

# Lipotoxicidade e Síndrome Metabólica

N. Cabanelas<sup>1</sup>, S. António<sup>2</sup>, M. C. Esteves<sup>3</sup>

Serviço de Medicina I, Hospital de Santarém, EPE

1- Interno 1º ano do Internato Complementar de Cardiologia

2- Interna 5º ano do Internato Complementar de Medicina Interna

3- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

## Resumo

**Introdução:** A obesidade, cuja prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos, quer em países desenvolvidos, quer em vias de desenvolvimento, é actualmente considerada a epidemia do século XXI. Trata-se de uma patologia com vastas consequências metabólicas e cardiovasculares.

**Objectivo:** Neste artigo pretende-se efectuar uma revisão sobre os processos fisiopatológicos implicados na acumulação do tecido adiposo e consequentemente na génese da Síndrome Metabólica. São também revistos os métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento desta entidade.

**Métodos:** Procede-se à revisão dos mecanismos fisiopatológicos pelos quais a acumulação de gordura se associa à disfunção insulínica, à insulino-resistência e ao hiperinsulinismo. Analisam-se as propriedades endócrinas do tecido adiposo associadas à lesão endotelial e à aterogénese acelerada presentes na Síndrome Metabólica.

**Resultados:** Obesidade, dislipidemia, HTA e hiperglicemia estão intimamente associadas promovendo um estado metabólico globalmente alterado, o qual necessita de uma intervenção precoce e abrangente para redução do risco cardiovascular.

**Conclusões:** A detecção precoce da obesidade e seu controlo pelo estabelecimento de uma dieta individualizada e de exercício físico regular, constituem a medida preventiva e terapêutica inicial. Fármacos como biguanidas, glitazonas, estatinas, fibratos, anorexiantes bem como a terapêutica cirúrgica têm vindo a demonstrar a sua utilidade em casos seleccionados.

## Abstract

**Introduction:** Obesity, which prevalence have been raising in the last years, is now considered the twenty-first century's epidemic. It's a disease with several metabolic and cardiovascular consequences.

**Aims:** In this article, we claim to review the physiopathologic mechanisms involved in the adipose tissue accumulation and consequently in the Metabolic Syndrome's origin. The diagnostic methods, prevention and treatment are also reviewed.

**Methods:** We make a revision of the physiopathologic mechanisms of the fat accumulation and it's relation with insulin function's impairment, hyperinsulinism and insulin-resistance. The adipose tissue's endocrinal properties related with endothelial lesion and accelerated atherogenesis of the Metabolic Syndrome are analysed.

**Results:** Obesity, dyslipidemia, hypertension and hyperglycemia are closely related and work together to promote a overall altered metabolic state, which needs an early intervention to reduct the cardiovascular risk.

**Conclusions:** Obesity's early detection and it's control by an individualized diet and regular physical exercise are the initial preventive and therapeutic measures. Biguanides, glitazones, statins, fibrates, anorexiantes and surgical treatment have been proved to be useful in specific cases.

## INTRODUÇÃO

A obesidade, caracterizada clinicamente pela acumulação de tecido adiposo é definida como valor de índice de massa corporal (IMC) superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> (Normal IMC=20-25Kg/m<sup>2</sup>). A sua prevalência tem vindo a aumentar nas últimas décadas, tanto nos países desenvolvidos como nos em vias de desenvolvimento <sup>(1)</sup>. Entre os anos de 1980 e 2000 a percentagem de indivíduos adultos obesos nos Estados Unidos duplicou afectando, no início desta década, quase um terço da população <sup>(2)</sup>. Em Portugal estima-se que a percentagem de crianças com excesso de peso (presente quando os valores de IMC estão entre 25 e 30 kg/m<sup>2</sup>) <sup>(1)</sup> e obesas (IMC > 30kg/m<sup>2</sup>) atinja cerca de 30% desta população. O impacto global do excesso de peso e da obesidade inclui, além do problema estético, pesadas consequências multissis-

témicas (Quadro I), das quais se destacam as metabólicas e cardiovasculares. Sob o ponto de vista fisiopatológico, a acumulação de tecido adiposo não se resume unicamente ao efeito de massa, mas possui também mecanismos físico-químicos que afectam o metabolismo celular.

**Quadro I** - Complicações clínicas associadas à obesidade,

Sistema	Complicações
Gastrointestinal	Litíase biliar, pancreatite, esteatose hepática, refluxo gastro-esofágico
Metabólico	Resistência à insulina, diabetes <i>mellitus</i> , dislipidemia
Cardiovascular	Hipertensão, doença coronária, insuficiência cardíaca, tromboembolismo, acidente vascular cerebral
Respiratório	Apneia obstrutiva do sono, hipoventilação alveolar
Músculo-esquelético	Osteoartrite, gota, lombalgia
Ginecológico	Alterações menstruais, infertilidade
Génito-urinário	Incontinência
Oftalmológico	Cataratas
Neurológico	Hipertensão intra-craniana
Oncológico	Esófago, cólon, vesícula, próstata, mama, útero, cérvix, rim

### Correspondência:

Nuno Cabanelas

Avenida Bernardo Santarém

2005-177 Santarém

Tlm.: +351 966431810

Fax: +351 243300296

E-mail: ncabanelas@gmail.com

**Quadro II - Critérios de diagnóstico de Síndrome Metabólica.**

Critérios ATP III	Critérios OMS
1- Perímetro abdominal > 88 cm em mulheres ou > 102 cm em homens	1- Hipertensão > 160/90 mmHg
2- Hipertrigliceridemia > 150 mg/dl	2- Triglicéridos > 150 mg/dl ou HDL > 35 mg/dl em homens ou 39 mg/dl em mulheres
3- Colesterol HDL < 40 mg/dl em homens ou < 50 mg/dl em mulheres	3- IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup> ou razão cintura/anca > 0,9 em homens ou > 0,85 em mulheres
4- Hipertensão > 130/85 mmHg	4- Taxa de excreção urinária de albumina > 20 mg/minuto ou razão albumina/creatinina > 20 mg/g
5- Elevação da glicemia em jejum > 110 mg/dl	
<b>3 ou mais critérios presentes fazem o diagnóstico</b>	<b>2 ou mais critérios presentes num doente com diabetes, alteração da tolerância à glicose ou elevação da glicemia em jejum fazem o diagnóstico</b>

Legenda: ATP III: Adult Treatment Panel III; OMS: Organização Mundial de Saúde; IMC: Índice de massa corporal

Em 1988, Reaven, baseado no conhecimento de observações iniciadas na década de 30, fundou o conceito da entidade clínica a que hoje se chama “Síndrome Metabólica”<sup>(3)</sup> e que provavelmente no futuro se virá a designar mais apropriadamente por “Síndrome Dismetabólica”. A sua definição é ainda hoje controversa, envolvendo uma estreita associação entre obesidade, dislipidemia, alterações do metabolismo glucídico e hipertensão arterial.

Actualmente dois conjuntos de critérios diagnósticos reúnem maior consenso; um proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e outro pelo “Adult Treatment Panel III” (ATPIII) (Quadro II)<sup>(4)</sup>.

**I - MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA LIPOTOXICIDADE**

**I a) Tecido Adiposo Subcutâneo vs. Tecido Adiposo Visceral**

No corpo humano existem dois tipos diferentes de tecido adiposo consoante a sua histologia: o unilocular (ou tecido adiposo amarelo) e o multilocular (ou tecido adiposo castanho). No indivíduo adulto praticamente só existe tecido unilocular, assim chamado por possuir apenas uma única gotícula de gordura principalmente triglicéridos, no citoplasma dos seus adipócitos. Por outro lado, o tecido multilocular é formado por adipócitos que possuem no seu interior múltiplas gotículas de gordura e mitocôndrias com coloração acastanhada. Este segundo tipo de tecido não se desenvolve após o nascimento, sendo praticamente inexistente no adulto e unicamente relevante em recém-nascidos para produção de calor corporal<sup>(5)</sup>.

Actualmente é aceite que no organismo adulto existem dois grandes tipos de depósitos de gordura distinguidos não apenas pela sua localização, mas também pelo seu metabolismo e impacto multiorgânico – o tecido adiposo subcutâneo (TAS) e o visceral (TAV). O primeiro acumula-se sob o revestimento cutâneo e é mais proeminente na região glúteo-femoral e nos coxins adiposos das palmas das mãos e plantas dos pés. O TAV situa-se internamente à musculatura da parede abdominal e é constituído genericamente por gordura omental, mesentérica e peri-renal<sup>(6)</sup>. É mais abundante em

homens que em mulheres, havendo tendência para nestas se acumular após a menopausa.

A distinção entre TAV e TAS é reconhecida desde há cerca de meio século, quando se estabeleceu a relação entre a quantidade de TAV e o risco metabólico<sup>(7)</sup> expresso no aparecimento de resistência à insulina e dislipidemia<sup>(8,9)</sup>. No entanto, estudos recentes vieram demonstrar que a acumulação de TAS também se relaciona com a insulino-resistência<sup>(10,11)</sup>. A proporção quantitativa entre estes dois tipos de tecidos é decisiva para a resistência à insulina<sup>(12)</sup>.

**I b) Mecanismo de Lipotoxicidade**

O TAV, dado ser uma massa de tecido localizada profundamente e de difícil quantificação e monitorização, coloca algumas dúvidas no modo como fisiopatologicamente se relaciona com a resistência à insulina.

Normalmente, a insulina promove a síntese de glicogénio e o armazenamento lipídico nos hepatócitos e diminui a libertação hepática de glicose. Nas células musculares, a insulina favorece a entrada de glicose, o armazenamento na forma de glicogénio e a sua utilização. No tecido adiposo, a insulina favorece também a entrada de glicose e activa a lipoproteína-lipase promovendo o armazenamento de triglicéridos e inibindo, por outro lado, as enzimas envolvidas na lipólise<sup>(13)</sup>. Os ácidos gordos livres (AGL), uma vez no interior das células, são transformados em derivados de acetil-CoA que vão activar as isoformas da proteína-quinase C (uma enzima intracelular com capacidade de bloqueio das vias de sinalização da insulina) PKC $\alpha$  e IKK, que, por sua vez, vão bloquear toda a cascata de reacções subsequentes, impedindo-a de exercer os seus efeitos<sup>(14)</sup>.

Mas, no que respeita à lipotoxicidade, não apenas o depósito intracelular de triglicéridos está implicado no aparecimento de resistência à insulina. O diacilglicerol é também tido como uma molécula que, no interior de hepatócitos e miócitos, exerce um efeito directo sobre alguns elementos da via de sinalização da insulina, bloqueando a sua acção<sup>(15)</sup>. Assim, grande parte das células do corpo humano principalmente células musculares, como as do coração e do diafragma, podem armazenar e utilizar no seu metabolismo tanto a glicose como os AGL<sup>(16)</sup>. A insulina controla essa competição

entre as vias metabólicas glucídicas e lipídicas, favorecendo a utilização de glicose e o armazenamento de ácidos gordos <sup>(16)</sup>. Na presença de níveis elevados de AGL existe competição destes com a glicose como substrato energético, conduzindo à diminuição da utilização de glicose, com aumento das glicemias e estimulação da libertação de quantidades de insulina cada vez maiores, promovendo um acréscimo da resistência às acções da insulina.

Contudo, mesmo na ausência de níveis elevados de AGL, como na fase pós-prandial, pode ocorrer insulino-resistência <sup>(17)</sup>. Para tal pode contribuir a alteração da libertação da “Hepatic Insulin Sensitizing Substance” (HISS), uma substância com origem hepática que é normalmente libertada em resposta à estimulação parassimpática do fígado, após as refeições <sup>(18)</sup>. A entrada de glicose nas células fica prejudicada, sendo utilizados AGL para a produção de ATP. A acumulação intracelular destas moléculas, gera um ciclo vicioso, em que a insulina exercendo um efeito cada vez menor desencadeia todos os processos implicados na diabetes, dislipidemia, lesão endotelial e aterosclerose acelerada.

O TAV é uma massa de tecido muito lipolítica, isto é, os seus adipócitos, geralmente de maior tamanho, apresentam maiores taxas basais de lipólise que os depósitos subcutâneos, libertando AGL na circulação em quantidades muito maiores <sup>(19)</sup>. Adicionalmente, estes adipócitos são tradicionalmente menos sensíveis às acções lipídicas anabolizantes da insulina. Por sua vez, e dada a sua localização em torno de muitos órgãos abdominais, cuja drenagem venosa se efectua para o território esplâncnico e hepático, o TAV é fonte de um afluxo massivo de AGL para este órgão, provocando esteatose hepática. Esta relaciona-se directamente com o grau de resistência à insulina <sup>(20,21)</sup>. Por outro lado, a gordura subcutânea sendo mais sensível aos efeitos da insulina, comporta-se como um excelente tecido de armazenamento lipídico <sup>(19)</sup>.

### I c) Propriedades Endócrinas do Tecido Adiposo, Inflamação e Aterogénese

A aterogénese acelerada presente na Síndrome Metabólica é o resultado de propriedades endócrinas e inflamatórias do adipócito, através da produção de hormonas e citocinas, que conduzem a um estado pró-trombótico.

Metabolicamente, a sensibilidade dos dois tipos de tecido adiposo às hormonas corticóides é diferente. O TAV reage à presença destas hormonas com a hipertrofia das suas células pela acumulação intracelular de material lipídico e o TAS é relativamente resistente a estas hormonas <sup>(22)</sup>. Tal diferença explica-se pela maior quantidade de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase I, enzima que transforma a cortisona em cortisol activo, o qual hipertrofia os adipócitos e acelera o desenvolvimento da massa adiposa visceral <sup>(23)</sup>.

A leptina, com maior expressão no TAS, está aumentada na obesidade e reduzida na desnu-

trição, tendo um efeito de estimulação da reposta inflamatória <sup>(24)</sup>.

A adiponectina, produzida preferencialmente por células do TAV, possui propriedades protectoras: favorece a utilização de glicose, diminuindo deste modo a resistência à insulina, e inibe no endotélio a aterogénese. No obeso com grande quantidade de TAV, a produção desta hormona parece estar diminuída <sup>(24, 25)</sup>. Os mecanismos fisiopatológicos e interações moleculares que justificam este facto estão ainda em investigação.

Em conclusão, a obesidade está associada a um estado inflamatório de baixo grau já que várias hormonas e citocinas, como o factor de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e a interleucina 6 (IL-6) <sup>(26)</sup> estão aumentadas em indivíduos obesos <sup>(27)</sup>. Os efeitos pró-inflamatórios do TNF- $\alpha$  exercem-se sobretudo a nível local, com a estimulação de macrófagos e monócitos presentes em grandes quantidades no tecido adiposo.

Ambas as citocinas favorecem também a insulino-resistência; o TNF- $\alpha$  ao bloquear a transdução de sinal do receptor de insulina da superfície celular para o interior da célula e diminuir a expressão da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT 4), principal receptor da superfície celular para glicose nos adipócitos, <sup>(28)</sup> e a IL-6 ao estimular a produção hepática de proteínas de fase aguda e actuar no hipotálamo.

A acumulação lipídica, sobretudo de gordura visceral, favorece o aparecimento de um estado pró-inflamatório e pró-trombótico <sup>(29)</sup>. No obeso, múltiplos factores pró-coagulantes como o fibrinogénio, o factor VII e o Factor de von Willebrand, estão aumentados. Os seus níveis parecem estar relacionados directamente com a quantidade de gordura abdominal <sup>(30,31)</sup>. Por outro lado, o inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1) está também aumentado contribuindo para o estado pró-trombótico e consequente risco cardiovascular <sup>(31)</sup> (Figura 1).

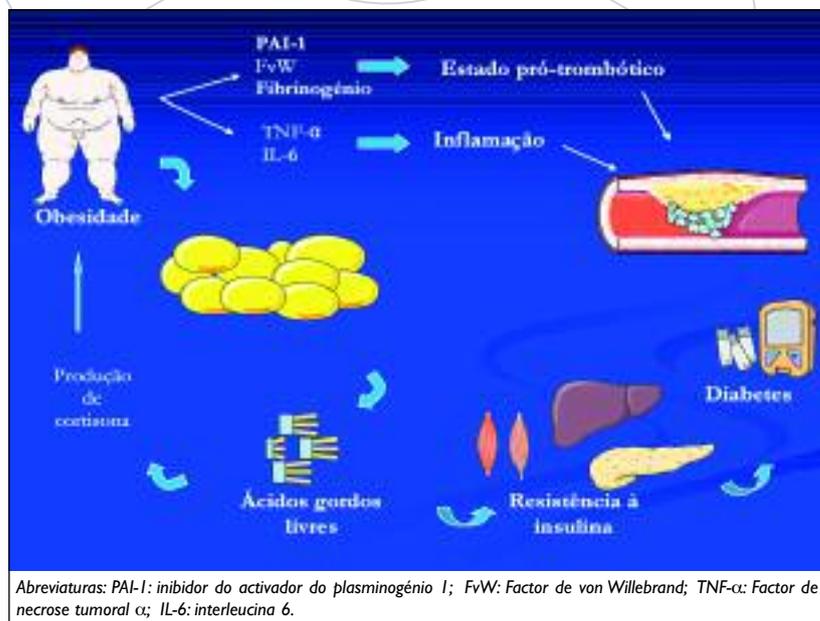


Figura 1 - Mecanismos fisiopatológicos na Síndrome Metabólica.

## II - ABORDAGEM CLÍNICA

### II a) Diagnóstico e Prevenção

Na prática clínica, o registo da tensão arterial, a quantificação do peso e o cálculo do índice de massa corporal são actos que devem ser realizados de forma sistemática em todos os doentes. Outra avaliação de rotina é a medição do perímetro abdominal, sendo de valorizar valores superiores a 102 centímetros em homens e 88 em mulheres. Este parâmetro é um marcador da quantidade de tecido adiposo visceral, sendo um factor preditor de risco cardio-metabólico melhor que o IMC. Complementarmente, o controlo do perfil lipídico e da glicemia, entre outros, devem ser efectuados periodicamente. Trata-se de procedimentos de “screening” sumários do estado metabólico, os quais permitem ao médico, em caso de alteração, actuar em conformidade. A obesidade visceral é difícil de quantificar; métodos imagiológicos como a tomografia computadorizada abdominal, a ressonância magnética ou a espectroscopia por ressonância magnética poderão vir a demonstrar utilidade clínica. Alguns centros internacionais já usam a tomografia computadorizada abdominal de forma corrente, medindo a quantidade de tecido adiposo visceral e subcutâneo abdominal na imagem do corte a nível L4-L5 <sup>(32)</sup>.

Quanto à prevenção, esta é conseguida através da implementação de um esquema dietético saudável, sempre estabelecido de forma personalizada, tendo em conta a actividade do individuo. A prática de exercício físico regular aeróbio complementa-a.

### II b) Tratamento

Insulino-resistência, obesidade e dislipidemia, são entidades intimamente relacionadas que conjuntamente com a hipertensão e estado pró-trombótico integram um estado metabólico globalmente alterado. Como tal, a intervenção terapêutica deve, também ela, ser abrangente e contemplar todos estes factores de risco (Quadro III).

#### II b) I. Resistência à Insulina

Classicamente aumentada em doentes com síndrome metabólica, a insulino-resistência melhora de forma significativa com uma dieta e um programa de actividade física adequados. As alterações do metabolismo glucídico exigem em determinada altura da sua história natural uma intervenção farmacológica.

A **metformina**, tem comprovado efeito na diminuição da resistência à insulina, promovendo melhorias no metabolismo

Quadro III - Medidas terapêuticas na Síndrome Metabólica.

TERAPÊUTICA DE 1ª LINHA	
Medidas dietéticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Restrição da ingestão calórica                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Défice de 500 a 1000 Kcal/dia relativamente à dieta prévia do doente</li> <li>• 45 a 65 % hidratos de carbono</li> <li>• 20 a 35% lípidos (&lt; 10% de gorduras saturadas)</li> <li>• 10-35% proteínas</li> </ul> </li> <li>- 35 g de fibras/dia em homens e 25 g em mulheres</li> <li>- Vegetais e frutos em detrimento de farináceos</li> </ul>
Actividade física	60 a 90 minutos/dia de actividade física em grau moderado (subir escadas, bicicleta, caminhadas) ou O máximo tolerado (mínimo de 30 minutos produz melhorias)
	
TERAPÊUTICA ADICIONAL	
Resistência à insulina	Biguanidas; TZD's
Colesterol LDL elevado	Estatinas; Fibratos; Ezetimibe; Ácido nicotínico; TZD's
Hipertrigliceridémia	Fibratos; Estatinas, Ácido nicotínico, Ácidos gordos Ω-3; TZD's
Colesterol HDL baixo	Ácido nicotínico
Obesidade grave	Sibutramina, Orlistat, Rimonabant, Cirurgia
Hipertensão	IECA's; ARA's
<b>DIETA RIGOROSA + EXERCÍCIO FÍSICO</b>	

Legenda: ATP III: TZD's: tiazolidinedionas; IECA's: inibidores da enzima de conversão da angiotensina; ARA's: antagonistas dos receptores de angiotensina II

glucidico, lipídico e vascular. Ao inibir a libertação hepática de glicose e favorecer o seu “uptake” em células periféricas, diminui o hiperinsulinismo, atrasando a progressão para diabetes. Tal foi demonstrado pelo estudo DPP (*Diabetes Prevention Program*) com redução em 31% na progressão para diabetes tipo 2 em indivíduos com alteração na tolerância à glicose<sup>(33)</sup>. Têm ainda um efeito anorexígeno. Efeitos favoráveis nos lípidos com redução de colesterol total, “low density lipoprotein” (LDL) e trigliceridos e aumento da “high density lipoprotein” (HDL) contribuem para a redução da esteatose hepática e da massa de tecido adiposo visceral. Ao diminuir os níveis séricos de PAI-I e do inibidor do fibrinogéneo tem benefício vascular adicional<sup>(33)</sup>. A utilização da metformina deverá ser equacionada em fases cada vez mais precoces da evolução da doença de forma a frenar os danos provocados pelos diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

Inibidores da alfa-glicosidase, como a acarbose, actuam através da redução de glicemias pós-prandiais com consequente diminuição do estímulo pancreático e redução de hiperinsulinismo. Pelos seus efeitos acessórios têm utilidade limitada.

Fármacos, como as tiazolidinedionas (TZD's), têm fundamental efeito como insulino-sensibilizadores. Ligam-se a um receptor nuclear - “peroxisome proliferator-activated gamma” (PPAR- $\gamma$ ), que exerce funções na diferenciação celular dos adipócitos e na modulação das vias metabólicas e aterogénese<sup>(34)</sup>. Ao promover a transcrição de vários genes relacionados com a acção da insulina induzem a utilização periférica de glucose, aumentando a glicogénese e promovem a lipogénese e utilização de ácidos gordos pelo adipócito<sup>(33)</sup>. Além disso contribuem também para o aumento discreto dos valores de colesterol HDL, e para a redução da pressão arterial (em cerca de 2 a 3 mmHg) e da microalbuminúria. Promovem a diminuição da quantidade de gordura visceral e reduzem, de forma significativa, a esteatose hepática não alcoólica. Ao nível do endotélio, diminuem a produção de radicais livres de oxigénio, aumentam a actividade fibrinolítica e diminuem a inflamação (expressa analiticamente pela redução dos valores de proteína-C-reativa)<sup>(35)</sup>. Este conjunto de acções confere-lhes propriedades benéficas na redução do risco cardiovascular<sup>(36)</sup>. Devem ser utilizadas com precaução no doente com insuficiência cardíaca ou hepática. Na redução da insulino-resistência podem usar-se associadas à metformina, com efeito potenciado.

## II b) 2. Obesidade

A abordagem terapêutica da obesidade deve iniciar-se pela alteração do estilo de vida, visando a aquisição de um peso normal e estável.

Num estudo realizado em macacos Rhesus aos quais foi administrada uma dieta *ad libitum*, verificou-se que 30 a 60% desenvolveram uma forma de resistência à insulina semelhante à que ocorre na diabetes tipo 2 humana; no entanto, se o peso fosse mantido em níveis normais, não ocorria evolução para diabetes *mellitus*<sup>(37)</sup>. Noutro estudo envolvendo

humanos obesos submetidos a gastroplastia com colocação de banda gástrica, a prevalência de diabetes tipo 2 foi reduzida de 18,5 para 3,6%<sup>(37)</sup>. Objectivou-se também que em doentes com mutações no gene da lipoproteína-lipase com consequente hipertrigliceridémia, obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2, a cirurgia de “by-pass” intestinal resultou na normalização do perfil lipídico e glicémico<sup>(37)</sup>. Todos estes exemplos são demonstrativos da importância que a redução de peso tem na melhoria dos componentes da síndrome metabólica.

Na redução de peso, devem ser preferidas dietas que, numa fase inicial, apresentem um défice calórico de 500 a 1000 kcal/dia relativamente à dieta anteriormente efectuada, com restrição rigorosa de gorduras saturadas e aumento da ingestão de alimentos ricos em vitaminas, sais minerais e fibras<sup>(38)</sup>. Esta redução deve ser gradual e mantida ao longo do tempo necessitando de acompanhamento pelo médico mesmo após a aquisição do peso ideal.

O exercício físico, complemento da dieta, é particularmente útil para a redução dos depósitos adiposos viscerais, sendo recomendada a sua prática em condições ideais com 60 a 90 minutos de actividade física aeróbica em grau moderado<sup>(38)</sup>. Quando a dieta associada a exercício não é suficiente, pode-se recorrer a fármacos, em casos seleccionados, (exemplo: indivíduos que apresentem  $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ ), como anorexiantes centrais, redutores da absorção gastrointestinal, ou os mais recentemente investigados bloqueadores selectivos do sistema endocanabinoide.

Os anorexiantes centrais, como a sibutramina, actuam a nível talâmico, inibindo a recaptção de serotonina e noradrenalina nas terminações sinápticas. Útil na redução do peso, pois promove o aumento da sensação de saciedade.

O orlistat é um exemplo de um inibidor gastrointestinal da absorção de lípidos, que actua pela inibição das lipases gástrica e pancreática. Estima-se que reduza em cerca de 30% a absorção da gordura da dieta. Assim, a sua utilização produz ligeira redução nos níveis de colesterol total e LDL. Ao interferir com a absorção de vitaminas lipossolúveis o seu uso deve ser complementado com a toma de um multivitamínico<sup>(33)</sup>.

O sistema endocanabinoide está implicado numa variedade de funções fisiológicas que incluem: a modulação da dor e o comportamento emocional, o metabolismo periférico dos lípidos e a saciedade. Os seus inibidores, como o rimonabant resultaram, em ensaios clínicos, numa redução ponderal significativa com melhoria do perfil lipídico, aumentando da sensibilidade à insulina e aumento da adiponectina do tecido adiposo. No entanto, este medicamento aguarda ainda aprovação para comercialização pela FDA, tendo sido autorizado com restrições na Europa<sup>(38)</sup>.

Em investigação, encontra-se um inibidor do peptídeo P, um peptídeo que tem sido implicado na regulação da motilidade intestinal, no transporte iónico pelas células epiteliais e na permeabilidade da mucosa gastrointestinal. Foi descoberto que ao antagonizar o receptor (NK-1R) resulta na diminuição da ingestão alimentar e do peso corporal, bem como no aumento da sensibilidade à insulina em modelos animais<sup>(39)</sup>.

Além destes recursos farmacológicos existem hoje numerosos procedimentos cirúrgicos benéficos, tais como a gastroplastia com colocação de banda gástrica ou as várias formas de cirurgias de “by-pass”.

### II b) 3. Dislipidemia

A dislipidemia, caracterizada pelo aumento sérico dos níveis de triglicéridos, diminuição de HDL, com valores de colesterol total e LDL variáveis, beneficia igualmente de medidas de carácter geral como a alteração dos hábitos alimentares e o aumento da actividade física quotidiana. Quando estas não são suficientes para a sua normalização várias opções terapêuticas poderão ser utilizadas.

As estatinas, que na dose habitualmente recomendada diminuem o colesterol LDL entre 20 a 60%, apresentam um benefício adicional de mais 6% de redução quando empregues em dose dupla. Fármacos como os fibratos ou o ezetimibe poderão ser associados à dose habitual de estatina <sup>(40)</sup>.

Quanto à hipertrigliceridemia isolada são os fibratos a mais eficaz opção terapêutica, podendo ser complementados pela associação a ácido nicotínico e aos ácidos gordos ómega-3. Quanto ao colesterol-HDL, o seu aumento obtem-se através de implementação de exercício físico regular existindo poucos instrumentos farmacológicos eficazes, sendo a única excepção o ácido nicotínico <sup>(40)</sup>.

### CONCLUSÃO

Em resumo, a obesidade expressa-se num quadro global de lipotoxicidade e insulino-resistência com consequente hiperglicemia, dislipidemia, estado protrombótico e lesão vascular. Trata-se de um ciclo interactivo de causa-consequência que resulta na deterioração da qualidade de vida pelo aumento do risco cardiovascular.

Existem dois tipos de depósitos lipídicos que diferem tanto na sua localização como no seu metabolismo: o TAS e o TAV. Nos adipócitos do TAV, a taxa de lipólise é muito alta, libertando grandes quantidades de ácidos gordos livres que ao drenar para o sistema venoso portal se depositam no fígado, provocando esteatose hepática.

A insulino-resistência é, em parte, consequência da acumulação de AGL em adipócitos e miócitos, e ao provocar alteração das vias metabólicas, contribui para a perda gradual dos efeitos da insulina e consequente hiperglicemia.

O tecido adiposo produz uma vasta gama de substâncias: hormonas (leptina e adiponectina), citocinas (IL-6, o TNF- $\alpha$ ) e factores plasmáticos pró-coagulantes (fibrinogénio, Factor de von Willebrand, PAI-I e outros factores da coagulação). Todas estas alterações contribuem para o processo de lesão endotelial e aterogénese acelerada típicas da Síndrome Metabólica.

A abordagem do doente obeso, exige a vigilância clínica e laboratorial regular que vise detectar precocemente a progressão da doença. A instituição da dieta individualizada e o exercício físico regular, constituem a abordagem inicial. Quando estas medidas não são suficientes, existem vários fárma-

cos disponíveis, entre os quais se destacam as biguanidas, TZD's, estatinas, fibratos, e alguns anorexiantes.

A melhor forma de intervenção é, sem dúvida, a preventiva e a terapêutica deverá sempre ser global e abrangente.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bassuk E, Manson E. Visão global da obesidade epidémica e sua relação com a doença cardiovascular. In: Robinson M, Thomas A. Obesidade e doença cardiovascular. 1º Fascículo pág.1-2. New York. 2006.
2. Flegal KM, Carrol MD, Kuczmarski RJ, Johnson CL. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1998; 22: 39-47.
3. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
4. Marroquin O, Kelley D. Obesity and metabolic syndrome. In: Topol E., *Textbook of cardiovascular medicine*. Third Edition, pág.32, Philadelphia. 2007.
5. Junqueira L, Carneiro J. Tecido adiposo. In: Junqueira L, Carneiro J. *Histologia Básica*, Nona edição, págs:98-103. Guanabara-Koogan. São Paulo. 2002.
6. Montague CT, O'Rahilly S (2000). The perils of portliness: causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes*. 49: 883-8.
7. Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presse Med*. 1947; 30: 339-40.
8. Despres J, Lemieux S, Lamarche B. The insuline-resistance-dyslipidemic syndrome: contribution of visceral obesity and therapeutic implications. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995; 19 (Suppl 1): S76-S86.
9. Seidell J, Bjorntorp B, Sjostrom L. Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metabolism*. 1990; 39: 897-901.
10. Abate N, Garg A, Peshock R. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45: 1684-93.
11. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 4206-10.
12. Kelley D, Thaete F, Troost F. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278: E941-E948.
13. Capeau J. Pathogenesis of HAART-Associated Metabolic Syndrome. In: Barbaro G, Boccardi F, *Cardiovascular Disease in AIDS*, pag 18-19. Springer, Milan. 2005.
14. Perseghin J, Petersen K, Shulman G. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 27 [Suppl3]: S6-11.
15. Shulman G. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000; 106: 171-6.
16. Randle P, Garland P, Hales C, Newsholme E. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insuline sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet*. 1963: 785-9.
17. Kelley D, Mokan M, Simoneau J, Mandarino L. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest*. 1993; 92: 93-8.
18. Ribeiro RT, Afonso R, Guarino M, Boavida JM, Macedo MP. Loss of postprandial insulin sensitization during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jun; 63 (6): 560-5.
19. Marroquin O, Kelley D. Obesity and metabolic syndrome. In: Topol E., *Textbook of cardiovascular medicine*. Third Edition,

- pág.29, Philadelphia. 2007.
20. Schreuder T, Verwer B, Von Nieuwerkerk C, Mulder C. Non-alcoholic fatty liver disease: An overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2008 Apr; 14(16): 2474-86.
  21. Rodriguez-Hernández H, Gonzalez J, Marquez-Ramirez M, Flores-Hernandez M, Rodriguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Risk factors associated with nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with the hepatic histological changes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 May; 20(5): 399-403.
  22. Lafontan M, Berlan M. Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends Pharmacol Sci*. 2003, 24: 276-83.
  23. Stulnig T, Waldhausl W. 11-beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004, 47: 1-11.
  24. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas A, Klimis-Zacas D, Mantzoros C. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1730-6.
  25. Gavrilu A, Chan J, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller L, Orlova C, et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 4823-31.
  26. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- $\alpha$ , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4196-200.
  27. Hotamisligil G, Shargill N, Spiegelman B. Adipose tissue expression of tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Science*. 1993; 259: 87-91.
  28. Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance. *Diabetologia*. 2003; 46: 1594-603.
  29. Yudkin J. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance: evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*. 1999; 22[Suppl3]: C25-C30.
  30. Mertens I, Van Gaal L. Obesity, haemostasis and fibrinolytic system. *Obes Rev*. 2002; 3(2): 85-101.
  31. Cigolini M, Targher G, Bergamo A, Tonoli M, Agostini G, De Sandre G. Visceral fat accumulation and its relation to plasma hemostatic factors in healthy men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(3): 368-74.
  32. Marroquin O, Kelley D. Obesity and metabolic syndrome. In: Topol E. *Textbook of cardiovascular medicine*. Third Edition, pag.28, Philadelphia. 2007.
  33. Santos AP, Freitas C, Rodrigues E, Cardoso H, Fonseca H, Palma I, et al. Grupo de estudos da insulino-resistência da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabestes e Metabolismo, Manual sobre insulino-resistência, 2ª edição, Lisboa, Helena Cardoso. 2006.
  34. Plutzky J. Inflammation in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2004; 5: 255.
  35. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE. Rosiglitazone improves exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2877.
  36. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive Study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005, 366: 1279.
  37. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O. Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus. In: LeRoith D, Taylor S, Olefsky J. *Diabetes Mellitus: A Fundamental and Clinical Text*. Third Edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004. Online edition. Disponível em: URL: [www.univadis.pt](http://www.univadis.pt) [acedido em 30-7-2008].
  38. Kushner RF. Evaluation and Management of Obesity. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. USA. The McGraw-Hill Companies, 2008. Online edition. Disponível em: URL: [www.univadis.pt](http://www.univadis.pt) [acedido em 30-7-2008].
  39. Isselbacher KJ. A possible new mechanism to control obesity. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. USA. The McGraw-Hill Companies, 2008. Online edition. Disponível em: URL: [www.univadis.pt](http://www.univadis.pt) [acedido em 30-7-2008].
  40. Eckel RH. The Metabolic Syndrome. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. USA. The McGraw-Hill Companies, 2008. pag 1513.