

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

***OBESIDADE VISCERAL COMO DOENÇA  
INFLAMATÓRIA E RELAÇÃO COM DOENÇA  
CORONÁRIA, FÍGADO GORDO NÃO ALCÓOLICO E  
DOENÇA DE CROHN.***

**FRANCISCO MANUEL ARCHER DE MENEZES CASTRO FRAGA**

**MARÇO DE 2010**

# **ÍNDICE**

<b>RESUMO</b>	<b>3</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>OBESIDADE VISCERAL</b>	<b>9</b>
<b>A) OBESIDADE VISCERAL E SÍNDROME METABÓLICO. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DA OBESIDADE</b>	<b>9</b>
<b>B) ASPECTOS DA BIOLOGIA DO TECIDO ADIPOSEO QUE NOS FAZEM PENSAR NO TECIDO ADIPOSEO COMO UM ÓRGÃO COM FUNÇÕES ENDÓCRINAS E IMUNITÁRIAS.</b>	<b>11</b>
i) Adipocinas	11
ii) Obesidade e sistema imunitário	15
<b>OBESIDADE E DOENÇA CORONÁRIA</b>	<b>17</b>
<b>A) OBESIDADE E HIPERTENSÃO ARTERIAL</b>	<b>18</b>
<b>B) OBESIDADE, INSULINORRESISTÊNCIA E DISLIPIDÉMIA</b>	<b>19</b>
<b>OBESIDADE E FIGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO</b>	<b>22</b>
<b>A) FÍGADO GORDO, ESTEATOHEPATITE E OBESIDADE</b>	<b>22</b>
<b>B) FISIOPATOLOGIA DO NAFLD/NASH: INSULINORESISTÊNCIA, ÁCIDOS GORDOS LIVRES E CITOCINAS</b>	<b>23</b>
<b>OBESIDADE E CANCRO COLO-RECTAL</b>	<b>27</b>
<b>A) INTRODUÇÃO</b>	<b>27</b>
<b>B) INSULINORESISTÊNCIA, FACTORES DE CRESCIMENTO INSULÍNICOS E CCR</b>	<b>28</b>
<b>C) ADIPOCINAS, CITOCINAS INFLAMATÓRIAS E CCR</b>	<b>29</b>
<b>GORDURA MESENTÉRICA E DOENÇA DE CROHN</b>	<b>32</b>
<b>CONCLUSÃO</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>36</b>

## RESUMO

Este trabalho, em forma de artigo de revisão, terá como finalidade fazer uma síntese sobre o papel da obesidade visceral na doença coronária e em doenças do foro gastroenterológico, nomeadamente o fígado gordo não alcoólico e o cancro cólo-rectal. Também se abordarão aspectos da obesidade visceral enquanto doença inflamatória e o papel da gordura mesentérica na doença de Crohn.

Estudos apontam para que a obesidade seja uma doença inflamatória. O tecido adiposo deixou de ser considerado apenas como um tecido de armazenamento da gordura do organismo, sendo actualmente reconhecido como um órgão com funções endócrinas e imunitárias. Diversas adipocinas têm sido implicadas.

A obesidade visceral refere-se à acumulação de gordura intra-abdominal, nomeadamente no bordo dorsal dos intestinos, peritoneu e superfície ventral dos rins. A obesidade visceral tem sido muito implicada no síndrome metabólico, com a insulinoresistência a ocupar um lugar de destaque

Considerada como uma epidemia do mundo ocidental, a obesidade foi desde longa data considerada como factor de risco cardiovascular. A obesidade visceral é factor de risco para doença coronária uma vez que está associada a hipertensão arterial, diabetes e dislipidémia. Para além da obesidade na avaliação do risco cardiovascular, foi introduzida posteriormente, a medição do Perímetro da Cintura, independentemente do Índice de Massa Corporal.

Estudos salientam que a obesidade visceral tem um papel importante no cancro colo-rectal, sendo a ligação entre estas duas entidades estabelecida pela insulinoresistência e adipocinas.

A obesidade visceral também tem sido implicada na patogénese do fígado gordo não alcoólico e na progressão deste para esteatohepatite.

Na doença de Crohn não foi demonstrada associação com a obesidade, mas a hipertrofia do tecido adiposo mesentérico e o acondicionamento de gordura são achados consistentes nas peças cirúrgicas de indivíduos com esta patologia. A gordura mesentérica hipertrofiada é fonte de citocinas pró-inflamatórias. Por desvendar permanece o papel da adiponectina, que ao contrário do observado na obesidade, na doença de Crohn encontra-se aumentada.

**Palavras Chave:** obesidade visceral, insulinoresistência, adipocinas, doença coronária, doença de Crohn, fígado gordo, cancro colo-rectal.

## ABSTRACT

This work, as a review, has the finality to synthesize the role of visceral obesity in the coronary disease and other diseases of gastroenterological nature, namely the non-alcoholic fat liver and the colorectal cancer.

Aspects of the visceral obesity as an inflammatory disease will also be focused, as well as the part taken by the mesenteric fat in Crohn's disease.

Studies point to obesity as an inflammatory disease. The fat tissue is no longer seen only as a body's fat storage tissue, being nowadays recognized as an organ with endocrine and immune functions. Several adipocines have been implicated.

Visceral obesity is the accumulation of intra-abdominal fat, namely in the dorsal edge of the bowel, peritoneum and ventral surface of the kidneys. Visceral obesity has been implicated in metabolic syndrome, with insulin resistance occupying a central role.

Deemed as an occidental world epidemic, obesity has long been considered as a cardiovascular risk factor. Visceral obesity is a risk factor for coronary disease given that it is associated with arterial hypertension, diabetes and dyslipidemia.

Posteriorly, besides the obesity in the evaluation of the cardiovascular risk it has been introduced the measuring of the waist circumference independently of the body mass index.

Studies emphasize the important part of visceral obesity in the colorectal cancer, being the connection between this two entities made by insulin resistance and adipocines.

Visceral obesity has also been implicated in the non-alcoholic fat liver pathogenesis and in its progression to steatohepatitis.

In Crohn's disease it hasn't been demonstrated an association with obesity, but the mesenteric fat tissue hypertrophy and the fat wrapping are findings consistent in the surgical

pieces of individuals with this pathology. Hypertrophied mesenteric fat is a source of proinflammatory cytokines. Still to unveil is the role of adiponectine, which unlike to what is observed in obesity is increased in Crohn's disease.

**Keywords:** visceral obesity, insulinresistance, adipocines, coronary disease, Crohn's disease, fatty liver, colo-rectal cancer.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema grave de saúde pública, definido como tal pela Organização Mundial de Saúde. Em Portugal, dados da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade, revelam que 39.4% da população têm excesso de peso, com um Índice de Massa Corporal (IMC) entre 25.0 e 29.9 Kg/m<sup>2</sup> e 14,2% é obesa, com um IMC superior a 30.0 Kg/m<sup>2</sup>. Os dados revelam ainda que a percentagem de indivíduos que se incluem nas categorias de excesso de peso ou obesidade aumentou de 49.6% (dados colhidos entre 1995 e 1998) para 53.6% (dados colhidos entre 2003 e 2005) (do Carmo I et al., 2008).

O problema da obesidade, é que em si mesma é uma doença, uma vez que se trata de um processo inflamatório e de um distúrbio endócrino, e que, é um factor de doença cardiovascular, de cancro, nomeadamente do cólon e do fígado. Portanto, a obesidade é um factor nuclear nas chamadas doenças da civilização, causando afectação na esperança média de vida, morbilidade acentuada, bem como custos assinaláveis com a saúde.

Nem todas as pessoas obesas desenvolvem doença e, por outro lado, pessoas não obesas podem desenvolver doenças associadas à obesidade. Este facto tem levado à procura de marcadores risco de doença, na presença da obesidade. O IMC, que se calcula através do cociente do peso pelo quadrado da altura, não se tem revelado um marcador fiável, uma vez que não informa sobre a distribuição da gordura corporal. O Perímetro da Cintura (PC), veio revelar-se um marcador de risco promissor, tanto cardiovascular como de alguns tipos de cancro. O PC permite dividir os indivíduos segundo a distribuição da gordura corporal: distribuição de gordura intra-abdominal, do tipo andróide, predominante nos homens, e distribuição de gordura nas ancas, coxas e nádegas, tipo ginóide, sendo mais frequente nas

mulheres. O PC mede-se utilizando uma fita métrica, no ponto médio entre o bordo inferior da última costela e a crista ilíaca. Os valores de PC superiores a 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres estão associados à presença de risco cardiovascular muito elevado segundo os critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATPIII, 2001).

A obesidade visceral refere-se à gordura intra-abdominal, depositada no bordo das vísceras, nomeadamente no bordo do intestino, no peritoneu e na superfície ventral dos rins. Esta acumulação da gordura nas vísceras tem sido referida como factor importante associado ao síndrome metabólico (Ribeiro Filho et al., 2006), ao fígado gordo não alcoólico (Marchesini G et al., 2001), aos pólipos adenomatosos do cólon (Sass DA et al., 2004) e às doenças cardiovasculares (Marques MD et al., 2009 ; Ho JS et al., 2009). Relativamente à doença de Crohn, o papel da gordura mesentérica tem sido amplamente estudado, pensando-se que esteja envolvida na patogénese e curso desta doença (Peyrin-Biroulet L et al., 2007).

Existem diferentes métodos de avaliação da obesidade visceral, sendo que o método “gold standard” é através da tomografia computadorizada (TC). Outros métodos têm sido validados, sendo que, mais recentemente, tem sido utilizada a ecografia abdominal, como método fiável e com óbvias vantagens em relação à TC, dada a ausência de radiação e menor custo.

Objectivo: Revisão da literatura sobre a obesidade como doença inflamatória. A importância da gordura mesentérica na doença de Crohn. Revisão sobre a obesidade visceral, sua importância como marcador de risco de doença cardiovascular, fígado gordo não alcoólico e cancro cólo-rectal.



## **OBESIDADE VISCERAL**

### **A) Obesidade visceral e síndrome metabólico. Métodos de avaliação da obesidade.**

O conceito de síndrome metabólico diz respeito a um conjunto de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas que se encontram frequentemente presentes no indivíduo obeso (Reaven GM, 1988). Este síndrome é definido pela presença de 3 ou mais dos seguintes factores de risco: PC superior 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres; nível de triglicérides superior a 150 mg/dl; valor de colesterol HDL inferior a 40mg/dl nos homens e 50 mg/dl nas mulheres; pressão arterial superior a 130/85 mmHg; glicemia superior ou igual a 100 mg/dl. Actualmente, é amplamente conhecido o papel chave da resistência à insulina, como elo entre a obesidade visceral e os vários componentes do síndrome metabólico (Timar O et al., 2000).

#### **Tabela 1 – Definição de síndrome metabólico (ATP III)**

---

Presença de três ou mais dos seguintes critérios:

- (1) Perímetro da Cintura >102 cm(homens) e >88 cm (mulheres)
- (2) Triglicérides plasma >150 mg/dl
- (3) Pressão arterial >130/85 mmHg
- (4) Colesterol HDL <40 mg/dl (homens e <50 mg/dl (mulheres)
- (5) Glicemia >100 mg/dl

---

Adaptado de (Agnieszka B & EHUD Ur, 2006)

A obesidade é considerada um grave problema de saúde pública da actualidade, apresentando prevalência crescente nas últimas décadas em diversas populações. No

entanto, vários estudos chamam a atenção para o facto de alguns indivíduos que, apesar de serem classificados de acordo com os padrões clássicos de obesidade como obesos, não apresentarem as características do síndrome metabólico. Simultaneamente, existem indivíduos com valores de IMC normais que preenchem os critérios para serem considerados portadores do síndrome metabólico (Sims EAH, 2001 ; Wajchenberg BL, 2000 ; Ruderman N et al., 1998).

Estes factos, levaram os investigadores a questionarem-se sobre quais seriam os precipitantes do síndrome metabólico e à conclusão de que não seria o excesso de gordura corporal total, mas sim a distribuição da gordura que estaria relacionada com a insulinoresistência e por conseguinte com o síndrome metabólico. (Lerário DD et al., 2002).

A obesidade visceral vem deste modo ganhando importância como factor de risco para diversas doenças, algumas das quais serão objecto de análise neste trabalho.

A obesidade visceral refere-se à gordura intra-abdominal, depositada no bordo das vísceras, nomeadamente no bordo do intestino, no peritoneu e na superfície ventral dos rins.

Diversos métodos têm sido propostos para avaliação da distribuição da gordura corporal. A TC abdominal é considerada o método “gold standart” para avaliação gordura visceral. A área de gordura visceral determinada em um único corte tomográfico na altura de L3-L4 ou L4-L5, mostra-se fortemente correlacionada com o volume total de gordura visceral. (Rossner S et al., 1990). Mais recentemente, tem sido utilizada a ecografia abdominal, como método fiável e com óbvias vantagens em relação à TC, dada a ausência de radiação e menor custo. A avaliação da gordura visceral por este método demonstra boa correlação com a gordura visceral determinada pela tomografia computadorizada (Armellini F et al., 1990).

Diversos marcadores de risco de doença têm sido propostos no sentido de avaliar o risco inerente ao tipo de obesidade dos indivíduos. O IMC, calculado através do cociente do peso pelo quadrado da altura, mostra-se limitado para determinar qual dos componentes corporais se encontra alterado (massa gorda ou massa magra) e é incapaz de avaliar a distribuição corporal do tecido adiposo. O PC, permite dividir os indivíduos segundo a distribuição da gordura corporal: distribuição de gordura intra-abdominal, do tipo andróide, predominante nos homens, e distribuição de gordura nas ancas, coxas e nádegas, tipo ginóide, mais frequente nas mulheres. O PC mede-se utilizando uma fita métrica, no ponto médio entre o bordo inferior da última costela e a crista ilíaca. Os valores de PC superiores a 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres estão associados à presença de risco cardiovascular muito elevado segundo os critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATPIII, 2001). A razão cintura quadril faz parte dos critérios diagnósticos para a síndrome metabólica propostos pela Organização Mundial de Saúde. No entanto, vem perdendo espaço, segundo alguns estudos, para o PC, que por se tratar de uma única medida estaria menos sujeita à variabilidade na medição e características raciais (Molarius A & Seidell JC, 1998).

## **B) Aspectos da biologia do tecido adiposo que nos fazem pensar no tecido adiposo como um órgão com funções endócrinas e imunitárias.**

### **i - Adipocinas**

Actualmente, o tecido adiposo não é apenas considerado um tecido com função exclusiva de armazenamento das reservas de gordura do organismo, sendo também reconhecido como um órgão endócrino activo e modulador da função imune (Kershaw EE & Flier JS, 2004).

Diversas proteínas biologicamente activas são secretadas tanto pelos adipócitos como pela fracção não adipocitária do tecido adiposo (Karastergiou K & Mohamed-Ali V, 2010). Estas têm acção local e à distancia, com capacidade de influenciar vários processos metabólicos e imunes. As proteínas sintetizadas e secretadas pelos adipócitos são denominadas adipocinas. Apesar de o termo adipocina ter sido inicialmente usado referindo-se às proteínas secretadas por todos os elementos do tecido adiposo, é actualmente considerado um termo específico dos adipócitos. Além das adipocinas, os adipócitos secretam ácidos gordos, colesterol, hormonas esteroides, prostaglandinas, prostanóides e retinol.

Mais de 50 adipocinas foram identificadas e podem ser classificadas com base nos processos que regulam, que incluem: homeostasia lipídica, função imune, sensibilidade à insulina, controle da pressão arterial, homeostasia, apetite e balanço energético (Karastergiou K & Mohamed-Ali V, 2010). O factor de necrose tumoral alfa (TNF alfa) foi a primeira molécula a ser identificada como factor de ligação entre a obesidade e a insulinoresistência (Hotamisligil GS et., al 1993). A expressão aumentada de várias outras adipocinas, nomeadamente a interleucina 6 (IL-6), resistina, *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1), *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), leptina, adiposina e *acylation stimulating protein* (ASP), foi associada à obesidade, doença arterial coronária e diabetes mellitus tipo II (Fernandez Real JM & Ricart W, 2003 ; Sartipy P & Loskutoff DJ, 2003).

A leptina, é também uma hormona tipo citocina produzida pelos adipócitos, que regula a ingestão de alimentos e o metabolismo da gordura através de acções no sistema nervoso central.

À medida que os adipócitos vão hipertrofiando aumenta a quantidade de adipocinas secretadas. Indivíduos obesos, tendo maior quantidade de tecido adiposo, apresentarão níveis mais elevados de adipocinas.

A adiponectina é contudo uma excepção, sendo secretada preferencialmente por adipócitos menores. A adiponectina apresenta propriedades anti-inflamatórias, pró-insulínicas e anti-aterogénicas. Os níveis circulantes de adiponectina estão diminuídos na obesidade, doença arterial coronária e diabetes mellitus tipo II (Diez J & Iglesias P, 2003). A adiponectina é a adipocina com propriedades anti-inflamatórias mais amplamente estudada. A adiponectina inibe a actividade fagocitária e a produção de TNF alfa pelos macrófagos. Os níveis baixos observados em indivíduos obesos deverão ter um efeito permissivo na activação da imunidade.

Vários estímulos foram propostos para explicar a sobre-produção de adipocinas nos indivíduos obesos: hipoxia, stress reticular endoplasmático e stress oxidativo.

Hipoxia – à medida que o tecido adiposo expande a vasculatura torna-se insuficiente para oxigenar adequadamente os adipócitos, conduzindo a hipoxia, que induz uma resposta inflamatória que promove a angiogénese. A resposta adipocitária à hipoxia é provavelmente mediada pelo *hipoxia inducible factor -1* (HIF-1) (Wenger RH, 2002).

Stress reticular endoplasmático – As alterações metabólicas e funcionais geradas pela obesidade aumentam a necessidade de acção do reticulo endoplasmático. Isto é particularmente importante no tecido adiposo onde ocorrem alterações profundas na arquitectura tecidual e aumento da chegada de glucose às células, assim como elevação da síntese lipídica e proteica. O stress do reticulo endoplasmático conduz a activação das cinases serina/treonina - *inhibitor of nuclear factor kappa B cinase* (IKK) e *jun N-terminal cinase* (JNK). O IKK activa o *nuclear factor kappa B* (NF-kB). Isto estimula a produção de citocinas inflamatórias, TNF alfa e IL-6 ( Zick Y, 2003 ; Shoelson SE et al, 2003).

Stress oxidativo – resulta do aumento do aporte de glucose aos adipócitos que estimula a produção de espécies reactivas de oxigénio pela mitocôndria. Este stress

oxidativo por seu turno activa o IKK e o JNK promovendo a resposta inflamatória (Browlee M, 2001).

**Tabela 2 – Adipocinas**

<u>Adipocina</u>	<u>Nome completo</u>	<u>Accões</u>
Leptina	Leptina	Ingestão alimentar; massa gorda
Adiponectina	Adiponectina	Insulinoresistência ; Inflamação
Resistina	Resistina	Insulinoresistência ;Inflamação
Visfatina	Visfatina	Insulinoresistência
Omentina	Omentina	Insulinoresistência
Vaspina	Vaspina	Insulinoresistência
Apelina	Apelina	Vasodilatação
CETP	Cholesteryl ester transfer protein	Metabolismo lipídico
LPL	Lipoprotein lipase	Metabolismo lipídico
HSL	Hormone sensitive lipase	Metabolismo lipídico
A-FABP 4 (aP2)	Adipocyte fatty acid-binding protein 4	Metabolismo Lipídico
Perilipina	Perilipina	Metabolismo lipídico
RBP4	Renitol-binding protein4	Metabolismo lipídico
ASP	Acylation stimulating protein	Metabolismo lipídico
AT II	Angiotensina II	Pressão arterial
ECA	Enzima de conversão da angiotensina	Pressão arterial
AGT	Angiotensinogenio	Pressão arterial
TNF alpha	Tumour necrosis factor alpha	Inflamação
IL-6	Interleucina-6	Inflamação
PCR	Proteína C reactiva	Inflamação
Adipsina	Adipsina	Inflamação
MCP-1	Macrophage chemoattractant protein-1	Atracção de macrófagos
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1	Activação de macrófagos
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1	Fibrinólise

(Adaptado de Hajer G et al., 2008)

## ii) Obesidade e sistema imunitário

O tecido adiposo é constituído não apenas por adipócitos, mas também por matriz de tecido conjuntivo, tecido nervoso, células estromo-vasculares e células imunitárias (macrófagos e linfócitos T e B) (Frayn KN et al., 2003).

As células da linhagem adipocitária partilham algumas características antigénicas e funcionais com os macrófagos. Os precursores dos adipócitos exibem fagocitose e actividade antimicrobiana semelhante aos macrófagos (Cousin B et al., 1999). Na obesidade observa-se progressiva infiltração do tecido adiposo por macrófagos (Weisberg SP et al., 2003). Os adipócitos aumentados de tamanho, secretam *macrophage chemoattractant protein 1* (MCP-1) uma substância que exerce atracção sobre os macrófagos (Charriere G et al., 2003). A progressiva diferenciação de adipócitos primários foi documentada estar associada à influência do TNF alfa em algumas linhas celulares adipocitárias (Ron D et al., 1992).

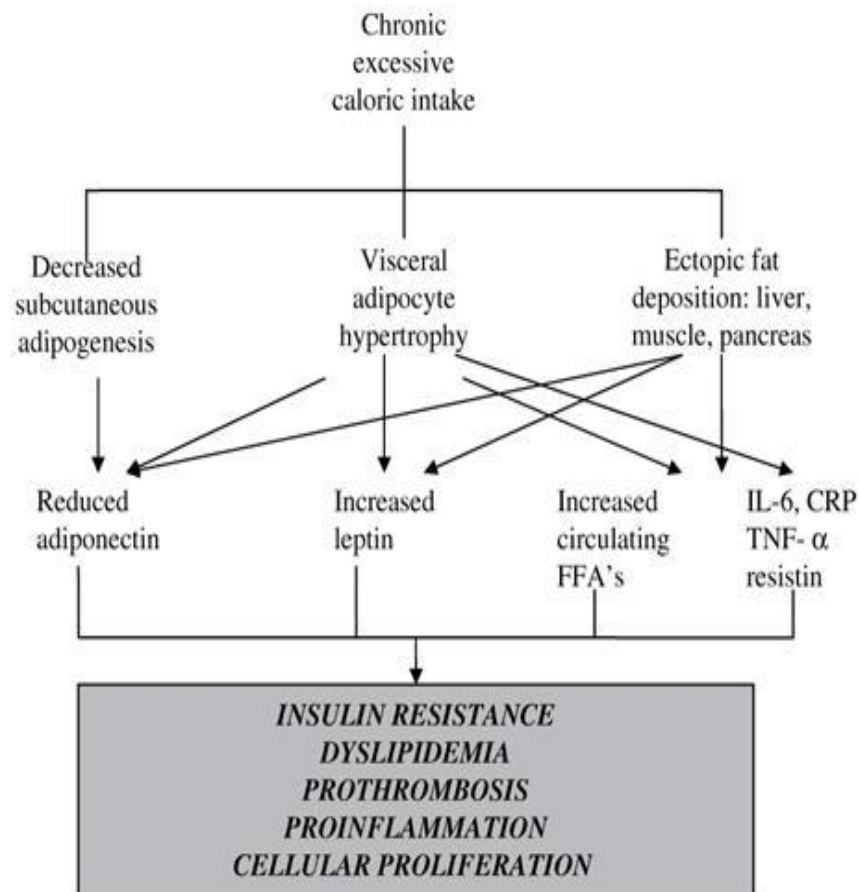
Os efeitos da obesidade no sistema imunitário não estão confinados a efeitos locais no tecido adiposo. Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias foram encontrados no soro de indivíduos obesos assintomáticos, níveis estes com correspondência com o grau de obesidade (Mendall MA et al., 1997).

A IL-6 apresenta valores séricos elevados em indivíduos obesos. Estes níveis estão relacionados com aumento dos valores séricos de proteína C reactiva, sugerindo que possam ter efeitos reais na função imunitária inata. A obesidade está também relacionada com alterações na função das células imunitárias em circulação (Nieman DC et al., 1999).

Estudos relataram diminuição da função das células B e T, aumento da fagocitose e actividade oxidativa de monócitos e granulócitos e aumento do número de leucócitos em indivíduos obesos. Além disto, demonstrou-se existir uma boa correlação entre os

marcadores da activação dos macrófagos e os níveis plasmáticos de ácidos gordos livres (agl) (Ghanim H et al., 2004).

A leptina estimula a diferenciação mielóide de precursores da medula óssea e pode contribuir para a leucocitose observada em indivíduos obesos (Laharrague P et al., 2000).

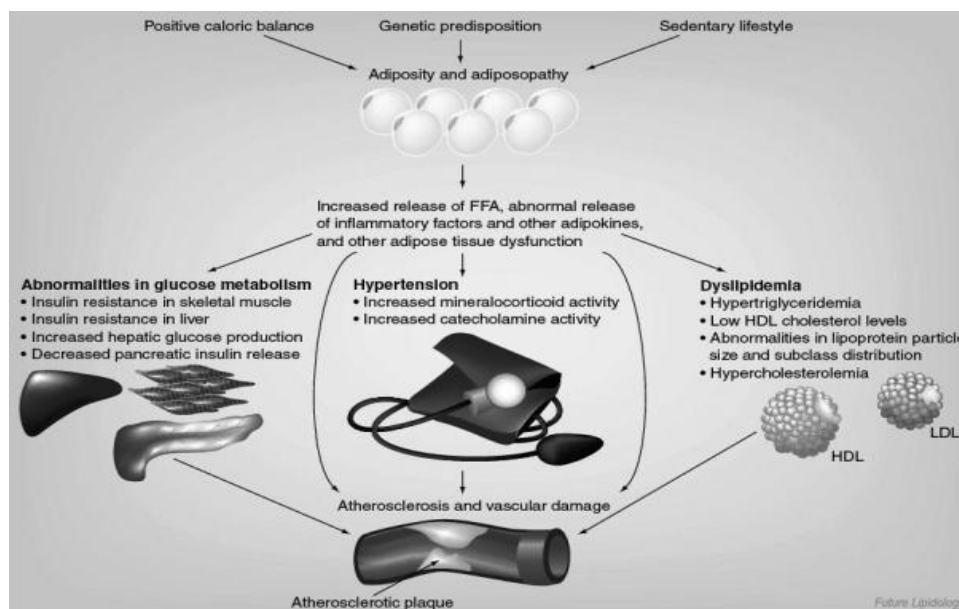


**Figura 1** – Patogenia da obesidade (retirado de Schelbert K, 2009)



## OBESIDADE E DOENÇA CORONÁRIA

Grande parte da adversidade atribuída à obesidade é dada pelo risco cardiovascular/coronariano subjacente à mesma, que existe de forma mais marcada nos obesos com distribuição visceral de gordura corporal. O acúmulo de gordura visceral está sabidamente associado à maior prevalência de desarranjos metabólicos, hormonais, inflamatórios e hemodinâmicos que no conjunto implicarão maior acometimento da microvasculatura e impacto negativo sobre os órgãos alvo, particularmente sobre o eixo cárdio-renal (Rosa E et al., 2005). No que se refere à doença coronária, a importância da obesidade visceral, reside na sua associação directa com outros factores de risco cardiovascular entre eles hipertensão arterial, diabetes e dislipidémia (Carneiro G et al., 2003).



**Figura 2** – A adiposidade e factores de risco associados a doença cardiovascular.

(retirado de Bays E, 2009)

De seguida, através da exposição dos resultados de diversos estudos farei a ligação entre obesidade visceral, hipertensão, insulinoresistência e dislipidémia que se apresentam como factores precipitantes para a ocorrência da doença arterial coronária.

### **A) Obesidade e hipertensão arterial**

É amplamente aceite que os mecanismos que regulam a pressão arterial se exacerbam com o aumento de peso e particularmente com o aumento de gordura visceral (Barba G et al., 1999). De entre os mecanismos implicados destaca-se o papel da insulina, que embora seja um vasodilatador, parece ter um papel indirecto na regulação da pressão arterial (Anderson EA & Mark AL, 1993). Destaca-se a sua participação na retenção hidrossalina, directamente nos túbulos renais ou indirectamente através do aumento da produção de aldosterona, através da sensibilização das glândulas supra-renais à angiotensina II e via activação simpática (Rocchini AP et al., 1990).

Propôs-se que a resistência à insulina no músculo liso vascular cause prejuízo dos processos de troca iónica mediados por esta hormona (Cálcio-ATPase e Sódio-ATPase) que levarão ao acúmulo de cálcio e sódio na parede vascular o que facilitará a acção de vasoconstritores como a angiotensina II e a noradrenalina (Sowers JR et al., 1982). Reconhece-se também à insulina um papel em promover o trofismo celular, o que explica a sua suposta participação em processos de remodelação vascular e aterogénese (Rosa E et al., 2005).

Alguns dados demonstraram uma associação independente entre adiposidade visceral e activação simpática (Alvarez GE et al., 2002). Além disso, tem-se descrito a estimulação do sistema nervoso simpático via leptina e neuropeptídeos hipotalâmicos, que

na obesidade apresentam papel fundamental na regulação do apetite e metabolismo (Eikelis N et al., 2003).

Estudos demonstraram aumento da expressão do RNA mensageiro do angiotensinogênio no tecido adiposo, levando ao aumento da produção local de angiotensina II. Tal expressão, parece ser em parte, regulada pelos ácidos gordos livres estabelecendo-se assim outro possível elo entre obesidade e hipertensão, talvez mais relacionado com a obesidade visceral (Safanova I et al., 1997).

Tem-se também descrito aumento local da expressão da enzima de conversão da angiotensina nos vasos e rins, actividade esta que parece ser mediada pela endotelina, que por sua vez mostra-se importante como factor causal da hipertensão em obesos, especialmente naqueles com distribuição visceral (Barton M et al., 2000).

## **B) Obesidade, insulinoresistência e dislipidemia**

Diversos autores apontam para a estreita relação existente entre gordura visceral, resistência à insulina e risco cardiovascular (Després JP, 1998 ; Lamarche B et al., 1998).

Os adipócitos representam uma fonte de ácidos gordos livres, derivados da hidrólise dos triglicérides. Os ácidos gordos livres, reduzem a sensibilidade à insulina a nível muscular, devido à sua capacidade para interferir com a sinalização intracelular da hormona pancreática. A nível hepático, uma quantidade excessiva de ácidos gordos livres induz uma síntese aumentada de glucose e triglicérides e promove a secreção de *very low density lipoprotein* (VLDL). Isto conduz a uma elevação da glicemia característica da diabetes (Yaney GC & Corkey BE, 2003).

Algumas das substâncias secretadas pelo tecido adiposo como a leptina, adiponectina, TNF alfa, entre outras, apresentam um papel fundamental na sensibilidade

tecidual à insulina. O adipócito, de acordo com a sua localização, apresenta características metabólicas diferentes, sendo a adiposidade intra-abdominal a que apresenta maior impacto sobre a deterioração da sensibilidade à insulina (Giorgino F et al., 2005).

Estudos revelam que pacientes com maior grau de resistência à insulina apresentam maior deposição intra-abdominal de gordura (Després JP, 1998).

A estrutura das *high density lipoprotein* (HDL) também sofre alterações na presença de hipertrigliceridemia. A enzima *cholesterol ester transfer protein* (CEPT), determina uma troca dos triglicerídeos das VLDL para as HDL e do colesterol estereificado das HDL para as VLDL. Devido a estas alterações, a clearance de HDL aumenta, com a consequente redução dos seus níveis séricos. Estes acontecimentos têm efeitos aterogênicos e reduzem a actividade antioxidante e endotelial, levando a menor remoção do colesterol dos tecidos periféricos. A CEPT também promove a troca de triglicerídeos e colesterol entre as VLDL e as *low density lipoprotein* (LDL) e a hidrólise dos triglicerídeos produz LDL pequenas e densas (Dandona P et al., 2005). Estas lipoproteínas, são caracterizadas por uma elevada relação proteínas/lípidos e apresentam actividade aterogénica, devido a provocarem toxicidade endotelial e terem susceptibilidade à oxidação.

O comportamento metabólico da gordura intra-abdominal difere do tecido adiposo subcutâneo periférico ou glúteo femoral, sendo o primeiro mais sujeito à lipólise, expressando maior número de receptores de glicocorticoides e mais sensível às catecolaminas e apresentando menor expressão de *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) (Montague CT & O'Rahilly S, 2000).

A hiperlipémia pós-prandial caracterizada pela elevação dos níveis de triglicerídeos após uma refeição, tem também importância como factor de risco cardiovascular, estando directamente relacionada com a presença de adiposidade visceral aumentada e com a insulinoresistência (Kolovou GD et al., 2005). Pacientes com níveis elevados de

hiperlipemia pós-prandial, apresentam menor vasodilatação dependente do endotélio, maior quantidade de radicais livres, maior oxidação lipídica e suas partículas LDL são menores e mais densas e portanto mais aterogênicas (Bae JH et al., 2001). A obesidade visceral é o principal determinante da resposta lipêmica pós-prandial, sendo que diversos factores como a actividade da lipase lipoproteica e a acção de citocinas secretadas pela gordura visceral, parecem modular o metabolismo pós-prandial dos triglicérideos (Blackburn P et al., 2003).

*Stewart e col.*, demonstraram que a enzima 11 beta hidroxisteróide desidrogenase tipo 1, responsável pela conversão de cortisona em cortisol a nível tecidual, é mais activa no tecido adiposo visceral. Sendo este tecido mais sensível ao cortisol, provocaria alterações similares às encontradas no síndrome de Cushing tais como hipertensão arterial, dislipidémia e diabetes mellitus tipo II (Bujalska IJ et al., 1997).

Alguns achados sugerem que a obesidade visceral possa contribuir para o desenvolvimento de doença arterial coronária em indivíduos não obesos. Em um estudo caso-controlo com homens japoneses, com idade em torno dos 56 anos, no qual foram avaliados o tamanho das partículas de colesterol-LDL e a gravidade das lesões coronarianas por arteriografia, a distribuição central de gordura esteve fortemente associada com a insulinoresistencia e com a presença de partículas pequenas de colesterol de baixa densidade (colesterol LDL) e de lipoproteínas contendo apo-B. Além disso, a distribuição de gordura foi considerado o factor de risco mais importante para o desenvolvimento de doença arterial coronária nestes indivíduos (Kobayashi H et al., 2001).

## OBESIDADE E FIGADO GORDO NÃO ALCOÓLICO

### A) Fígado gordo, esteatohepatite e obesidade.

O Fígado Gordo Não Alcoólico (NAFLD – Non Alcoholic Fatty Liver Disease) é um síndrome clínico-patológico que engloba um espectro de patologia hepática que vai desde a esteatose simples, passando por esteatohepatite até fibrose (Caldwell SH et al., 1999). Para o diagnóstico desta entidade é necessário que o doente tenha hábitos alcoólicos inferiores a 20 e 40 g/dia, respectivamente na mulher e no homem (Diehl AM, 1999).

Em 1980, *Ludwig e col.* definiram a Esteatohepatite Não Alcoólica (NASH – Non Alcoholic Steatohepatitis) como uma nova entidade patológica hepática, caracterizada histologicamente por esteatose hepática com balonamento hepatocelular, inflamação lobular, fibrose perisinusoidal e por vezes cirrose. A esteatose e a fibrose hepáticas localizam-se predominantemente na zona acinar 3 (Ludwig J et al., 1980).

O NAFLD é o distúrbio hepático principal em pacientes com síndrome metabólico, sendo além disso a causa mais comum de função hepática anormal da população activa nos países industrializados. Recentemente, tem sido reconhecido que o NAFLD não é apenas uma doença trivial uma vez que uma parte dos pacientes pode evoluir para cirrose hepática e hepatocarcinoma. Diversos estudos, indicam que a insulinoresistência, o metabolismo lipídico anormal e a desregulação de citocinas/adipocinas estão profundamente envolvidas na patogénese do NAFLD (Watanabe S et al., 2008).

A obesidade é a condição mais frequentemente associada a NASH. Os estudos iniciais, mostraram que 69 a 100% dos pacientes com NASH eram também obesos (Sheth SG et al., 1997). A esteatose hepática é também uma observação comum na obesidade e pode estar associada com sinais inflamatórios de hepatite não específica (Clain D & Lefkowitz J, 1987). Estudos têm descrito a associação próxima que existe entre o

síndrome metabólico e o NAFLD e alguns autores propõe que o fígado gordo seja considerado como mais uma característica deste síndrome (Marchesini G et al., 2001).

Um estudo de coorte, com o objectivo de estudar a prevalência do NAFLD, mostrou que 34% da população adulta, com intervalo de idades entre 18 e 65 anos nos Estados Unidos, tem fígado gordo maioritariamente sem abuso excessivo de álcool (Browning JD et al., 2004). Estes dados alertam-nos para a prevalência significativa desta doença e apontam para a necessidade do tratamento da obesidade.

Um estudo recente analisou a associação entre gordura visceral e inflamação hepática em indivíduos com NAFLD, a fim de delinear a importância da gordura visceral na progressão da esteatohepatite. A gordura visceral foi um preditor independente de esteatohepatite avançada e fibrose (van der Poorten D et al., 2008).

## **B) Fisiopatologia do NAFLD/NASH: insulinoresistência, ácidos gordos livres e citocinas**

Em 1998, foi proposto o modelo das duas agressões (“*the two hit theory*”) como base para a fisiopatologia da esteatohepatite, considerando que a acumulação de gordura nos hepatócitos induzida pela insulinoresistência e outros factores seria a primeira agressão e após isto o dano celular causado pelo stress oxidativo e ácidos gordos livres seria a segunda agressão (Day CP & James OF, 1998).

Apesar de não ser ainda totalmente compreendida a causa principal da ocorrência de esteatose hepática simples ou esteatohepatite, sabe-se que a insulinoresistência e o aumento de ácidos gordos livres no fígado estão altamente associados a NASH (Chitturi S et al., 2002). A insulinoresistência hepática e periférica estão presentes na maioria dos pacientes com NAFLD, independentemente da coexistência de obesidade ou diminuição da tolerância à glicose (Marchesini G et al., 1999). Pacientes com NASH são mais insulinoresistentes do

que pacientes com fígado gordo apenas, sugerindo que a insulinoresistência esteja também implicada na progressão de esteatose hepática simples para esteatohepatite (Marchesini G et al., 2001).

*Marceau e col.* (Marceau P et al., 1999) relataram a associação frequente entre o síndrome metabólico, presente na obesidade grave e a patologia hepática. Em 551 biopsias hepáticas realizadas em pacientes com obesidade grave, referenciados para cirurgia anti-obesidade, encontraram esteatose em 86%, fibrose em 74%, inflamação moderada ou esteatohepatite em 24% e cirrose inesperada em 2% dos pacientes. Muito interessante também, foi o facto de se ter observado que por cada adição de um dos quatro componentes seguintes do síndrome metabólico (elevação da razão cintura/anca, diminuição da tolerância à glucose, hipertensão e dislipidemia) o risco de esteatose aumentou exponencialmente. Além disto pacientes com diminuição da tolerância à glicose tiveram um risco sete vezes superior de fibrose. Deste modo, este estudo, confirmando observações anteriores, demonstrou que a severidade do NASH em pacientes com obesidade mórbida correlaciona-se com o grau de degradação do estado glicémico e portanto com a insulinoresistência.

O fígado gordo poderá também influenciar a clearance de insulina e piorar a insulinoresistência, causando deste modo um ciclo vicioso (Goto T et al., 1995).

Os mecanismos patogénicos que conduzem à acumulação de triglicéridos e ácidos gordos nos hepatócitos, podem ser facilmente compreendidos através do ciclo normal dos ácidos gordos livres (agl), entre o tecido adiposo e o fígado. A esteatose, deverá teoricamente resultar de um dos seguintes processos: 1) aumento da chegada de agl ao fígado; 2) aumento da síntese de agl dentro do fígado; 3) beta-oxidação insuficiente dos agl ou 4) síntese ou secreção deficiente de VLDL (Bacon BR et al., 1994). Qualquer defeito neste processo resultará na acumulação de triglicéridos dentro do hepatócito, que clinicamente se apresenta como infiltração gorda do fígado.



A insulina tem um papel chave na regulação do metabolismo regional dos agl e pode inibir a beta oxidação hepática dos agl o que causará acumulação destes compostos no hepatócito e esteatose (Meek SE et al., 1999).

Ainda não está compreendido se é este processo de acumulação de triglicerídeos no hepatócito que leva à subsequente infiltração de células inflamatórias, característica do NASH, ou se a resposta inflamatória observada no fígado, é suscitada por outros estímulos capazes de provocar disfunção no hepatócito, que conduza a esteatose (Day CP & James OFW, 1998).

O papel das adipocinas, relacionadas com o NAFLD tem também atraído atenção da comunidade científica no sentido de elucidar o mecanismo subjacente a esta doença. Pensa-se que a insulinoresistência, seja regulada por citocinas pró-inflamatórias, como o TNF alfa e outras adipocinas (Tilg H & Hotamisligil GS, 2006).

A expressão mais elevada de TNF alfa foi mostrada estar presente em pacientes com NASH comparativamente com doentes com esteatose hepática simples (Crespo J et al., 2001). Estudos experimentais depreveram que os ácidos gordos livres induzem a produção de TNF alfa por promover a lipotoxicidade hepática (Feldstein AE et al., 2004). Tomados em conjunto estes dados indicam que o TNF alfa é um dos factores críticos para ocorrência e progressão do NAFLD/NASH.

A hipoadiponectinemia é também uma observação comum nos pacientes com NASH, tal como nos indivíduos com obesidade visceral. *Hui e col.* mostraram que a hipoadiponectinemia é uma característica do NASH independente da insulinoresistência (Hui JM et al., 2004).

Foi sugerido que níveis elevados de leptina circulante, associados com a obesidade, possam contribuir para a esteatose hepática de dois modos: piorando a insulinoresistência e elevando os níveis circulantes de insulina e/ou alterando a sinalização insulínica no

hepatócito, assim como, promovendo o aumento da acumulação intracelular de ácidos gordos. Além disto, dadas as vias de sinalização intracelular comuns estimuladas pela leptina e diversas citocinas inflamatórias, pensa-se que a leptina poderá estar também envolvida na progressão de esteatose hepática simples para esteatohepatite (Kaplan LM, 1998). A leptina actua também como uma citocina pró-fibrogênica no microambiente sinusoidal, tendo um papel chave na regulação da inflamação e progressão da fibrose em várias doenças crónicas hepáticas incluindo o NASH. Esta actividade fibrogênica hepática da leptina deve-se também à sobre-regulação do *transforming growth factor beta* (TGF beta) que esta provoca (Leclercq IA et al., 2002).

Foram também descritas anormalidades mitocôndriais em amostras de biopsias hepáticas de pacientes com NASH, contudo é ainda desconhecido se essas anormalidades são congénitas ou adquiridas (Caldwell SH et al., 1999). Pensa-se que os defeitos mitocôndriais possam ser uma das causas primárias da esteatose hepática, devido à deficiente beta-oxidação dos ácidos gordos que acarretam.

A ligação entre obesidade visceral e injúria hepática pode ser explicada, especialmente quando existe resistência à acção da insulina, pelo facto de os ácidos gordos serem mobilizados mais rapidamente da gordura visceral do que da gordura subcutânea e serem levados directamente ao fígado via veia porta (Kissebah AH & Krakower GR, 1994).

## OBESIDADE E CANCRO COLO-RECTAL

### A) Introdução

O cancro colo-rectal (CCR) é um importante problema de saúde pública, atendendo a que, por ano, são diagnosticados um milhão de novos casos a nível mundial, com meio milhão de mortes implicadas (Boyle P & Leon ME, 2002). A taxa de incidência mundial, varia desde 3 casos por cada 100.000 habitantes em África (Algéria), até 40 nos EUA. Na Europa, os valores variam entre 12,1 casos por 100.000 habitantes na Bielorrússia, até 30,5 em Itália (Curado MP et al., 2007).

Os componentes individuais do síndrome metabólico têm sido ligados ao risco de desenvolver cancro, particularmente ao CCR. O mecanismo fisiopatológico que liga o síndrome metabólico e CCR está sobretudo relacionado com a obesidade abdominal e a insulinoresistência.

Num estudo envolvendo aproximadamente 58.000 indivíduos, *Garow e col.* identificaram 1.200 indivíduos com síndrome metabólico, 350 dos quais com diagnóstico de CCR. Concluíram que, os indivíduos com síndrome metabólico tinham um risco aumentado em 75% para desenvolver CCR (Garow D, 2008).

*Calle e col.* conduziram um estudo prospectivo envolvendo cerca de 900.000 adultos norte americanos (404.576 homens e 495.477 mulheres) durante o qual houve 57.145 mortes devido a cancro durante um período de 16 anos. Os autores estudaram a relação entre o risco relativo de morte e IMC. Para o CCR o risco relativo de morte variou entre 1.34 para IMC entre 25 e 29.9, até 1.90 e 4.52 para IMC entre 30.0 e 34.9 e 35.5 e 39.9 respectivamente (Calle EE et al., 2003).

Um estudo japonês recente, analisou a associação entre gordura visceral e adenoma colo-rectal em 1205 indivíduos. Apesar do IMC e adenoma colo-rectal terem apresentado

uma correlação elevada, o volume de gordura visceral foi associado com a prevalência de adenoma colo-rectal, independentemente do IMC, em ambos os sexos (Yamaji T e tal., 2009).

## **B) Insulinorresistência, factores de crescimento insulínicos e CCR**

Como já foi referido, pensa-se que a insulinorresistencia é o mecanismo subjacente mais importante do síndrome metabólico, e tem relação próxima com a obesidade abdominal.

Foi demonstrado que a insulina interfere com o crescimento de células epiteliais normais e neoplásicas e que possui acção mitogénica *in vitro* e em modelos experimentais, tanto directa como indirectamente, através do *insulin growth factor 1* (IGF-1). O IGF-1, é um importante agente mitogénico, necessário à progressão do ciclo celular e tem acção autócrina, parácrina e endócrina na proliferação celular e apoptose, aumentando o risco de transformação celular por indução do turnover celular (Grimberg A & Cohen P, 2000). Adicionalmente, o IGF-1 aumenta a produção do *vascular endothelial growth factor* (VEGF), um factor angiogénico que pode manter o crescimento tumoral (Warren RS et al., 1996).

Sabe-se também que as células epiteliais do CCR têm receptores insulínicos e receptores IGF-1 e que a sobre-expressão destes está associada a um prognóstico mais sombrio (Takahari D et al., 2009).

A homeostasia tecidual nas criptas colónicas normais assenta no balanço entre proliferação, diferenciação e apoptose, com a apoptose a ocorrer no topo da cripta colónica sendo o culminar de uma via de diferenciação.

A ligação entre os níveis do IGF-1 e do *insulin-like growth factor binding protein 3* (IGFBP-3) e o risco aumentado de adenoma colo-rectal e cancro, foi primeiramente objecto de atenção em pacientes acromegálicos, caracterizados por elevação crónica dos níveis de hormona do crescimento (GH). O excesso de GH, conduz a insulinoresistência hepática e periférica e conseqüentemente a hiperinsulinémia, um achado comum na acromegália e no síndrome metabólico, que causa hipersecreção de IGF-1 e níveis baixos de IGFBP-3 (Jenkins PJ, 2004). A relação entre os níveis de IGF-1 e IGFBP-3 e CCR, foi também estudada por *Giovannucci e col.*. Estes estudos indicaram que, níveis circulantes elevados de IGF-1 e níveis baixos de IGFBP-3, estão associados independentemente com um risco elevado de adenoma sésil, viloso ou túbulo-viloso e cancro (Giovannucci E et al., 2000). O papel do IGFBP-3 no CCR foi analisado independentemente por *Williams e col.* (Williams AC et al., 2000). Neste estudo, o IGFBP-3 foi demonstrado aumentar a apoptose dependente do p53, após ocorrer dano do DNA. Por isto, a diminuição de IGFBP-3 pode contribuir para o desenvolvimento de adenomas do cólon, através da supressão dos sinais apoptóticos dependentes da p53, permitindo a sobrevivência de células aberrantes e formação tumoral.

Há também diversos estudos que afirmam existir uma relação entre os níveis de peptídeo C (um indicador de produção insulínica) e o risco de desenvolver CCR (Ma J et al., 2004).

### **C) Adipocinas, citocinas inflamatórias e CCR**

Pensa-se que a adiponectina deverá ter um papel activo no desenvolvimento e progressão de vários tipos de cancro. Vários estudos sugerem que a adiponectina seja um importante regulador da proliferação celular. A adiponectina deverá agir tanto directamente

nas células tumorais, como indirectamente, regulando a sensibilidade à insulina do organismo (Barb D et al., 2007).

Como já foi referido, na obesidade, níveis baixos de adiponectina levam ao desenvolvimento de insulinoresistência e hiperinsulinémia compensatória crónica. A adiponectina, foi também mostrada inibir tanto a produção de TNF alfa em macrófagos, como a acção destes nas células endoteliais. Deste modo, a adiponectina inibe a carcinogénese, através da supressão do efeito do TNF alfa na proliferação de células tumorais e angiogénese (Rose DP et al., 2004). Pensa-se também, que a adiponectina iniba a angiogénese, de dois modos: inibindo a activação do NF-kB, um factor de transcrição que sobrerregula o VEGF, e através da indução da apoptose nas células endoteliais vasculares pela activação de enzimas apoptóticas (Brakenhielm E, et al., 2004). A relação entre os níveis circulantes de adiponectina e CCR foi demonstrado por diversos estudos clínicos e experimentais. Num estudo envolvendo 60 pacientes com CCR não metastático, *Ferroni e col.* demonstraram que, níveis baixos de adiponectina estão inversamente correlacionados com aumento do estadio tumoral e foram preditores independentes de doença recorrente (Ferroni P et al., 2007).

Também a leptina tem sido implicada na patogénese do CCR. A insulina e a leptina interagem a muitos níveis, através de vias de sinalização do tecido adiposo, que podem ligar a leptina ao CCR. Um estudo recente, relatou a capacidade da leptina em promover a angiogénese em células epiteliais do cólon de ratos, através da sobre-expressão do VEGF (Birmingham JM et al., 2009). Apesar da literatura ser limitada no que respeita à ligação da leptina ao cancro colo-rectal, alguns estudos mostraram risco aumentado de CCR em indivíduos com elevação sérica dos níveis de leptina. Um estudo de coorte na Noruega, detectou um risco 3 vezes superior de desenvolver cancro do cólon, entre indivíduos com níveis elevados de leptina, relativamente a indivíduos controlo (Stattin P et al., 2004).

Pensa-se que a inflamação sistémica, poderá ser também um mecanismo plausível para a carcinogénese do cólon. Com o objectivo de estudar o papel da IL-6 na patogénese do CCR, um estudo comparou os níveis séricos de IL-6 em pacientes com CCR e controlos. Os níveis séricos de IL-6 foram significativamente mais elevados em pacientes com CCR do que em controlos. Além disto, níveis séricos elevados de IL-6 foram associados a maior tamanho tumoral, assim como a valores séricos elevados de proteína C reactiva e à presença de metástases hepáticas (Chung YC & Chang YF 2003).

O TNF alfa também tem sido implicado na carcinogénese. O TNF alfa estimula o NF-kB que induz o stress oxidativo, com aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio (Sonnenberg GE et al., 2004). As espécies reactivas de oxigénio, podem lesar o DNA de genes importantes da proliferação celular (ras) ou da sobrevivência celular (p53), que podem accionar a progressão tumoral (Valko M et al., 2004).

## **GORDURA MESENTÉRICA E DOENÇA DE CROHN**

Não se verifica relação entre obesidade e doença de Crohn (DC). No entanto, é cada vez mais evidente o papel da gordura mesentérica na patogénese desta doença. O acondicionamento de gordura e a hipertrofia da gordura mesentérica, são achados consistentes reconhecidos nas peças cirúrgicas de indivíduos com DC (Sheehan AL et al., 1992). Apesar da obesidade não aumentar o risco de DC, está associada com o aumento da severidade da doença e complicações anorectais (Blain A et al., 2002).

Inicialmente, as alterações da gordura mesentérica, foram atribuídas à inflamação transmural e à libertação de citocinas pelo tecido linfoide intestinal (Mottet NK, 1971). No entanto, estudos posteriores, mostraram que a gordura mesentérica hipertrofiada estava presente desde o início da doença e era fonte de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente TNF alfa (Desreumaux P et al., 1999).

O acondicionamento de gordura, é definido como uma extensão do tecido adiposo mesentérico (TAM), circundando parcialmente as duas circunferências intestinais e condicionando perda do ângulo formado entre o intestino e o mesentério.

Um estudo retrospectivo de 225 ressecções intestinais curtas, mostrou haver acondicionamento de gordura em 31 de 58 casos de DC. No entanto, esta gordura nunca foi observada em outras condições incluindo isquémia, enfarte, divertículo de Meckel, carcinoma ou linfoma, perfuração, enterite radioactiva e carcinóide. O estudo histológico da gordura mesentérica hipertrofiada revelou anormalidades, nomeadamente, marcado infiltrado celular de macrófagos e linfócitos T, fibrose, inflamação perivascular e espessamento vascular. Além disto, os adipócitos eram significativamente menores, mas cerca de 4 vezes superiores em número aos presentes em amostras controlo (Sheehan AL et al., 1992).



Um outro estudo, quantificou a acumulação de gordura intra-abdominal por ressonância magnética em pacientes com DC. A acumulação de gordura foi identificada no início da doença e não foi afectada pela sua duração ou actividade (Desreumaux P et al., 1999).

De facto, o tecido adiposo mesentérico é uma importante fonte de citocinas, sendo responsável por cerca de 30% da IL-6 circulante, sendo que esta é secretada maioritariamente pelos adipócitos (Park HS et al., 2005).

O *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ) é um regulador crucial da proliferação e diferenciação dos adipócitos. Esta molécula, juntamente com o TNF alfa, foi encontrada ser sobre-expressada nos adipócitos mesentéricos de indivíduos com DC, relativamente a indivíduos saudáveis. Pensa-se que, devido a esta sobre-expressão, o PPAR- $\gamma$  possa ser responsável pela hipertrofia da gordura mesentérica característica da DC e subsequentemente levar à sobre-expressão do TNF alfa (Desreumaux P et al., 1999).

*Yamamoto e col.* mostraram haver produção e libertação aumentadas de adiponectina pelos adipócitos no TAM hipertrofiado de pacientes com DC quando comparados com pacientes com colite ulcerosa e controlos. Mostraram também que, em pacientes com doença fistulosa, os níveis de adiponectina eram menores do que os encontrados nos pacientes sem doença fistulosa (Yamamoto K et al., 2005). Os autores propuseram que a secreção aumentada de adiponectina no TAM de pacientes com DC seja um mecanismo de contra-regulação da produção de TNF alfa. Níveis baixos de adiponectina, deverão resultar em aumento da produção de TNF alfa, acarretando um risco aumentado de desenvolver doença fistulosa.

Na doença de Crohn, as úlceras mucosas são mais pronunciadas ao longo do bordo mesentérico (Mottet NK, 1971), enquanto que na tuberculose intestinal estão orientadas transversalmente e nas doenças infecciosas (salmoneloses, shigeloses) estão localizadas no

bordo anti mesentérico, perto das placas de Peyer. Estes dados, sugerem uma ligação causal entre a actividade pró-inflamatória do mesentério e a localização particular das úlceras, nos indivíduos com DC.

Um estudo recente comparou a taxa de translocação bacteriana em gânglios e adipócitos mesentéricos. Foram encontradas bactérias viáveis em 20% dos gânglios e adipócitos mesentéricos. Apesar da translocação bacteriana ter sido semelhante nos dois locais, nos adipócitos foi encontrado um número de bactérias 17 vezes superior relativamente ao número de bactérias presentes nos gânglios linfáticos. 95% do total de bactérias viáveis estavam nos adipócitos e apenas 5% nos gânglios, indicando que os adipócitos possam ser um reservatório de bactérias no mesentério. Estes resultados, sugerem um potencial papel da gordura mesentérica no desenvolvimento da DC, através da interacção com o ambiente microbiano e promovendo a resposta inflamatória local ( Gay J et al, 2005).

*Colombel* e colaboradores relataram uma correlação significativa entre os níveis séricos de PCR e o aumento da densidade da gordura mesentérica medida por TAC, em indivíduos com DC. Estes dados, suportam a hipótese de que a gordura hipertrofiada está implicada na patogénese desta doença (Colombel JF et al., 2006).

## CONCLUSÃO

A obesidade é um problema de saúde pública, no mundo Ocidental e nos países com elevados índices de desenvolvimento. A obesidade tida, até há décadas, como um fenómeno passivo de acumulação de gordura, no tecido celular subcutâneo, sabe-se hoje, que se trata de uma doença inflamatória, considerando-se o tecido gordo como um órgão com funções endócrinas e imunitárias.

Várias citocinas inflamatórias estão envolvidas na obesidade, tal como ocorre na doença inflamatória crónica do intestino, a doença de Crohn. A associação da obesidade à doença coronária, ao fígado gordo e ao cancro do cólon, foi bem demonstrada, sendo que, importa encontrar um marcador de risco destas doenças na presença de obesidade.

A determinação da gordura visceral, tanto por TAC, como, mais recentemente, por ecografia, tem-se revelado um marcador fiável, superando a medição do perímetro da cinta.

A gordura visceral, dado que se relaciona com citocinas inflamatórias e com o síndrome metabólico, verifica-se ter um papel importante, como marcador de risco, no fígado gordo, na doença coronária e no cancro colo-rectal, como foi demonstrado neste estudo de revisão.

Pensa-se que, de futuro, com a divulgação do método ecográfico de avaliação da gordura visceral, e pela facilidade do mesmo, essa determinação se irá revelar de importância capital, tanto no prognóstico, como em posteriores acções de diagnóstico e terapêuticas, nas chamadas doenças da civilização.

## BIBLIOGRAFIA

- Agnieszka B & Ehdud UR (2006) The obesity and its cardiovascular consequences. *Curr Opin Cardiology* 21; 353-360
- Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP et al. (2002) Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 106: 2533-2536
- Anderson EA & Mark AL (1993) The vasodilator action of insulin. Implications for the insulin hypothesis of hypertension. *Hypertension* 21: 136-141
- Armellini F, Zamboni M, Rigo L et al. (1990) The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound* 18: 563-567
- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG et al. (1994) Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107: 1103-1109
- Bae JH, Bassenge E, Kim KB, et al. (2001) Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis* 155: 517-523
- Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK et al. (2007) Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing Basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 86: s858-s866
- Barba G, Siani A, Cappuccio FP, et al. (1999) Abdominal adiposity is associated with increased tubular sodium reabsorption and higher blood pressure: findings of the Olivetti Heart Study. *J Hypertens* 17 (suppl 3): S144
- Barton M, Carmona R, Morawietz H, et al. (2000) Obesity is associated with tissue specific activation of renal angiotensin converting enzyme in vivo: evidence for a regulatory role of endothelin. *Hypertension* 35: 329-36
- Bays E (2009) "Sick Fat", Metabolic Disease, and Atherosclerosis. *The American Journal of Medicine*. vol. 122 n° 1A
- Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM, et al. (2009) Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. *Carcinogenesis* 30(4): 690-697
- Blackburn P, Lamarche B, Couillard C, et al. (2003) Postprandial hyperlipidemia: another correlate of the "hypertriglyceridemic waist" phenotype in men. *Atherosclerosis* 171: 327-336
- Blain A, Cattan S, Beaugerie L, et al. (2002) Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clin Nutr* 21: 51-57
- Boyle P & Leon ME (2002) Epidemiology of colorectal cancer. *Br Med Bull* 64: 1-25
- Brakenhielm E, Veitonmaki N, Cao R, et al. (2004) Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 2476-2481
- Browlee M (2001) Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 414: 813-820
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. (2004) Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40: 1387-1395
- Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM, (1997) Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 349: 1210-1213
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, et al. (1999) Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 29(3):664-669

- Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM, et al. (1999) Mitochondrial abnormalities in nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 31: 430-434
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. (2003) Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625-1638
- Carneiro G, Faria NA, Ribeiro Filho FF, et al. (2003) Influence of body fat distribution on the prevalence of arterial hypertension and other cardiovascular risk factor in obese patients. *Rev Assoc Med Bras* 49(3): 306-311
- Charriere G, Cousin B, Arnaud E, et al. (2003) Preadipocyte conversion to macrophage. Evidence of plasticity. *J Biol Chem* 278: 9850-9855
- Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. (2002) NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 35: 373-379
- Chung YC & Chang YF (2003) Serum interleukin 6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. *J Surg Oncol* 83: 222-226
- Clain D & Lefkowitz J (1987) Fatty liver disease in morbid obesity. *Gastroenterol Clin North Am* 16: 239-252
- Colombel JF, Solem CA, Sandborn WJ, et al. (2006) Quantitative measurement and visual assessment of ileal Crohn's disease activity by CT enterography: correlation with endoscopic severity and C-reactive protein. *Gut* 55: 1561-1567
- Cousin B, Munoz O, Andre M, et al. (1999) A role for preadipocytes as macrophage like cells. *FASEB J* 13: 305-312
- Crespo J, Cayon A, Fernandez Gil P, et al. (2001) Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 34: 1158-1163
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. (2007) Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX IARC Scientific Publications N° 160, Lyon, IARC
- Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. (2005) Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 111: 1448-1454
- Day CP & James OF (1998) Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114: 842-845
- Day CP & James OFW (1998) Hepatic steatosis – innocent bystander or guilty party? *Hepatology* 27: 1463-1466
- Després JP (1998) The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients risk. *Obes Res* 6: 8S-17S
- Desreumaux P, Ernest O, Geboes K, et al. (1999) Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 117: 73-81
- Diehl AM (1999) Non Alcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 19: 221-229
- Diez JJ & Iglesias P (2003) The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148: 293-300
- do Carmo I, dos Santos O, Camolas J, et al. (2008) Overweigh and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. *Obes Rev* 9(1): 11-19
- Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, et al. (2003) Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 41(5): 1072-1079
- Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. (2004) Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF alfa expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 40: 185-194

- Fernandez Real JM & Ricart W (2003) Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 24: 278-301
- Ferroni P, Palmirotta R, Spila A, et al. (2007) Prognostic significance of adiponectine levels in non-metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res* 27: 483-489
- Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. (2003) Integrative physiology of human adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 875-888
- Garow D (2008) Metabolic syndrome is a risk factor for colorectal cancer in the United States. American College of Gastroenterology. Annual Scientific Meeting
- Gay J, Tachon M, Neut C, et al. (2005) Mesenteric adipose tissue is colonized by bacterial flora and Express pathogen recognition receptors in Crohn's disease. *Gastroenterology* 128 (Suppl 2 ): A503
- Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, et al. (2004) Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory stage. *Circulation* 110: 1564-1571
- Giorgino F, Laviola L, Eriksson JW. (2005) Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from *in vivo* and *in vitro* studies. *Acta Physiol Scand* 183:13-30
- Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, et al. (2000) A prospective study of plasma insulin like growth factor 1 and binding protein 3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 345-349
- Goto T, Onuma T, Takebe K, et al. (1995) The influence of fatty liver on insulin clearance in non diabetic japanese subjects. *International Journal of obesity* 19: 841-845
- Grimberg A & Cohen P (2000) Role of insulin like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 183: 1-9
- Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, et al. (2009) Comparative relation of general, central, and visceral adiposity measures for coronary artery calcium in subjects without previous coronary events. *Am J Cardiol* 104(7); 943-946
- Hotamisligil GS, Shergill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor alpha: role in obesity linked insulin resistance. *Science* 259: 87-91
- Hui JM, Hodge A, Farrell GC, et al. (2004) Beyond insulin resistance in NASH: TNF alpha or adiponectin? *Hepatology* 40: 46-54
- Jenkins PJ (2004) Acromegaly and cancer. *Horm Res* 62 Suppl 1: 108-115
- Kaplan LM (1998) Leptin, obesity and liver disease. *Gastroenterology* 115: 997-1001
- Karastergiou K & Mohamed-Ali V (2010) The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol* 318(1-2): 69-78
- Kershaw EE & Flier JS (2004) Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2548-2556
- Kissebah AH & Krakower GR, (1994) Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 7: 761-811
- Kobayashi H, Nakamura T, Miyaoka K, et al. (2001) Visceral fat accumulation contributes to insulin resistance, small-sized low-density lipoprotein, and progression of coronary artery disease in middle-aged non-obese Japanese men. *Jpn Circ J* 65:193-199
- Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Daskalopoulou SS, et al. (2005) Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem* 12:1931-1945
- Laharrague P, Oppert JM, Brousset P, et al (2000) High concentration of leptin stimulates myeloid differentiation from human bone marrow CD34+ progenitors:

potential involvement in leucocytosis of obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 24: 1212-1216

- Lamarche B, Lemieux S, Dagenais GR, et al. (1998) Visceral obesity and the risk of ischaemic heart disease: insights from the Quebec Cardiovascular Study. *Growth Horm IGF Res* 8: 1-8
- Leclercq IA, Farrell CG, Schriemer R, et al. (2002) Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 37: 206-213
- Lerário DD, Gimeno SG, Franco LJ, et al (2002) Weight excess and abdominal fat in the metabolic syndrome among Japanese-Brazilians. *Rev Saúde Pública* 36: 4-11
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. (1980) Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434-438
- Ma J, Giovannucci E, Pollak M, et al. (2004) A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 96: 546-553
- Marceau P, Biron S, Hould FS, et al. (1999) Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 84(5): 1513-1517
- Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. (2001) Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 50: 1844-1850
- Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. (1999) Association of non alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *American Journal of Medicine* 107: 450-455
- Marques MD, Santos RD, Parga JR, et al (2009) Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multidetector computed tomography. *Atherosclerosis*
- Meek SE, Nair KS, Jensen MD, (1999) Insulin regulation of regional free fatty acid metabolism. *Diabetes* 48: 10-14
- Mendall MA, Patel P, Asante M, et al. (1997) Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 78: 273-277
- Molarius A & Seidell JC (1998) Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness – a critical review. *Int J Obes* 22: 719-727
- Montague CT & O'Rahilly S, (2000) The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 49(6): 883-888
- Mottet NK (1971) Histopathologic spectrum of regional enteritis and ulcerative colitis. *Major Probl Pathol* 2: 1-249
- NCEP-ATPIII (2001) Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 285: 2486-2497
- Nieman DC, Henson DA, Nehlsen-Cannarella SL, et al. (1999) Influence of obesity on immune function. *J Am Diet Assoc* 99: 294-299
- Park HS, Park JY, Yu R, (2005) Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CPR, TNF alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract* 69: 29-35
- Peyrin-Biroulet L, Chamaillard M, Gonzalez F, et al. (2007) Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut* 56(4):577-583
- Reaven GM (1988) Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607

- Ribeiro Filho F, Mariosa L, Ferreira SR, et al. Gordura visceral e Síndrome Metabólica: mais que uma simples associação (2006) *Arq Bras Endocrinol Metab* 50(2): 230-238
- Rocchini AP, Moorehead C, De Remer S, et al. (1990) Hyperinsulinemia and the aldosterone and pressor responses to angiotenin II. *Hypertension* 15: 861-866
- Ron D, Brasier AR, McGehee RE Jr, et al. (1992) Tumor necrosis factor induced reversal of adipocytic phenotype of 3T3-L1 cells is preceded by a loss of nuclear CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP). *J Clin Invest* 89: 2223-2233
- Rosa E, Zanella M, Ribeiro A, et al. (2005) Obesidade visceral, Hipertensão arterial e risco cardio-renal: uma revisão. *Arq Bras Endocrinol Metab* 49(2): 196-204
- Rose DP, Komninou D, Stephenson GD, (2004) Obesity, adipocytokines, and insulinresistance in breast cancer. *Obes Ver* 5: 153-165
- Rossner S, Bo WJ, Hitbrandt E, et al. (1990) Adipose tissue determinations in cadavers – a comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography. *Int J Obes* 14: 893-902
- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, et al. (1998) The metabolically obese, normal weight individual revisited. *Diabetes* 47: 699-713
- Safanova I, Aubert J, Negreal R, et al. (1997) Regulation of by fatty acids of angiotensinogen expression in preadipose cells. *Biochem J* 322(suppl 1): 235-239
- Sartipy P & Loskutoff DJ (2003) Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 7265-7270
- Sass DA, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. (2004) Relationship of visceral adipose tissue to recurrence of adenomatous polyps. *Am J Gastroenterology* 99: 687-693
- Schelbert K (2009) Comorbidities of obesity. *Prim Care Clin Office Pract* 36; 271-285
- Sheehan AL, Warren BF, Gear MWL, et al. (1992) Fat wrapping in Crohn´s disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg* 79: 955-958
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S, (1997) Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 126: 137-145
- Shoelson SE, Lee J, Yuan M, (2003) Inflammation and the IKK beta/I Kappa B/NFKappa B axis in obesity and diet-induced resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27(Suppl. 3): 49-52
- Sims EAH (2001) Are there who are obese but metabolically healthy? *Metabolism* 50: 1499-1504
- Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH (2004) A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 12: 180-186
- Sowers JR, Whitfield L, Beck FWH et al. (1982) Role of enhanced sympathetic nervous system activity and reduced Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> dependent adenosine triphosphatase activity in maintenance of elevated blood pressure in obesity. *Clin Sci* 3: 121-124
- Stattin P, Lukanova A, Biessy C, et al. (2004) Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 109: 149-152
- Takahari D, Yamada Y, Okita NT, et al. (2009) Relationships of insulin-like growth factor-1 receptor and epidermal growth factor receptor expression to clinical outcomes in patients with colorectal cancer. *Oncology* 76(1): 42-48
- Tilg H & Hotamisligil GS (2006) Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 131: 934-945
- Timar O, Sestier F, Levy E (2000) Metabolic syndrome X: a review. *Can J Cardiol* 16: 779-89



- Valko M, Izakovic M, Mazur M, et al. (2004) Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 266: 37-56
- Van der Poorten D, Milner KL, Hui J, et al. (2008) Visceral fat: a Key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease. *Hepatology* 48(5); 1728-1729
- Wajchenberg BL (2000) Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Rev* 21: 697-738
- Warren RS, Yuan H, Matli MR, et al. (1996) Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 271: 29483-29488
- Watanabe S, Yaginuma R, Ikejima K, et al. (2008) Liver diseases and metabolic syndrome. *J Gastroenterology* 43: 509-518
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. (2003) Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1808
- Wenger RH (2002) Cellular adaptation to hypoxia-inducible transcription factors, and O<sub>2</sub>- regulator gene expression. *FAZ-EB J* 16: 1151-1162
- Williams AC, Collard TJ, Perks CM, et al. (2000) Increased p53-dependent apoptosis by the insulin like growth factor binding protein IGFBP 3 in human colonic adenoma derived cells. *Cancer Res* 60: 22-27
- Yamaji T, Iwasaki M, Sasasuki S, et al. (2009) Visceral fat volume and the prevalence of colorectal adenoma *Am J Epidemiol* 170(12): 1502-1511
- Yamamoto K, Kiyohara T, Murayama Y, et al. (2005) Production of adiponectin, an anti-inflammatory protein, in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gut* 54: 789-796
- Yaney GC & Corkey BE (2003) Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 46; 1297-1312
- Zick Y (2003) Role of Ser/Thr Kinases in the uncoupling of insulin signaling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27 (Suppl. 3): 56-60