptina (rs7799039), do recetor da leptina (rs1137100) e da adiponectina (rs1501299, rs17300539, rs266729, rs224176) sobre os níveis tensionais e grau de redução da pressão arterial noturna. Para cada polimorfismo, não se encontrou nenhuma diferença significativa na distribuição dos níveis tensionais ou da

redução tensional noturna nas mulheres normoponderais. Contudo, nas mulheres obesas, encontra-se uma distribuição do grau de descida tensional tendencialmente significativo para o polimorfismo rs7799039 do gene da leptina (figura 11.4). Neste polimorfismo, a presença do alelo A (AA+AG) está associada a comprometimento da descida tensional noturna de forma significativa, quando comparado com a descida verificada nas mulheres sem alelo A (GG): -12,9 mmHg vs -24,0 mmHg (figura 11.5). Poderia colocar-se a hipótese que tal diferença fosse secundária a diferenças nas concentrações de leptina. Contudo, não se verifica qualquer diferença nas leptinemias médias de acordo com a distribuição genotípica ou alélica ( $p=0,804$  e  $0,593$ , respetivamente).

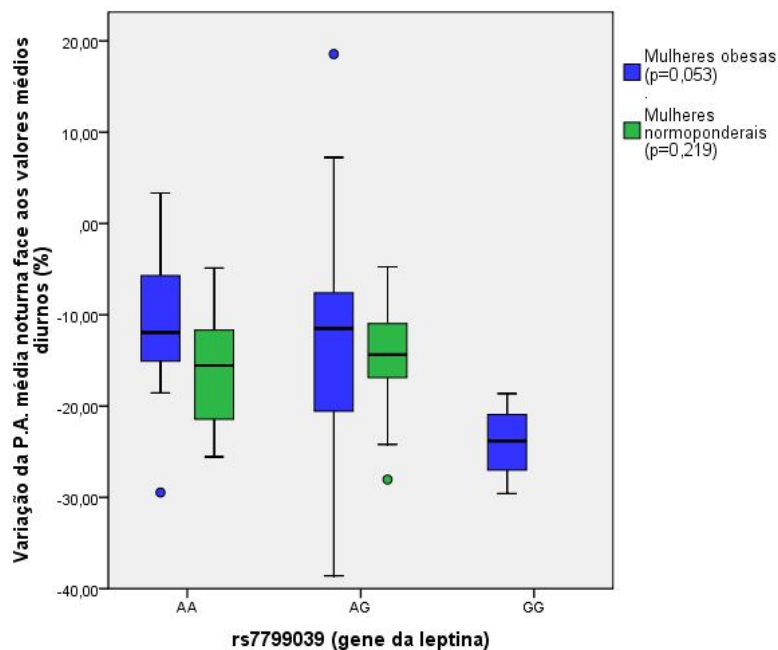


Figura 11.4. Distribuição da variação noturna da pressão arterial de acordo com o polimorfismo rs7799039, em mulheres obesas e normoponderais.

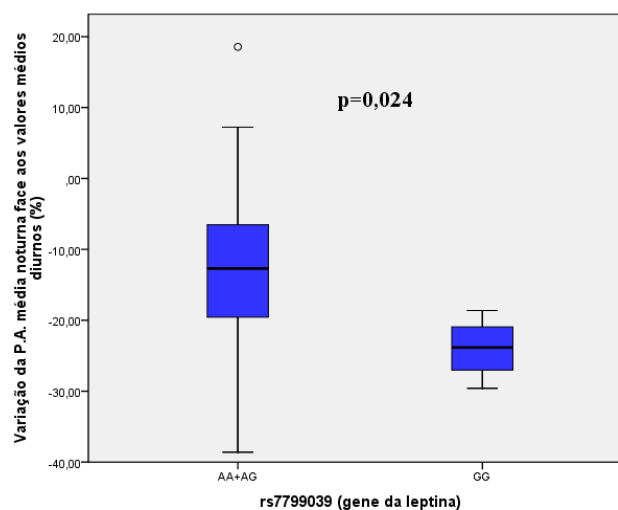


Figura 11.5. Distribuição da variação noturna da pressão arterial de acordo com a presença ou ausência do alelo A do polimorfismo rs7799039, em mulheres obesas.

## 11.8 Sumário

A obesidade é um fator de risco para desenvolvimento de hipertensão arterial. Por sua vez, uma e outra são fatores de risco independentes para patologias cardíaca e cerebrovascular.

Embora, na seleção das mulheres estudadas, um dos critérios fosse a ausência de comorbidades previamente diagnosticadas, verifica-se uma prevalência significativa de hipertensão arterial. Apesar da particularidade destas mulheres, a prevalência de hipertensão arterial foi mais elevada no grupo de mulheres obesas, independentemente do método utilizado para diagnóstico: média de duas determinações da pressão arterial medidas no consultório ou monitorização ambulatoria da pressão arterial durante 24 horas. Contudo, verifica-se uma marcada discordância entre mulheres classificadas como hipertensas por um e outro método, quer no grupo de mulheres obesas, quer no grupo de mulheres normoponderais.

As mulheres obesas com critérios para hipertensão apresentavam-se com maior grau de adiposidade, qualquer que fosse o método diagnóstico. Era, sobretudo, com os níveis tensionais sistólicos que a adiposidade se encontrava diretamente relacionada. Adicionalmente e de forma independente, a idade estava associada, de forma direta, com os níveis tensionais determinados no consultório. Embora se verificasse uma relação positiva e independente entre o grau de insulinoresistência e os níveis tensionais sistólicos noturnos, a relação existente entre sensibilidade à insulina e níveis sistólicos diurnos era função da adiposidade.

O padrão de pressão arterial não *dipper*, assumido como de maior risco cardio e cerebrovascular e mediado por uma preponderância da atividade do sistema nervoso simpático sobre o parassimpático, foi mais prevalente no grupo de mulheres obesas.

Nas mulheres obesas a sensibilidade à insulina encontrava-se diretamente relacionada com o grau de redução noturna da pressão arterial, de forma independente da ação da antropometria. Também a idade se associava, mas inversamente, com o grau de redução noturna da pressão arterial. Embora as mulheres normoponderais com padrão *dipper* fossem as que apresentavam maior adiposidade, não se encontrou uma relação linear entre adiposidade e grau de redução tensional noturno nestas mulheres. Tal é a favor de uma relação dicotômica, em que a presença de baixo grau de adiposidade conferiria risco aumentado para desenvolvimento de padrão não *dipper*.

Embora se encontrem associações pontuais dos níveis tensionais e do grau de descida da pressão arterial noturna com os parâmetros de atividade inflamatória/aterogénica, não é evidente uma relação consistente e inequívoca em nenhum dos grupos estudados. Tal poderá ser resultado do tipo de população selecionado para o estudo.

Não foram encontradas diferenças da atividade do eixo renina-angiotensina-aldosterona, da variabilidade da frequência cardíaca ou do peso ao nascer, entre mulheres obesas e normoponderais, nem da relação destes parâmetros com os níveis tensionais ou com o grau de redução noturna da pressão arterial. Contudo, nas mulheres obesas e em consonância com os dados da literatura, verificou-se uma relação direta entre o grau de redução tensional noturno e a atividade física reportada.



Apesar de não ser encontrada uma associação da variabilidade da frequência cardíaca com os níveis tensionais e o grau de descida tensional noturna, verificou-se uma associação positiva entre aquela variabilidade, durante o período noturno, e a concentração de leptina em mulheres obesas e normoponderais. Adicionalmente, as mulheres obesas que não apresentavam o alelo A do polimorfismo rs7799039 do gene da leptina apresentavam descidas noturnas mais acentuadas da pressão arterial.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalHealthRisks\\_report\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf), acessado a 26.06.2012
- <sup>2</sup> Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, Ernst ND, Horan M. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obes Res* 2000;8(9):605-19
- <sup>3</sup> Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, Rimm E, Colditz GA. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. *Arch Intern Med* 2001;161(13):1581-6
- <sup>4</sup> Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282(16):1523-9
- <sup>5</sup> Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289(1):76-9
- <sup>6</sup> Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, Hinojosa MW, Lane JS. Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg* 2008;207:928-34
- <sup>7</sup> Droyvold WB, Midthjell K, Nilsen TI, Holmen J. Change in body mass index and its impact on blood pressure: a prospective population study. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:650-5
- <sup>8</sup> Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, Ghione S, Turchi S, Lombardi M, Ferrannini E. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension* 2004;44(2):127-33
- <sup>9</sup> Kanai H, Matsuzawa Y, Kotani K, Keno Y, Kobatake T, Nagai Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Close correlation of intra-abdominal fat accumulation to hypertension in obese women. *Hypertension* 1990;16(5):484-90
- <sup>10</sup> Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-9
- <sup>11</sup> Narkiewicz K. Diagnosis and management of hypertension in obesity. *Obes Rev* 2006;7:155-62
- <sup>12</sup> Deji N, Kume S, Araki S, Isshiki K, Araki H, Chin-Kanasaki M, Tanaka Y, Nishiyama A, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Maegawa H, Uzu T. Role of angiotensin II-mediated AMPK inactivation on obesity-related salt-sensitive hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;17;418(3):559-64
- <sup>13</sup> Davy KP. The global epidemic of obesity: are we becoming more sympathetic? *Curr Hypertens Rep* 2004;6(3):241-6
- <sup>14</sup> Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, Davy KP. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002;106(20):2533-6
- <sup>15</sup> Vaz M, Jennings G, Turner A, Cox H, Lambert G, Esler M. Regional sympathetic nervous activity and oxygen consumption in obese normotensive human subjects. *Circulation* 1997;96(10):3423-9

- <sup>16</sup> (Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome-causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010;126(2):159-72
- <sup>17</sup> Weyer C, Pratley RE, Snitker S, Spraul M, Ravussin E, Tataranni PA. Ethnic differences in insulinemia and sympathetic tone as links between obesity and blood pressure. *Hypertension* 2000;36(4):531-7
- <sup>18</sup> Mark AL, Agassandian K, Morgan DA, Liu X, Cassell MD, Rahmouni K. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarius increases sympathetic nerve activity to the kidney. *Hypertension* 2009; 53:375-80
- <sup>19</sup> Lambert GW, Straznicki NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome-causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010;126(2):159-72
- <sup>20</sup> Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005;54:2012-8
- <sup>21</sup> Tanida M, Shen J, Horii Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T, Shimomura I, Sawai H, Fukuda Y, Matsuzawa Y, Nagai K. Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007 Mar;232(3):390-7
- <sup>22</sup> Matsukawa T, Gotoh E, Minamisawa K, Kihara M, Ueda S, Shionoiri H, Ishii M. Effects of intravenous infusions of angiotensin II on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol* 1991 Sep;261(3 Pt 2):R690-6
- <sup>23</sup> Meyers MR, Gokce N. Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14(5): 365-9
- <sup>24</sup> Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 1996;97(11):2601-10
- <sup>25</sup> Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, Seals DR. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension* 2008;52(1):72-9
- <sup>26</sup> Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Crowder K, Cronin J, Baron AD. Free fatty acid elevation impairs insulin-mediated vasodilation and nitric oxide production. *Diabetes* 2000;49:1231-8
- <sup>27</sup> Yang J, Park Y, Zhang H, Xu X, Laine GA, Dellsperger KC, Zhang C. Feed-forward signaling of TNF-alpha and NF-kappaB via IKK-beta pathway contributes to insulin resistance and coronary arteriolar dysfunction in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jun;296(6):H1850-8
- <sup>28</sup> Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(5):H2031-41
- <sup>29</sup> Lau DC, Dhillon B, Yan H, Szmítko PE, Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(5):H2031-41
- <sup>30</sup> Mark AL, Agassandian K, Morgan DA, Liu X, Cassell MD, Rahmouni K. Leptin signaling in the nucleus tractus solitarius increases sympathetic nerve activity to the kidney. *Hypertension* 2009;53(2):375-80
- <sup>31</sup> Asferg C, Møgelvang R, Flyvbjerg A, Frystyk J, Jensen JS, Marott JL, Appleyard M, Jensen GB, Jeppesen J. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the Copenhagen City Heart Study. *Am J Hypertens* 2010;23(3):327-33
- <sup>32</sup> Galletti F, D'Elia L, Barba G, Siani A, Cappuccio FP, Farinero E, Iacone R, Russo O, De Palma D, Ippolito R, Strazzullo P. High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance: results of an eight-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(10):3922-6
- <sup>33</sup> Correia ML, Haynes WG. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004;6(3):230-5
- <sup>34</sup> Correia ML, Haynes WG. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004;6(3):230-5

- <sup>35</sup> Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(10):3686-95
- <sup>36</sup> Wang ZV, Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function, and hypertension. *Hypertension* 2008;51:8-14
- <sup>37</sup> Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nagaretani H *et al*. Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension* 2003;42:231-4
- <sup>38</sup> Correia ML, Haynes WG. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004;6(3):230-5
- <sup>39</sup> Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Cassis L. Adipokines and blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19(2):195-200
- <sup>40</sup> Chen C, Jiang J, Lü JM, Chai H, Wang X, Lin PH, Yao Q. Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299: H193-201
- <sup>41</sup> Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, Mickle DA. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003;108:736-40
- <sup>42</sup> DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14(3):173-94
- <sup>43</sup> Modan M, Halkin H, Fuchs Z, Lusky A, Chetrit A, Segal P, Eshkol A, Almog S, Shefi M. Hyperinsulinemia - a link between glucose intolerance, obesity, hypertension, dyslipoproteinemia, elevated serum uric acid and internal cation imbalance. *Diabetes Metab* 1987;13(3 Pt 2):375-80
- <sup>44</sup> Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997;30(5):1144-9
- <sup>45</sup> Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wolford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity associated cardiovascular and renal disease. *Am J Med Sci* 2002;324:127-37
- <sup>46</sup> Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, D'Agati VD. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59: 1498-1509
- <sup>47</sup> Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 2003;41(3 Pt 2):625-33
- <sup>48</sup> Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45(3):356-62
- <sup>49</sup> Sharma AM. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension* 2004;44(1):12-9
- <sup>50</sup> Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369(9568):1208-19
- <sup>51</sup> Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86(3):747-803
- <sup>52</sup> Jones BH, Standridge MK, Taylor JW, Moustaid N. Angiotensinogen gene expression in adipose tissue: analysis of obese models and hormonal and nutritional control. *Am J Physiol* 1997;273(1 Pt 2): R236-42
- <sup>53</sup> Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet* 2007;369(9568):1208-19
- <sup>54</sup> Engeli S, Böhnke J, Gorzelnik K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45(3):356-62
- <sup>55</sup> Uçkaya G, Ozata M, Sonmez A, Kinalp C, Eyleten T, Bingol N, Koc B, Kocabalkan F, Ozdemir IC. Plasma leptin levels strongly correlate with plasma renin activity in patients with essential hypertension. *Horm Metab Res* 1999;31(7):435-8

- <sup>56</sup> Troisi RJ, Weiss ST, Parker DR, Sparrow D, Young JB, Landsberg L. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *Hypertension* 1991;17(5):669-77
- <sup>57</sup> Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension* 2004;43:358-63
- <sup>58</sup> Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86(3):747-803
- <sup>59</sup> Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M, Cassis L. The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302:111-7
- <sup>60</sup> Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE, Schiffers PM, Saris WHM, van Baak MA. Endocrine role of the renin-angiotensin system in human adipose tissue and muscle: effect of beta-adrenergic stimulation. *Hypertension* 2007;49(3):542-7
- <sup>61</sup> Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M, Cassis L. The adipose renin-angiotensin system: role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol* 2009;302:111-7
- <sup>62</sup> Massiera F, Bloch-Faure M, Ceiler D, Murakami K, Fukamizu A, Gasc JM, Quignard-Boulange A, Negrel R, Ailhaud G, Seydoux J, Meneton P, Teboul M. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB Journal* 2001;15:2727-9
- <sup>63</sup> Skurk T, van Harmelen V, Hauner H. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF-kappaB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1199-203
- <sup>64</sup> Ailhaud G, Fukamizu A, Massiera F, Negrel R, Saint-Marc P, Teboul M. Angiotensinogen, angiotensin II and adipose tissue development. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 4):S33-5
- <sup>65</sup> Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev* 2012;13(2):136-49
- <sup>66</sup> Yvan-Charvet L, Quignard-Boulange A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory diseases associated with obesity. *Kidney Int* 2011;79(2):162-8
- <sup>67</sup> Goossens GH, Blaak EE, Saris WH, van Baak MA. Angiotensin II-induced effects on adipose and skeletal muscle tissue blood flow and lipolysis in normal-weight and obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2690-6
- <sup>68</sup> Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997;138(4):1512-9
- <sup>69</sup> Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension* 2005;45(3):356-62
- <sup>70</sup> Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems J, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25(6):1105-87
- <sup>71</sup> O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2(8607):397
- <sup>72</sup> Liu M, Takahashi H, Morita Y, et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:563-9
- <sup>73</sup> Pickering TG, Kario K. Nocturnal non-dipping: what does it augur? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:611-6

- <sup>74</sup> Verdecchia P. The clinical value of circadian variations of blood pressure. *Blood Press Monit* 1997;2:297-9
- <sup>75</sup> Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(9-10):904-22
- <sup>76</sup> White WB. Relevance of blood pressure variation in the circadian onset of cardiovascular events. *J Hypertens Suppl* 2003;21:S9-15
- <sup>77</sup> Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallion JM. Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences? *J Hypertens* 1999;17:1805-11
- <sup>78</sup> Hojo Y, Noma S, Ohki T, Nakajima H, Satoh Y. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997;11(10):665-71
- <sup>79</sup> Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity, insulin resistance, and nocturnal systolic blood pressure. *Hypertension* 2008;51(3):620-1
- <sup>80</sup> Anan F, Takahashi N, Ooie T, Yufu K, Saikawa T, Yoshimatsu H. Role of insulin resistance in nondipper essential hypertension. *Hypertens Res* 2003;26:669-676
- <sup>81</sup> Kalil GZ, Haynes WG. Sympathetic nervous system in obesity-related hypertension: mechanisms and clinical implications. *Hypertens Res* 2012;35(1):4-16
- <sup>82</sup> Dauphinot V, Gosse P, Kossovsky MP, Schott AM, Rouch I, Pichot V, Gaspoz JM, Roche F, Barthelemy JC. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern. *Hypertens Res* 2010;33(10):1032-7
- <sup>83</sup> Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79(8):1036-46
- <sup>84</sup> Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2010;33(9):867-71 ; Ziegler MG. Sleep disorders and the failure to lower nocturnal blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(1):97-102
- <sup>85</sup> Birkenhäger AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med* 2007;65(4):127-31
- <sup>86</sup> Ziegler MG. Sleep disorders and the failure to lower nocturnal blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(1):97-102
- <sup>87</sup> Poulter NR, Chang CL, MacGregor AJ, Snieder H, Spector TD. Association between birth weight and adult blood pressure in twins: historical cohort study. *BMJ* 1999;319(7221):1330-3
- <sup>88</sup> Huxley R, Neil A, Collins R. Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002;360:659-65
- <sup>89</sup> Johnson RC, Schoeni RF. Early-life origins of adult disease: national longitudinal population-based study of the United States. *Am J Public Health*. 2011;101(12):2317-24
- <sup>90</sup> McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhauser BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptual and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;102(2):82-9
- <sup>91</sup> Mueller PJ. Exercise training and sympathetic nervous system activity: evidence for physical activity dependent neural plasticity. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Apr;34(4):377-84 ; Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of difference intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 2003;108:530-5
- <sup>92</sup> Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215-33 ; Blair SN, Goodyear NN, Gibbons LW, Cooper KH. Physical fitness and incidence of hypertension in healthy normotensive men and women. *JAMA* 1984;252:487-90

- 
- <sup>93</sup> Primeau V, Coderre L, Karelis AD, Brochu M, Lavoie ME, Messier V, Sladek R, Rabasa-Lhoret R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. Int J Obes (Lond) 2011;35(7):971-81

## **12 OBESIDADE E ATEROGÉNESE**

---





## 12.1 A obesidade como fator de risco para a aterosclerose

As adipocinas são mediadores bioativos produzidos por células existentes no tecido adiposo como os adipocitos, pré-adipocitos, macrófagos e células endoteliais. Algumas destas adipocinas são produzidas especificamente pelo tecido adiposo (como a leptina e a adiponectina), enquanto outras [proteína 1 quimiotáxica dos monócitos (MCP-1), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), inibidor 1 da ativação do plasminogénio (PAI-1) e angiotensina] também são produzidas por outros tecidos. As adipocinas regulam o metabolismo energético e alguns fatores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial e o processo inflamatório trombótico, sendo que esta regulação pode ser feita por via endócrina, parácrina e autócrina.<sup>1</sup>

Como discutido previamente (Capítulo 8), os níveis das adipocinas pró-inflamatórias e pró-aterogênicas estarão dependentes do padrão de distribuição da massa gorda. As adipocinas, produzidas no tecido adiposo subcutâneo e no tecido adiposo visceral, podem exercer a sua ação nos tecidos circundantes (ação parácrina e autócrina). Contudo, são as adipocinas produzidas no tecido adiposo visceral que têm acesso privilegiado ao fígado, através da veia porta, e, daí, podem influenciar todo o processo inflamatório sistémico. A nível hepático, a ação das citocinas pró-inflamatórias aumenta a síntese de proteínas de fase aguda.<sup>2</sup>

Adipocinas, como a MCP-1, TNF- $\alpha$  e resistina, são secretadas pelo tecido adiposo de indivíduos obesos, promovendo a infiltração e acumulação de macrófagos no tecido adiposo e espaço subendotelial.<sup>3</sup>

As adipocinas produzidas pelo tecido adiposo estão envolvidas em todos os passos do processo aterosclerótico. Por exemplo, a IL-6 estimula a secreção de molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) e de molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1), sendo estas responsáveis por promover a adesão de mais monócitos ao endotélio vascular. A IL-6 também estimula a síntese de proteínas de fase aguda, constituindo a proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) um bom marcador da atividade aterogénica. A produção de MCP-1, por sua vez, promove não só o recrutamento de monócitos para o ateroma, mas também a sua conversão em células espumosas.<sup>4,5</sup>

Por outro lado, a obesidade também está associada a um estado de hipercoagulabilidade. O aumento da secreção de PAI-1 pelo tecido adiposo, e consequente inibição da fibrinólise, é um fator contributivo para a ocorrência de fenómenos trombóticos.<sup>6</sup>

Mas a redução da adiponectinemia, verificada com o aumento da adiposidade, tem um papel extremamente importante sobre o risco cardiovascular. Além da hipoadiponectinemia estar associada a um risco aumentado de diabetes e das restantes patologias associadas à síndrome metabólica, os baixos níveis desta hormona estão associados a uma maior aceleração no processo aterogénico. Tal foi evidenciado em doentes com marcada doença aterosclerótica, aferida através da espessura da íntima-média carotídea, que apresentavam baixos níveis de adiponectina.<sup>7</sup> Também indivíduos com doença coronária isquémica, documentada angiograficamente, apresentam níveis mais baixos de adiponectina circulante, independentemente da idade e do índice de massa corporal, quando comparados com indivíduos sem evidência da doença.<sup>8</sup>

A adiponectina tem a propriedade de conseguir inibir os vários passos do processo aterogénico. Os seus potenciais efeitos benéficos estendem-se desde a limitação da disfunção endotelial inicial até à estabilização da placa de ateroma.<sup>9</sup>

A adiponectina é capaz de induzir um aumento da síntese de óxido nítrico pelo endotélio e de inibir a síntese de radicais livres de oxigénio a esse nível.<sup>10,11</sup> Nos primórdios da placa de ateroma, a adiponectina tem a propriedade de atenuar a ligação dos monócitos às células endoteliais e de inibir a síntese das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1. Igualmente, é capaz de suprimir a expressão dos recetores de limpeza (*scavenger*) macrofágicos, limitando a formação de células espumosas. Adicionalmente, a adiponectina consegue limitar a proliferação e migração das células musculares lisas. Por fim, esta citocina também tem um papel importante na estabilização da placa de ateroma ao inibir a atividade das metaloproteinases da matriz de colagénio.<sup>12,13,14</sup>

## 12.2 A influência do estilo de vida

A importância do estilo de vida sobre o risco cardiovascular está bem evidenciada no facto de o pilar das intervenções tendentes à redução do risco cardiovascular passar, obrigatoriamente, pela correção de eventuais erros alimentares e pela implementação da atividade física. A associação entre a ingestão de gorduras, indução de dislipidemia e risco cardiovascular é, desde há muito, reconhecida. Contudo, a influência do padrão alimentar sobre o risco cardiovascular pode ter um papel regulador da função endotelial, da inflamação subclínica, do stresse oxidativo e dos níveis de pressão arterial, entre múltiplas outras ações.<sup>15</sup>

Por outro lado, a atividade física está associada a redução da insulinoresistência, melhoria do perfil lipídico e redução da atividade inflamatória subclínica, independentemente da variação ponderal verificada. Em termos fisiológicos, ainda não existe um completo conhecimento dos mecanismos subjacentes àqueles efeitos benéficos. Uma das vias de ação reconhecida é através da ativação da cinase proteica ativadora da adenosina monofosfato (AMPK - *AMP-activated protein kinase*).<sup>16,17</sup>

## 12.3 A influência genética na aterogénese

O processo aterosclerótico começa a desenvolver-se logo a partir da segunda década de vida estando, ubiquamente, presente em todos os humanos mais idosos. A doença aterosclerótica está na génese de grande percentagem de óbitos verificados a nível global e, particularmente, nos países desenvolvidos. A nível mundial, as doenças cardiovasculares (em conjunto com a diabetes mellitus) são responsáveis por 245 óbitos/100.000 habitantes entre os 30 e os 70 anos. Tal corresponde a uma percentagem de 32,1% do total de óbitos verificados naquela faixa etária. Na Europa, as doenças cardiovasculares e a diabetes mellitus são responsáveis por um número ligeiramente

menor de óbitos (238 óbitos/100.000 habitantes) mas correspondendo a uma percentagem maior da sua totalidade (38% do total de óbitos verificados entre os 30 e os 70 anos).<sup>18</sup>

No entanto, a velocidade da progressão daquele processo está dependente de um conjunto vasto de fatores de risco. Entre estes, destaca-se a presença de dislipidemia, de diabetes mellitus, de hipertensão arterial, de hábitos tabágicos, de obesidade e de fatores genéticos.<sup>19</sup>

Desde há muito que se reconhece o papel da hereditariedade sobre o risco de doença aterosclerótica prematura. Inicialmente, a identificação de fatores genéticos para a doença aterosclerótica foi feita através de estudos caso-controlo, nos quais a frequência de genes-alvo era comparada entre participantes com e sem doença coronária. Posteriormente, esta abordagem foi substituída por outra que se centrava em fazer o estudo genético completo em famílias com doença coronária prematura. Recentemente, a identificação de fatores genéticos para a doença aterosclerótica em famílias foi substituída por uma abordagem na qual são estudadas variantes genéticas em populações.<sup>20,21</sup> Vários polimorfismos têm vindo a ser associados a um risco acrescido de doença aterosclerótica, a nível dos territórios coronário e/ou cerebral. Ainda no século XX, foi demonstrada a associação entre o polimorfismo rs4646994 do gene da enzima de conversão da angiotensina (inserção/deleção) com um maior risco de doença cardiovascular, nomeadamente, risco de enfarte agudo do miocárdio.<sup>22</sup> De forma idêntica, o polimorfismo rs662 do gene da paraoxonase 1 (PON-1) tem vindo a ser associado a um aumento do risco de coronariopatia isquémica e de acidente vascular cerebral.<sup>23,24,25,26</sup>

Sendo a adiponectina uma adipocina com propriedades antiaterogénicas comprovadas, foram múltiplos os estudos que encontraram uma associação entre vários dos seus polimorfismos e o risco acrescido de patologia coronária e cerebrovascular.<sup>27,28,29,30</sup>

Recentemente, foi descrita uma associação entre o polimorfismo rs1800629 do gene do TNF- $\alpha$  e doença aterosclerótica, numa população espanhola. Contudo, tratava-se de uma população com artrite reumatoide, patologia onde o TNF- $\alpha$  desempenha um importante papel na etiopatogenia.<sup>31</sup> Para um outro polimorfismo, o rs662799 do gene da apolipoproteína A-V, foi também encontrada uma associação a aumento do risco de doença coronária isquémica.<sup>32</sup>

O polimorfismo rs7903146 do gene do TCF7L2 (*transcription factor 7 like 2*) foi associado ao risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 e é, atualmente e de forma isolada, o polimorfismo com maior impacto no risco de doença. Além do risco de diabetes tipo 2, foi demonstrado que aquele polimorfismo induz um risco acrescido de doença coronária isquémica naquela população.<sup>33</sup>

## 12.4 Dados de investigação própria

Procedeu-se ao estudo de duas populações de mulheres caucasianas pré-menopáusicas, ajustadas para a idade: uma população com obesidade e outra população controlo, normoponderal. As mulheres estudadas não tinham outra patologia previamente

diagnosticada e os contraceptivos orais eram a única terapêutica farmacológica admitida quando do recrutamento. Os detalhes mais específicos sobre critérios de inclusão e exclusão encontram-se descritos no capítulo 4 (“Material e métodos de investigação”).

Do questionário efetuado, foram tidos em conta a idade, a presença de hábitos tabágicos ativos, uso de contraceção oral e história familiar de doença coronária isquêmica prematura. Igualmente, foram tidos em conta os resultados do questionário de atividade física IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) e do registo detalhado de ingestão alimentar.

Efetou-se caracterização antropométrica de todas as mulheres e foram determinados os níveis de pressão arterial, em consultório e por monitorização ambulatória da pressão arterial.

A cada mulher, foi colhida uma amostra de sangue venoso após um jejum de, pelo menos 10 horas, para várias determinações analíticas. Foram considerados as concentrações de glicose, insulina, trigliceridos, colesterol LDL e HDL, adiponectina, resistina, TNF- $\alpha$ , IL-6, proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), MCP-1, ICAM-1 e VCAM-1 e a percentagem de hemoglobina glicada. O grupo de mulheres com obesidade foi, ainda, submetido a uma prova de tolerância à glicose oral para determinação da glicemia e insulinemia aos 30, 60, 90 e 120 minutos. Para avaliação do grau de sensibilidade à insulina considerou-se a fórmula de McAuley, o QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e o modelo homeostático de avaliação da insulinoresistência (HOMA-IR). Adicionalmente, no grupo de mulheres obesas utilizou-se a fórmula de Matsuda.

O risco cardiovascular global foi determinado, nas mulheres a partir dos 30 anos de idade, segundo a equação de risco de Framingham por recurso a calculador automático de risco disponível no sítio da internet do *Framingham Heart Study* (<http://www.framinghamheartstudy.org/risk/gencardio.html>). Através desta equação foi determinado o risco, a 10 anos, para o conjunto de doença coronária isquêmica, angina de peito, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte por doença coronária, acidente isquémico transitório e acidente vascular cerebral isquémico ou hemorrágico. Para avaliação deste risco, procedeu-se à exclusão de todas as mulheres com índice de massa corporal acima de 50 Kg/m<sup>2</sup>.

Adicionalmente, foi considerada a equação de risco do estudo PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*) com recurso a calculador automático disponível na internet ([http://www.chd-taskforce.com/procam\\_interactive.html](http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html)). Através desta equação foi avaliado o risco, a 10 anos, de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio a mulheres com, pelo menos, 20 anos de idade e peso corporal não superior a 120 Kg. Para a realização deste cálculo de risco, procedeu-se ao arredondamento para números inteiros de todos os parâmetros incluídos (peso corporal, altura e pressão arterial sistólica).

O grau de aterosclerose foi avaliado por determinação da espessura da íntima-média carotídea (de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4).

Para este subestudo, foram considerados os seguintes polimorfismos genéticos: rs4646994 do gene da enzima de conversão da angiotensina (determinado em 145 participantes), rs662 do gene da PON-1 (determinado em 154 participantes), rs1800629 do gene do TNF- $\alpha$  (determinado em 195 participantes), rs662799 do gene da

apolipoproteína A-V (determinado em 188 participantes), rs7903146 do gene do TCF7L2 (determinado em 172 participantes) e rs1501299, rs17300539, rs266729 e rs2241766 do gene da adiponectina (determinados, respectivamente, em 159, 173, 158 e 168 participantes).

Com base em todas as determinações efetuadas, procurou-se:

- a) Comparar a atividade inflamatória e pró-aterogénica, entre os dois grupos;
- b) Avaliar eventual influência da idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, grau de atividade física e padrão alimentar sobre a atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica, em cada grupo;
- c) Avaliar associações entre os parâmetros antropométricos e a atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica, em cada grupo de mulheres;
- d) Comparar o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose entre as duas populações;
- e) Avaliar a influência da idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, grau de atividade física e padrão alimentar sobre o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose, em cada grupo;
- f) Avaliar a influência do diagnóstico de diabetes mellitus, de hipertensão arterial e de dislipidemia sobre o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose, em cada grupo;
- g) Estimar a influência de cada parâmetro antropométrico sobre o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose, em cada grupo;
- h) Avaliar as correlações existentes dos marcadores de atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica com o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose, em cada grupo;
- i) Avaliar se os polimorfismos considerados são determinantes independentes do risco cardiovascular estimado ou do grau de aterosclerose, em cada grupo.

Foram consideradas 96 mulheres obesas e 99 normoponderais a quem foi possível avaliar o risco cardiovascular através das equações de risco. As características gerais das populações estão descritas na tabela 12.1.

Como demonstrado previamente, em outros capítulos, confirmou-se que o grupo com obesidade apresentava valores mais elevados de alguns dos marcadores de atividade inflamatória/aterogénica (IL-6, hs-CRP e MCP-1) e valores mais baixos de adiponectina, a adipocina com propriedades anti-inflamatórias e antiaterogénicas. Os níveis de PAI-1, adipocina pró-trombótica, também se apresentavam mais elevados no grupo com obesidade.

Procurou-se avaliar o eventual fator condicionante da idade, dos hábitos tabágicos, do uso de contraceptivos orais e do padrão alimentar e de atividade física sobre os marcadores de atividade pró-trombótica, inflamatória e aterogénica. No grupo com obesidade verificou-se uma associação direta entre os níveis de TNF- $\alpha$  e o grau de atividade física ( $r=0,389$ ;  $p=0,001$ ) e inversa com a ingestão calórica total ( $r=-0,291$ ;  $p=0,01$ ), de hidratos de carbono ( $r=-0,273$ ;  $p=0,016$ ), de proteínas ( $r=-0,253$ ;  $p=0,026$ ) e de gorduras ( $r=-0,265$ ;  $p=0,02$ ). Estas associações persistiram após ajuste para idade, antropometria, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais ou *status* metabólico, pelo que não se encontra bases fisiológicas para o justificar.

	Mulheres obesas		Mulheres normoponderais		p
	N	Valor	N	Valor	
Idade (anos)	96	36,2±7,5	99	34,3±8,3	0,100
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	96	42,0±5,7	99	21,5±1,7	<0,001
Peso corporal (Kg)	96	106,3±15,1	99	56,0±5,3	<0,001
Porcentagem de massa gorda (%)	96	47±4,9	99	25,4±4,7	<0,001
Massa gorda (Kg)	96	50,4±10,8	99	14,4±3,6	<0,001
Perímetro da cintura (cm)	96	114,7±11,6	99	71,8±5,8	<0,001
Perímetro da anca (cm)	96	131,7±10,6	99	97,5±4,5	<0,001
Razão cintura/anca	96	0,87±0,07	99	0,74±0,05	<0,001
Razão cintura/altura	96	0,72±0,08	99	0,44±0,04	<0,001
P.A. sistólica - consultório (mmHg)	96	123,8±17,0	99	108,9±11,8	<0,001
P.A. diastólica - consultório (mmHg)	96	79,8±10,4	99	69,2±9,5	<0,001
P.A. sistólica - MAPA (mmHg)	92	120,5±9,0	87	115,9±9,6	0,001
P.A. diastólica - MAPA (mmHg)	92	72,7±6,4	87	72,5±7,2	0,810
Varição média da P.A. noturna (%)	92	-13,7±9,0	87	-14,6±5,3	0,448
Glicemia (mg/dl)	96	93,8±29,4	99	81,2±7,1	<0,001
HbA1c (%)	94	5,6±0,9	95	5,3±0,3	0,002
Insulina (µU/L)	96	16,6±10,0	99	6,1±3,8	<0,001
Triglicéridos (mg/dl)	96	118,3±77,5	99	79,1±29,3	<0,001
LDL-Colesterol (mg/dl)	96	121,0±27,4	99	104,2±26,7	<0,001
HDL-Colesterol (mg/dl)	96	51,8±11,9	99	66,3±13,9	<0,001
Adiponectina (µg/mL)	96	7,1±3,4	99	11,7±4,7	<0,001
Resistina (ng/mL)	95	18,8±9,0	99	19,0±10,5	0,881
PAI-1 (ng/mL)	94	7,1±6,0	92	3,3±2,7	<0,001
TNF-α (pg/mL)	96	1,40±0,91	99	1,31±0,77	0,470
IL-6 (pg/mL)	96	2,40±1,70	99	1,41±1,40	<0,001
hs-CRP (mg/dl)	87	0,94±0,72	96	0,22±0,31	<0,001
MCP-1 (pg/mL)	94	365,0±125,5	96	327,4±103,3	0,025
ICAM-1 (ng/mL)	95	243,0±73,8	99	229,0±64,2	0,160
VCAM-1 (ng/mL)	94	499,4±190,7	98	515,2±190,0	0,567
HOMA-IR	96	4,04±3,27	99	1,22±0,77	<0,001
QUICKI	96	0,14±0,01	99	0,17±0,02	<0,001
Fórmula de McAuley	96	6,47±1,68	99	9,43±1,90	<0,001
Fórmula de Matsuda	96	4,07±2,93	0	ND	
Atividade física (MET-minuto/sem)	69	2269±1748	84	3543±3761	0,007
Consumo calórico total (Kcal/dia)	77	1588±543	82	1708±370	0,109
Consumo de hidratos de carbono (gr/dia)	77	181,3±67,2	82	209,2±67,3	0,010
Consumo de proteínas (gr/dia)	77	76,0±23,78	82	79,8±18,4	0,255
Consumo de gorduras (gr/dia)	77	62,1±25,4	82	61,3±16,0	0,820
Hábitos tabágicos (%)	96	11,5	99	34,3	<0,001
Uso de contraceptivos orais (%)	96	46,9	99	50,5	0,612
H.F. cardiopatia isquémica prematura (%)	96	2,1	99	1,0	0,543
Hipertrigliceridemia (%)	96	16,7	99	3,0	0,001
Hipercolesterolemia (%)	96	81,2	99	55,6	<0,001
Colesterol HDL baixo (%)	96	44,8	99	7,1	<0,001
Diabetes ou hiperglicemia intermédia (%)	96	27,1	99	0,0	<0,001
Hipertensão arterial convencional (%)	96	26,0	99	3,0	<0,001
Hipertensão arterial por MAPA (%)	92	34,8	87	29,9	0,484

Tabela 12.1. Características e valores médios encontrados nas mulheres obesas e normoponderais (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

A história familiar de doença coronária isquémica prematura estava presente apenas em uma participante do grupo controlo e em duas participantes obesas, pelo este parâmetro não foi considerado para análise.

No grupo controlo, verificou-se uma associação direta e independente da idade com os níveis de PAI-1 (r=0,35; p=0,001). Os níveis de hs-CRP eram tendencialmente mais

elevados nas mulheres sob terapêutica com contraceptivos orais (0,29 mg/dl vs 0,16 mg/dl; p=0,053). Foi encontrada uma relação direta, independente e consistente do tabaco com os parâmetros de aterogênese: as mulheres com hábitos tabágicos ativos apresentavam níveis significativamente mais elevados de MCP-1 (360,2 pg/ml vs 310,3 pg/ml; p=0,024) e de ICAM-1 (259,5 ng/ml vs 213,1; p=0,007) e tendencialmente mais elevados de VCAM-1 (574,6 ng/ml vs 485,0; p=0,06).

Para avaliar a eventual associação entre antropometria e parâmetros da aterogênese, avaliou-se as correlações com o ICAM-1 e VCAM-1 (tabela 12.2).

		Mulheres obesas		Mulheres normoponderais	
		ICAM-1 (ng/mL)	VCAM-1 (ng/mL)	ICAM-1 inicial (ng/mL)	VCAM-1 inicial (ng/mL)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Pearson Correlation	,145	-,080	,015	<b>-,225</b>
	Sig. (2-tailed)	,162	,442	,886	<b>,026</b>
	N	95	94	99	98
Peso corporal (Kg)	Pearson Correlation	,143	-,082	,038	-,162
	Sig. (2-tailed)	,167	,431	,712	,112
	N	95	94	99	98
Porcentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,192	,036	,090	-,064
	Sig. (2-tailed)	,063	,729	,378	,529
	N	95	94	99	98
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,191	-,029	,084	-,102
	Sig. (2-tailed)	,063	,784	,410	,320
	N	95	94	99	98
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,160	-,068	,068	<b>-,208</b>
	Sig. (2-tailed)	,121	,515	,505	<b>,040</b>
	N	95	94	99	98
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,131	-,071	-,009	-,103
	Sig. (2-tailed)	,207	,494	,929	,311
	N	95	94	99	98
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,064	-,008	,075	-,166
	Sig. (2-tailed)	,536	,938	,460	,102
	N	95	94	99	98
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,141	-,050	,052	<b>-,210</b>
	Sig. (2-tailed)	,173	,630	,608	<b>,038</b>
	N	95	94	99	98

Tabela 12.2. Associações entre parâmetros antropométricos e níveis de ICAM-1 e VCAM-1, em mulheres obesas e normoponderais.

A associação inversa, paradoxal, entre os parâmetros antropométricos e os níveis de VCAM-1 no grupo controlo manteve-se ao efetuar ajuste para várias variáveis, nomeadamente, hábitos tabágicos.

No grupo com obesidade, já havia sido demonstrado a correlação direta da adiposidade com os níveis de IL-6, hs-CRP, resistina e MCP-1 e a relação inversa com a adiponectinemia (*vide* Capítulo 8). Igualmente, no grupo controlo, demonstrou-se a relação direta da antropometria com os níveis de IL-6 e a relação inversa com os níveis de adiponectina.

Comparando o risco cardiovascular entre os dois grupos, verificou-se que o grupo com obesidade apresentava um risco significativamente superior para desenvolver doença cardiovascular geral e, especificamente, para enfarte agudo do miocárdio. Contudo, não se verificava diferença significativa na progressão da aterosclerose (tabela 12.3).

	Mulheres obesas		Mulheres normoponderais		p
	N	Valor	N	Valor	
Risco cardiovascular geral - Framingham (%)	80	4,02±3,19	66	2,11±1,60	<0,001
Risco de EAM - PROCAM (%)	83	0,31±0,39	99	0,13±0,27	0,001
Espessura da íntima-média carotídea (mm)	74	0,60±0,07	60	0,58±0,06	0,136

Tabela 12.3. Comparação do risco cardiovascular e do grau de aterosclerose entre mulheres obesas e normoponderais.

A expressão gráfica daquelas diferenças encontra-se ilustrada nas figuras 12.1, 12.2 e 12.3.

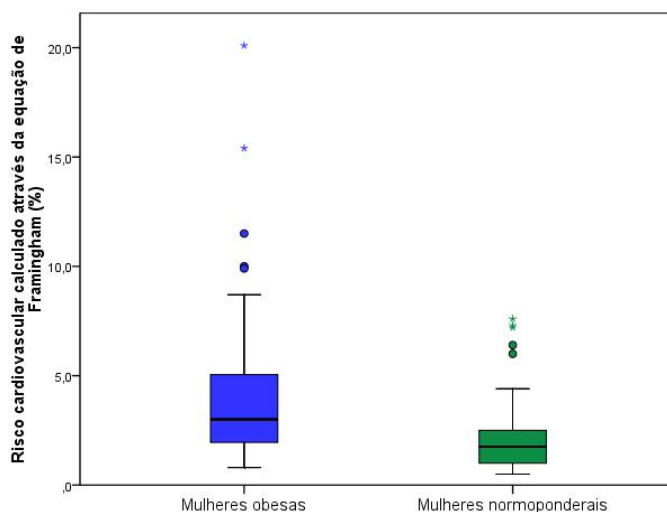


Figura 12.1. Diferenças do risco cardiovascular, calculado através da equação de Framingham, e do grau de aterosclerose entre mulheres obesas e normoponderais.

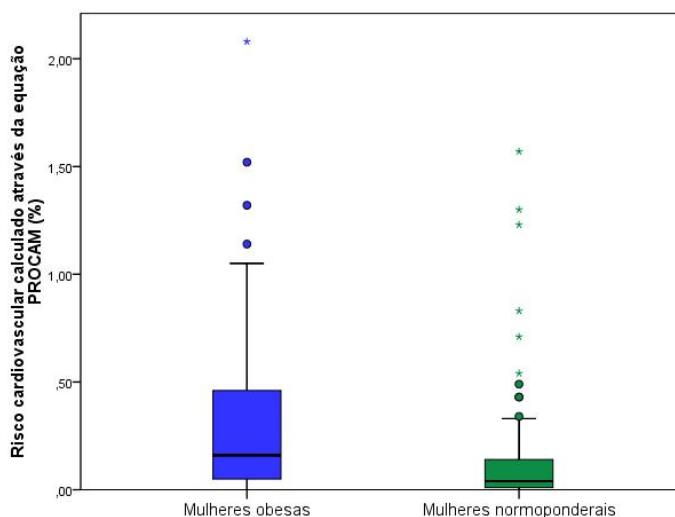


Figura 12.2. Diferenças do risco cardiovascular, calculado através da equação PROCAM, e do grau de aterosclerose entre mulheres obesas e normoponderais.



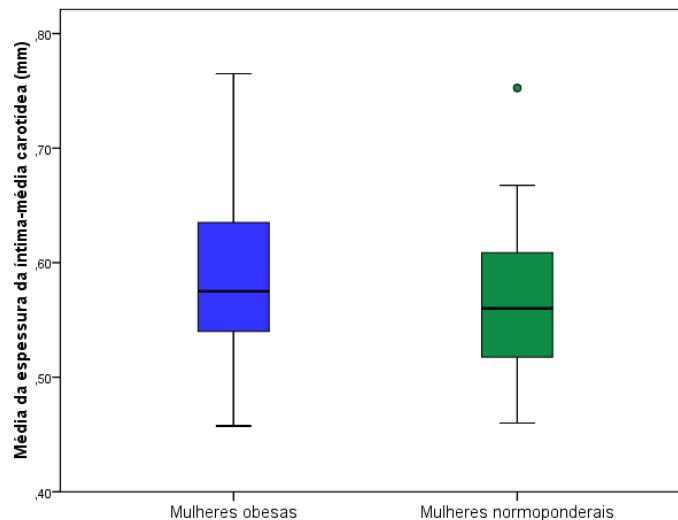


Figura 12.3. Diferenças na espessura da íntima-média carotídea entre mulheres obesas e normoponderais.

O facto de se estar a estudar duas populações relativamente jovens pode explicar a ausência de diferença na progressão da aterosclerose, apesar do excesso de adiposidade ser, por si só, um fator suficientemente forte para conferir um risco cardiovascular acrescido.

Avaliou-se a influência da idade, tabagismo, uso de contraceptivos orais e padrão alimentar e de atividade física sobre o risco cardiovascular e grau de aterosclerose. No grupo com obesidade, verificou-se uma associação direta entre a idade e o risco estimado através da equação de Framingham ( $r=0,512$ ;  $p<0,001$ ) e PROCAM ( $r=0,723$ ;  $p<0,001$ ). Também no grupo controlo, verificou-se uma correlação positiva entre a idade e o risco estimado através da equação de Framingham ( $r=0,675$ ;  $p<0,001$ ) e PROCAM ( $r=0,92$ ;  $p<0,001$ ). Contudo, a idade entrava em ambas as equações de risco (figuras 12.4 e 12.5).

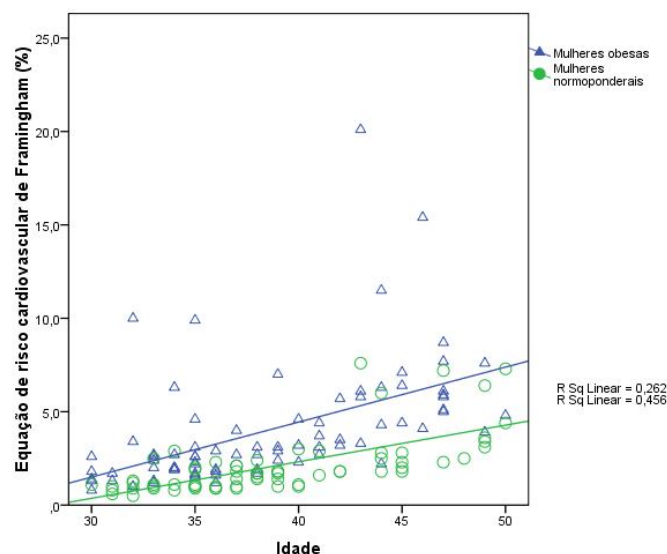


Figura 12.4. Correlação verificada entre a idade e o risco cardiovascular calculado através da equação de Framingham, em mulheres obesas e normoponderais.

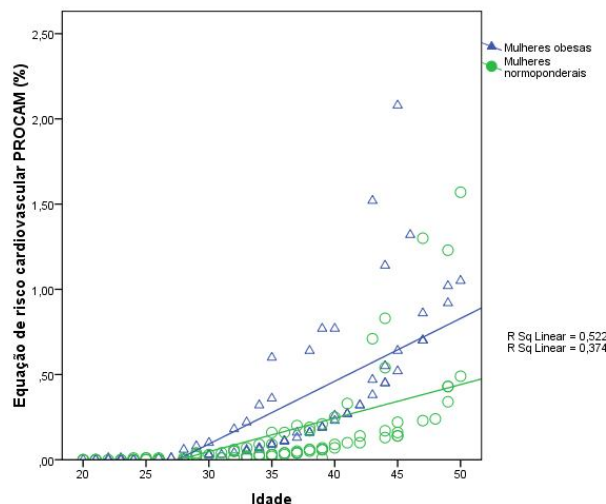


Figura 12.5. Correlação verificada entre a idade e o risco cardiovascular calculado através da equação PROCAM, em mulheres obesas e normoponderais.

Também foi demonstrada uma correlação positiva entre a idade e a espessura da íntima-média carotídea quer no grupo com obesidade ( $r=0,597$ ;  $p<0,001$ ), quer no grupo controlo ( $r=0,456$ ;  $p=0,001$ ) (figura 12.6).

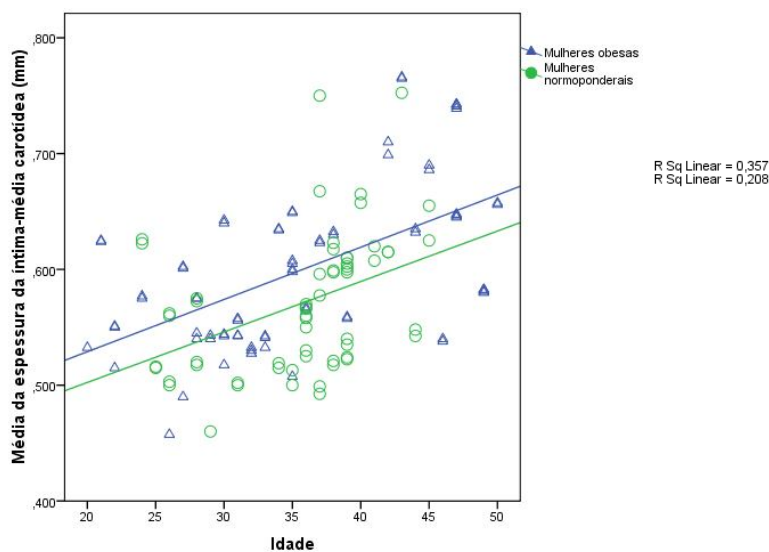


Figura 12.6. Correlação verificada entre a idade e a espessura da íntima-média carotídea, em mulheres obesas e normoponderais.

Estes dados confirmam o papel primordial do fator idade sobre o risco cardiovascular e sobre o grau de aterosclerose, transversal a ambas as populações estudadas.

No grupo controlo, verificou-se maior risco cardiovascular calculado através da equação de Framingham (3,07% vs 1,63%;  $p=0,008$ ) e PROCAM (0,25% vs 0,07%;  $p=0,016$ ) associado aos hábitos tabágicos. Apesar dos hábitos tabágicos também entrarem nas equações de risco, tal associação não foi verificada no grupo com obesidade possivelmente devido à pequena percentagem fumadoras no grupo com obesidade. Este

fator não foi condicionante da espessura da íntima-média carotídea, em nenhum dos grupos (figuras 12.7, 12.8 e 12.9).

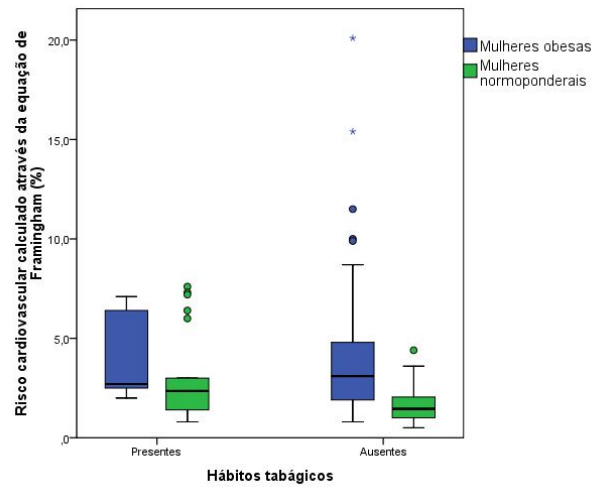


Figura 12.7. Diferenças no risco cardiovascular estimado através da equação de Framingham consoante presença ou ausência de hábitos tabágicos, em mulheres obesas e normoponderais.

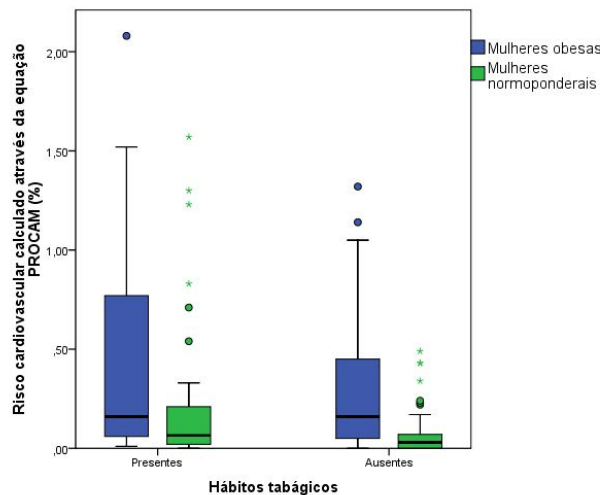


Figura 12.8. Diferenças no risco cardiovascular estimado através da equação PROCAM consoante presença ou ausência de hábitos tabágicos, em mulheres obesas e normoponderais.

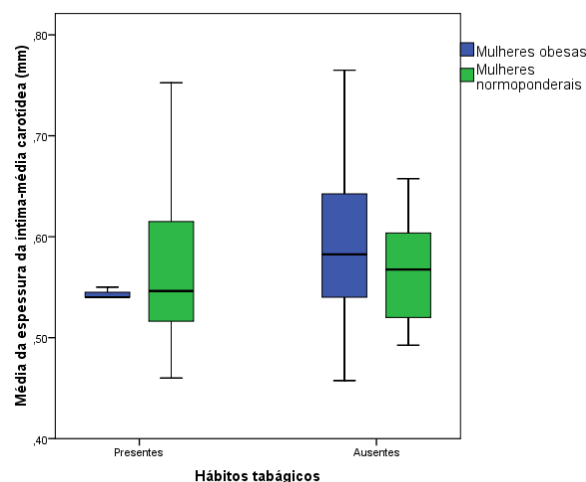


Figura 12.9. Diferenças na espessura da íntima-média carotídea consoante presença ou ausência de hábitos tabágicos, em mulheres obesas e normoponderais.

Seguidamente, avaliou-se se a presença de critérios para dislipidemia, diabetes mellitus ou hipertensão arterial condicionava o risco cardiovascular calculado e o grau de aterosclerose, em cada grupo. De forma independente da idade, no grupo com obesidade verificou-se que o valor calculado através da equação de Framingham era significativamente mais elevado na presença de critérios para diabetes mellitus (10,6% vs 3,5%; p=0,041) ou hipertensão arterial, independentemente de esta ser determinada através de método convencional (7,0% vs 2,7%; p<0,001) ou por monitorização ambulatória (5,7% vs 3,1%; p=0,006).

A ausência de diferença no grau de aterosclerose, entre o grupo com obesidade e o grupo controlo, poderá ser explicada por dois fatores. O primeiro por se tratar de duas populações com idades médias relativamente jovens em que, apesar de um risco cardiovascular potencialmente acrescido no grupo com obesidade, ainda não existe tradução imagiológica de um aumento da atividade aterosclerótica. O segundo fator deve-se aos critérios de seleção das participantes no estudo excluïrem mulheres com diagnóstico prévio de patologias ativas. Apesar de, na avaliação inicial, ter sido feito o diagnóstico de algumas das patologias associadas a aumento do risco cardiovascular, o pouco tempo de evolução das mesmas não teria permitido uma tradução sobre o grau de aterosclerose.

Procurou-se avaliar se os parâmetros antropométricos condicionavam, de forma independente, o risco cardiovascular e o grau de aterosclerose em cada grupo estudado. Verificou-se uma associação direta muito marcada entre o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose com a antropometria, sobretudo no grupo controlo (tabela 12.4).

		Mulheres obesas			Mulheres normoponderais		
		Equação de Framingham	Equação do PROCAM	Espessura da íntima-média	Equação de Framingham	Equação do PROCAM	Espessura da íntima-média
IMC (Kg/m2)	Pearson Correlation	<b>,285<sup>**</sup></b>	-,050	<b>,358<sup>**</sup></b>	<b>,437<sup>**</sup></b>	<b>,374<sup>**</sup></b>	<b>,436<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	<b>,010</b>	,651	<b>,022</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,014</b>
	N	80	83	74	66	99	60
Peso corporal (Kg)	Pearson Correlation	,190	-,048	,234	,015	,001	,098
	Sig. (2-tailed)	,091	,669	,141	,903	,993	,600
	N	80	83	74	66	99	60
Percentagem de massa gorda (%)	Pearson Correlation	,200	,051	,174	<b>,263<sup>**</sup></b>	<b>,237<sup>**</sup></b>	<b>,359<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	,076	,650	,277	<b>,033</b>	<b>,018</b>	<b>,048</b>
	N	80	83	74	66	99	60
Massa gorda (Kg)	Pearson Correlation	,212	-,008	,224	,185	,171	,289
	Sig. (2-tailed)	,059	,939	,158	,136	,091	,115
	N	80	83	74	66	99	60
Perímetro da cintura (cm)	Pearson Correlation	,166	-,011	<b>,327<sup>**</sup></b>	<b>,309<sup>**</sup></b>	<b>,260<sup>**</sup></b>	<b>,370<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	,141	,920	<b>,037</b>	<b>,012</b>	<b>,009</b>	<b>,041</b>
	N	80	83	74	66	99	60
Perímetro da anca (cm)	Pearson Correlation	,208	-,027	<b>,415<sup>**</sup></b>	-,174	-,116	-,067
	Sig. (2-tailed)	,064	,811	<b>,007</b>	,162	,251	,719
	N	80	83	74	66	99	60
Razão cintura/anca	Pearson Correlation	,012	,013	-,084	<b>,435<sup>**</sup></b>	<b>,346<sup>**</sup></b>	<b>,446<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	,916	,905	,602	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,012</b>
	N	80	83	74	66	99	60
Razão cintura/altura	Pearson Correlation	,204	-,008	<b>,370<sup>**</sup></b>	<b>,489<sup>**</sup></b>	<b>,417<sup>**</sup></b>	<b>,488<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	,070	,939	<b>,017</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,005</b>
	N	80	83	74	66	99	60

Tabela 12.4. Correlações simples dos parâmetros antropométricos com o risco cardiovascular estimado e grau de aterosclerose, em mulheres obesas e normoponderais.

Contudo, ajustando para a idade, essas correlações desapareceram no grupo controle. No grupo com obesidade, a idade e o índice de massa corporal explicavam 34% da variabilidade do cálculo de risco pela equação de Framingham e 39,7% da variabilidade da espessura da íntima-média carotídea.

De seguida, avaliou-se o grau de correlação da atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica com o risco cardiovascular estimado e grau de aterosclerose (tabela 12.5).

		Mulheres obesas			Mulheres normoponderais		
		Equação de Framingham	Equação do PROCAM	Espessura da íntima-média	Equação de Framingham	Equação do PROCAM	Espessura da íntima-média
Adiponectina (ug/mL)	Pearson Correlation	-,031	-,096	,149	-,151	-,149	-,250
	Sig. (2-tailed)	,784	,386	,351	,227	,140	,176
	N	80	83	74	66	99	60
Resistina (ng/mL)	Pearson Correlation	-,013	,034	,006	,030	-,055	,142
	Sig. (2-tailed)	,908	,762	,969	,809	,586	,447
	N	79	83	74	66	99	60
PAI-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	,221	<b>,249<sup>**</sup></b>	,272	,131	,183	-,008
	Sig. (2-tailed)	,052	<b>,024</b>	,089	,314	,081	,966
	N	78	82	73	61	92	58
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	Pearson Correlation	<b>,245<sup>*</sup></b>	,176	-,004	,070	,032	,264
	Sig. (2-tailed)	<b>,028</b>	,112	,978	,577	,756	,151
	N	80	83	74	66	99	60
IL-6 (pg/mL)	Pearson Correlation	-,046	-,198	,278	-,056	-,025	<b>,436<sup>**</sup></b>
	Sig. (2-tailed)	,685	,073	,078	,652	,809	<b>,014</b>
	N	80	83	74	66	99	60
hs-CRP (mg/dl)	Pearson Correlation	,094	,029	-,031	,110	-,028	,099
	Sig. (2-tailed)	,427	,803	,857	,381	,789	,597
	N	73	76	72	65	96	59
MCP-1 (pg/mL)	Pearson Correlation	,152	,183	,024	,107	,124	-,104
	Sig. (2-tailed)	,184	,100	,883	,394	,228	,585
	N	78	82	74	66	96	60
ICAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	<b>,346<sup>***</sup></b>	,175	-,063	<b>,312<sup>**</sup></b>	<b>,269<sup>***</sup></b>	-,071
	Sig. (2-tailed)	<b>,002</b>	,116	,694	<b>,011</b>	<b>,007</b>	,706
	N	79	82	74	66	99	60
VCAM-1 (ng/mL)	Pearson Correlation	<b>,323<sup>***</sup></b>	<b>,232<sup>**</sup></b>	-,003	,040	,079	-,266
	Sig. (2-tailed)	<b>,004</b>	<b>,036</b>	,986	,751	,441	,149
	N	78	82	74	66	98	60

Tabela 12.5. Correlações simples dos parâmetros de atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica com o risco cardiovascular estimado e grau de aterosclerose, em mulheres obesas e normoponderais.

Todas as correlações determinadas no grupo com obesidade foram confirmadas como independentes. Contudo, no grupo controle, a correlação da espessura da íntima-média carotídea com a IL-6 era função da antropometria e a correlação do ICAM-1 com ambas as equações de risco era função dos hábitos tabágicos.

Por fim, avaliou-se a importância dos polimorfismos rs4646994, rs662, rs1800629, rs662799, rs7903146, rs1501299, rs17300539, rs266729 e rs2241766 sobre o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose em cada grupo, separadamente. Não foram verificadas quaisquer diferenças, determinadas por estes polimorfismos, que não estivessem na dependência da idade ou dos hábitos tabágicos.

## 12.5 Sumário

A obesidade constitui um fator de risco cardiovascular *per se* e pela coexistência com outras patologias que, por sua vez, constituem também fatores de risco.

Neste estudo, demonstrou-se que a obesidade estava associada a uma maior atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica, traduzida pelo aumento dos níveis circulantes de PAI-1, IL-6, hs-CRP e MCP-1 e pela redução da adiponectinemia.

Por outro lado, no grupo com obesidade foi evidenciado uma relação direta dos níveis de TNF- $\alpha$  com a atividade física e inversa com o consumo alimentar. Estes dados paradoxais, persistiram após ajuste para várias variáveis. Embora ainda se pudesse considerar que o aumento da atividade física conduzisse a níveis aumentados de TNF- $\alpha$  por via de um hipotético aumento da inflamação a nível articular, não parece haver justificação lógica que associe o aumento do consumo calórico com a diminuição da atividade inflamatória.

Ao avaliar a associação dos parâmetros antropométricos com os marcadores de atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica, verificou-se uma associação inversa com os níveis de adiponectina e direta com os níveis de IL-6, em ambos os grupos. Adicionalmente, no grupo com obesidade, foi verificado uma correlação direta da antropometria com os níveis de hs-CRP e de MCP-1.

Comprovou-se que o risco cardiovascular estimado era significativamente superior na população com obesidade, se bem que não fosse verificada diferença no grau de aterosclerose. Dentro do grupo com obesidade, a presença de hipertensão arterial ou diabetes mellitus acrescia o risco cardiovascular. A ausência de diferença no grau de aterosclerose, entre populações com e sem obesidade, poderá ser explicada pela idade média baixa em ambas as populações e pelo facto de não terem sido consideradas participantes com comorbilidades (associadas a aumento da atividade aterogénica) à altura da inclusão.

Foi comprovada a associação direta e independente da antropometria com o risco cardiovascular e com o grau de aterosclerose, em ambas as populações. No grupo com obesidade, o índice de massa corporal foi o melhor marcador antropométrico, tendo-se verificado associação com o risco calculado pela equação de Framingham e com a espessura da íntima-média carotídea.

Procurando associação da atividade pró-trombótica, pró-inflamatória e pró-aterogénica com o risco cardiovascular estimado e com o grau de aterosclerose, não se verificou qualquer associação independente no grupo controlo. Contudo, no grupo com obesidade, foi verificada uma associação do risco cardiovascular calculado pela equação de Framingham com os níveis de TNF- $\alpha$ , ICAM-1 e VCAM-1 e do risco estimado pela equação PROCAM com os níveis de PAI-1 e VCAM-1.

Não se verificou condicionamento do risco cardiovascular ou do grau de aterosclerose pelos polimorfismos estudados.

Em conclusão, foi demonstrado que a adiposidade se associa com vários dos parâmetros de atividade pró-inflamatória e pró-aterogênica e que estes se associam a aumento do risco cardiovascular na obesidade. Apesar de ser uma população jovem e sem comorbilidades de longa duração, foi comprovado que a obesidade por si só é um fator de risco cardiovascular importante, embora suplantado pelo fator idade. A presença de comorbilidades da obesidade potenciava, claramente, esse risco.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55(6):1537-45
- <sup>2</sup> Yang X, Smith U. Adipose tissue distribution and risk of metabolic disease: does thiazolidinedione-induced adipose tissue redistribution provide a clue to the answer? *Diabetologia* 2007;50(6):1127-39
- <sup>3</sup> Kamei N, Tobe K, Suzuki R, Ohsugi M, Watanabe T, Kubota N, et al. Overexpression of monocyte chemoattractant protein-1 in adipose tissues causes macrophage recruitment and insulin resistance. *J Biol Chem* 2006;281(36):26602-14
- <sup>4</sup> Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55(6):1537-45
- <sup>5</sup> Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731-3
- <sup>6</sup> Sobel BE. Increased Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Vasculopathy: A Reconcilable Paradox. *Circulation* 1999;99(19):2496-8
- <sup>7</sup> Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, Ueda S, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3236-40 ; Tan KC, Xu A, Chow WS, Lam MC, Ai VH, Tam SC, Lam KS. Hypoadiponectinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:765-9
- <sup>8</sup> Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6
- <sup>9</sup> Hui X, Lam KS, Vanhoutte PM, Xu A. Adiponectin and cardiovascular health: an update. *Br J Pharmacol* 2012;165(3):574-90
- <sup>10</sup> Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, Kasai K. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Diabetologia* 2003;46:1543-9
- <sup>11</sup> Motoshima H, Wu X, Mahadev K, Goldstein BJ. Adiponectin suppresses proliferation and superoxide generation and enhances eNOS activity in endothelial cells treated with oxidized LDL. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;315:264-71
- <sup>12</sup> Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, Ishigami M, Kuriyama H, Kishida K, Nishizawa H, Hotta K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Yamashita S, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 2001;103:1057-63
- <sup>13</sup> Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, Maeda K, Nagaretani H, Kishida K, Maeda N, Nagasawa A, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004;109: 2046-9

- <sup>14</sup> Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Kumada M, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Shimomura I, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002;105:2893-8
- <sup>15</sup> Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*. 2002;288(20):2569-78
- <sup>16</sup> Ahmed HM, Blaha MJ, Nasir K, Rivera JJ, Blumenthal RS. Effects of physical activity on cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2012;109(2):288-95
- <sup>17</sup> Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochem J* 2009;418(2):261-75
- <sup>18</sup> WHO World Health Statistics 2012 in [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS2012\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2012_Full.pdf), acedido a 19.08.2012
- <sup>19</sup> Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998;338(23):1650-6
- <sup>20</sup> Aouizerat BE, Allayee H, Cantor RM, Davis RC, Lanning CD, Wen PZ, et al. A genome scan for familial combined hyperlipidemia reveals evidence of linkage with a locus on chromosome 11. *Am J Hum Genet* 1999;65(2):397-412
- <sup>21</sup> Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC, Lansberg PJ, Kastelein JP, Hutten BA. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6(4):567-81
- <sup>22</sup> Butler R, Morris AD, Struthers AD. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and cardiovascular disease. *Clin Sci (Lond)* 1997;93(5):391-400 ; Schunkert H. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med (Berl)* 1997;75(11-12):867-75
- <sup>23</sup> Dahabreh IJ, Kitsios GD, Kent DM, Trikalinos TA. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2010;12(10):606-15
- <sup>24</sup> Likidilid A, Akrawinthawong K, Poldee S, Sriratanasathavorn C. Paraoxonase 1 polymorphisms as the risk factor of coronary heart disease in a Thai population. *Acta Cardiol* 2010;65(6):681-91
- <sup>25</sup> Kallel A, Sediri Y, Sbaï MH, Mourali MS, Feki M, Elasmî M, Taieb SH, Sanhaji H, Souheil O, Mechmeche R, Jemaa R, Kaabachi N. The paraoxonase L55M and Q192R gene polymorphisms and myocardial infarction in a Tunisian population. *Clin Biochem* 2010;43(18):1461-3
- <sup>26</sup> Banerjee I. Relationship between Paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and susceptibility of stroke: a meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2010;25(7):449-58
- <sup>27</sup> Liu F, He Z, Deng S, Zhang H, Li N, Xu J. Association of adiponectin gene polymorphisms with the risk of ischemic stroke in a Chinese Han population. *Mol Biol Rep* 2011;38(3):1983-8
- <sup>28</sup> Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Ben Rejeb N, Nabli N, Ben Abdelaziz A, Boughzala E, Bouslama A. Single-nucleotide polymorphisms at the adiponectin locus and risk of coronary artery disease in Tunisian coronaries. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2011;12(9):619-24
- <sup>29</sup> Sabouri S, Ghayour-Mobarhan M, Moohebati M, Hassani M, Kassaeian J, Tatari F, Mahmoodi-kordi F, Esmaili HA, Tavallaie S, Paydar R, Sahebkar A, Tehrani SO, Ferns G, Behravan J. Association between 45T/G polymorphism of adiponectin gene and coronary artery disease in an Iranian population. *Scientific World Journal* 2011 Jan 5;11:93-101
- <sup>30</sup> Sun K, Li Y, Wei C, Tong Y, Zheng H, Guo Y. Recessive protective effect of ADIPOQ rs1501299 on cardiovascular diseases with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol* 2012;349(2):162-9
- <sup>31</sup> Rodríguez-Rodríguez L, González-Juanatey C, Palomino-Morales R, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA, Fernández-Gutiérrez B, Llorca J, Martin J, González-Gay MA. TNFalpha-308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011;216(1):125-30
- <sup>32</sup> Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio E, Boehholdt SM, Ouwehand W,



- Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375(9726):1634-9
- <sup>33</sup> Muendlein A, Saely CH, Geller-Rhomberg S, Sonderegger G, Rein P, Winder T, Beer S, Vonbank A, Drexel H. Single nucleotide polymorphisms of TCF7L2 are linked to diabetic coronary atherosclerosis. *PLoS One*. 2011 Mar 15;6(3):e17978



## **13 A SÍNDROME METABÓLICA**

---



### 13.1 Definição de síndrome metabólica

A coexistência frequente de obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e alterações no metabolismo dos hidratos de carbono é na prática clínica maior do que o expectável, tendo em conta a lei das probabilidades. No entanto a aceitação de que a associação destas entidades nosológicas não provinha do acaso mas poderia ter uma base patogénica comum só teve lugar após a conferência denominada “*Banting Lecture*” proferida por Gerald Reaven, em 1988, na reunião anual da ADA (*American Diabetes Association*). Estava criado o conceito de síndrome X. Nesta conferência intitulada “*Papel da insulinoresistência na doença humana*”, Reaven assumiu que a insulinoresistência seria o fenómeno etiopatogénico subjacente à hipertensão arterial, aos baixos níveis de colesterol HDL, aos altos níveis de triglicéridos e à disglícemia e que o hiperinsulinismo era uma resposta natural à resistência à ação da insulina.<sup>1</sup>

Mais tarde, Norman Kaplan adicionou a obesidade central (abdominal) à síndrome, apelidando-a de quarteto mortal: obesidade central, disglícemia, hipertensão arterial e dislipidemia.<sup>2</sup>

Contudo, faltava a definição de critérios para esta síndrome, entretanto apelidada de síndrome metabólica. Em 1998 surgiu a primeira definição de critérios, elaborada pela Organização Mundial de Saúde. Esta pressupunha a presença de diabetes mellitus, glicemia em jejum  $\geq 110$  mg/dl ou insulinoresistência (definida como sensibilidade à insulina no quartil inferior do determinado para a população em causa), acompanhada de dois entre os seguintes critérios:

- a) Obesidade central (definida com índice de massa corporal  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> e razão cintura/anca  $> 0,9$  no homem ou  $> 0,85$  na mulher);
- b) Dislipidemia (definida por triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl ou colesterol HDL  $< 35$  mg/dl no homem e  $< 39$  mg/dl na mulher);
- c) Pressão arterial  $\geq 140/90$  mmHg ou indivíduo a fazer terapêutica anti-hipertensora;
- d) Microalbuminúria  $> 20$  µg/minuto.<sup>3</sup>

Passado pouco tempo, surgem os critérios de diagnóstico do EGIR (*European Group for the Study of Insulin Resistance*) que tinham como condição primordial a presença de insulinoresistência (determinada pela técnica-padrão de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico) e mais dois entre os seguintes critérios:

- a) Obesidade central (definida por perímetro da cintura  $\geq 94$  cm no homem e  $\geq 80$  cm na mulher);
- b) Hipertensão arterial (definida como pressão arterial  $\geq 140/90$  mmHg ou indivíduo a fazer terapêutica anti-hipertensora);
- c) Dislipidemia (definida por triglicéridos  $\geq 150$  mg/dl ou colesterol HDL  $< 39$  mg/dl);
- d) Disglícemia (definida por glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dl).<sup>4</sup>

Contudo, aquelas definições dificultavam a sua aplicabilidade na prática clínica pois partiam do princípio da determinação da insulinoresistência. A primeira definição de

síndrome metabólica aplicável à clínica surgiu, em 2001, com os critérios do NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*).<sup>5</sup>

Para diagnóstico da síndrome metabólica, deveriam estar presentes quaisquer três *items* entre os cinco seguintes:

- a) Perímetro da cintura  $\geq 88$  cm na mulher e  $\geq 102$  cm no homem;
- b) Trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dl ou se efetuar terapêutica específica para hipertrigliceridemia;
- c) Níveis de colesterol HDL  $< 50$  mg/dl na mulher e  $< 40$  mg/dl no homem ou se efetuar terapêutica específica para aumento do colesterol HDL;
- d) Pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 85$  mmHg ou se efetuar terapêutica anti-hipertensora por diagnóstico prévio de hipertensão arterial;
- e) Glicemia em jejum  $\geq 110$  mg/dl ou se efetuar terapêutica específica para hiperglicemia.

Em 2004, os critérios foram revistos passando a ser considerado o limiar de 100 mg/dl para glicemia elevada.<sup>6</sup>

Mais tarde, em 2005, a IDF (*International Diabetes Federation*) definiu outros critérios com base nos mesmos parâmetros de avaliação. Contudo, diferia dos primeiros pela condição *sine qua non* da presença de obesidade central, determinada pelo perímetro da cintura, e pelos diferentes limiares da normalidade desse mesmo parâmetro.<sup>7</sup> Os limites da normalidade variavam consoante a região do globo, tendo por base estudos epidemiológicos locais. Por exemplo, para a população europeia, definia como limiar da normalidade um perímetro da cintura até 80 cm, no caso do sexo feminino, e até 94 cm, no sexo masculino (os limites da normalidade considerados, previamente nos critérios do EGIR).

Estes últimos critérios de diagnóstico foram alvo de muita polêmica após a sua divulgação, nomeadamente por parte da ADA e da EASD (*European Association for the Study of Diabetes*).<sup>8</sup>

No sentido de acabar com a polêmica em torno das definições de síndrome metabólica, foi elaborada, em 2009, uma nova definição conjunta da IDF, do NHLBI (*National Heart, Lung, and Blood Institute*), da AHA (*American Heart Association*), da WHF (*World Heart Federation*), da IAS (*International Atherosclerosis Society*) e da IASO (*International Association for the Study of Obesity*).<sup>9</sup> Segundo a referida definição, o diagnóstico de síndrome metabólica é feito quando estão presentes, pelo menos, quaisquer três entre os cinco *items* seguintes:

- a) Perímetro da cintura  $\geq 80$  cm na mulher ou  $\geq 94$  cm no homem;
- b) Trigliceridemia  $\geq 150$  mg/dl ou se efetuar terapêutica específica para hipertrigliceridemia;
- c) Níveis de colesterol HDL  $< 50$  mg/dl na mulher ou  $< 40$  mg/dl no homem ou se efetuar terapêutica específica para aumento do colesterol HDL;
- d) Pressão arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg e/ou diastólica  $\geq 85$  mmHg ou se efetuar terapêutica anti-hipertensora por diagnóstico prévio de hipertensão arterial;
- e) Glicemia em jejum  $\geq 100$  mg/dl ou se efetuar terapêutica específica para hiperglicemia.

### 13.2 Insulinorresistência: definição e avaliação

A insulinorresistência é definida como uma menor resposta dos tecidos-alvo à ação da insulina, endógena ou exógena. Como resultado dessa incapacidade em obter a resposta fisiológica esperada, ocorre um aumento da secreção da insulina (hiperinsulinismo) na tentativa de tentar conseguir o efeito fisiológico esperado. Assim, a insulinorresistência tem como consequência um hiperinsulinismo compensatório.<sup>10</sup>

A técnica-padrão de avaliação do grau de insulinorresistência é o *clamp* euglicémico hiperinsulinémico. Contudo, tal técnica, envolve múltiplas colheitas seriadas ao longo de horas, além de implicar a existência de material específico para a sua execução.<sup>11</sup>

Ao longo dos anos, com vista a simplificar esta avaliação, têm vindo a ser desenvolvidos modelos matemáticos que permitem a avaliação qualitativa da insulinorresistência a aplicar a grandes amostras populacionais e que apresentam uma boa correlação com a técnica-padrão.

O modelo mais utilizado foi desenvolvido na década de 80 por David Matthews, com base nas concentrações de insulina e glicose em jejum, tendo sido apelidado de modelo homeostático de avaliação da insulinorresistência (HOMA-IR – *HOMeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*).<sup>12</sup> Outro dos modelos matemáticos, amplamente utilizado, é o QUICKI (*QUAntitative Insulin-sensitivity ChecK Index*).<sup>13</sup> Apesar de partir, igualmente, das concentrações de insulina e glicose em jejum, este modelo mede a sensibilidade à insulina, em contraposição com o HOMA-IR (que mede a resistência à insulina). Ambos os índices medem, sobretudo, o componente hepático da sensibilidade/resistência à insulina.

Posteriormente, foi desenvolvido uma outra fórmula matemática para avaliar o grau de sensibilidade à ação da insulina, entrando em conta com a trigliceridemia e a insulinemia de jejum, a fórmula de McAuley.<sup>14</sup>

A fórmula de Matsuda difere das precedentes por fazer uma avaliação da sensibilidade à insulina de forma global, isto é, do componente hepático e periférico. A fórmula considera as concentrações de insulina e glicose em jejum (avaliando a sensibilidade hepática à frenação da neoglicogénese pela insulina) mas, também, as concentrações de insulina e glicose durante a prova de tolerância à glicose oral (avaliando a capacidade da insulina induzir uma captação periférica da glicose apropriada).<sup>15</sup>

Todas estas fórmulas apresentam um bom coeficiente de correlação com a técnica-padrão de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico ( $r=0,65-0,88$ ).

### 13.3 A síndrome metabólica como fator de risco cardiometabólico

A obesidade é considerada um fator independente de risco cardiovascular e de risco para várias doenças metabólicas, como a diabetes tipo 2 e a dislipidemia. Encontra-se, também, associada a um aumento da insulinorresistência que, por sua vez, exacerba

alguns dos efeitos nefastos da obesidade. Grande parte dos indivíduos que apresenta síndrome metabólica, é obesa, pelo que se engloba ambas as condições no risco cardiometabólico que lhes está inerente.<sup>16</sup>

A síndrome metabólica é altamente prevalente na população geral, embora tenham sido demonstradas marcadas diferenças globais. Em Portugal, foram efetuados dois estudos epidemiológicos em utentes dos cuidados de saúde primários, o estudo VALSIM e o estudo PORMETS. Estes estudos evidenciaram uma prevalência da síndrome entre 27,5 e 38,8%, com variabilidade significativa segundo os critérios utilizados para diagnóstico.<sup>17,18,19</sup>

A síndrome metabólica é, assumidamente, um fator de risco para o desenvolvimento da diabetes tipo 2.<sup>20,21</sup> O papel desta síndrome como marcador de risco cardiovascular independente tem sido posta em causa. Alguns estudos mostram que, apesar de constituir um fator de risco, tem um acréscimo muito discreto sobre o risco cardiovascular.<sup>22,23</sup> Contudo, a maioria dos estudos continua a associar a síndrome metabólica a um aumento de risco cardiovascular, a maior aceleração da aterosclerose (aferida através da espessura da íntima-média carotídea) e a um aumento da mortalidade por doença cardiovascular.<sup>24,25,26,27</sup>

Para além da insulinoresistência, mas associado a esta, um dos mecanismos responsável pelo acréscimo de risco cardiovascular e metabólico está relacionado com o perfil de adipocinas que cursa com a obesidade visceral. A redução dos níveis de adiponectina e o aumento das citocinas pró-trombóticas, pró-inflamatórias e pró-aterogénicas poderá explicar grande parte do aumento verificado sobre o risco cardiometabólico.

A obesidade visceral é um reconhecido fator de risco cardiovascular e metabólico. A dúvida que se coloca é se haverá vantagem de, nestes doentes, fazer o diagnóstico de síndrome metabólica. O próprio Gerald Reaven, mentor da síndrome, coloca essa dúvida e conclui, perentoriamente, pela sua inutilidade.<sup>28,29</sup>

### 13.4 Dados de investigação própria

Procedeu-se ao estudo de uma população de mulheres com obesidade, caucasianas e pré-menopáusicas, com idades compreendidas entre os 18 e os 50 anos, em que foi critério de exclusão a terapêutica com qualquer fármaco (exceto contraceptivos orais).

Foram determinados os parâmetros antropométricos e avaliados os níveis médios de pressão arterial, em consultório, através de duas medições (conforme descrito no Capítulo 4 - “Material e métodos de investigação”).

Do questionário efetuado, foram tidos em conta a presença de hábitos tabágicos ativos, uso de contraceção oral e história familiar de doença coronária isquémica prematura. Igualmente, foram tidos em conta os resultados do questionário de atividade física IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) e do registo detalhado de ingestão alimentar.

Foi colhida uma amostra de sangue venoso após um jejum de, pelo menos 10 horas, para várias determinações analíticas. Foram consideradas as concentrações



séricas/plasmáticas de glicose, insulina, triglicerídeos, colesterol HDL, ácidos gordos livres, leptina, adiponectina, resistina, inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), proteína 4 de ligação ao retinol (RBP-4), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1), molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) e molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1). Posteriormente, foram submetidas a uma prova de tolerância à glicose oral para determinação da glicemia e insulinemia aos 30, 60, 90 e 120 minutos.

Para avaliação do grau de sensibilidade à insulina considerou-se a fórmula de McAuley, o QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*), o modelo homeostático de avaliação da insulinoresistência (HOMA-IR) e a fórmula de Matsuda.

Para cálculo de risco cardiovascular, foi considerada a equação de Framingham e a equação PROCAM. Com a primeira, foi estimado o risco, a 10 anos, para o conjunto de doença coronária isquémica, angina de peito, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, morte por doença coronária, acidente isquémico transitório e acidente vascular cerebral isquémico ou hemorrágico. Com a equação PROCAM foi estimado o risco de ocorrência de enfarte agudo do miocárdio, a 10 anos.

O grau de aterosclerose foi avaliado por determinação da espessura da íntima-média carotídea (de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4).

As participantes no estudo foram classificadas quanto à presença de síndrome metabólica de acordo com a definição, de 2009, da IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS e IASO.<sup>9</sup>

Com base em todas as determinações efetuadas, definiram-se os seguintes objetivos:

- a) Determinar a prevalência de síndrome metabólica e de cada parâmetro considerado para o seu diagnóstico, na população estudada;
- b) Avaliar a influência da idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, padrão alimentar e atividade física sobre o diagnóstico de síndrome metabólica e sobre cada parâmetro considerado;
- c) Comparar os parâmetros antropométricos e o grau de resistência à ação da insulina entre mulheres com e sem síndrome metabólica;
- d) Comparar o perfil de adipocinas e citocinas endoteliais entre mulheres com e sem síndrome metabólica;
- e) Comparar o risco cardiovascular estimado e o grau de aterosclerose entre mulheres com e sem síndrome metabólica;
- f) Avaliar a correlação existente do grau de resistência à ação da insulina com o risco cardiovascular e o grau de aterosclerose.

Foram consideradas 96 mulheres obesas a quem foi possível avaliar o risco cardiovascular através de, pelo menos, uma das equações de risco.

Esta população estudada caracterizava-se por idade média =  $36,2 \pm 7,5$  anos, índice de massa corporal =  $42,0 \pm 5,7$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,0 \pm 4,9$  %, massa gorda corporal total =  $50,4 \pm 10,8$  Kg, perímetro da cintura =  $114,7 \pm 11,6$  cm, perímetro da anca =  $131,7 \pm 10,6$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,87 \pm 0,07$ , razão perímetro da cintura/altura =  $0,72 \pm 0,08$ , hábitos tabágicos ativos em 11,5%, uso de contraceptivos orais em 46,9%, atividade física média de  $2269 \pm 1748$

MET-minuto/semana, consumo médio diário de  $181,3 \pm 67,2$  gr de hidratos de carbono,  $76,0 \pm 23,8$  gr de proteínas,  $62,1 \pm 25,4$  gr de gorduras e  $1588 \pm 543$  Kcal de ingestão calórica total e história familiar de doença coronária isquémica prematura em 2,1%.

Tendo em conta os critérios diagnósticos para a síndrome metabólica, verificou-se que esta estava presente em 31 participantes (32,3%). Na avaliação de cada um dos parâmetros considerados para o diagnóstico de síndrome metabólica, verificou-se que o perímetro da cintura estava presente na totalidade da população, níveis baixos de colesterol HDL em 43 mulheres, níveis elevados de pressão arterial em 39 mulheres; glicemia elevada em 16 mulheres e trigliceridemia elevada em 16 mulheres (figura 13.1).

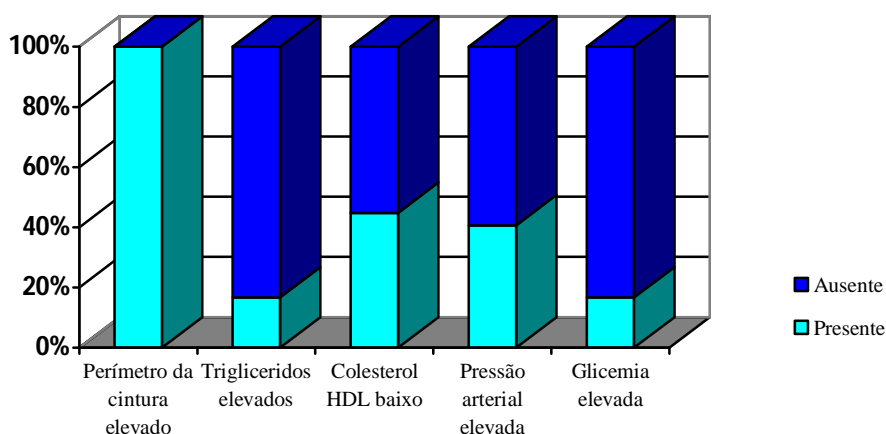


Figura 13.1. Expressão de cada parâmetro considerado para diagnóstico da síndrome metabólica, na população estudada.

Tendo em conta o número de parâmetros presentes para diagnóstico da síndrome metabólica, verificou-se que 22 mulheres apresentavam três parâmetros, 8 apresentavam quatro parâmetros e uma mulher apresentava a totalidade dos parâmetros requeridos para diagnóstico. A combinação mais frequente de parâmetros para diagnóstico foram o perímetro da cintura elevado, níveis baixos de colesterol HDL e pressão arterial elevada (7 mulheres) e perímetro da cintura elevado, níveis baixos de colesterol HDL e triglicerídeos elevados (7 mulheres).

Tratando-se de uma população com obesidade, seria previsível que a síndrome metabólica atingisse a maioria das participantes estudadas. A relativamente baixa prevalência da síndrome face às estimativas de prevalência da população geral portuguesa (27,5-38,8%) poderá ter sido secundária a dois fatores. Por um lado, para permitir o cálculo do risco cardiovascular, não foram consideradas as participantes com índice de massa corporal muito elevado. Por outro, o facto de se ter selecionado participantes sem comorbilidades conhecidas e mais perto do fenótipo da “mulher obesa metabolicamente normal” poderá ter influenciado aquele resultado.

Não se verificaram diferenças na idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, atividade física ou padrão alimentar entre mulheres com e sem síndrome metabólica. Fazendo idêntica análise consoante presença ou ausência de cada um dos parâmetros considerados para o diagnóstico, verificou-se que o subgrupo que apresentava níveis

elevados de pressão arterial tinha idade significativamente mais elevada (38,6 anos vs 34,5 anos;  $p=0,008$ ).

Para estas avaliações, não foi considerada a história familiar de cardiopatia isquémica prematura por só ter sido reportada por duas participantes.

Compararam-se os parâmetros antropométricos e o grau de resistência à ação da insulina, entre mulheres com e sem síndrome metabólica. Verificou-se que, apesar de não existirem diferenças antropométricas significativas, o grupo com síndrome metabólica apresentava menor sensibilidade à ação da insulina (tabela 13.1).

	Síndrome metabólica presente		Síndrome metabólica ausente		p
	N	Valor	N	Valor	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	31	42,8±5,7	65	41,6±5,7	0,340
Peso corporal (Kg)	31	109,1±16,7	65	105,0±14,1	0,217
Porcentagem de massa gorda (%)	31	47,7±5,2	65	46,7±4,8	0,359
Massa gorda (Kg)	31	52,5±11,5	65	49,4±10,4	0,196
Perímetro da cintura (cm)	31	117,3±11,8	65	113,5±11,4	0,134
Perímetro da anca (cm)	31	131,6±11,5	65	131,7±10,2	0,940
Razão cintura/anca	31	0,89±0,07	65	0,86±0,07	0,061
Razão cintura/altura	31	0,74±0,07	65	0,71±0,08	0,227
HOMA-IR	31	5,91±4,31	65	3,15±2,16	<b>0,002</b>
QUICKI	31	0,13±0,01	65	0,14±0,01	<b>&lt;0,001</b>
Fórmula de McAuley	31	5,57±1,57	65	6,90±1,57	<b>&lt;0,001</b>
Fórmula de Matsuda	31	2,60±1,31	65	4,78±3,22	<b>&lt;0,001</b>

Tabela 13.1. Parâmetros antropométricos e grau de resistência à insulina, segundo presença ou ausência de síndrome metabólica (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

Verificou-se uma boa correlação entre os quatro índices de resistência à insulina considerados (tabela 13.2 e figura 13.2).

		QUICKI	Fórmula de McAuley	Fórmula de Matsuda
HOMA-IR	Pearson Correlation	<b>-,820**</b>	<b>-,666**</b>	<b>-,561**</b>
	Sig. (2-tailed)	<b>,000</b>	<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N	96	96	96
QUICKI	Pearson Correlation		<b>,864**</b>	<b>,841**</b>
	Sig. (2-tailed)		<b>,000</b>	<b>,000</b>
	N		96	96
Fórmula de McAuley	Pearson Correlation			<b>,807**</b>
	Sig. (2-tailed)			<b>,000</b>
	N			96

Tabela 13.2. Correlação verificada entre os índices de resistência à ação da insulina.

Seguidamente, procuraram-se diferenças nos níveis circulantes de ácidos gordos livres, de adipocinas e de citocinas endoteliais consoante presença ou ausência de síndrome metabólica. Verificou-se que as mulheres com síndrome metabólica apresentavam níveis significativamente inferiores de leptina (tabela 13.3). Esta diferença manteve-se após ajuste para parâmetros antropométricos, grau de insulinoresistência e níveis de pressão arterial.

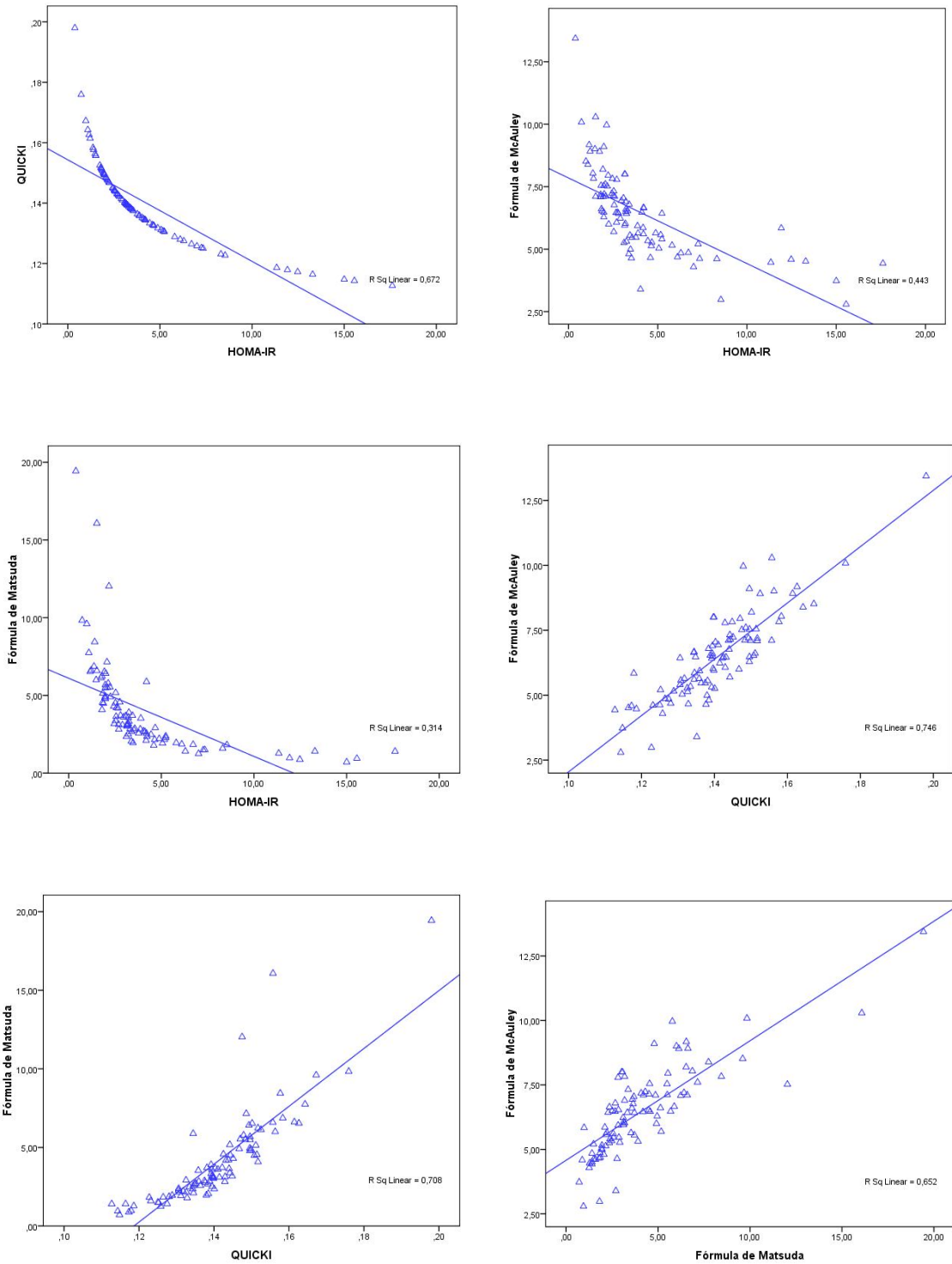


Figura 13.2. Expressão gráfica da correlação verificada entre os vários índices de resistência à ação da insulina.

	Síndrome metabólica presente		Síndrome metabólica ausente		p
	N	Valor	N	Valor	
Ácidos gordos livres (mmol/l)	21	0,53±0,28	47	0,45±0,17	0,233
Leptina (ng/ml)	26	29,6±12,6	60	39,3±15,7	<b>0,007</b>
Adiponectina (µg/mL)	31	6,11±2,59	65	7,50±3,61	0,057
Resistina (ng/mL)	31	19,8±8,4	64	18,3±9,4	0,433
PAI-1 (ng/mL)	31	7,95±5,72	63	6,70±6,15	0,347
RBP-4 (ng/ml)	31	45,3±12	63	47,5±13,9	0,457
TNF-α (pg/mL)	31	1,44±1,03	65	1,38±0,85	0,743
IL-6 (pg/mL)	31	2,39±1,75	65	2,41±1,68	0,947
hs-CRP (mg/dl)	27	0,89±0,61	60	0,96±0,77	0,659
MCP-1 (pg/mL)	30	379,4±130,0	64	358,3±123,8	0,451
ICAM-1 (ng/mL)	31	252,8±85,3	64	238,3±67,8	0,373
VCAM-1 (ng/mL)	31	528,0±266,2	63	485,4±140,2	0,311

Tabela 13.3. Ácidos gordos livres, adipocinas e citocinas endoteliais, segundo presença ou ausência de síndrome metabólica (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

Procurou-se avaliar se a presença de síndrome metabólica estava associada a maior risco cardiovascular estimado ou grau de aterosclerose. Verificou-se que o grupo com síndrome metabólica apresentava uma média significativamente superior de risco cardiovascular estimado através da equação de Framingham (tabela 13.4).

	Síndrome metabólica presente		Síndrome metabólica ausente		p
	N	Valor	N	Valor	
Risco estimado pela equação de Framingham (%)	28	5,13±4,3	52	3,4±2,2	<b>0,025</b>
Risco estimado pela equação de Framingham (%)	24	0,32±0,32	59	0,31±0,42	0,953
Espessura da íntima-média carotídea (mm)	25	0,60±0,09	49	0,59±0,06	0,519

Tabela 13.4. Risco cardiovascular estimado e espessura da íntima-média carotídea, segundo presença ou ausência de síndrome metabólica (média±DP). N = número de mulheres a quem foi possível determinar cada parâmetro.

A expressão gráfica da diferença no risco cardiovascular estimado pela equação de Framingham encontra-se ilustrada na figura 13.3.

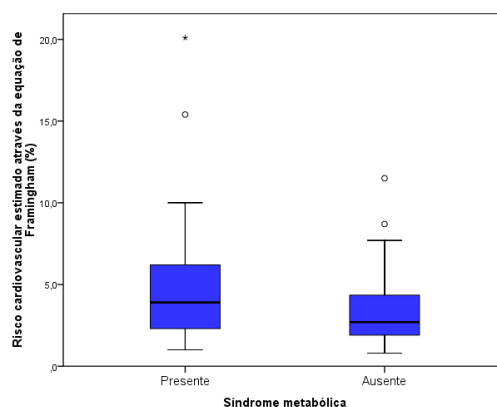


Figura 13.3. Diferença no risco cardiovascular estimado pela equação de Framingham entre mulheres com e sem síndrome metabólica.

Tendo-se verificado, no grupo com síndrome metabólica, níveis mais baixos de leptina e maior grau de resistência à insulina, procurou-se avaliar se o risco cardiovascular estimado era mediado por algum daqueles parâmetros. Ao ajustar para leptina, a associação manteve-se. Contudo, desapareceu ao ser efetuado ajuste para os índices de resistência à insulina, comprovando que o risco cardiovascular acrescido nas mulheres com síndrome metabólica era mediado pela insulinoresistência. Esta correlação foi mais forte com o HOMA-IR ( $r=0,27$ ;  $p=0,016$ ) (figura 13.4).

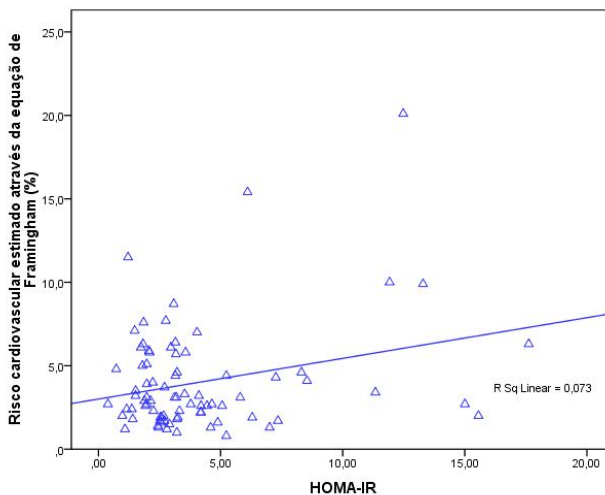


Figura 13.4. Correlação presente entre o risco cardiovascular estimado pela equação de Framingham e a insulinoresistência avaliada pelo índice HOMA-IR.

### 13.5 Sumário

A síndrome metabólica é uma condição prevalente na população com obesidade, estando presente em cerca de um terço da população avaliada. Considerando os vários parâmetros considerados para categorização da síndrome metabólica, além da obesidade abdominal que estava presente na totalidade das mulheres, os baixos níveis de colesterol HDL e os níveis elevados de pressão arterial foram os mais prevalentes.

Apesar das limitações associadas aos critérios de inclusão das participantes, a prevalência de síndrome metabólica encontrada foi menor do que seria esperado para uma população obesa.

Embora a média de idades fosse significativamente mais elevada nas mulheres com níveis elevados de pressão arterial, não se verificaram diferenças para idade, hábitos tabágicos, uso de contraceptivos orais, grau de atividade física ou padrão alimentar entre mulheres com e sem síndrome metabólica.

Apesar de não existirem diferenças antropométricas entre mulheres com e sem síndrome metabólica, demonstrou-se que as primeiras exibiam um grau mais elevado de insulinoresistência. Igualmente, embora com marcada sobreposição, as mulheres com síndrome metabólica apresentaram maior risco cardiovascular estimado pela equação de Framingham. Foi demonstrado que a associação da síndrome metabólica com maior

risco cardiovascular era mediada pela insulinoresistência. Contudo, o HOMA-IR (o índice com maior grau de correlação) só explicava cerca de 7% da variabilidade do risco cardiovascular obtido através da equação de Framingham.

A presença de obesidade abdominal está associada a um marcado aumento do risco cardiovascular. Nesta situação, o diagnóstico adicional de síndrome metabólica acresce, de forma pouco significativa, esse risco cardiovascular estimado.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607
- <sup>2</sup> Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-20
- <sup>3</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53
- <sup>4</sup> Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442-3
- <sup>5</sup> Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002;106:3143-421
- <sup>6</sup> Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-6
- <sup>7</sup> Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62
- <sup>8</sup> Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48(9):1684-99
- <sup>9</sup> Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5
- <sup>10</sup> Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S135-48
- <sup>11</sup> DeFronzo R, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-23
- <sup>12</sup> Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9

- <sup>13</sup> Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10
- <sup>14</sup> McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 2001;24(3):460-4
- <sup>15</sup> Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-70
- <sup>16</sup> Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2595-600
- <sup>17</sup> Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33(2):351-75
- <sup>18</sup> <http://www.spedm-geir.org/pormets.pdf>, aceso a 20.07.2012
- <sup>19</sup> Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A; VALSIM study investigators. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk - results from the VALSIM Study. *Rev Port Cardiol* 2008;27(12):1495-529
- <sup>20</sup> Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA 2002 Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 156:1070-1077
- <sup>21</sup> Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC 2002 Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 51:3120-3127
- <sup>22</sup> McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, Golden SH, Schmidt MI, East HE, Ballantyne CM, Heiss G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-90
- <sup>23</sup> Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and Type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165:2644-50
- <sup>24</sup> Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk - A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113-32
- <sup>25</sup> Wallenfeldt K, Hulthe J, Fagerberg B. The metabolic syndrome in middle-aged men according to different definitions and related changes in carotid artery intima-media thickness (IMT) during 3 years of follow-up. *J Intern Med* 2005;258(1):28-37
- <sup>26</sup> Herder M, Arntzen KA, Johnsen SH, Mathiesen EB. The metabolic syndrome and progression of carotid atherosclerosis over 13 years. The Tromso study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11(1):77
- <sup>27</sup> Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16
- <sup>28</sup> Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1237-47
- <sup>29</sup> Reaven GM. The Metabolic Syndrome - Requiescat in Pace. *Clin Chem* 2005;51(6):931-8



## **14 TERAPÊUTICA DA OBESIDADE: EFEITOS DO PESO CORPORAL**

---



## 14.1 Tratamento da obesidade

Para se conseguir uma perda ponderal é necessário que o aporte energético seja inferior ao dispêndio. Para tal, recorre-se à restrição no consumo alimentar e ao aumento da atividade física. Estes são os pilares de qualquer programa de redução ponderal.<sup>1</sup>

O papel das terapêuticas dietéticas, com diferentes composições de macronutrientes, é um tema controverso. O exercício físico combinado com correção alimentar está associado não só a alterações favoráveis na composição corporal, com aumento da massa magra e perda de tecido adiposo, mas a perdas ponderais superiores às observadas com programas de exercício físico ou de restrição calórica, individualmente.<sup>2</sup>

Adicionalmente, o tratamento da obesidade passa por uma modificação comportamental com estabelecimento de objetivos, automonitorização e reestruturação cognitiva, no sentido de modificar atitudes e valores. Os resultados desta metodologia não foram avaliados, de forma aleatorizada, pelo que a sua eficiência não está estabelecida.<sup>3</sup>

O tratamento farmacológico da obesidade deve ser utilizado como coadjuvante das medidas gerais de redução ponderal. Este tratamento está indicado quando o índice de massa corporal (IMC) é igual ou superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> (ou a 27 Kg/m<sup>2</sup> se estão presentes comorbilidades).<sup>4</sup> Até 2010, existiam dois fármacos no mercado nacional com indicação exclusiva para a perda ponderal, a sibutramina e o orlistat. Atualmente, só este último se encontra disponível. A sibutramina era um fármaco inibidor da recaptação da noradrenalina e serotonina, que induzia redução do apetite. Os efeitos secundários mais frequentes eram a obstipação, hipertensão e taquicardia.<sup>5</sup> O orlistat é um inibidor das lipases do trato gastrointestinal que, atuando no lúmen intestinal, diminuem a absorção de gordura em cerca de 30%.<sup>6</sup>

O tratamento cirúrgico da obesidade, ou cirurgia bariátrica, pode ser considerado para situações de obesidade grau III ou para obesidade grau II acompanhada de comorbilidades. Em geral, os procedimentos cirúrgicos são classificados em técnicas restritivas, malabsortivas ou mistas. As primeiras são procedimentos utilizados para reduzir o tamanho do estômago, conduzindo a perdas ponderais como consequência da diminuição da ingestão de alimentos. A supressão do apetite e maior saciedade são também mecanismos que podem contribuir para estas perdas ponderais.<sup>7</sup> Dentro deste tipo de procedimentos encontra-se a banda gástrica ajustável e a gastrectomia parcial em manga, vulgo *sleeve* gástrico. Além do efeito de restrição, o *sleeve* gástrico conduz a diminuição dos níveis circulantes de ghrelina, uma vez que é ressecada grande parte do estômago onde ela é secretada.<sup>8</sup>

O *bypass* gástrico é uma técnica mista de cirurgia bariátrica, combinando um componente de restrição (há criação de uma pequena bolsa gástrica descontinuada do estômago restante) e um componente de mal absorção. Além da significativa redução na absorção de vários macronutrientes, o efeito conseguido na modelação da resposta das hormonas pós-prandiais, como o GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*), também é de extrema importância.<sup>9</sup>

Como técnica puramente malabsortiva temos a derivação biliopancreática, acoplada ou não a *switch* duodenal. Esta é a técnica cirúrgica associada a maiores perdas ponderais e maiores taxas de remissão das comorbidades associadas à obesidade. Contudo, também pode desencadear complicações graves, estando reservada para casos especiais de obesidade.<sup>10</sup>

## 14.2 Efeitos metabólicos e cardiovasculares da perda ponderal

Estando a obesidade associada à insulinoresistência, as reduções ponderais associam-se a melhoria da sensibilidade à ação da insulina. A redução da lipotoxicidade e da glicotoxicidade, secundárias à perda de peso, contribuem para a melhoria da função da célula beta pancreática. Contudo, com a cirurgia bariátrica consegue-se uma melhoria do controlo glicémico que ultrapassa o efeito associado à redução ponderal. Estes resultados são particularmente notórios com a técnica de *bypass* gástrico. Diversos estudos sugerem uma melhoria no controlo metabólico ou uma remissão da diabetes mellitus tipo 2 após *bypass* gástrico.<sup>11,12,13,14,15,16</sup> As evidências são de tal forma marcantes que a IDF (*International Diabetes Federation*) elaborou um documento reconhecendo o seu papel na terapêutica da diabetes tipo 2 e a ADA (*American Diabetes Association*) incluiu a cirurgia bariátrica nas suas recomendações clínicas.<sup>17,18</sup> Perdas ponderais sustentadas estão, tipicamente, associadas a uma diminuição do colesterol LDL e dos triglicéridos séricos e a um aumento nos níveis de colesterol HDL. Os benefícios no perfil lipídico são proporcionais à perda de peso. Uma perda ponderal de, pelo menos, 5% do peso corporal é necessária para que haja um decréscimo dos triglicéridos. Para se atingirem diminuições dos níveis de colesterol LDL é necessária uma perda ponderal superior a 10% do peso inicial.<sup>19,20</sup>

Está igualmente bem documentada a redução dos níveis tensionais com a perda ponderal em pessoas obesas ou pré-obesas. Este resultado é atingido com perdas ponderais de, pelo menos, 5 a 10% do peso corporal.<sup>21,22</sup>

Uma perda ponderal, em indivíduos obesos, é extremamente eficaz na melhoria da disfunção endotelial. Tem sido igualmente reportado uma diminuição dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias e pró-aterogénicas após programas de redução ponderal. Tais efeitos são particularmente evidentes nos casos de pessoas com obesidade submetidas a cirurgia bariátrica.<sup>23,24</sup>

## 14.3 Dados de investigação própria

Após a avaliação inicial, as mulheres com obesidade entraram em programa de redução ponderal, segundo os procedimentos da Consulta Multidisciplinar de Obesidade e da Consulta de Endocrinologia Geral do Hospital de Curry Cabral.

A terapêutica incluiu intervenção médica por médico endocrinologista, intervenção alimentar por dietista e intervenção psicológica e comportamental por psicólogo. Um

subgrupo foi submetido a cirurgia bariátrica, sendo a intervenção cirúrgica complementada por intervenções por médico endocrinologista, dietista e psicólogo, adaptadas ao procedimento cirúrgico.

As opções terapêuticas não foram condicionadas pelo facto das doentes estarem a ser avaliadas neste projeto.

Ao fim dos seis meses de seguimento, as 98 mulheres que integraram o estudo, foram reavaliadas. Esta metodologia teve como finalidade permitir uma análise comparativa dos vários parâmetros entre a avaliação inicial e a final. A reavaliação compreendeu os seguintes procedimentos, determinados de acordo com a descrição efetuada para a avaliação inicial:

- *Registo detalhado de ingestão alimentar habitual durante um dia (24h)*

Neste questionário, tal como no inicial, procedeu-se, à determinação do consumo calórico diário total e à quantificação do consumo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas.

- *Questionário de atividade física;*

Aplicação de novo questionário IPAQ (*International Physical Activity Questionnaire*) para estimativa da atividade física global.

- *Avaliação antropométrica;*

Determinação do peso corporal e do índice de massa corporal (IMC), percentagem e valor absoluto da massa gorda corporal, perímetros da cintura e da anca e razões cintura/anca e cintura/altura.

- *Avaliação da pressão arterial, convencional e por monitorização ambulatória da pressão arterial*

Além das duas medições convencionais, cada mulher efetuou monitorização ambulatória durante um período de 24 horas. Foram considerados os seguintes parâmetros:

- i. pressão arterial sistólica média, convencional;
- ii. pressão arterial diastólica média, convencional;
- iii. pressão arterial sistólica média das 24 horas;
- iv. pressão arterial diastólica média das 24 horas;
- v. pressão arterial sistólica média diurna;
- vi. pressão arterial diastólica média diurna;
- vii. pressão arterial sistólica média noturna;
- viii. pressão arterial diastólica média noturna;
- ix. grau de variação noturna da pressão arterial média;

No caso de mulheres a quem tinha sido diagnosticada hipertensão arterial e que tinham iniciado terapêutica anti-hipertensiva, esta foi suspensa durante a monitorização ambulatória da pressão arterial, bem como nas 48 horas prévias ao seu início, sempre que tal procedimento se considerou isento de riscos.

Dezassete das mulheres estudadas ainda efetuaram terapêutica com sibutramina, pelo que não foram consideradas na reavaliação dos parâmetros relacionados com a pressão arterial, bem como nas equações de risco cardiovascular.

- *Avaliação laboratorial basal e aos 30, 60, 90 e 120 minutos da prova de tolerância à glicose oral*

Foram determinadas as concentrações dos seguintes produtos: glicose, trigliceridos, colesterol total, LDL e HDL, insulina, péptido C, pró-insulina, glucagon, *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), ácidos gordos livres, apolipoproteínas A-I, A-II, B, C-II, C-III e E, leptina, adiponectina, resistina, inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1), proteína 4 de ligação ao retinol (RBP-4), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), Interleucina 6 (IL-6), proteína 1 quimiotáxica dos monócitos (MCP-1), molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1), molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1) e proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Foi ainda determinada a percentagem de hemoglobina glicada (HbA1c) e a atividade da paraoxonase 1 (PON-1).

Nos vários tempos da prova de tolerância à glicose oral (PTGO), foi determinado a concentração não só de glicose mas, também, de insulina.

No caso de mulheres que iniciaram terapêuticas durante o seguimento, dirigidas ao tratamento específico da obesidade ou ao tratamento das comorbilidades procedeu-se à sua suspensão nos cinco dias prévios à avaliação analítica, sempre que tal procedimento foi considerado isenta de riscos.

Com base nas várias determinações foi, ainda, considerado:

- i. Determinação dos dois índices de avaliação da capacidade secretora da célula beta pancreática (HOMA-%beta e índice insulínico);
- ii. Determinação do índice de eficiência secretora da célula beta (razão pró-insulina/insulina);
- iii. Determinação dos quatro índices de avaliação da sensibilidade à ação da insulina (HOMA-IR, QUICKI, fórmula de McAuley e fórmula de Matsuda).
- iv. Reclassificação quanto ao diagnóstico de síndrome metabólica

- *Avaliação do risco cardiovascular estimado através das equações de risco*

Tal como na avaliação inicial, foi estimado o risco cardiovascular através das equações de Framingham e PROCAM.

Para este estudo, foram definidos os seguintes objetivos:

- Avaliar a variação verificada nos parâmetros antropométricos, segundo o tipo de intervenção terapêutica;
- Avaliar as diferenças no grau de atividade física e no padrão alimentar, segundo o tipo de intervenção terapêutica;
- Avaliar a variação no perfil de adipocinas e citocinas endoteliais de acordo com a variação antropométrica, segundo o tipo de intervenção terapêutica;
- Avaliar a variação dos níveis tensionais e no grau de variação noturna dos níveis de pressão arterial, segundo o tipo de intervenção terapêutica;

- Avaliar a variação nos parâmetros lipídicos, segundo o tipo de intervenção terapêutica;
- Avaliar a variação da HbA1c, da glicemia em jejum e aos 120 minutos após PTGO e nos índices de insulinoresistência e da capacidade/eficiência secretora da célula beta pancreática, segundo o tipo de intervenção terapêutica;
- Avaliar a variação na classificação quanto ao diagnóstico de síndrome metabólica;
- Avaliar a variação no risco cardiovascular estimado, segundo o tipo de intervenção terapêutica.

Das 112 mulheres avaliadas inicialmente, 98 (87,5%) completaram os seis meses de seguimento após início da intervenção terapêutica. Destas, 75 efetuaram intervenção convencional com endocrinologista, dietista e psicólogo, com recurso a terapêutica específica para a obesidade em 42 casos: sibutramina em 17 casos e orlistat em 25. As restantes 21 participantes foram submetidas a cirurgia bariátrica: 16 a banda gástrica ajustável, 4 a *sleeve* gástrico e uma a cirurgia de *bypass* gástrico (figura 14.1).

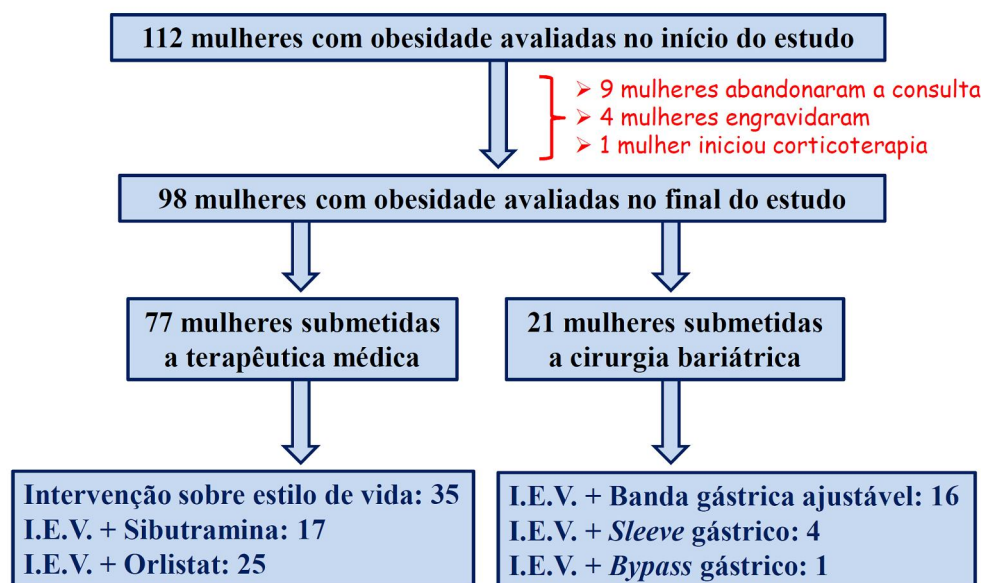


Figura 14.1. Fluxograma do estudo (I.E.V.=intervenção sobre estilo de vida).

Durante o seguimento, não ocorreu alteração dos hábitos tabágicos ou do uso de contraceptivos orais em nenhum dos casos.

O grupo que completou os seis meses de seguimento caracterizava-se por uma idade média de  $43,9 \pm 8,2$  anos e, no início do estudo, apresentava as seguintes características antropométricas: IMC =  $43,9 \pm 7,3$  Kg/m<sup>2</sup>, percentagem de massa gorda corporal =  $47,8 \pm 5,1$  %, massa gorda corporal total =  $53,9 \pm 13,9$  Kg, perímetro da cintura =  $118,0 \pm 14,0$  cm, perímetro da anca =  $134,9 \pm 12,3$  cm, razão perímetro da cintura/perímetro da anca =  $0,88 \pm 0,08$ , razão perímetro da cintura/altura =  $0,74 \pm 0,09$ .

As características antropométricas à entrada do estudo dos grupos submetidos a cirurgia bariátrica e a intervenção convencional estão discriminadas na tabela 14.1. Apesar de

não se verificarem diferenças significativas, o grupo submetido à terapêutica cirúrgica apresentava, tendencialmente, maior grau de adiposidade (IMC e razão cintura/altura).

	Tipo de intervenção	N	Média	DP	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Cirurgia bariátrica	21	46,5	9,6	0,066
	Intervenção convencional	77	43,2	6,4	
Peso corporal (Kg)	Cirurgia bariátrica	21	116,9	23,6	0,143
	Intervenção convencional	77	109,9	17,9	
Porcentagem de massa gorda (%)	Cirurgia bariátrica	21	48,6	5,1	0,451
	Intervenção convencional	77	47,6	5,1	
Massa gorda (Kg)	Cirurgia bariátrica	21	57,6	17,4	0,172
	Intervenção convencional	77	52,9	12,8	
Perímetro da cintura (cm)	Cirurgia bariátrica	21	122,5	14,8	0,920
	Intervenção convencional	77	116,7	13,6	
Perímetro da anca (cm)	Cirurgia bariátrica	21	138,0	14,9	0,197
	Intervenção convencional	77	134,0	11,5	
Razão cintura/anca	Cirurgia bariátrica	21	0,89	0,07	0,351
	Intervenção convencional	77	0,87	0,08	
Razão cintura/altura	Cirurgia bariátrica	21	0,77	0,10	0,065
	Intervenção convencional	77	0,73	0,09	

Tabela 14.1. Diferenças antropométricas, à entrada no estudo, entre mulheres que foram submetidas a cirurgia bariátrica e as que foram alvo de intervenção convencional.

Dentro do grupo submetido a terapêutica convencional, também não foram verificadas diferenças antropométricas entre as mulheres que efetuaram terapêutica farmacológica e as que efetuaram unicamente medidas gerais de intervenção sobre o estilo de vida (tabela 14.2).

	Terapêutica farmacológica?	N	Média	DP	p
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	42	42,7	6,9	0,500
	Não	35	43,7	6,0	
Peso corporal (Kg)	Sim	42	110,2	19,7	0,878
	Não	35	109,6	15,8	
Porcentagem de massa gorda (%)	Sim	42	47,7	5,2	0,910
	Não	35	47,6	5,1	
Massa gorda (Kg)	Sim	42	53,2	13,8	0,808
	Não	35	52,5	11,5	
Perímetro da cintura (cm)	Sim	42	117,2	13,0	0,752
	Não	35	116,2	14,5	
Perímetro da anca (cm)	Sim	42	133,0	12,1	0,382
	Não	35	135,3	10,8	
Razão cintura/anca	Sim	42	0,88	0,07	0,220
	Não	35	0,86	0,09	
Razão cintura/altura	Sim	42	0,73	0,08	0,839
	Não	35	0,73	0,09	

Tabela 14.2. Diferenças antropométricas, à entrada no estudo, entre mulheres que foram submetidas a intervenção convencional com terapêutica farmacológica e sem terapêutica farmacológica.



Em relação aos resultados conseguidos na redução dos parâmetros antropométricos com a terapêutica cirúrgica vs convencional, foi verificada uma variação significativamente superior nas mulheres submetidas a cirurgia bariátrica (tabela 14.3).

	Tipo de intervenção	N	Média	DP	p
Variação verificada no IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Cirurgia bariátrica	21	-7,3	6,0	<0,001
	Intervenção convencional	77	-1,6	3,0	
Variação verificada no peso corporal (Kg)	Cirurgia bariátrica	21	-18,5	15,0	<0,001
	Intervenção convencional	77	-4,3	7,6	
Variação verificada na massa gorda corporal (Kg)	Cirurgia bariátrica	21	-14,0	11,9	0,001
	Intervenção convencional	77	-3,2	6,4	
Variação verificada na percentagem de massa gorda corporal (Kg)	Cirurgia bariátrica	21	-23,0	14,5	<0,001
	Intervenção convencional	77	-5,3	13,3	
Variação verificada no perímetro da cintura (cm)	Cirurgia bariátrica	21	-13,7	13,7	0,003
	Intervenção convencional	77	-3,2	6,9	
Variação verificada no perímetro da anca (cm)	Cirurgia bariátrica	21	-11,5	8,9	0,001
	Intervenção convencional	77	-3,4	6,0	
Variação verificada na razão cintura/anca	Cirurgia bariátrica	21	-0,03	0,05	0,027
	Intervenção convencional	77	0,00	0,04	
Variação verificada na razão cintura/altura	Cirurgia bariátrica	21	-0,09	0,09	0,003
	Intervenção convencional	77	-0,02	0,04	

Tabela 14.3. Diferenças nos resultados antropométricos verificados ao fim de 6 meses, entre mulheres que foram submetidas a cirurgia bariátrica e as que foram alvo de intervenção convencional.

O resultado diferencial das duas intervenções foi transversal a todos os parâmetros antropométricos avaliados. Para ilustração dos resultados exemplifica-se, graficamente, a distribuição dos resultados conseguidos com ambas as terapêuticas sobre o IMC, a massa gorda corporal e a razão cintura/altura (figuras 14.2, 14.3 e 14.4).

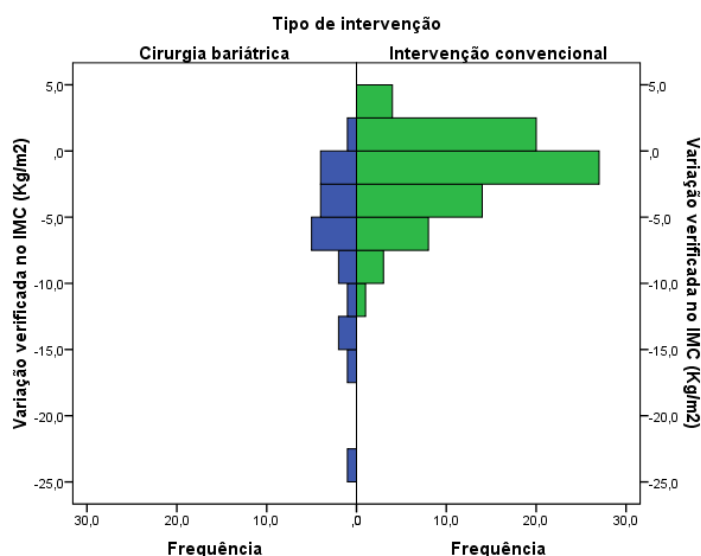


Figura 14.2. Variação verificada no IMC ao fim de 6 meses, em mulheres que foram submetidas a cirurgia bariátrica e em mulheres que foram alvo de intervenção convencional.

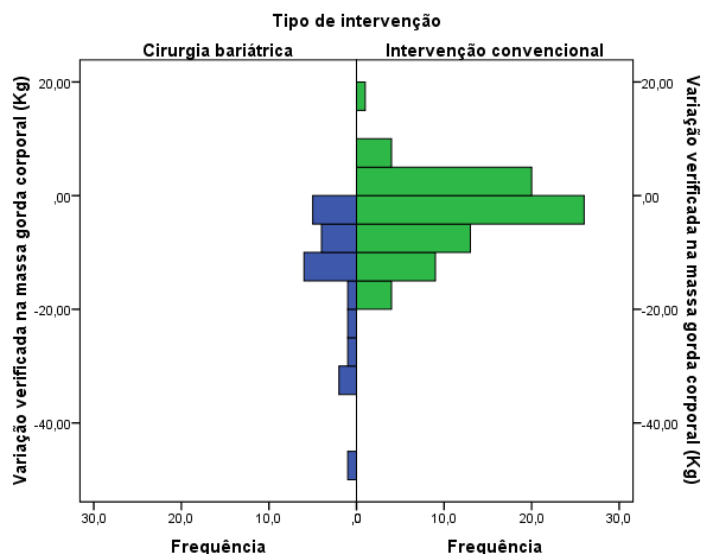


Figura 14.3. Variação verificada na massa gorda corporal ao fim de 6 meses, em mulheres que foram submetidas a cirurgia bariátrica e em mulheres que foram alvo de intervenção convencional.

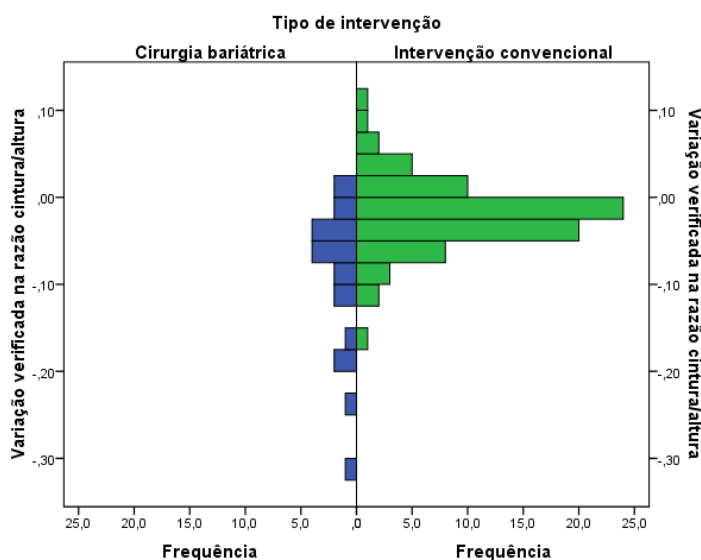


Figura 14.4. Variação verificada na razão cintura/altura ao fim de 6 meses, em mulheres que foram submetidas a cirurgia bariátrica e em mulheres que foram alvo de intervenção convencional.

Avaliando os resultados obtidos ao fim de seis meses nas mulheres sob terapêutica convencional, caso estivessem ou não sob terapêutica farmacológica, não foram verificadas diferenças na evolução antropométrica (tabela 14.4).

Os resultados destes dois subgrupos não permitem concluir a existência de eficácia adicional da terapêutica farmacológica na obesidade. No entanto, é importante referir que este estudo não foi duplamente cego, pelo que as conclusões a tirar devem merecer certa reserva. Por outro lado, a conduta clínica não foi condicionada pelo facto da mulher estar a participar neste estudo. Muitas vezes, a decisão de recorrer ou não a complemento farmacológico do tratamento da obesidade, teve a ver com a intuição clínica inicial do médico. Os indícios quanto à presença de fatores potencialmente

limitativos de uma boa resposta a programas de redução ponderal (motivacionais, relacionais, limitativos da mobilidade ou outros) acabaram por condicionar aquela decisão.

	Terapêutica farmacológica?	N	Média	DP	p
Variação verificada no IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	Sim	42	-1,8	3,0	0,646
	Não	35	-1,5	3,0	
Variação verificada no peso corporal (Kg)	Sim	42	-4,6	7,6	0,735
	Não	35	-4,0	7,6	
Variação verificada na massa gorda corporal (Kg)	Sim	42	-3,4	5,8	0,809
	Não	35	-3,0	7,2	
Variação verificada na percentagem de massa gorda corporal (Kg)	Sim	42	-5,4	11,3	0,927
	Não	35	-5,1	15,5	
Variação verificada no perímetro da cintura (cm)	Sim	42	-3,1	7,0	0,965
	Não	35	-3,2	6,8	
Variação verificada no perímetro da anca (cm)	Sim	42	-4,1	5,7	0,289
	Não	35	-2,6	6,3	
Variação verificada na razão cintura/anca	Sim	42	0,00	0,04	0,242
	Não	35	-0,01	0,04	
Variação verificada na razão cintura/altura	Sim	42	-0,02	0,04	0,942
	Não	35	-0,02	0,04	

Tabela 14.4. Diferenças nos resultados antropométricos verificados ao fim de 6 meses, entre mulheres que foram submetidas a intervenção convencional com terapêutica farmacológica e sem terapêutica farmacológica.

Foi possível obter o registo detalhado de ingestão alimentar em 62 mulheres e o questionário de atividade física em 56. Foi registada uma redução significativa do consumo de hidratos de carbono, proteínas e gordura, em ambos os grupos, resultando numa significativamente menor ingestão calórica diária. Contudo, só no subgrupo submetido a terapêutica convencional é que foi registado um aumento da atividade física com significado estatístico (tabela 14.5).

		Cirurgia bariátrica				Intervenção convencional			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
Atividade física (MET-minuto/sem)	Inicial	10	3054,9	1749,8	0,283	46	2094,2	1570,4	<0,001
	Aos 6 meses	10	4199,1	3141,8		46	5710,1	5802,5	
Total de calorias diárias (Kcal/dia)	Inicial	16	1748,7	538,5	0,004	46	1634,8	551,0	0,002
	Aos 6 meses	16	1063,9	404,5		46	1359,2	378,6	
Consumo de hidratos de carbono (gr/dia)	Inicial	16	199,0	74,6	0,020	46	187,7	62,6	0,030
	Aos 6 meses	16	131,2	41,7		46	164,6	53,5	
Consumo de proteínas (gr/dia)	Inicial	16	82,5	20,4	0,025	46	78,2	26,8	0,020
	Aos 6 meses	16	58,6	28,2		46	67,4	20,1	
Consumo de gorduras (gr/dia)	Inicial	16	69,2	22,5	0,001	46	63,5	27,5	<0,001
	Aos 6 meses	16	33,9	18,2		46	47,9	14,4	

Tabela 14.5. Avaliação comparativa do grau de atividade física e padrão alimentar no início e fim do estudo, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

Comparou-se, ainda, a variação verificada no perfil de citocinas e verificou-se um aumento significativo de adiponectina e uma redução de grande parte das citocinas associadas a efeitos nefastos, quer no subgrupo que efetuou cirurgia bariátrica quer no que foi submetido a terapêutica convencional (tabela 14.6). Estranhamente, verificou-se um aumento significativo nos níveis de ambas as moléculas de adesão, ICAM-1 e VCAM-1, no subgrupo sob terapêutica convencional. Como 17 mulheres tinham sido submetidas a terapêutica farmacológica com sibutramina e esta poderia associar-se a aumento dos níveis tensionais, efetuou-se nova análise com exclusão dessas mulheres. Contudo, persistiu uma subida significativa nos níveis de ICAM-1 ( $p < 0,001$ ) e de VCAM-1 ( $p = 0,006$ ), para as quais não se encontra explicação fisiopatológica.

		Cirurgia bariátrica				Intervenção convencional			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
Leptina (ng/ml)	Inicial	18	42,24	15,49	0,009	65	36,15	15,73	0,001
	Aos 6 meses	18	27,44	19,97		65	29,18	13,90	
Adiponectina (µg/mL)	Inicial	21	6,91	3,00	0,002	75	7,06	3,34	<0,001
	Aos 6 meses	21	9,22	3,67		75	8,51	3,98	
Resistina (ng/ml)	Inicial	21	16,45	9,22	0,787	74	20,04	10,09	<0,001
	Aos 6 meses	21	15,44	11,36		74	11,37	5,83	
PAI-1 (ng/ml)	Inicial	16	7,20	7,54	0,003	69	6,78	5,25	<0,001
	Aos 6 meses	16	0,65	0,39		69	0,68	0,42	
RBP-4 (ng/ml)	Inicial	19	45,83	15,24	0,007	74	45,92	13,32	<0,001
	Aos 6 meses	19	29,36	15,38		74	27,31	16,60	
TNF-α (pg/mL)	Inicial	21	1,35	1,27	0,128	76	1,34	0,80	0,220
	Aos 6 meses	21	1,91	1,47		76	2,02	4,76	
IL-6 (pg/mL)	Inicial	20	2,29	1,38	0,517	76	2,51	1,82	0,151
	Aos 6 meses	20	2,72	2,77		76	2,93	1,86	
MCP-1 (pg/mL)	Inicial	21	360,6	111,9	0,496	74	372,9	129,3	0,314
	Aos 6 meses	21	383,7	163,7		74	356,5	161,0	
ICAM-1 (ng/ml)	Inicial	21	224,1	76,8	0,590	74	248,9	73,2	<0,001
	Aos 6 meses	21	218,2	74,8		74	299,9	107,5	
VCAM-1 (ng/ml)	Inicial	21	471,3	174,6	0,126	74	490,9	166,0	<0,001
	Aos 6 meses	21	529,7	120,5		74	570,3	205,9	
hs-CRP (mg/dl)	Inicial	19	1,11	1,03	0,003	58	0,91	0,63	0,291
	Aos 6 meses	19	0,48	0,48		58	0,85	0,60	

Tabela 14.6. Avaliação comparativa dos níveis de adipocinas e citocinas endoteliais no início e fim do estudo, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

De salientar que, apesar do aumento verificado nos níveis circulantes de adiponectina, verificou-se uma correlação não muito marcada entre a variação da adiponectinemia com a variação verificada nos parâmetros antropométricos. Por exemplo, embora tenha sido verificada uma relação negativa com significado estatístico com o IMC ( $r = -0,223$ ;  $p = 0,029$ ), só foi demonstrada uma tendência para a significância em relação com a adiposidade central (para a associação com razão cintura/altura:  $r = -0,191$ ;  $p = 0,062$ )

(figuras 14.5 e 14.6). Estes resultados foram reportados e submetidos num artigo para publicação na revista oficial da EASO (*European Association for the Study of Obesity*), a *Obesity Facts*, publicação essa aprovada a 23 de agosto de 2012.<sup>25</sup>

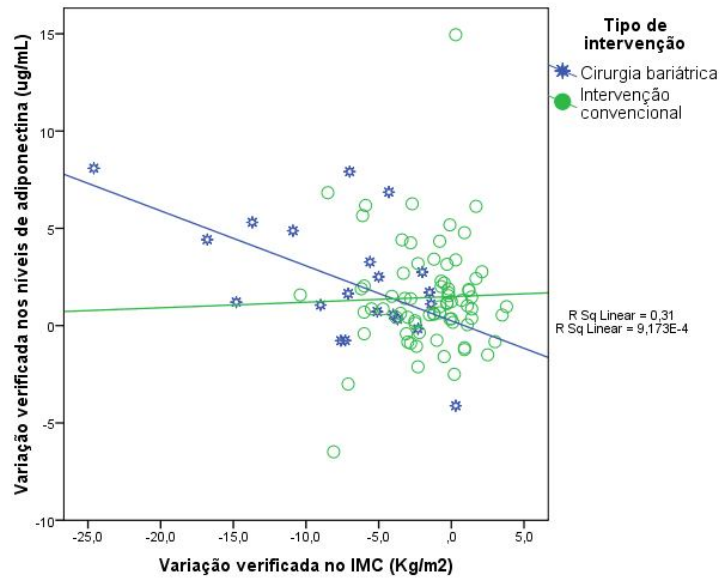


Figura 14.5. Correlação entre a variação na adiponectinemia e a variação no IMC, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

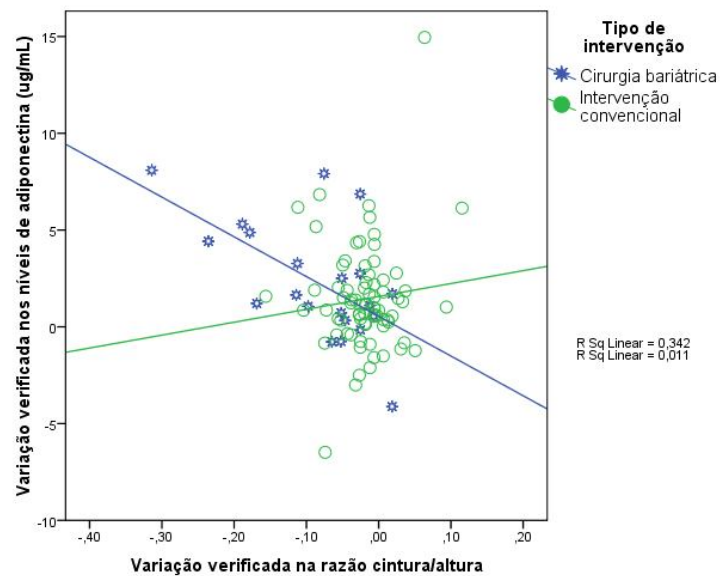


Figura 14.6. Correlação entre a variação na adiponectinemia e a variação na relação cintura/altura, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

Avaliou-se também a variação verificada nos níveis tensionais, obtidos por medição convencional, em consultório, e por monitorização ambulatória da pressão arterial (MAPA) (tabela 14.7).

		Cirurgia bariátrica				Intervenção convencional			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
Pressão arterial sistólica média - convencional (mmHg)	Inicial	21	122,6	14,6	0,549	60	126,1	16,7	0,061
	Aos 6 meses	21	124,5	14,6		60	129,0	14,6	
Pressão arterial diastólica média - convencional (mmHg)	Inicial	21	80,8	7,7	0,240	60	79,5	10,4	0,202
	Aos 6 meses	21	76,6	15,4		60	80,9	10,2	
P.A. sistólica média nas 24h - MAPA (mmHg)	Inicial	20	122,9	9,6	0,001	53	121,1	9,7	0,065
	Aos 6 meses	20	116,8	8,9		53	123,8	13,6	
P.A. diastólica média nas 24h - MAPA (mmHg)	Inicial	20	72,9	6,2	0,019	53	73,0	7,5	0,131
	Aos 6 meses	20	69,9	5,3		53	74,5	9,2	
P.A. sistólica média diurna - MAPA (mmHg)	Inicial	20	125,7	11,0	0,006	53	124,6	10,3	0,248
	Aos 6 meses	20	119,9	10,2		53	126,4	14,2	
P.A. diastólica média diurna - MAPA (mmHg)	Inicial	20	75,6	7,3	0,093	53	76,4	8,3	0,452
	Aos 6 meses	20	73,1	5,9		53	77,3	9,8	
P.A. sistólica média noturna - MAPA (mmHg)	Inicial	20	115,1	10,2	0,013	53	110,9	11,5	0,002
	Aos 6 meses	20	108,5	9,4		53	116,9	14,6	
P.A. diastólica média noturna - MAPA (mmHg)	Inicial	20	65,4	6,9	0,003	53	63,0	9,0	0,004
	Aos 6 meses	20	60,7	7,2		53	67,0	9,6	
Variação da P.A. média noturna face aos valores médios diurnos (%)	Inicial	20	-9,9	7,6	0,128	53	-15,2	9,8	0,010
	Aos 6 meses	20	-13,5	7,7		53	-11,5	7,5	

Tabela 14.7. Avaliação comparativa dos níveis de adipocinas e citocinas endoteliais no início e fim do estudo, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

No subgrupo submetido a cirurgia bariátrica, verificou-se uma redução significativa de, praticamente, todas as médias tensionais obtidas por MAPA. Esta redução nos níveis tensionais médios correlacionava-se com a redução verificada na antropometria. No subgrupo sob terapêutica convencional, pela razão referida previamente, não foram consideradas as mulheres que efetuaram terapêutica com sibutramina. Paradoxalmente, foi verificado um aumento das médias tensionais noturnas o que implicou atenuação do fenómeno de *dipping* noturno. Este facto aponta para a existência de um efeito pressor durante a noite associado à intervenção terapêutica. Procedeu-se a uma avaliação da eventual associação entre a variação tensional e grau de *dipping* com as alterações verificadas na atividade física e no padrão alimentar. No entanto nenhuma destas associações foi verificada.

Estes dados levaram a colocar a hipótese de que o aumento dos níveis tensionais explicasse o aumento nos níveis de moléculas de adesão previamente relatado. Contudo, não se verificou associação significativa entre a variação nos níveis de ICAM-1 ou VCAM-1 com os níveis tensionais sistólicos ou diastólicos.

Avaliou-se a variação registada nos parâmetros lipídicos, em cada subgrupo de intervenção (tabela 14.8). No subgrupo submetido a cirurgia bariátrica, foi verificado um aumento marginal dos níveis de colesterol HDL ( $p=0,049$ ). No subgrupo submetido a terapêutica convencional, foi verificado uma redução significativa dos níveis de ácidos gordos livres e apolipoproteína C-II bem como um aumento do colesterol HDL e da atividade da PON-1. Contudo, paradoxalmente, foi verificado um aumento significativo dos níveis de colesterol total e uma redução das apolipoproteínas A-I, A-II e E.

		Cirurgia bariátrica				Intervenção convencional			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
Colesterol total (mg/dl)	Inicial	21	188,9	32,2	0,064	72	185,7	31,3	0,001
	Aos 6 meses	21	199,6	40,2		72	195,8	33,6	
Colesterol LDL (mg/dl)	Inicial	21	122,7	26,1	0,425	72	119,7	27,3	0,227
	Aos 6 meses	21	127,0	35,8		72	122,8	27,0	
Colesterol HDL (mg/dl)	Inicial	21	52,1	8,3	0,049	72	49,3	11,5	0,003
	Aos 6 meses	21	55,7	9,3		72	54,0	14,9	
Colesterol não-HDL (mg/dl)	Inicial	21	136,8	31,3	0,152	72	136,4	29,4	0,089
	Aos 6 meses	21	143,9	38,4		72	141,8	33,9	
Trigliceridos (mg/dl)	Inicial	21	107,2	29,6	0,622	71	115,9	62,2	0,740
	Aos 6 meses	21	102,8	49,3		71	113,4	55,7	
Ácidos gordos livres (mmol/L)	Inicial	8	0,45	0,20	0,608	24	0,47	0,24	0,016
	Aos 6 meses	8	0,39	0,29		24	0,34	0,19	
Apo A-I (mg/dl)	Inicial	8	166,4	35,3	0,328	24	167,7	40,7	0,006
	Aos 6 meses	8	152,6	37,0		24	150,9	42,9	
Apo A-II (mg/dl)	Inicial	8	30,7	9,3	0,402	24	32,0	7,0	0,003
	Aos 6 meses	8	28,9	10,8		24	28,7	7,0	
Apo B (mg/dl)	Inicial	8	61,6	8,8	0,454	23	66,1	14,9	0,082
	Aos 6 meses	8	57,5	9,2		23	61,1	15,1	
Apo B/apo A-I	Inicial	8	0,38	0,09	0,912	23	0,41	0,10	0,421
	Aos 6 meses	8	0,39	0,08		23	0,43	0,11	
Apo C-II (mg/dl)	Inicial	7	2,59	0,83	0,193	24	2,41	1,29	0,004
	Aos 6 meses	7	2,27	0,92		24	1,83	0,94	
Apo C-III (mg/dl)	Inicial	8	5,19	2,68	0,818	24	5,77	2,77	0,112
	Aos 6 meses	8	4,99	2,18		24	5,01	2,56	
Apo E (mg/dl)	Inicial	8	3,11	1,15	0,688	24	2,89	0,95	0,002
	Aos 6 meses	8	3,40	1,65		24	2,05	0,86	
Atividade da PON-1 (nmol.min <sup>-1</sup> .ml <sup>-1</sup> )	Inicial	18	492,0	505,8	0,085	72	473,5	651,5	0,006
	Aos 6 meses	18	666,2	411,0		72	710,3	554,3	

Tabela 14.8. Avaliação comparativa dos parâmetros lipídicos no início e fim do estudo, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

Tendo em consideração que, dentro do subgrupo sob terapêutica convencional, algumas mulheres efetuaram terapêutica também com orlistat, colocou-se a hipótese que o tipo de terapêutica farmacológica pudesse explicar algumas variações registadas. Analisaram-se os dados segundo o tipo de terapêutica farmacológica efetuada, tendo-se verificado uma diferença significativa nos níveis de colesterol HDL ( $p=0,019$ ). Em análise *post hoc*, verificou-se que a maior variação nos níveis de colesterol HDL foi explicada pelo aumento significativo desta lipoproteína nas mulheres que efetuaram terapêutica com sibutramina (aumento médio de 13,3 mg/dl). Este aumento, não apresentou correlação com a variação verificada nos parâmetros antropométricos, no grau de atividade física ou do padrão de consumo alimentar. O aumento dos níveis de colesterol total e da variação paradoxal registada nos níveis de algumas apolipoproteínas também não se correlacionaram com as variações antropométricas, de atividade física ou do padrão alimentar.

Analisou-se a variação verificada nos parâmetros de controlo no metabolismo dos hidratos de carbono, nos índices de avaliação da sensibilidade à insulina, da capacidade pancreática de secreção de insulina e da sua eficiência secretora, em cada um dos subgrupos (tabela 14.9).

		Cirurgia bariátrica				Intervenção convencional			
		N	Média	DP	p	N	Média	DP	p
HbA1c (%)	Inicial	21	5,8	1,0	0,059	70	5,6	0,9	0,006
	Aos 6 meses	21	5,5	1,1		70	5,4	0,7	
Glicemia de jejum (mg/dl)	Inicial	20	89,1	19,2	0,001	72	94,3	30,9	<0,001
	Aos 6 meses	20	76,9	9,6		72	87,7	24,7	
Glicemia aos 120' da PTGO (mg/dl)	Inicial	20	112,7	52,3	0,045	65	118,4	55,7	0,533
	Aos 6 meses	20	94,2	37,3		65	115,9	49,6	
Insulina (µU/l)	Inicial	21	19,0	11,5	<0,001	71	17,3	9,5	<0,001
	Aos 6 meses	21	10,1	7,2		71	13,9	8,1	
Péptido C (ng/ml)	Inicial	21	3,7	1,3	<0,001	70	3,4	1,2	<0,001
	Aos 6 meses	21	2,5	1,2		70	3,0	1,2	
Pró-insulina (pM)	Inicial	16	18,6	10,0	0,034	58	20,2	13,3	0,288
	Aos 6 meses	16	11,6	8,3		58	17,5	15,3	
Glucagon (pg/ml)	Inicial	20	98,7	35,0	0,087	69	97,9	24,1	0,881
	Aos 6 meses	20	83,2	21,0		69	98,6	32,2	
GLP-1 (pM)	Inicial	9	40,7	32,1	0,826	27	29,7	13,9	0,961
	Aos 6 meses	9	42,5	41,7		27	29,9	14,5	
HOMA-IR	Inicial	20	4,15	3,03	<0,001	71	4,23	3,13	<0,001
	Aos 6 meses	20	1,85	1,35		71	3,14	2,37	
QUICKI	Inicial	20	0,14	0,01	<0,001	71	0,14	0,01	0,006
	Aos 6 meses	20	0,16	0,02		71	0,15	0,03	
Fórmula de McAuley	Inicial	21	6,16	1,26	<0,001	70	6,35	1,65	0,017
	Aos 6 meses	21	7,94	2,25		70	7,02	2,70	
Fórmula de Matsuda	Inicial	20	3,54	1,02	<0,001	67	3,94	2,77	0,059
	Aos 6 meses	20	7,77	4,99		67	5,59	7,81	
HOMA-%beta	Inicial	20	300,6	186,2	0,285	71	247,6	163,8	0,059
	Aos 6 meses	20	539,8	1037,8		71	282,7	221,5	
Índice insulínogénico	Inicial	20	18,8	15,3	0,142	65	24,2	20,7	0,013
	Aos 6 meses	20	24,9	18,7		65	19,1	15,9	
Razão pró-insulina/insulina	Inicial	16	1,04	0,48	0,225	55	1,22	0,57	0,167
	Aos 6 meses	16	1,41	1,18		55	2,50	6,78	
Razão glucagon/glicemia	Inicial	19	1,16	0,45	0,552	65	1,10	0,32	0,162
	Aos 6 meses	19	1,09	0,31		65	1,18	0,45	

Tabela 14.9. Avaliação comparativa dos níveis de adipocinas e citocinas endoteliais no início e fim do estudo, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

Foi verificado uma melhoria significativa dos parâmetros de controlo metabólico, em ambos os subgrupos, traduzindo um aumento da sensibilidade à insulina. Foi verificada uma associação direta entre a redução nos parâmetros antropométricos e a redução da insulinoresistência, o que explica a redução mais marcada da resistência à insulina no subgrupo submetido a cirurgia bariátrica (o grupo com a redução mais acentuada na antropometria). Considerando a totalidade da população estudada e tomando como exemplo a variação verificada num índice de insulinoresistência, o HOMA-IR,



verificou-se uma correlação direta quer com a redução ponderal geral (associação nas variações HOMA-IR e IMC:  $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ) quer com a redução na adiposidade central (associação nas variações HOMA-IR e IMC:  $r=0,413$ ;  $p<0,001$ ) (figuras 14.7 e 14.8). Foi ainda verificado um aumento da capacidade secretora pancreática no subgrupo sob terapêutica convencional, traduzido por um aumento significativo verificado no índice insulínogénico.

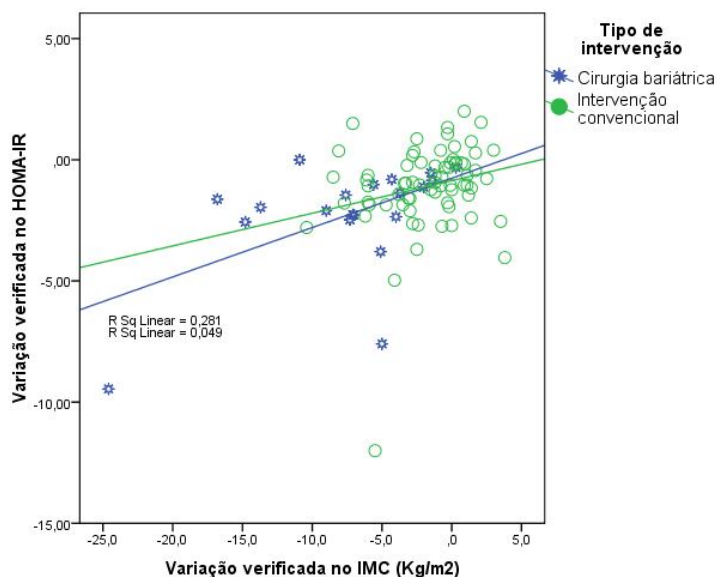


Figura 14.7. Correlação na variação entre início e final do estudo verificada entre HOMA-IR e IMC, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

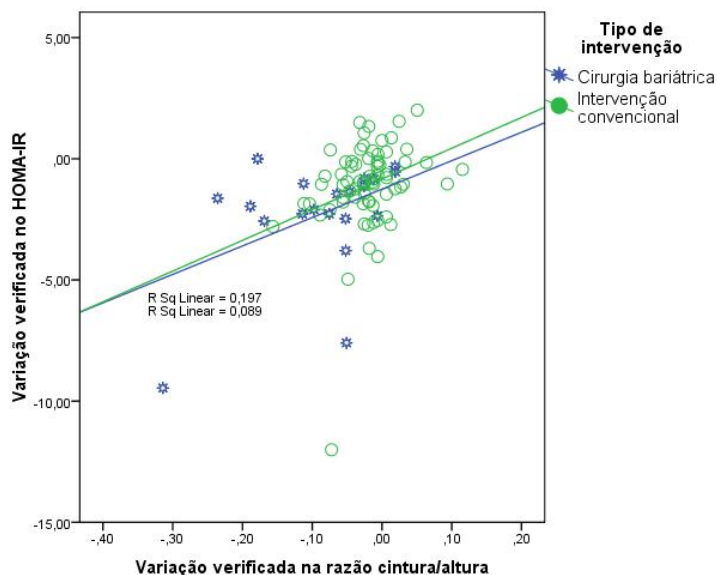


Figura 14.8. Correlação na variação entre início e final do estudo verificada entre HOMA-IR e razão cintura/altura, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

Procedeu-se à análise comparativa entre o diagnóstico de síndrome metabólica no início e no fim do estudo. Foram de novo excluídas as mulheres que efetuaram terapêutica

com sibutramina (pelo seu efeito sobre a pressão arterial, parâmetro considerado para o diagnóstico da síndrome) e aquelas em que não foi possível determinar todos os parâmetros da síndrome. Das 79 participantes consideradas, verificou-se uma redução significativa na distribuição entre o diagnóstico no início e fim do estudo ( $p=0,002$ ) (tabela 14.10). A prevalência inicial que era de 39,2%, passou a ser uma prevalência final de 34,2%.

			Critérios para síndrome metabólica na avaliação final		
			Presentes	Ausentes	Total
Critérios para síndrome metabólica na avaliação inicial	Presentes	N	<b>17</b>	<b>14</b>	<b>31</b>
		% dentro da avaliação inicial	54,8%	45,2%	100,0%
	% dentro da avaliação final	63,0%	26,9%	39,2%	
	Ausentes	N	<b>10</b>	<b>38</b>	<b>48</b>
% dentro da avaliação inicial		20,8%	79,2%	100,0%	
% dentro da avaliação final	37,0%	73,1%	60,8%		
Total	N	<b>27</b>	<b>52</b>	<b>79</b>	
	% dentro da avaliação inicial	34,2%	65,8%	100,0%	
% dentro da avaliação final	100,0%	100,0%	100,0%		

Tabela 14.10. Distribuição segundo a presença de síndrome metabólica na avaliação inicial e final do estudo, considerando toda a população estudada.

Por fim, comparou-se a evolução registada no risco cardiovascular estimado através das equações de risco de Framingham e PROCAM, entre o início e o final do estudo. Não se verificou a existência de diferenças significativas na variação, considerando a totalidade da população estudada ou cada subgrupo de forma individualizada (figuras 14.9 e 14.10).

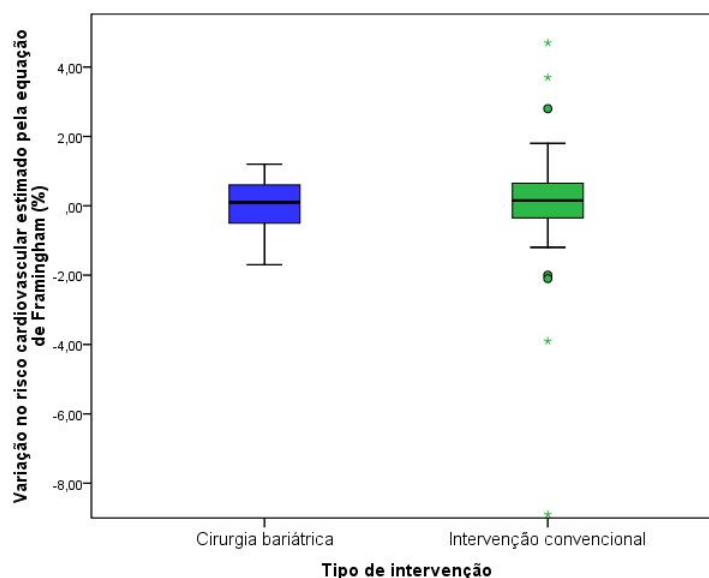


Figura 14.9. Variação verificada na equação de risco de Framingham, entre início e final do estudo, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

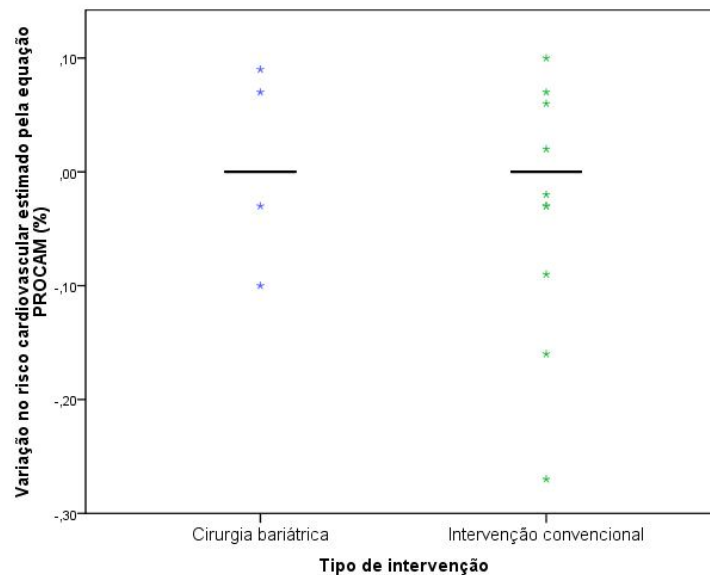


Figura 14.10. Variação verificada na equação de risco de PROCAM, entre início e final do estudo, em mulheres que foram submetidas a intervenção cirúrgica ou convencional.

## 14.4 Sumário

A redução ponderal, em pessoas com obesidade ou pré-obesidade, faz parte das estratégias de intervenção sobre o risco cardiovascular. Neste estudo, pretendeu-se avaliar os efeitos, a curto prazo, de programas de redução ponderal sobre o perfil de secreção de adipocinas e de citocinas endoteliais. Adicionalmente, teve como objetivo a avaliação da evolução de um conjunto de parâmetros ligados às comorbidades da obesidade e ao risco cardiovascular subjacente. Contudo, salienta-se que, em virtude da atitude terapêutica ter obedecido à normal conduta clínica e não a uma aleatorização de procedimentos, alguns dos resultados poderão ter sofrido enviesamento.

Sem interferência na normal conduta clínica, foram seguidas 98 mulheres com obesidade ao longo de 6 meses. Destas, 21 participantes foram submetidas a cirurgia bariátrica tendo as restantes 77 sido alvo de intervenção convencional. Não existiam diferenças antropométricas, à entrada no estudo, entre as mulheres de cada subgrupo. Considerando o subgrupo de intervenção convencional, também não foram registadas diferenças na antropometria inicial, consoante houvesse ou não recurso a intervenção farmacológica específica para a obesidade.

Não foram verificadas diferenças na variação dos parâmetros antropométricos entre as mulheres que só efetuaram medidas gerais de intervenção sobre o estilo de vida e as que, adicionalmente, efetuaram terapêutica farmacológica. Contudo, foi registada uma diferença significativa entre o subgrupo que efetuou cirurgia bariátrica e aquele que foi alvo de terapêutica convencional, com o primeiro subgrupo a registar uma redução mais acentuada em todos os parâmetros antropométricos.

Apesar de, em ambos os subgrupos, se registar uma redução no consumo de todos os grupos de macronutrientes, no que respeita à atividade física só foi registado um aumento nas mulheres que efetuaram terapêutica convencional.

Em relação à variação no perfil das citocinas circulantes, foi verificada uma redução nos níveis de leptina, PAI-1 e RBP-4 e um aumento nos níveis médios de adiponectina, em ambos os subgrupos. Apesar do registo verificado na adiponectinemia, foi verificado uma dependência pouco acentuada da variação registada nos parâmetros antropométricos. Adicionalmente, foi verificada uma associação positiva com a hs-CRP mas, somente, no grupo cirúrgico. Foi verificado, no grupo sob terapêutica convencional, um aumento paradoxal nas moléculas de adesão (ICAM-1 e VCAM-1) sem relação com a variação dos parâmetros antropométricos, níveis tensionais, grau de atividade física ou padrão alimentar.

A redução dos níveis tensionais médios, obtidos através de monitorização ambulatória, foi verificada somente no grupo sob intervenção cirúrgica. Tal redução foi dependente da perda ponderal registada. No grupo sob terapêutica convencional, foi registado um aumento dos níveis tensionais sistólicos e diastólicos noturnos sem relação com variação ponderal, grau de atividade física ou padrão alimentar.

Verificou-se uma elevação dos níveis de colesterol HDL em ambos os subgrupos e uma redução nos níveis de ácidos gordos livres e apolipoproteína C-II no subgrupo sob terapêutica convencional. Adicionalmente, neste, foi registado um aumento da atividade da PON-1. Apesar deste facto, verificou-se uma redução paradoxal no nível de apolipoproteínas A-I, A-II e E e um aumento nos níveis de colesterol total.

Foi verificado uma melhoria da sensibilidade à insulina em ambos os subgrupos. Tal benefício esteve na dependência da redução ponderal verificada e resultou em melhoria nos parâmetros de controlo metabólico. Adicionalmente, no grupo sob terapêutica convencional, foi verificado um aumento na capacidade de secreção pancreática.

Embora tenha sido registada uma redução na prevalência de síndrome metabólica, ao fim dos seis meses das intervenções verificou-se, no final do estudo, presença da síndrome em mulheres que não apresentavam critérios diagnósticos inicialmente.

Não foram registadas diferenças significativas no risco cardiovascular estimado ao fim de seis meses. Assim, concluiu-se que um eventual benefício cardiovascular dos programas de redução ponderal não parece ser evidente a curto prazo.

## **Bibliografia**

---

<sup>1</sup> Eckel RH. Clinical practice. Nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med* 2008;358(18):1941-50

<sup>2</sup> Miller WC, Koceja DM, Hamilton EJ. Alterations in body weight and composition consequent to 20 wk of endurance training: the HERITAGE Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(10):941-7

<sup>3</sup> Foster GD, Makris AP, Bailer BA. Behavioral treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1 Suppl):230S-5S

<sup>4</sup> Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68(4):899-917

- <sup>5</sup> Li Z, Maglione M, Tu W, Mojica W, Arterburn D, Shugarman LR, Hilton L, Suttorp M, Solomon V, Shekelle PG, Morton SC. Meta-analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Ann Intern Med* 2005;142(7):532-46
- <sup>6</sup> Kaplan LM. Pharmacological therapies for obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34(1):91-104
- <sup>7</sup> Dixon AFR, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomized blind crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):813-9
- <sup>8</sup> Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg* 2008;247(3):401-7
- <sup>9</sup> le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, Lönroth H, Fändriks L, Ghatei MA, Bloom SR, Olbers T. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg* 2007;246(5):780-5
- <sup>10</sup> Sudan R, Jacobs DO. Biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Clin North Am* 2011;91(6):1281-93
- <sup>11</sup> Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1567-76
- <sup>12</sup> Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, Nanni G, Pomp A, Castagneto M, Ghirlanda G, Rubino F. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366(17):1577-85
- <sup>13</sup> Wittgrove AC, Clark GW. Laparoscopic gastric bypass, Roux-en-Y- 500 patients: technique and results, with 3-60 month follow-up. *Obes Surg* 2000;10(3):233-9
- <sup>14</sup> Sugerma HJ, Wolfe LG, Sica DA, Clore JN. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg* 2003;237(6):751-6
- <sup>15</sup> Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, Cottam D, Gourash W, Hamad G, et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2003; 238(4):467-84
- <sup>16</sup> Ferrannini E, Camastra S, Gastaldelli A, Maria Sironi A, Natali A, Muscelli E, Mingrone G, Mari A. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes* 2004;53 Suppl 3:S26-33
- <sup>17</sup> Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011;28(6):628-42
- <sup>18</sup> American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care* 2012;35 (Suppl 1):S11-63
- <sup>19</sup> Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;56(2):320-8
- <sup>20</sup> Wadden TA, Anderson DA, Foster GD. Two-year changes in lipids and lipoproteins associated with the maintenance of a 5% to 10% reduction in initial weight: some findings and some questions. *Obes Res* 1999;7(2):170-8
- <sup>21</sup> Mertens IL, Van Gaal LF. Overweight, obesity, and blood pressure: the effects of modest weight reduction. *Obes Res* 2000;8(3):270-8
- <sup>22</sup> Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension* 2005;45(6):1035-41
- <sup>23</sup> Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, Esposito K, Marfella R, Cioffi M, D'Andrea F, Molinari AM, Giugliano D. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002;105(7):804-9
- <sup>24</sup> Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol* 2011;108(10):1499-507
- <sup>25</sup> Silva-Nunes J, Oliveira A, Duarte L, Barradas M, Melão A, Brito M, Veiga L. Factors related with adiponectinemia in obese and normal-weight women and with its variation in weight loss programs. *Obes Facts in press*



## **15 CONCLUSÕES**

---





A obesidade constitui uma patologia altamente prevalente e complexa. Apesar dos avanços verificados nas últimas décadas, ainda se desconhece muitos dos mecanismos envolvidos na regulação ponderal. Por outro lado, a obesidade assume-se como um fator de risco cardiovascular independente associando-se, frequentemente, a outras patologias que, também elas, constituem fatores de risco cardiovascular.

Foi objetivo deste projeto avaliar alguns dos mecanismos associados ao controlo ponderal, fatores de risco para o desenvolvimento da obesidade, o papel do tecido adiposo como órgão endócrino e avaliar o papel da obesidade como fator de risco cardiovascular e metabólico. Foi objetivo adicional avaliar as implicações decorrentes da perda ponderal sobre a função endócrina do tecido adiposo e sobre as relações existentes entre obesidade, metabolismos lipídico e dos hidratos de carbono, controlo tensional e risco cardiovascular.

Ao avaliar os fatores de risco para a obesidade, demonstrou-se que esta cursava com um maior grau de sedentarismo embora não se tenha demonstrado um maior consumo alimentar comparativamente à população não obesa. O papel do ambiente intrauterino tem vindo a ganhar importância como fator determinante para o futuro desenvolvimento de obesidade. O peso ao nascer, parâmetro indireto do estado nutricional do feto, foi avaliado mas não foi demonstrado constituir fator de risco. Contudo, o papel da hereditariedade foi bem realçado neste estudo. Além da existência de maior número de pessoas obesas reportando história familiar de obesidade, foi possível demonstrar determinismo genético para a obesidade mediado por três polimorfismos. O primeiro parâmetro, a obesidade familiar, constitui uma medida pouco precisa, dado o elevado grau de subjetividade na classificação de determinada pessoa como obesa. A presença de familiares diretos com obesidade também não consegue discriminar o componente genético e ambiental do risco para obesidade. Contudo, através do estudo de 19 polimorfismos relativos a 13 genes diferentes, foi demonstrado que a obesidade é uma patologia com um determinismo genético, capaz de tornar uma pessoa mais suscetível às influências ambientais. Tal como tem vindo a ser replicado em diversas populações, também foi demonstrado que o polimorfismo rs9939609 do gene FTO condicionava mais do que uma duplicação do risco relativo para obesidade. Confirmando, os dados publicados no ano transato, também foi demonstrado um risco relativo para obesidade de mais do que três vezes superior com o polimorfismo rs266729 do gene da adiponectina. Este trabalho permitiu demonstrar, pela primeira vez na literatura científica, que o polimorfismo rs662 do gene da paraoxonase 1 condicionava mais que uma duplicação sobre o risco relativo de obesidade.

O peso corporal é regulado por uma intrincada rede de mecanismos neuro-hormonais parcialmente identificada. Existem sinais de adiposidade que transportam a informação sobre o estado das reservas energéticas do organismo para o centro de controlo do apetite. Por outro lado, existe um conjunto de outros sinais que indicam quando deve ocorrer o início e final de uma refeição. Interagindo com os mecanismos da homeostase energética, existem circuitos cerebrais de recompensa alimentar. Contudo, face ao valor hedónico associado a determinado tipo de alimentos, pode existir uma ação preponderante do segundo sobre o primeiro. Todavia, também pode ocorrer perda da normal sensibilidade à ação de sinais de adiposidade, afetando a regulação da

homeostase energética. Neste estudo, foram tidos em consideração os sinais de adiposidade conhecidos como mais relevantes (os níveis circulantes de leptina e insulina) e os níveis GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*). Foi demonstrado que a obesidade cursava com níveis elevados daquelas três hormonas, embora não se tenha verificado paralelismo entre os seus níveis circulantes. Admitindo uma sensibilidade normal aos sinais de adiposidade e à supremacia dos mecanismos de regulação energética sobre os restantes, a obesidade não deveria estar presente na população estudada. O aumento da leptinemia e insulinemia parece estar em concordância com a existência de uma resistência à sua ação. Contudo, os níveis de insulina e de GLP-1 foram determinados pela preponderância da sua ação no metabolismo dos hidratos de carbono sobre a sua ação no controlo do apetite.

O tecido adiposo constitui um dos maiores órgãos endócrinos do organismo humano. Foi comprovado que a obesidade está associada a um aumento na secreção de um vasto conjunto de citocinas produzidas pelo tecido adiposo: leptina, proteína 4 de ligação ao retinol (RBP-4), interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP), inibidor 1 do ativador do plasminogénio (PAI-1) e proteína 1 quimiotática dos monócitos (MCP-1). Igualmente, foi comprovada a existência de níveis baixos de adiponectina na obesidade, verificando-se uma estreita relação inversa dos seus níveis com o grau de adiposidade corporal. Adicionalmente, esta hormona apresentou uma relação direta com o grau de sensibilidade à ação da insulina, independente da influência antropométrica, favorecendo a hipótese corrente de que esta hormona apresenta uma ação insulinosensibilizadora direta. Em relação à IL-6, hs-CRP e MCP-1, foi demonstrado o estreito paralelismo existente entre os seus níveis circulantes e o excesso de adiposidade, presente na pessoa com obesidade. Pelo contrário, apesar da existência de níveis mais elevados na obesidade, demonstrou-se que os níveis de RBP-4 e PAI-1 não apresentavam paralelismo com o grau de adiposidade. Apesar de não se ter demonstrado que a obesidade curse com níveis elevados de resistina, registou-se uma associação direta com o grau de adiposidade.

A obesidade é um dos principais fatores de risco para diabetes tipo 2 e ambas as patologias representam epidemias globais. Apesar de desconhecimento quanto à sua presença, foi diagnosticado hiperglicemia intermédia ou diabetes em mais de um quarto da população obesa estudada. Tal facto realçou a associação presente entre obesidade e alterações no metabolismo dos hidratos de carbono e a importância do seu rastreio na pessoa com obesidade. A sua associação com obesidade, também foi verificada pela maior prevalência de história familiar de diabetes tipo 2 entre a população obesa. Embora o grau de adiposidade, presente na obesidade, tenha sido o principal fator condicionador do grau de sensibilidade à ação da insulina, a idade constituiu o principal fator limitativo da capacidade funcional das células beta do pâncreas. Igualmente, a presença de história familiar de diabetes tipo 2 mostrou estar associada a uma menor capacidade secretora, em linha com o determinismo genético da função pancreática.

Da normoglicemia para a hiperglicemia intermédia e desta para a diabetes, demonstrou-se um aumento no grau de adiposidade e, por consequência, do grau de insulinoresistência. Foi demonstrado, igualmente, uma redução da capacidade secretora pancreática e dos níveis de adiponectinemia, de forma independente da antropometria.

Este último facto, reforçou o papel assumido pela adiponectina na fisiopatologia da diabetes tipo 2. O papel do determinismo genético sobre o risco de diabetes também foi demonstrado face à evidência de risco acrescido de diabetes na presença de determinados genótipos de alguns polimorfismos. Os polimorfismos genéticos rs9939609 do gene FTO, rs662799 do gene da apolipoproteína A-V e rs2241766 do gene da adiponectina condicionavam mais do que uma triplicação no risco relativo de desenvolver hiperglicemia intermédia ou diabetes. No caso do primeiro polimorfismo, foi demonstrado que tal ocorria por mediação de um maior grau de insulinoresistência e, tendencialmente, uma menor capacidade secretora pancreática. Adicionalmente, foi demonstrado que o polimorfismo rs34911341 do gene da ghrelina condicionava uma menor capacidade funcional das células beta pancreáticas.

Face a estes dados, concluiu-se que a adiposidade, a idade e os fatores genéticos são fatores determinantes no risco de evolução para a diabetes tipo 2.

A obesidade constitui um fator de risco para dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e baixos níveis de colesterol HDL. No estudo, a obesidade encontrou-se associada a níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL, colesterol não HDL, triglicéridos e razão apolipoproteína B/apolipoproteína A-1. Adicionalmente, esteve associada a níveis reduzidos de colesterol HDL e das apolipoproteínas A-I e A-II. No grupo com obesidade, foi verificada a influência negativa do padrão alimentar e positiva do uso de contraceção oral sobre os níveis de apolipoproteína A-I e uma influência negativa dos hábitos tabágicos sobre os níveis de colesterol HDL.

Apesar da dislipidemia presente nas pessoas com obesidade, não foi demonstrado a associação com uma maior atividade inflamatória subclínica. Pelo facto de se ter selecionado pessoas sem dislipidemia diagnosticada previamente, as mulheres estudadas apresentavam uma evolução recente destas condições. Tal poderia explicar a ausência de relação com os parâmetros inflamatórios.

No estudo, concluiu-se que a associação da obesidade com a hipertrigliceridemia e com os baixos níveis de colesterol HDL eram mediados pela insulinoresistência.

A obesidade está associada a aumento dos níveis de pressão arterial, tendo sido demonstrada uma maior prevalência de hipertensão arterial na população obesa estudada. Tal foi evidente quer se considerasse o método convencional, por medição da pressão arterial em gabinete de consulta, quer se considerasse a monitorização ambulatória da pressão arterial, durante 24 horas. Contudo, foi verificada uma discordância nos grupos identificados como tendo hipertensão arterial, segundo cada um dos métodos.

O grau de adiposidade associava-se a aumento dos níveis tensionais sistólicos, qualquer que fosse o método utilizado, mas a idade era determinante dos níveis tensionais medidos de forma convencional. No grupo com obesidade, o grau de insulinoresistência demonstrou ser um fator determinante dos níveis tensionais noturnos e, em consequência, de uma maior prevalência de padrão não *dipper* de pressão arterial. Pelo contrário, a idade e o grau de atividade física associaram-se a uma maior redução noturna dos níveis tensionais. Foi demonstrada uma associação entre os níveis de leptina e a variabilidade noturna da frequência cardíaca, parâmetro tradutor de uma maior atividade simpática. Tal facto encontra concordância na teoria de que a

leptina atua sobre os níveis tensionais através de uma hiperativação do sistema nervoso simpático.

Também em relação aos níveis tensionais, não foi demonstrada qualquer associação com a atividade inflamatória. Idêntica explicação, à atrás enunciada em relação à dislipidemia, seleção de população com diagnóstico recente das comorbilidades, poderá explicar a ainda baixa atividade inflamatória.

A obesidade assume-se como um fator de risco cardiovascular independente, favorecendo a aceleração do processo aterogénico. Foi demonstrado que a obesidade cursa com aumento nos marcadores pró-inflamatórios, pró-trombóticos e pró-aterogénicos, através do aumento os níveis de IL-6, hs-CRP, PAI-1 e MCP-1 e da redução nos níveis de adiponectina. Foi comprovado que o risco cardiovascular estimado era superior nas pessoas com obesidade e que se associava com os níveis de PAI-1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1) e molécula 1 de adesão vascular-celular (VCAM-1). Embora não se tenha encontrado diferenças entre as duas populações estudadas, na obesa foi demonstrada uma associação positiva entre o índice de massa corporal e o grau de aterosclerose, avaliado através da espessura da íntima-média carotídea.

Apesar de todas as particularidades relacionadas com a população selecionada para estudo, confirmou-se que a obesidade é *per se* um fator de risco cardiovascular.

Procurou-se avaliar se, na população obesa, o diagnóstico de síndrome metabólica acrescia valor na determinação do risco cardiovascular. Demonstrou-se que a presença de síndrome metabólica estava associada a um ligeiro acréscimo do risco cardiovascular e que tal era devido ao maior grau de insulinoresistência existente nas pessoas com a síndrome.

Por fim, procurou-se avaliar o efeito da perda ponderal sobre vários dos parâmetros associados ao risco cardiovascular e metabólico da obesidade. Para tal, foram avaliadas 98 mulheres que completaram seis meses de seguimento. Comparando as 21 mulheres submetidas a cirurgia bariátrica com as 77 que foram submetidas a intervenção convencional, foi verificada uma redução mais marcada de todos os parâmetros antropométricos nas doentes submetidas a intervenção cirúrgica. Foi demonstrada uma redução nos níveis de leptina, PAI-1 e RBP-4 com ambas as intervenções, mas sem paralelismo com o grau de perda ponderal. Também foi evidente uma redução do processo inflamatório subclínico, com uma redução da hs-CRP na dependência do grau de perda ponderal.

Foi demonstrada uma redução dos níveis tensionais, obtidos através da monitorização ambulatória, na dependência da perda ponderal registada.

Igualmente, comprovou-se o efeito benéfico da perda ponderal sobre os níveis de colesterol HDL, qualquer que fosse o tipo de intervenção, bem como um aumento da atividade da paraoxonase-1 e redução dos níveis de ácidos gordos livres e apolipoproteína C-II no grupo sob intervenção convencional.

Contudo, no grupo sob intervenção convencional foi evidente um aumento paradoxal nos níveis das moléculas de adesão, de colesterol total e dos níveis tensionais e uma redução nos níveis de apolipoproteínas A-I, A-II e E. O facto de se ter tratado de um

estudo clínico não aleatorizado, nem duplamente cego, poderá constituir uma explicação eventual para alguns dos dados paradoxais verificados.

Foi demonstrada uma redução no grau de insulinoresistência na dependência da redução ponderal verificada, que se traduziu numa melhoria do controlo no metabolismo dos hidratos de carbono. No grupo sob intervenção convencional, verificou-se uma melhoria adicional na capacidade secretora pancreática.

Adicionalmente, a perda ponderal verificada induziu uma redução na prevalência de síndrome metabólica.

Apesar de não se ter verificado uma variação significativa no risco cardiovascular estimado ao fim de seis meses de intervenção, foram vários os benefícios documentados com a perda ponderal nos vários parâmetros estudados. Contudo, há que ter em consideração que a população, inicialmente selecionada, não apresentava comorbilidades previamente diagnosticadas. Logo, algumas das participantes estudadas, corresponderiam ao fenótipo de “mulher obesa metabolicamente normal”. Partindo de um baixo risco cardiovascular, tornou-se mais difícil evidenciar os benefícios da redução ponderal num curto intervalo de tempo. Tendo em conta que muitos dos parâmetros, em que foi demonstrado efeito benéfico da redução ponderal, estão associados a um aumento do risco cardiovascular, tais benefícios poderão traduzir-se em melhoria do risco a médio e longo prazo. Para aferir tal hipótese haveria necessidade de aumentar o intervalo de tempo no seguimento desta população.

