



TEXTO _Victor M. Gil

Victor M. Gil

Licenciado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Lisboa

Doutor em Medicina pela Universidade do Porto

Fellow da European Society of Cardiology e do American College of Cardiology

Chefe de Serviço de Cardiologia (Hospital de Santa Cruz)

Director do Serviço de Cardiologia do Hospital Fernando Fonseca

Áreas de interesse: risco cardiovascular, cardiopatia isquémica, insuficiência cardíaca, cardiologia nuclear

Resumo do artigo

A obesidade abdominal foi definitivamente adicionada à lista dos factores cardiovasculares "clássicos", a partir dos dados de numerosos estudos epidemiológicos. Tem-se vindo a identificar um conjunto de alterações metabólicas e bioquímicas subjacentes a esta entidade cuja conexão à síndrome metabólica tem igualmente sido posta em evidência. Entre elas, a activação do sistema endocanabinóide parece assumir particular relevância, como o demonstram os efeitos positivos no tratamento do risco plurimetabólico obtidos com o seu antagonista rimonabant .

GORDURA VISCERAL E PERTURBAÇÕES CARDIOMETABÓLICAS

Revista Factores de Risco 2007, Nº7, (Out-Dez), pág. 56-62

Além dos factores de risco "clássicos", outros têm vindo a ser identificados, associados a hábitos de vida como a obesidade e a inactividade física ou considerados como factores de risco "emergentes" como a lipoproteína(a), homocisteína, factores pro-trombóticos e pro-inflamatórios, perturbação da tolerância à glicose e demonstração de aterosclerose subclínica como é hoje possível pelas modernas técnicas de imagem. Entre estes factores, o excesso de peso e a obesidade atingem valores epidémicos em todo o mundo. Estima-se que 1,1 biliões de adultos apresentem excesso de peso (Índice de Massa Corporal - IMC = 25-30Kg/m²) e que 312 milhões (7% da população adulta) sejam obesos (IMC > 30 Kg/m²). Calcula-se ainda que mais de 35% das crianças apresentem excesso de peso ou obesidade.

A obesidade está associada a várias comorbilidades, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, certos cânceres, síndrome de apnéia do sono.

Obesidade e prognóstico

Existe uma relação quase exponencial entre o Índice de Massa Corporal e a mortalidade, a qual é determinada em grande parte pelas doenças cardiovasculares. O tipo de distribuição da gordura corporal tem a maior importância como marcador prognóstico, sendo a obesidade abdominal a que apresenta maior correlação com a ocorrência de eventos cardiovasculares - a configuração corporal em "maçã" versus em "pera". Na obesidade troncular ("upper body")

ocorre uma libertação desproporcionada de ácidos gordos não esterificados a partir do tecido adiposo que contribui para a acumulação ectópica de lípidos fora do tecido adiposo em localizações como o fígado e o músculo, parecendo predispor para o aumento da resistência à insulina e a dislipidemia. No *Honolulu Heart Study*, o tipo de obesidade ("upper versus lower body") permitiu estratificar patamares de diferente risco dentro de cada tercil de IMC, sempre maior para a obesidade de tipo troncular. No estudo HOPE, em que a terapêutica com Ramipril foi comparada com placebo em doentes com risco vascular, a mortalidade global, a mortalidade cardiovascular e a ocorrência de enfarte do miocárdio aumentaram progressivamente de acordo com os tercils de perímetro abdominal. No *Paris Prospective Study*, o diâmetro abdominal sagital foi melhor predictor do risco de morte súbita do que o IMC. No recentemente publicado registo REACH, 39,8% dos doentes com evidência de ou com alto risco para aterotrombose, apresentavam excesso de peso e 46,6% eram obesos. Os valores mais elevados encontravam-se nos Estados Unidos e na Europa Ocidental (mais de 50% de obesos) e os mais baixos na Ásia (menos de 20% e menos de 10% no Japão). Portugal apresentou altas prevalências, à semelhança do verificado na Europa Ocidental, de hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e excesso de peso.

No estudo INTERHEART (Quadro 1), apesar de o índice de massa corporal se associar com o risco de enfarte do miocárdio, ele foi mais fraco que

Quadro I
Obesidade abdominal
no estudo INTERHEART

INTERHEART			
Risk factor	%Cont	%Cases	OR (adj. for age, sex, smoking)
Lipids (ApoB/ApoA -1)	20.0	33.5	3.87
Current smoking	26.8	45.2	2.95
Diabetes	7.5	18.4	3.08
Hypertension	21.9	39.0	2.48
Abdominal Obesity	33.3	46.3	2.22
Psychosocial	-	-	2.51
Veg. & fruits daily	42.4	35.8	0.70
Exercise	19.3	14.3	0.72
Alcohol Intake	24.5	24.0	0.79

Yusuf S, et al. *Lancet*. 2004;364(9398):957-962

a obesidade abdominal, avaliada pela relação cintura/anca, a qual multiplicou o risco por 2,22, constituindo o 5º mais importante factor de risco, depois da relação ApoB/ApoA1, tabaco, diabetes e hipertensão.

O estudo W-RISK foi efectuado em Portugal em 14965 utentes do Serviço Nacional de Saúde por 1500 médicos em 251 Concelhos. Nas mulheres inquiridas, o perímetro abdominal era superior a 80 cm em 82,9% (risco elevado -

OMS) e em 59,4% superior a 90cm (risco muito elevado - OMS); nos homens essas percentagens eram respectivamente de 66,3 e de 16,8. O risco relativo de eventos cardiovasculares, diabetes, hipertensão e dislipidemia foi maior no grupo com maior perímetro abdominal. Em trabalho que tivemos a oportunidade de efectuar tendo por base o W-RISK, a obesidade abdominal associada aos factores de risco tradicionais potencia o risco cardiovascular a eles associado, passando a *odds ratio* de 2,5 para 3,8 para a hipertensão arterial, de 1,6 para 2,4 para a diabetes e de 1,6 para 1,9 para a hipercolesterolemia.

Alterações bioquímicas e metabólicas da obesidade

O conceito antigo segundo o qual o tecido adiposo seria um mero "depósito" passivo está hoje definitivamente afastado, sabendo-se que ele é um verdadeiro órgão endócrino que segrega um conjunto de factores, as adiponectinas, que contribuem para a resistência aumentada à insulina, disfunção endotelial e aterogénese. Neste aspecto, é muito diferente o papel desempenhado pela gordura visceral em comparação com a gordura subcutânea. Além das evidências "morfológicas" da importância da obesidade abdominal como marcador de risco vascular, tem-se tentado encontrar uma base estrutural e um suporte bioquímico e metabólico que suporte o conceito: o que distingue este dos outros tipos de obesidade? Apesar de existirem casos em que o aumento do perímetro abdominal (PA) se deve ao aumento da gordura subcutânea, há uma forte correlação entre o PA e o aumento da gordura visceral intra-abdominal. A gordura visceral apresenta um conjunto de propriedades que a distinguem

da gordura subcutânea e que podem explicar as diferenças como marcador de risco (Quadro 2): maior resposta lipolítica às catecolaminas, aumento da resistência à insulina, aumento da sensibilidade aos glucocorticóides e, sobretudo, alteração da produção de citocinas e adipocinas com aumento da produção de substâncias pro-trombóticas como o PAI-1 e pró-inflamatórias como a Interleucina-6 bem como diminuição da produção de adiponectina. Dos efeitos, que passam pela produção de factores inflamatórios, citocinas, hormonas, prostacilinas e factores de crescimento, resultam uma série de factores que contribuem para o risco cardiovascular associado à obesidade visceral: dislipidemia aterogénica (aumento da libertação hepática de ácidos

gordos livres, com aumento dos triglicéridos e da ApoB, com diminuição da Apo A1), disfunção endotelial, hipertensão, aumento da resistência à insulina, diminuição da tolerância à glicose ou mesmo diabetes, hiperfiltração renal e albuminúria, aumento da resposta inflamatória e actividade pro-trombótica.

Papel da adiponectina

Dos múltiplos factores envolvidos, parece emergir a produção diminuída de adiponectina. Esta é uma proteína circulante específica do tecido adiposo que parece ter um papel chave na regulação do metabolismo dos lípidos e da glucose. Níveis aumentados de adiponectina

Quadro II
Obesidade visceral versus subcutânea

Diferenças nas Propriedades Bioquímicas	
Factor	Diferença Regional
Resposta Lipolítica às catecolaminas	Visceral > Subcutânea
↑ receptores β1 e β2 - adrenergicos	
↑ receptor α adrenergico	
Resistência à insulina	Visceral > Subcutânea
↓ afinidade dos receptores da insulina	
↑ deleção do receptor exon 11	
↓ IRS -1	
Sensibilidade Glucocorticóides	Visceral > Subcutânea
↑ receptor GC	
↑ actividade 11 β - HSD1	
↑ LPL indução de GC -	
Alteração da produção das Adipocinas	Visceral > Subcutânea
PAI -1, IL -6, adiponectina	

Monteiro 2006. Diabetes do coração. Pág.



estão associados a redução do peso corporal, hiperglicemia e hiperinsulinemia, levando a melhoria da sensibilidade para a insulina; níveis baixos de adiponectina estão associados a redução do HDL-C, hipertrigliceridemia e partículas LDL pequenas. A adiponectina possui propriedades anti-aterogénicas (diminuição da expressão da adesão molecular, da adesão dos monocitos às cel endoteliais, do "uptake" das LDL oxidadas, da formação das células espumosas e da proliferação e migração das cel musculares lisas) e propriedades antidiabéticas (aumento da sensibilidade à insulina e oxidação dos AGL, diminuição da produção de glucose hepática e dos triglicéridos intracelulares). Além da actividade metabólica do tecido adiposo visceral demonstrada em vários estudos, as substâncias produzidas são drenadas directamente para a veia porta, aspecto que pode ter relevância fisiopatológica.

Obesidade visceral: estudos recentes em grandes populações

Dois estudos recentes em que se procura avaliar a importância da obesidade visceral como marcador de risco em grandes coortes de doentes, merecem uma atenção especial. O primeiro destes estudos, que incluiu 1934 doentes participantes no "Dallas Heart Study", usou a Ressonância Magnética para avaliar a distribuição da gordura corporal e concluiu que a mesma tem alguma influência nos factores de risco para além da quantidade total de gordura corporal. Isto foi verdade sobretudo nos homens,

"... ELE

(O TECIDO ADIPOSEO)

É UM VERDADEIRO ÓRGÃO

ENDÓCRINO QUE SEGREGA

UM CONJUNTO DE FACTORES,

AS ADIPONECTINAS,

QUE CONTRIBUEM

PARA A RESISTÊNCIA

AUMENTADA À INSULINA,

DISFUNÇÃO ENDOTELIAL

E ATEROGÉNESE."

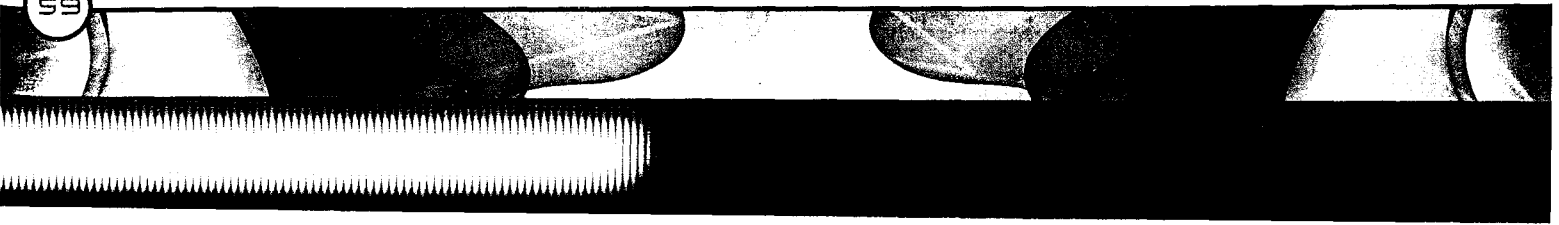
onde a o perímetro abdominal apresentava o valor preditor mais elevado, ao passo que nas mulheres ele era tão importante como o IMC.

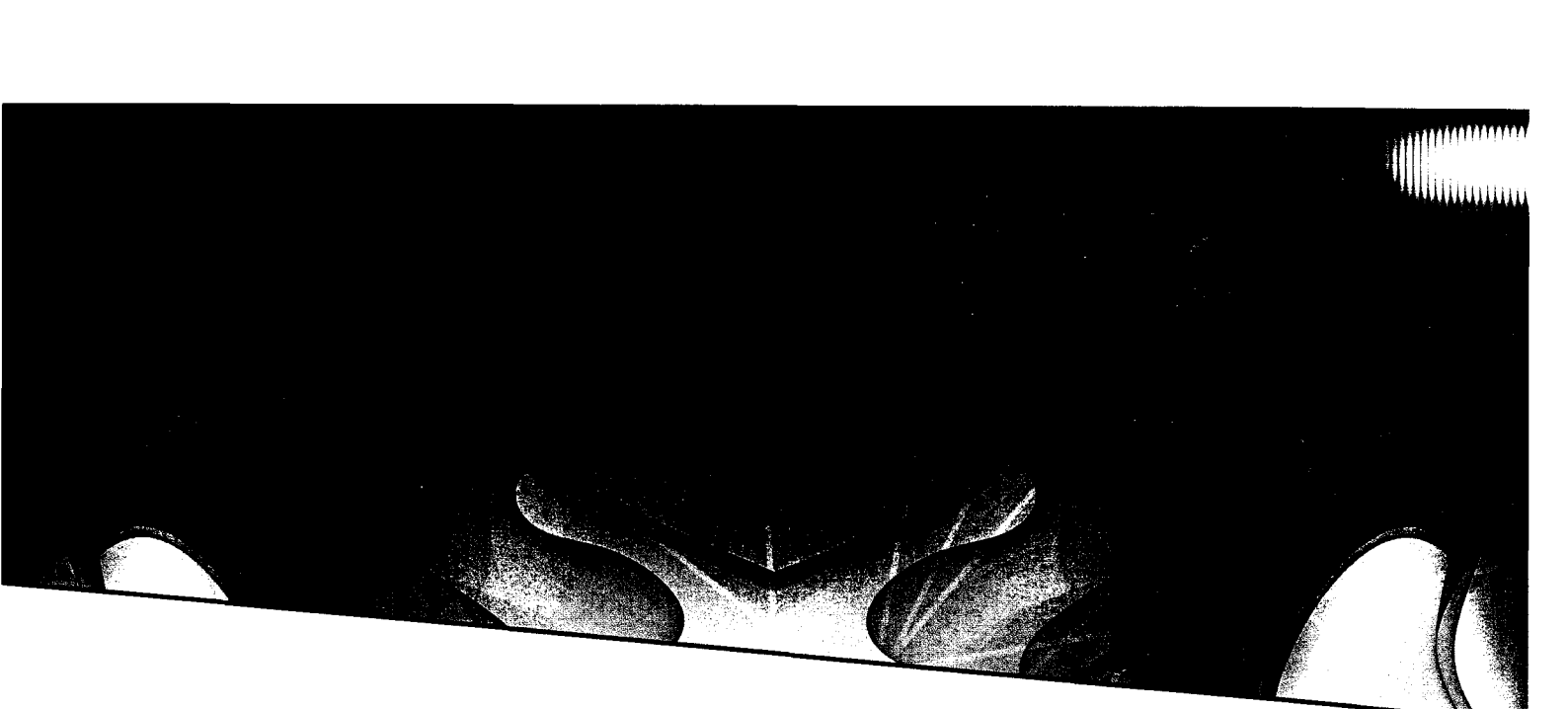
O segundo desses estudos, recentemente publicado, analisa os dados de 3001 doentes (48% mulheres, idade média 50 anos) participantes no registo Framingham e procura clarificar, no contexto de um estudo populacional, a utilidade da determinação da adiposidade visceral, avaliada por TAC e subcutânea, em adição aos factores de risco tradicionais. Ambas as adiposidades se correlacionam com factores metabólicos de risco; no entanto, essa associação é muito mais forte com a gordura visceral, mesmo tendo em consideração os parâmetros antropométricos clássicos.

Síndrome metabólica

Passando ao lado da polémica sobre se é verdadeiramente uma síndrome ou se é apenas uma "corporação" de factores de risco, a síndrome metabólica representa uma associação de factores de risco de origem metabólica e que no seu conjunto constitui um importante marcador de prognóstico. No estudo DECODE, que envolveu homens e mulheres europeus não diabéticos, a presença de síndrome metabólica associou-se a risco aumentado de mortalidade global e cardiovascular (HR para mortalidade CV e total, respectivamente 2,26 e 1,44 nos homens e 2,78 e 1,38 nas mulheres).

Um dos mais importantes denominadores comuns desta situação é a resistência aumentada à insulina, geralmente associada ou pro-





movida pelo excesso ponderal, em especial obesidade visceral e a inatividade física. Outras características incluem tolerância à glucose diminuída, hipertrigliceridemia, hipo HDLemia e hipertensão arterial. Estes factores são altamente concordantes a a sua agregação aumenta o risco de doença coronária para qualquer nível de LDL. Além disso, é característica da "síndrome metabólica" a presença de dislipidemia aterogénica, que compreende elevação dos triglicéridos e ApoB, aumento das partículas LDL de pequena dimensão. Não espanta, portanto, que o tratamento da "síndrome metabólica" mereça destaque como alvo secundário na modificação do risco cardiovascular quer combatendo as causas subjacentes como a obesidade e a inatividade física quer tratando os restantes factores associados. Para o diagnóstico de "síndrome metabólica" é necessária a presença de perímetro abdominal aumentado (segundo o NCEP-ATP III, acima de 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres, mas segundo os mais recentes critérios da IDF, acima de, nos europeus, 94 cm nos homens e 80 cm nas mulheres) e mais dois dos outros factores. O perímetro da cintura, medido imediatamente acima da crista ilíaca, a meia distância do rebordo costal, após uma expiração normal, é um parâmetro antropométrico simples que está fortemente correlacionado com a medição directa da gordura intra-abdominal por TAC ou RMN, considerada como "gold standard".

Papel do sistema endocanabinóide

Entre os mecanismos envolvidos na homeostasia da saciedade e do armazenamento lipídico, existe evidência crescente de que o sistema endocanabinóide tem um papel central na regulação do metabolismo e da composição

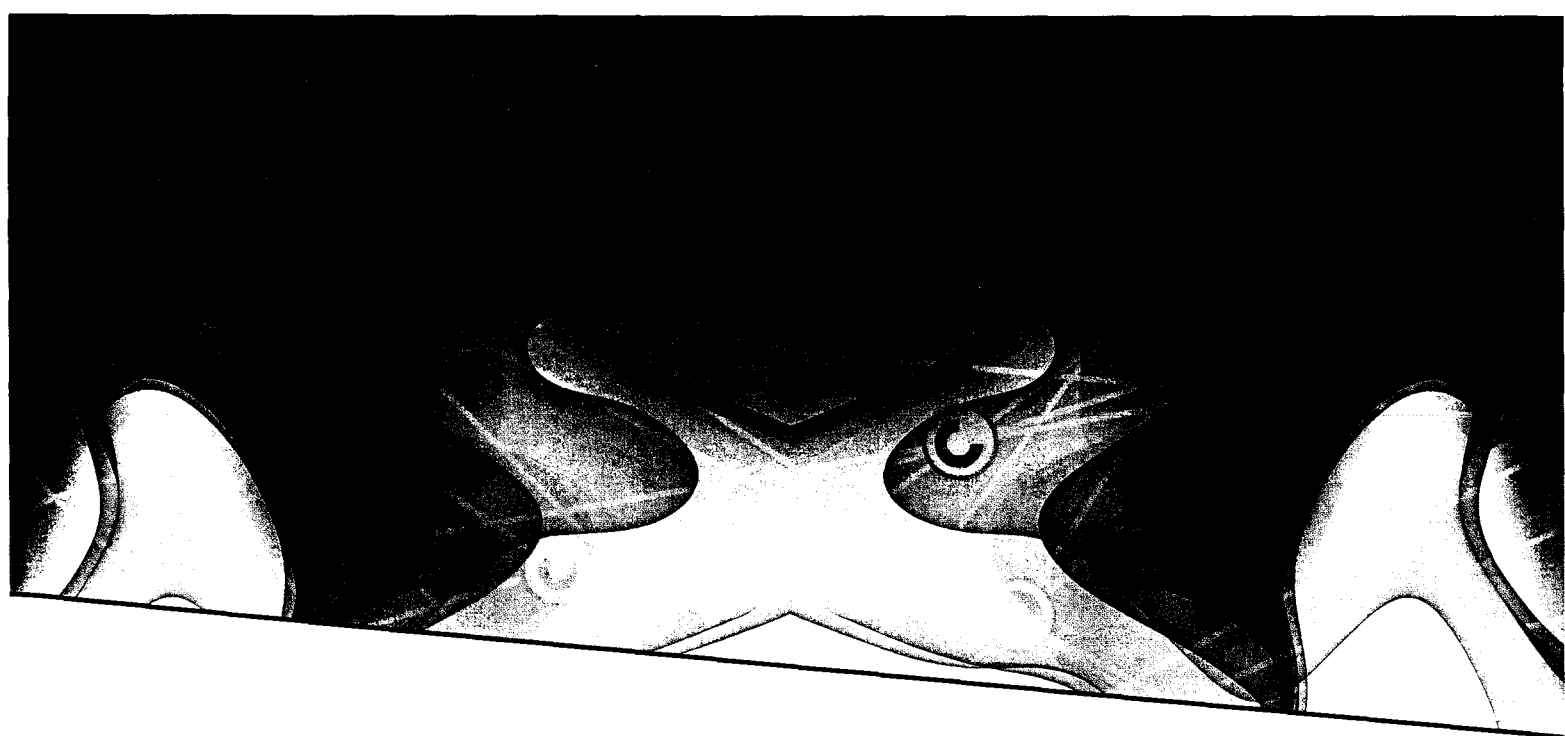
corporal, promovendo o estímulo orexígeno central e aumentando a lipogénese periférica. O controlo da ingestão de alimentos depende da interacção complexa entre o hipotálamo, o sistema mesolímbico, os adipócitos e o tracto gastro-intestinal. A fome é promovida por níveis altos da hormona grelina, enquanto a leptina, cuja concentração se relaciona com o grau de adiposidade, promove a saciedade. Os níveis hipotalâmicos de endocanabinóides diminuem com a administração experimental de leptina. Uma importante proteína específica do tecido adiposo – a adiponectina – cujos níveis estão reduzidos na obesidade, estimula a oxidação dos ácidos gordos e a diminuição do peso. Os antagonistas dos receptores CB1 (distribuídos primariamente no cérebro e tecido adiposo mas também encontrados no miocárdio, endotélio vascular e terminações nervosas simpáticas) têm mostrado em modelo experimental animal e em humanos, reduzir de forma importante a ingestão de alimentos e promover a perda de peso, diminuindo adicionalmente os níveis de glucose e de insulina. Os efeitos destas substâncias são consistentes e mantidos, persistindo para além do efeito inicial associado à dieta e induzem modificações dos adipócitos que são mais pequenos reflectindo uma diminuição dos depósitos de gordura. Além disso aumentam os níveis de adiponectina, induzem várias enzimas glicolíticas e diminuem a expressão de proteínas inflamatórias que estão sobre-reguladas na obesidade.

Estratégias fármaco-terapêuticas

O Rimonabant, descrito em 1994, é o primeiro antagonista dos receptores endocanabinóides CB1 cujos efeitos têm sido estudados num extenso programa de investigação clínica em

"... EXISTE EVIDÊNCIA CRESCENTE DE QUE O SISTEMA ENDOCANABINÓIDE TEM UM PAPEL CENTRAL NA REGULAÇÃO DO METABOLISMO E DA COMPOSIÇÃO CORPORAL, PROMOVENDO O ESTÍMULO OREXÍGENO CENTRAL E AUMENTANDO A LIPOGÉNESE PERIFÉRICA."

fase 3 – o programa RIO. Em indivíduos com obesidade moderada e dislipidemia, tanto nos EU (RIO-Lipids, 1034 doentes com IMC médio de 34Kg/m²), como na Europa (RIO-Europe, 1507 doentes com semelhante IMC médio), foi possível demonstrar uma redução consistente do peso e perímetro abdominal em comparação com o placebo, que se acompanhavam de importante melhoria do perfil metabólico, com aumento significativo dos valores de HDL e



redução dos triglicéridos, dos níveis de PCR e da proporção de doentes com critérios diagnósticos para síndrome metabólica (Quadro 3). Resultados semelhantes foram encontrados no estudo RIO-NA efectuado em 3045 doentes norte americanos obesos em que ao fim do primeiro ano ocorreu uma redução de 6.3 Kg no grupo tratado com 20 mg/dia de Rimonabant *versus* -1.6 Kg com placebo. Após dois anos, ocorreu um re-ganho de peso nos indivíduos re-aleatorizados para placebo enquanto que nos

tratados com rimonabant perderam nesses dois anos 7.4 Kg. Melhorias no perfil metabólico semelhante à encontrada no RIO-Lipids e RIO-Europa foi também demonstrada neste estudo. Os resultados do estudo RIO-Diabetes, recentemente publicados, mostraram que em doentes diabéticos com excesso de peso ou obesos, em tratamento pelo menos com um fármaco antidiabético (metformina na maior parte dos casos) a terapêutica com Rimonabant 20 mg/dia acompanhou-se de uma redução de peso de 5,3

Kg ao fim de 1 ano em comparação com 1,4 Kg com o placebo ($p < 0.01$) e, não menos importante, produziu uma redução dos valores de hemoglobina glicosilada, sendo atingido um valor ótimo de HbA1c $< 6.5\%$ em 43% dos doentes tratados com Rimonabant, em comparação com apenas 21% do grupo placebo.

Recentemente, o comité de consultores da FDA colocou reservas quanto à segurança do fármaco, nomeadamente quanto a aspectos neuropsiquiátricos, o que motivou a suspensão do pedido de comercialização nos EU. Na Europa, a EMEA considera não que as evidências desfavoráveis são insuficientes, pelo que o rimonabant se encontra à venda no mercado Europeu.

Quadro III Efeitos do Rimonabant

Mecanismos potenciais antiobesidade e metabólicos

SNS

- Diminuição da ingestão através da inibição dos receptores canabinóides no sistema mesolímbico e sistema da melanocortina central

Tronco cerebral

- Potenciação dos sinais de saciedade da colecistocinina e vagal

Músculo Esquelético

- Aumento da termogénese

Fígado

- Diminuição da lipogénese

Tecido adiposo

- Diminuição da lipogénese
- Aumento dos níveis de adiponectina
- Aumento da maturação de adipócitos sem acumulação lipídica

Efeitos secundários major

SNS

- Depressão
- Ansiedade
- Tonturas
- Insónia

Gastrointestinal

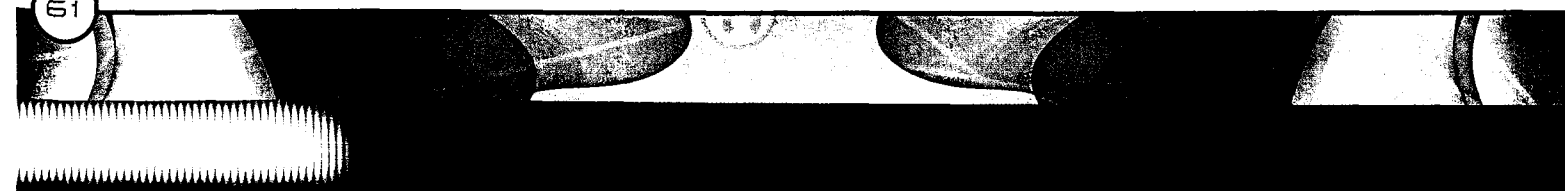
- Náuseas
- Diarreia

RIMONABANT

Terapêuticas alternativas

O Orlistat é um inibidor da lipase gástrica e pancreática, que reduz em cerca de 30% a absorção da gordura da dieta. O Orlistat reduz o peso em cerca de 3% e apresenta um perfil metabólico favorável quer quanto à diabetes quer quanto à redução dos valores de LDL, sem efeito no HDL e nos triglicéridos

A sibutramina induz saciedade por inibição da recaptação de monoamina a nível central, possuindo igualmente efeito termogénico. Induz perda de peso de cerca de 5% ao fim de um ano, sem efeito significativo a nível do perfil metabólico. Possui um modesto efeito hipertensor e taquicardizante, que levanta reservas quanto à sua utilização em doentes com patologia cardiovascular.



Destes fármacos, o Rimonabant é o mais exaustivamente estudado tendo como alvo específico a obesidade abdominal.

Conclusão

É hoje claro o papel da obesidade, especialmente a obesidade abdominal, como marcador de risco cardiovascular. Sabe-se que o tecido adiposo não é um mero órgão de armazenamento mas possui propriedades endócrinas, sendo as substâncias produzidas responsáveis por múltiplas perturbações metabólicas que ocorrem na obesidade. Neste aspecto, as propriedades da gordura visceral são diferentes da subcutânea, o que pode explicar a diferença prognóstica associada aos dois tipos morfológicos de obesidade. O conhecimento recente de sistemas metabólicos como o sistema endocanabinóide, do seu antagonismo selectivo, abre novas perspectivas fármaco-terapêuticas. Além disso, a associação de múltiplas perturbações metabólicas reunindo no todo ou em parte características da síndrome metabólica, faz antever uma terapêutica uniforme destas situações.

Victor M. Gil

Bibliografia

1. Dishansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352:1138-1145.
2. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gill MM. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005; 293:1861-1867.
3. Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology* 2003; 144:2195-2200.
4. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
6. Despres JP, Golay A, Siostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005;353:2121-2134.
7. VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005;365:1389-1397.
8. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
9. Scheen N, Finer P, Hollander M, Jensen L, Van Gaal LF. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *The Lancet*, Volume 368, Issue 9548, Pages 1660-1672.
10. Vega GL, Adams-Huet B, Peshock R, Willett B, Shah B, Grundy SM. Influence of body fat content and distribution on variation in metabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;91:4459-4466.
11. Caroline S. Fox, MD, MPH; Joseph M. Massaro, PhD; Udo Hoffmann, MD, MPH, Karle M. Pau, MD, Pal Mounvich-Horvat, MD, Chun-Yu Liu, PhD; Ramachandran S. Vasan, MD; Joanne M. Murabito, MD, ScM; James E. Meigs, MD, MPH, L. Adrienne Cupples, PhD; Ralph B. D'Agostino, Sr, PhD; Christopher J. O'Donnell, MD, MPH Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments Association With Metabolic Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116:39-48
12. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2006;166:1056-1076.
13. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Koji S Padwal, Sumit R Majumdar. Lancet* 2007; 369: 71-77
14. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Paul Poirier, MD, PhD, FRCPC, Thomas D. Giles MD, George A. Bray, MD, Yung Hong, MD, PhD, Judith S. Stern, ScD, F. Javier Pi-Sunyer, MD, MPH, Robert H. Eckel, MD. *Circulation* 2006;113:895-918
15. Rimonabant: A Cannabinoid Receptor Type 1 Blocker for Management of Multiple Cardiometabolic Risk Factors Eli V. Gelfond, MD,* Christopher P. Cannon, MD† Boston, Massachusetts. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1919-1926