

## **Índice:**

Resumo .....	<b>2</b>
Abstract .....	<b>3</b>
Introdução .....	<b>5</b>
Prevalência .....	<b>7</b>
Patofisiologia .....	<b>10</b>
Obesidade e diabetes mellitus tipo 2 .....	<b>12</b>
Terapêutica Médica .....	<b>26</b>
Terapêutica Cirúrgica .....	<b>33</b>
Notas Finais .....	<b>38</b>
Referências Bibliográficas .....	<b>39</b>

**Resumo:**

A obesidade é geralmente definida como uma doença crónica em que o excesso de gordura corporal acumulada pode atingir graus capazes de afectar a saúde.

Os doentes obesos não se diferenciam apenas na percentagem de excesso de peso, mas também na distribuição regional de tecido adiposo. Assim, o excesso de tecido adiposo, a sua distribuição e as consequências associadas à saúde, variam consideravelmente entre indivíduos obesos.

O risco de efeitos adversos para a saúde é maior em indivíduos obesos, em que o excesso de tecido adiposo se encontra maioritariamente a nível abdominal. Assim, a medição do perímetro abdominal é um método simples e prático na identificação destes pacientes.

Várias doenças crónicas estão associadas à obesidade, destacando-se doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, certos tipos de cancro, doenças da vesícula biliar e hepáticas.

A acumulação de tecido adiposo abdominal, bem como a obesidade por si só, estão associadas com o aumento do risco de intolerância à glicose e resistência à insulina, sendo este último, um dos factores fisiopatológicos implícitos no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, bem como, o défice na secreção de insulina pelo pâncreas. Não se conhece qual dos dois factores é primário, ainda que, a maioria dos autores considere que a resistência à insulina é primária e que a hipersecreção de insulina, para compensar essa resistência, acaba por "esgotar" a capacidade da célula  $\beta$  pancreática, levando à hiperglicémia.

Estudos sobre perda de peso em doentes obesos com diabetes mellitus tipo 2 têm consistentemente demonstrado que uma diminuição de 10 a 20% do peso, resulta numa

notável melhoria do controlo glicémico e da sensibilidade à insulina. Todavia, a perda de tecido adiposo abdominal, pode ser mais importante para a melhoria do doente diabético que, a perda de peso por si só.

**Palavras-chave:** Obesidade abdominal, Factores de risco, Síndrome metabólica, Diabetes mellitus tipo 2 e Estilo de vida.

### **Abstract**

Obesity is generally defined as a chronic disease in which excess body fat accumulated can reach levels that can affect health.

The obese patients not only differ in the percentage of excess weight, but also in the regional distribution of adipose tissue. Thus, excess fat, its distribution and the associated health consequences, vary considerably between obese individuals.

The risk of adverse effects on health is higher in obese individuals, in which excess fat is mainly the abdominal level. Thus, measurement of waist circumference is a simple and practical method to identify these patients.

Many chronic diseases are associated with obesity, especially cardiovascular disease, hypertension, type 2 diabetes mellitus, certain types of cancer, gallbladder and liver.

The accumulation of abdominal fat and obesity itself is associated with increased risk of glucose intolerance and insulin resistance, the latter being one of the pathophysiological factors implicit in the development of type 2 diabetes mellitus and the deficit in insulin secretion by the pancreas. It is not known which of the two factors

is primary, although most authors consider that insulin resistance is primary and that the hypersecretion of insulin to compensate for the resistance, eventually "run out" the ability of pancreatic beta cells, leading to hyperglycemia.

Studies of weight loss in obese patients with type 2 diabetes mellitus have consistently shown that a decrease of 10 to 20% of weight, resulting in remarkable improvement of glycemic control and insulin sensitivity. However, the loss of abdominal fat may be more important for the improvement of the diabetic patient than weight loss alone.

**Keywords:** Obesity, Risk Factors, Metabolic Syndrome, Type 2 diabetes mellitus and Lifestyle.

## Introdução

Actualmente, a obesidade representa um dos maiores problemas de saúde pública. A obesidade é caracterizada por um aumento anormal e excessivo de tecido adiposo. Os doentes obesos enfrentam um risco maior de morbilidade e mortalidade por doenças associadas à obesidade (figura 1), como é o caso da diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono, doença arterial coronária ou tumores (Bhargava et al., 2004).



**Figura 1.** Doenças associadas à obesidade  
(adaptado de Bhargava et al., 2004)

Antigamente, pensava-se que a principal função do tecido adiposo era a de armazenar o excesso de energia como gordura neutra, durante os períodos em que havia uma excessiva ingestão alimentar, sendo esse excesso de tecido adiposo usado como energia metabólica, durante os períodos em que havia um défice nutricional (Després et al., 2008). Actualmente, afastada esta definição, encara-se o tecido adiposo como um

órgão endócrino produtor de variadas substâncias e hormonas. Assim, as células adiposas libertam ácidos gordos livres não-esterificados, peptídeos e adipocinas.

A distribuição regional de tecido adiposo corporal tem uma influência fulcral, como factor de risco, para o desenvolvimento de doenças metabólicas e cardiovasculares. Vários estudos prospectivos têm demonstrado que a deposição de tecido adiposo abdominal é um factor de risco independente para doença arterial coronária, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2. No entanto, há muitas pessoas com doenças metabólicas, como a diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e aterosclerose que têm um peso normal no contexto clínico (Burns et al., 2007). Por esta razão, é recomendado que os indivíduos adaptem o seu regime alimentar e pratiquem actividade física de modo a prevenir o aparecimento de doenças metabólicas. Está, assim, implícito que a obesidade global, determinada pelo índice de massa corporal, não pode ser o único indicador de aumento do risco de distúrbios metabólicos e tem limitações na avaliação de resistência à insulina (Hu et al., 2001).

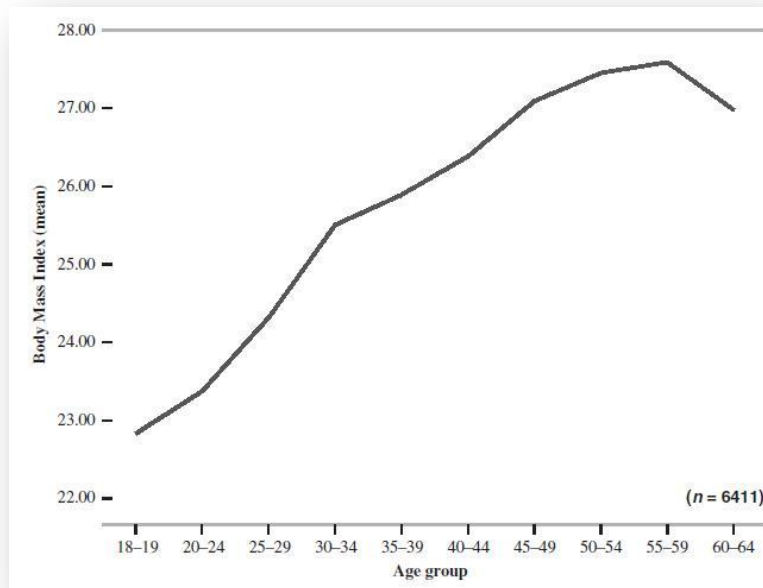
Consequentemente, em doentes que desenvolveram diabetes mellitus tipo 2, verificou-se, em vários estudos, que esta situação clínica pode afectar negativamente o bem-estar físico e mental dos doentes, uma vez que estes podem desenvolver complicações a curto e longo prazo, tais como sintomas físicos, mudanças de estilo de vida, sentimentos de desamparo e angústia emocional (Testa et al., 2000; Polonsky et al., 2000; Rubin et al., 2000; Franciosi et al., 2001).

O objectivo do presente trabalho é estabelecer uma relação causal entre a obesidade, nomeadamente abdominal, e a diabetes mellitus tipo 2, assim como, perceber como a perda de peso influencia o controlo da doença.

## **Prevalência**

Estima-se que mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo se encontram acima do peso considerado normal, das quais, mais de 300 milhões são clinicamente obesas (WHO, 2005). Nos Estados Unidos mais de 60% dos adultos são obesos ou, pelo menos, tem excesso de peso, e o número de crianças e adolescentes com excesso de peso e obesas é, também, dramaticamente elevado (Wyatt et al., 2006). Esta situação tem sido relacionada com uma crescente adoção mundial de novos estilos de vida, excessivamente sedentários e com regimes alimentares muito calóricos, provavelmente como consequência da urbanização e globalização económica (Knowler, 2002). Infelizmente, a maioria dos sistemas de saúde baseiam-se no tratamento de doenças causadas por um qualquer agente etiológico específico, após esta ocorrer, isto é, baseiam-se na prevenção secundário ou terciária, em vez de haver uma aposta na prevenção primária, começando desde logo pela mudança do estilo de vida de cada pessoa, que seria o necessário para a diminuição da pandemia de obesidade, síndrome metabólico e consequentemente de diabetes mellitus tipo 2 (WHO, 2005).

Em Portugal, estes números são igualmente preocupantes, na medida em que, no estudo de Carmo et al. (2006), os autores verificaram que a prevalência de excesso de peso e obesidade entre 2003-2005 foi aproximadamente 52,4%, para além disso, verificaram que esta prevalência era maior nos homens (59,5%) do que nas mulheres (47,2%). A prevalência global era de 13,8%. Segundo o mesmo estudo, a média do índice de massa corporal (IMC) aumenta linearmente com a idade até, aproximadamente, aos 55 anos. Após esta faixa etária, há tendência para uma ligeira diminuição nos valores médios de IMC (Figura 2). De acordo com os autores, a prevalência de excesso de peso e obesidade em Portugal aumentou de 49,6% para 52,4% na última década.



**Figura 2.-** Média do IMC por grupo etário  
(Adaptado de Carmo et al., 2006)

Sabe-se que, a diabetes mellitus tipo 2 é mais frequente a partir dos 30 anos, existindo um risco crescente, ao longo dos anos. Cerca de 15% dos doentes com mais de 70 anos sofrem de diabetes mellitus tipo 2. No entanto, motivado pelo aumento exponencial da obesidade infantil, esta doença tem surgido, também, em crianças e nos adolescentes (Wyatt et al., 2006).

Assim, a obesidade é um factor de risco para a diabetes mellitus tipo 2, já que 80% a 90% das pessoas que são obesas sofrem desta doença. Certas etnias e alguns grupos culturais correm um maior risco de desenvolver esta perturbação, sendo frequente, a existência de antecedentes familiares (Prisant, 2004).

Como consequência da elevada prevalência de obesidade, a diabetes mellitus tipo 2 afecta cerca de 5% das populações ocidentais e, um número estimado de 170 milhões de indivíduos no mundo inteiro (Wild et al., 2004). Nos Estados Unidos da



América, a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 aumentou 33% entre 1990 e 1998 (Mokdad et al., 2001), sendo a quinta causa de morte (ADA, 2005). Além disso, o risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 foi estimado em 32,8% para os homens e 38,5% para as mulheres, nos Estados Unidos da América (Naravan et al., 2003). O estudo elaborado por Lalita Khaodhjar et al. (2009), veio reforçar esta ideia, pois verificou que as taxas de diabetes mellitus tipo 2 triplicaram nos últimos 30 anos, causado, em grande parte, pela epidemia global de obesidade. De acordo com este estudo, a diabetes afecta agora aproximadamente 23,6 milhões de pessoas nos Estados Unidos e, 57 milhões apresentam alteração da glicemia em jejum e tolerância diminuída à glicose, sendo que, estas situações clínicas levantam um risco, a curto prazo, absoluto de diabetes mellitus tipo 2, cinco a seis vezes maior.

Assim, o número de diabéticos tipo 2, é projectado para o dobro, atingindo cerca de 350 milhões até 2025 e 360 milhões em 2030. Por esta escalada da diabetes mellitus tipo 2 e da síndrome metabólica, é esperado um aumento concomitante da morbilidade e da mortalidade cardiovascular, doença arterial coronária, estádios finais de doença renal, cegueira e amputações dos membros inferiores (Isomaa et al., 2001; Prisant, 2004).

Resumidamente, a prevalência de obesidade está a aumentar exponencialmente, mais de 60% dos Americanos, e mais de 50% dos Europeus têm excesso de peso. A obesidade é o factor mais importante para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, e estudos epidemiológicos revelam que a obesidade e o sedentarismo são preditores, significativos, para o desenvolvimento dessa doença (Hu et al., 2001). Daí a explicação para a elevada prevalência da diabetes mellitus tipo 2.

## **Patofisiologia**

O desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 é marcado pela resistência à insulina e perda de função das células beta pancreáticas ou ambas (Burns et al., 2007). Apesar de a obesidade ser um importante factor de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, não significa que todos os indivíduos obesos desenvolvam obrigatoriamente a doença, já que, há indivíduos com obesidade classe III que apresentam uma normal tolerância à glicose (Tabela 1). No entanto, vários estudos demonstram que a obesidade está associada ao desenvolvimento de resistência hepática e renal à insulina, mesmo em indivíduos não diabéticos (Paquot et al., 2002). A genética também desempenha um papel importante. Indivíduos com antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 têm uma reduzida resposta compensatória das células beta e resistência à insulina associada à obesidade (Elbein et al., 2000). A distribuição do tecido adiposo corporal também pode desempenhar um papel importante (como será mais pormenorizado à frente). O tecido adiposo abdominal tem uma relação muito mais forte com a sensibilidade à insulina, do que a gordura periférica, contabilizando 79% da variação na sensibilidade à insulina (Carey et al., 1996). Indivíduos diabéticos e obesos comparados com não diabéticos obesos têm mais células adiposas a nível abdominal, que se correlacionam com baixa sensibilidade à insulina (Dubois et al., 2006). Burns et al. (2007), no seu estudo, elaboraram a hipótese de que os ácidos gordos libertados do tecido adiposo abdominal desempenham um papel importante na resistência à insulina. Em resposta a períodos prolongados de excesso de calorias, o tecido adiposo pode ficar sobrecarregado e incapaz de recrutar novas células de gordura, resultando em hipertrofia do tecido adiposo e aumento na deposição de gordura ectópica. Independente do tecido adiposo corporal total, os indivíduos que apresentam maior percentagem de células

adiposas a nível abdominal apresentam maior resistência à insulina e são mais propensos a desenvolver diabetes (Dubois et al., 2006).

**Tabela 1.** Classificação do Excesso de Peso e de obesidade de acordo com o IMC e Perímetro Abdominal, associado a factores de risco

		<b>Risco de Doença * Relativamente ao peso normal e perímetro abdominal</b>		
	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Classe de obesidade</b>	<b>Homem ≤ 102 cm Mulher ≤ 88 cm</b>	<b>Homem &gt; 102 cm Mulher &gt; 88 cm</b>
<b>Baixo peso</b>	< 18.5	-	-	-
<b>Normal</b>	18.5 - 24.9	-	-	-
<b>Excesso de peso</b>	25.0 - 29.9	-	Aumentado	Elevado
<b>obesidade</b>	30.0 - 34.9	I	Elevado	Muito Elevado
	35.0 - 39.9	II	Muito Elevado	Muito Elevado
<b>obesidade Extrema</b>	40.0 +	III	Extremamente Elevado	Extremamente Elevado

\* Factores de risco para diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e doenças cardiovasculares

+ O aumento do Perímetro Abdominal também pode ser um marcador de risco, mesmo em pessoas com peso normal.

(Adaptado de WHO, 2000)

## **Obesidade e diabetes mellitus tipo 2**

A diabetes mellitus é uma perturbação metabólica em que glicemia se encontra anormalmente elevada, uma vez que, o organismo não liberta insulina ou utiliza-a inadequadamente. A glicémia varia durante o dia, aumenta após cada refeição, recuperando-se os valores normais, aproximadamente, duas horas depois. Assim, os valores normais situam-se entre 70 e 110 miligramas por decilitro (mg/dl) de sangue durante a manhã. Os valores normais tendem a aumentar ligeiramente e de modo progressivo depois dos 50 anos de idade, sobretudo em pessoas que levam uma vida sedentária (ADA, 2010).

A insulina, uma hormona produzida pelo pâncreas (células  $\beta$  (Beta)), é responsável pela manutenção de valores adequados de glicémia. Permite que a glicose seja transportada para o interior das células, de modo que estas produzam energia ou armazenem a glicose até que a sua utilização seja necessária. A elevação da glicémia, após cada refeição, estimula as células  $\beta$  pancreáticas a produzir insulina, desta forma, há uma diminuição gradual, evitando o aumento exponencial da glicémia. Por outro lado, os músculos utilizam glicose para produzir energia, permitindo que a glicémia também diminua durante a actividade física. Na diabetes mellitus tipo 2, o pâncreas continua a produzir insulina, inclusive em valores mais elevados que os normais, contudo, o organismo desenvolve resistência aos seus efeitos e o resultado é um relativo défice insulínico (Fischer et al., 2002).

O diagnóstico oportuno e preciso de diabetes mellitus tipo 2 é essencial para o tratamento adequado. Assim, são critérios de diagnóstico para diabetes mellitus tipo 2, segundo a ADA (2010):

→ Glicémia em jejum maior ou igual a 126mg/dl;

- Glicémia casual (a qualquer hora do dia) maior ou igual a 200 mg/dl, na presença de sintomas característicos (poliúria, polidipsia ou perda de peso);
- Glicémia maior ou igual a 200 mg/dl duas horas após administração de 75 gramas de glicose oral.

Futuramente, poderá ser implementada outra medida como critério de diagnóstico, valores de hemoglobina glicada HbA1c maior ou igual a 6,5%.

Apesar destes critérios, há pessoas que apresentam glicemias altas, mas não o suficiente para o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, desta forma, considera-se alteração da glicémia em jejum se os valores da glicémia estiverem compreendidos entre 110 e 126 mg/dl e diminuição da tolerância à glicose se após uma sobrecarga de 75 g de glicose, por via oral, o valor da glicemia após 2 horas é maior ou igual a 140 mg/dl mas inferior a 200 mg/dl. Assim, verificou-se que as taxas brutas de progressão para diabetes durante 2 anos foram de 11,5% em pacientes com diminuição da tolerância à glicose em comparação com 8,4% para aqueles com alteração da glicemia em jejum. Indivíduos obesos com tolerância normal à glicose obtiveram maiores taxas de progressão para estádios de diminuição da tolerância à glicose e diabetes do que indivíduos não obesos (Ko et al., 2004).

Assim, qualquer pessoa que apresente poliúria, polidipsia ou perda de peso inexplicada devem fazer o rastreio de diabetes mellitus tipo 2, especialmente se se tratar de pessoas com excesso de peso ou obesas. No entanto, o rastreio também deve abranger pessoas com excesso de peso ou obesas, em qualquer idade, mesmo que assintomáticas, pois, como já foi referido anteriormente, tem um maior risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. Para além destes grupos, ainda devem ser

rastreadas as mulheres que tiveram diabetes gestacional, 6 a 12 semanas após o parto (Tabela 2), (Burns, et al., 2007).

**Tabela 2-** Critérios para Rastreamento de diabetes mellitus tipo 2

Adultos (não Grávidas)	Mulheres Grávidas	Crianças e Adolescentes
Fisicamente inativos	Idade $\geq$ 25 anos	História familiar de diabetes tipo 2 em parentes de primeiro ou segundo grau
Familiar de primeiro grau com diabetes	Grávida com IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	Sinais de resistência à insulina ou condições associadas resistência à insulina (“acanthosis nigricans”, hipertensão arterial, dislipidemia, ou do síndrome do ovário poliquístico)
Membro de uma população de alto risco	Membro de um grupo de elevado risco	História materna de diabetes ou diabetes gestacional
Diabetes mellitus gestacional ou bebê com peso maior que 4kg	Diabetes conhecida num parente em primeiro grau	
Hipertensos > 140/90 mmHg	História de tolerância à glicose anormal	
Colesterol HDL < 35 mg / dl e / ou níveis de triglicerídeos > 250 mg/dl		
Síndrome do ovário poliquístico		
No teste anterior alterações da glicemia, mas não o suficiente para diagnóstico		
Outras condições clínicas associadas à insulina resistência (exemplo, “acanthosis nigricans”)		
História de doença vascular		

(Adaptado de ADA, 2010)

É sabido, que o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 é fortemente reforçado nos doentes em que há elevação da glicemia (alteração da glicemia em jejum ou diminuição da tolerância à glicose) e também, há um risco aumentado de desenvolver complicações cardiovasculares, nesses estados iniciais de intolerância à glicose (Borst, et al, 2004).

Variadas causas de mortalidade estão associadas a alterações da glicémia, que são quase duas vezes maiores quando comparadas com indivíduos com tolerância normal à glicose, sendo a mortalidade por 1000 pessoas/ano de 20,8% e 40,9%, respectivamente, para a tolerância normal à glicose e diabetes mellitus tipo 2 (Saydah et al, 2001).

A síndrome metabólica é definida como um conjunto de factores de risco, inter-relacionados, para doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2. Esses factores incluem a intolerância à glicose ou diabetes, obesidade (particularmente abdominal), hipertensão arterial, a dislipidémia (mais especificamente a hipertrigliceridemia) e os baixos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL-C). Com estes factores de risco, tem sido claramente demonstrado que a síndrome metabólica é comum e que tem uma prevalência mundial crescente, que se relaciona em grande parte com o aumento da obesidade e sedentarismo (Alberti et al., 2009).

Importa referir, que a Síndrome Metabólica não é um indicador de risco absoluto, uma vez que, não contém muitos factores de risco que determinariam um risco absoluto, por exemplo, não inclui idade, o sexo, se existem hábitos tabágicos e os níveis de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (Grundy et al., 2008).

Vários critérios de diagnóstico de Síndrome Metabólica foram propostos por diferentes organizações na última década, tais como, Internacional diabetes Federation (IDF), American Heart Association / Nacional Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI), Nacional Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) e Organização Mundial de Saúde (OMS).

O diagnóstico de Síndrome Metabólica, segundo a OMS, pode ser feito com base em vários marcadores de resistência à insulina (alterações da glicémia, diabetes

mellitus tipo 2 ou diminuição da sensibilidade à insulina), mais dois factores de risco adicionais, incluindo, obesidade ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ), hipertensão arterial ( $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$ ), aumento dos triglicéridos ( $TG > 150 \text{ mg / dl}$ ), redução dos níveis de HDL-C (HDL-C inferior a  $35 \text{ mg / dl}$  nos homens ou inferior a  $39 \text{ mg / dl}$  nas mulheres) ou microalbuminúria. Doentes com diabetes mellitus tipo 2 não são excluídos do diagnóstico.

Para NCEP/ATP III, o diagnóstico de Síndrome Metabólica, não requer a demonstração de resistência à insulina por si só, mas sim, a presença de 3 dos 5 factores seguintes, obesidade abdominal, que está directamente correlacionada com a resistência à insulina ( $PA > 102 \text{ cm}$  nos homens ou  $> 88$  nas mulheres), triglicéridos aumentados ( $TG > 150 \text{ mg/dl}$ ), redução dos níveis de HDL-C ( $HDL-C < 40 \text{ mg/dl}$  nos homens ou  $< 50 \text{ mg/dl}$  nas mulheres), hipertensão arterial ( $> 130/85 \text{ mm Hg}$ ) e elevação da glicemia em jejum ( $> 110 \text{ mg/dl}$ ) ou diabetes mellitus tipo 2.

Em 2005, tanto a IDF como a AHA/NHLBI tentaram conciliar as diferentes definições da Síndrome Metabólica pré-existentes. Apesar dos esforços mantiveram recomendações distintas relativamente ao perímetro abdominal (PA), pois para a IDF este seria um critério a que se deveria dedicar especial ênfase. Assim para a IDF, o limite para o PA definir obesidade abdominal em pessoas de origem Europeia deveria ser maior ou igual a 94 centímetros para os homens e maior ou igual a 80 centímetros para as mulheres. Para a AHA/NHLBI, pelo contrário, recomendava que o PA deveria ser maior ou igual a 102 centímetros para os homens e maior ou igual a 88 centímetros para as mulheres. Estes últimos valores coincidiam com as definições de obesidade abdominal encontrados no National Institutes of Health, o que equivale a um índice de massa corporal (IMC) aproximadamente de  $30 \text{ Kg/m}^2$  no sexo masculino. Os valores da IDF estavam mais próximos de um IMC de  $25 \text{ Kg/m}^2$ , no sexo masculino.



Recentemente, representantes da IDF e da AHA/NHLBI realizaram novos debates para colmatar essas diferenças existentes entre as várias definições de Síndrome Metabólica. Ambos concordaram que a obesidade abdominal não deve ser um pré-requisito para o diagnóstico, mas que é um dos cinco critérios, de modo que, a presença de 3 dos 5 factores de risco, constitui o diagnóstico de Síndrome Metabólica (Alberti et al., 2010). Na tabela 3 podemos comparar as várias definições, descritas anteriormente.

**Tabela 3** – Critérios de Síndrome Metabólica Segundo as várias organizações

	OMS	NCEP-ATP III	IDF	AHA/NHLBI	Alberti et al.
<b>CRITÉRIOS</b>	<b>Resistência à insulina</b> Mais quaisquer 2 dos seguintes	Aumento da glicemia em Jejum (> 110 mg/dl) ou DM2	Aumento da glicemia em Jejum	Aumento da glicemia em Jejum	Aumento da glicemia em Jejum (≥100mg/dl)
	obesidade (IMC>30 kg/m <sup>2</sup> )	obesidade Abdominal (PA> 102 cm nos homens ou >88 nas mulheres)	obesidade Abdominal (PA≥ 94cm no homem e ≥ 80cm nas mulheres)	obesidade Abdominal (PA≥ 102cm no homem e ≥ 88cm nas mulheres)	Aumento PA (Quadro 3)
	HTA (≥140/90 mm Hg)	HTA (> 130/85 mm Hg)	HTA (> 130 mm Hg sistólica ou >85 mm Hg diastólica)	HTA (> 130 mm Hg sistólica ou >85 mm Hg diastólica)	HTA (> 130 mm Hg sistólica ou >85 mm Hg diastólica)
	Aumento TG (TG> 150 mg/dl)	Aumento TG (TG> 150 mg/dl)	Aumento TG (TG> 150 mg/dl)	Aumento TG (TG> 150 mg/dl)	Aumento TG (TG> 150 mg/dl ou com tratamento)
	Diminuição de HDL-C (HDL-C <35 mg / dl nos homens ou <39 mg / dl nas mulheres) ou Microalbuminúria	Diminuição da HDL-C (HDL-C <40 mg/dl nos homens ou <50 mg/dl nas mulheres)	Diminuição da HDL-C (HDL-C <40 mg/dl nos homens ou <50 mg/dl nas mulheres)	Diminuição da HDL-C (HDL-C <40 mg/dl nos homens ou <50 mg/dl nas mulheres)	Diminuição da HDL-C (HDL-C <40 mg/dl nos homens ou <50 mg/dl nas mulheres)

Na tabela 4, apresenta-se, as actuais recomendações internacionais propostas pela AHA/NHLBI para os limiares de obesidade abdominal, para que possa ser utilizado como um componente da Síndrome Metabólica. Também apresenta uma lista de PA recomendado para as diferentes populações e grupos étnicos (AHA, 1998).

**Tabela 4.** Recomendações actuais dos limites do Perímetro Abdominal para a obesidade abdominal

		Recomendações dos limites de Perímetro Abdominal para obesidade Abdominal	
POPULAÇÃO	ORGANIZAÇÃO (REFERENCIA)	HOMEM	MULHER
Europeia	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Caucasiana	OMS	≥94 cm	≥80 cm
Estados Unidos	AHA/NHLBI (ATP III)	≥102 cm	≥88 cm
Canada	Health Canada	≥102 cm	≥88 cm
Europa	European Cardiovascular Societies	≥102 cm	≥88 cm
Asia (incluindo Japão)	IDF	≥90 cm	≥80 cm
Asiática	OMS	≥90 cm	≥80 cm
Japonesa	Japanese Obesity Society	≥85 cm	≥90 cm
Chinesa	Cooperative Task Force	≥85 cm	≥80 cm
Middle East, Mediterranean	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Africa Sub-Sariana	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Ethnic Central and South American	IDF	≥90 cm	≥80 cm

(adaptado de Alberti et al., 2010)

Daqui se pode retirar, que após o diagnóstico de um Síndrome Metabólico, com base nos critérios atrás mencionados, reconhece-se que o risco associado a uma particular medida do PA será diferente em diferentes populações.

A prevalência da síndrome metabólica em adultos Americanos foi estimada aproximadamente de 22% a 34% utilizando a definição do NCEP ATP III e de 39% quando foram aplicados os critérios da IDF. Em outros países, os critérios da IDF identificaram também uma maior prevalência (aumento de cerca de 80%) de síndrome metabólica do que quando utilizados os critérios da NCEP ATP III. Durante a última década, a prevalência tem aumentado significativamente em adultos e adolescentes Americanos, principalmente devido às crescentes taxas de obesidade, fenómeno este, que tenderá a continuar em resultado das tendências socioeconómicas actuais. Uma consequência inevitável do aumento da obesidade, baseada no aumento da síndrome metabólica, e de diabetes, será o correspondente aumento da incidência de doenças cardiovasculares. Consequentemente, existe uma necessidade urgente de melhores estratégias terapêuticas para gerir as doenças cardiovasculares em pacientes com síndrome metabólica ou diabetes mellitus tipo 2 (Alberti, et al., 2005).

Actualmente, O tecido adiposo é conhecido por expressar e secretar uma variedade de peptídeos bioactivos, conhecidos por adipocinas, que actuam tanto a nível local (autócrina/parácrina) como a nível sistémico (sistema endócrino), como podemos ver na tabela 5. O papel primário da leptina é o de servir como um sinal metabólico de energia suficiente, em vez de excesso. Os níveis de leptina diminuem aquando de uma restrição calórica ou perda de peso. Esta diminuição está associada com respostas fisiológicas adaptativas à fome, incluindo aumento do apetite e diminuição do gasto energético (Flier et al., 1998). Em relação ao TNF- $\alpha$  a sua expressão é maior no tecido adiposo subcutâneo, em comparação com o tecido adiposo visceral, mas esta situação

pode estar relacionada com a massa de tecido adiposo corporal total (Fain, et al., 2004). A interleucina 6 (IL-6) é outra citocina associada à obesidade e insulino-resistência. A expressão IL-6 no tecido adiposo e a concentração circulante de IL-6 está positivamente correlacionada com a obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina. Tanto a expressão como os níveis em circulação de IL-6 diminuem com a perda de peso. Além disso, as concentrações de IL-6 no plasma podem antever o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 ou doenças cardiovasculares (Fernandez, et al., 2003). Nos doentes obesos há um aumento da infiltração do tecido adiposo por macrófagos. Os macrófagos conseguem segregar factores inflamatórios que contribuem para a resistência à insulina, incluindo TNF- $\alpha$  e IL-6. MCP-1 (Proteína quimiotática de monócitos) é uma quimiocina que recruta monócitos para os locais de inflamação e é expressa e secretada pelo tecido adiposo (Wellwn, et al., 2003). Várias proteínas da hemostase e do sistema fibrinolítico são secretadas pelos adipócitos, incluindo o factor tecidual e o inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1). PAI-1 é o principal inibidor da fibrinólise mas também tem sido implicado numa variedade de outros processos biológicos, incluindo angiogénese e aterogénese. A expressão e secreção de PAI-1 é maior a nível do tecido adiposo visceral, em comparação com o tecido adiposo subcutâneo. Os níveis plasmáticos de PAI-1 estão elevados na obesidade e aquando de um estado de resistência à insulina, estando positivamente correlacionados com as características da síndrome metabólica e prevê, um futuro risco para diabetes mellitus tipo 2 e de doenças cardiovasculares. Também se pode verificar que uma diminuição do peso e uma melhoria da sensibilidade à insulina, devido ao tratamento com metformina ou tiazolidinedionas redziu significativamente os níveis de PAI-1 circulante (Mertens, et al., 2002). A adiponectina é especificamente e altamente expressa nos adipócitos circulando em níveis elevados na corrente sanguínea. A sua expressão é maior no tecido

adiposo abdominal, comparativamente com o tecido adiposo subcutâneo. Assim, os níveis de adiponectina são baixos aquando de insulino-resistência devido a obesidade ou lipodistrofia, e a administração de adiponectina melhora os parâmetros metabólicos, nestas situações. Inversamente, os níveis de adiponectina aumentam quando há uma melhoria da sensibilidade á insulina, como ocorre após a redução do peso. Além disso, vários polimorfismos no gene da adiponectina estão associados com a obesidade e resistência à insulina (Chandran, et al., 2003). Quanto à Adipsina e à Proteína Estimulante de Acilação (ASP) estudos em humanos indicaram que ambas, estão positivamente correlacionadas com a percentagem de tecido adiposo total, resistência à insulina, dislipidémia e doenças cardiovasculares. A ASP influencia o metabolismo de lipídico e da glicose por vários mecanismos. A ASP promove a absorção de ácidos gordos, aumentando atividade da lipoproteína lipase, promove a síntese de triglicerídeos aumentando a atividade de aciltransferase diacilglicerol e diminui a lipólise (Cianflone, et al., 2003). Vários estudos demonstraram que a resistina, que também é uma proteína derivada dos adipócitos com funções endócrinas, tem efeitos significativos na acção da insulina, ligando-a à obesidade e à insulino-resistência. Por último, as proteínas do sistema renina-angiotensina (RAS) também são produzidas no tecido adiposo. Estas incluem renina, angiotensinogénio (AGT), angiotensina I, angiotensina II, receptores da angiotensina I tipo 1(AT1) e tipo 2 (AT2), enzima conversora de angiotensina (ECA), e outras proteases capaz de produzir angiotensina II (quimase, catepsinas D e G, Tonin). Expressão dos receptores de AGT, ECA e AT1 é maior no tecido adiposo visceral. Angiotensina II medeia muitos dos efeitos bem documentados da RAS, incluindo o aumento do tônus vascular, a secreção de aldosterona da glândula adrenal, e a reabsorção de sódio e água no rim, os quais contribuem para a regulação da pressão arterial. Assim, o tecido adiposo RAS é uma potencial ligação entre a obesidade e

hipertensão (Engeli, et al., 2003). Além do seu conhecido efeito sobre a pressão arterial, o RAS influencia o desenvolvimento do tecido adiposo. A angiotensina II promove o crescimento e diferenciação dos adipócitos, quer directamente através da promoção da lipogénese e, indirectamente, estimulando síntese de prostaglandinas (Engeli, et al., 2003).

**Tabela 5-** Exemplos de proteínas derivadas de adipócitos com funções endócrinas.

<b>Citocinas e proteínas relacionadas com citocinas</b>	Leptina TNF- $\alpha$ IL-6
<b>Outras proteínas imunes relacionadas</b>	MCP-1
<b>Proteínas envolvidas no sistema fibrinolítico</b>	PAI-1 Fator tecidual
<b>Complemento e proteínas relacionadas com o complemento</b>	Adipsina (factor D do complemento) Factor B do complemento ASP Adiponectina
<b>Lipídios e proteínas para o metabolismo e transporte lipídico</b>	Lipoproteína lipase (LPL) CETP (Transferência de éster de colesterol protein) Apolipoproteína E AGNE
<b>Enzimas envolvidas no metabolismo esteróide</b>	Citocromo P450 - aromatase dependentes
<b>Proteínas da RAS</b>	AGT
<b>Outras proteínas</b>	Resistina

(Adaptado de Erin et al., 2010)

Além desses sinais eferentes (tabela 5), o tecido adiposo também expressa numerosos receptores que lhe permitem responder aos sinais aferentes dos sistemas hormonais, bem como, ao sistema nervoso central (SNC) (Tabela 6). Assim, além das funções já conhecidas do tecido adiposo, de armazenar e libertar energia, o tecido adiposo tem uma maquinaria metabólica para permitir a comunicação com órgãos à distância, incluído o SNC. Através desta rede interactiva, o tecido adiposo está integralmente envolvido na coordenação de uma variedade de processos biológicos

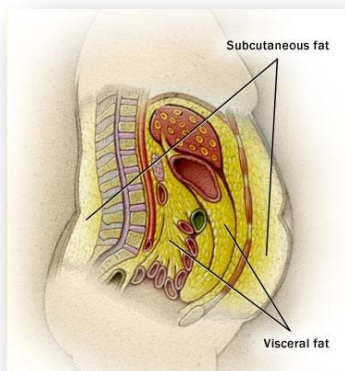
incluindo o metabolismo energético, a função neuroendócrina e a função imunológica (Erin, et al., 2004).

**Tabela 6-** Exemplos de receptores expressos no tecido adiposo

<b>Receptores para hormonas endócrinas tradicionais</b>	<b>Receptor de insulina</b> <b>Receptor do glucagina</b> <b>Receptor de GH</b> <b>Receptor de TSH</b> <b>Gastrina / CCK-B receptor</b> <b>Receptor Glucagon like peptide-1</b> <b>Receptores da angiotensina II tipo 1 e 2</b>
<b>Receptores hormonais nucleares</b>	Receptor glucocorticoide Receptor da vitamina D Receptor das hormonas tiroideias Receptor de androgénios Receptor de estrógeno Receptor de progesterona
<b>Receptor de citocinas</b>	Receptor da leptina Receptor de IL-6 Receptor de TNF- $\alpha$
<b>Receptores de catecolaminas</b>	Receptores $\beta$ 1, $\beta$ 2, $\beta$ 3 Receptores $\alpha$ 1, $\alpha$ 2

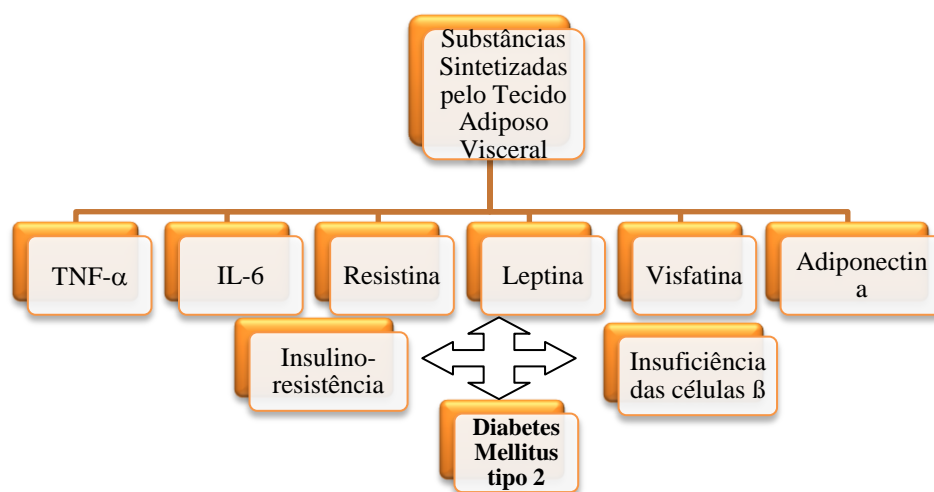
(Adaptado de Erin et al., 2010)

Excesso de tecido adiposo, particularmente no compartimento visceral (Figura 3), está associada com resistência à insulina, hiperglicémia, dislipidémia, hipertensão arterial e estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios (Grundy, et al., 2004). O tecido adiposo visceral, sendo uma glândula endócrina, segrega hormonas no sistema portal e tem acesso directo ao fígado, enquanto que as derivadas do tecido adiposo subcutâneo são segregados na circulação sistémica. Assim, as primeiras têm um efeito relativamente mais importante na função metabólica hepática (ADA, 2010).



**Figura 3.** Obesidade Abdominal

É assim claro, que o tecido adiposo é um órgão metabólico e endócrino complexo e altamente activo e, na verdade, a obesidade e o tecido adiposo abdominal, em particular a deposição de tecido adiposo visceral, são factores de risco modificáveis, directamente envolvidos no aumento da prevalência de diabetes mellitus tipo 2. Assim, a diminuição de peso, com conseqüente diminuição do tecido adiposo corporal, mostrou retardar a progressão para alterações do metabolismo glucídico, nomeadamente, para diabetes mellitus tipo 2 (Tuomilehto et al, 2001).



**Figura 4.** Relação entre as substâncias produzidas pelo tecido adiposo abdominal e o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2. (Adaptado de Eldor e Raz, 2006)



Em resumo, o tecido adiposo visceral (Figura 4) é a fonte de uma série de substâncias que podem desempenhar um papel no desenvolvimento de uma doença inflamatória crônica (Dandona et al, 2004), insulino-resistência, bem como, insuficiência das células beta pancreáticas (Eldor e Raz, 2006). Estas anomalias metabólicas, que estão inter-relacionadas, são a raiz, da etiologia, da diabetes mellitus tipo 2 (Eldor e Raz, 2006).

No estudo “Health Study” estabeleceu-se um índice de massa corporal (IMC) normal, acima do qual, foi correlacionado com um aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2. Assim, mulheres com IMC maior ou igual a  $35\text{Kg/m}^2$  têm um risco quarenta vezes maior de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 em comparação com mulheres com um IMC igual ou inferior a  $23\text{Kg/m}^2$ . Este estudo também documentou que uma mudança no peso, tem uma influência poderosa sobre o risco de desenvolver a doença. Um ganho de 11 a  $19,9\text{Kg}$ , após os 18 anos, representa um risco cinco vezes maior de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (Colditz et al, 1995). Este estudo também foi realizado nos homens, verificando-se que um IMC igual ou superior a  $35\text{Kg/m}^2$  representa um risco quarenta e duas vezes maior de desenvolver a doença, comparativamente a um homem com um IMC igual ou inferior a  $23\text{Kg/m}^2$ . Além destes dados, também foi verificado, que o perímetro abdominal também era um bom indicador para avaliação do risco de desenvolver a doença, isto é, quanto maior o perímetro abdominal maior o risco para o aparecimento da doença (Chan et al., 1994).

## **Terapêutica Médica**

Está bem estabelecido que o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 está estreitamente ligado ao excesso de peso / obesidade e à sua duração no tempo (Colditz et al., 1995; Must et al., 1999).

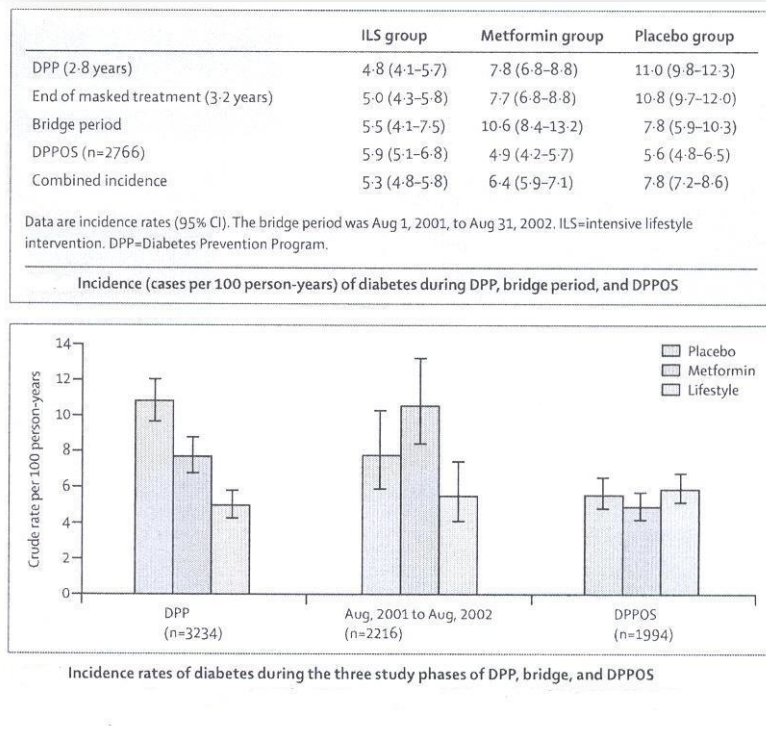
Indivíduos dinâmicos e activos têm uma baixa prevalência de diabetes mellitus tipo 2, no entanto, se ocorre uma rápida mudança no estilo de vida, por exemplo, um individuo activo que viva no campo e que se desloque para o meio urbano, iniciando uma vida sedentária, há um aumento na incidência de diabetes mellitus tipo 2 e, vice-versa (Knowler et al., 2002).

Porque a obesidade provoca resistência à insulina, como já foi referido anteriormente, não há dúvida de que qualquer intervenção que induza perda de peso vai melhorar a sensibilidade à insulina. A redução da percentagem de tecido adiposo corporal, que ocorre após perda de peso, reduz a oxidação lipídica e provoca uma melhoria no metabolismo da glicose (Fischer et al., 2002). Foi demonstrado que a secreção de insulina e as concentrações de insulina plasmática diminuem significativamente após a perda de peso. Exercícios aeróbios e de resistência podem melhorar a absorção de glicose no músculo-esquelético e promover a sua eliminação (Golay et al., 1998).

A actividade física aumenta directamente a remoção de glicose insulino-dependente pelo músculo-esquelético, reduz o tecido adiposo visceral e, conseqüentemente, melhora a resistência insulina (Kriska et al, 2001). O estudo de Hu et al. (2001), refere que mulheres que praticam exercício físico, pelo menos, sete horas por semana, reduzem o risco de diabetes mellitus tipo 2 em 39% em comparação com mulheres que se exercitavam menos de meia hora por semana (Hu et al., 2001).

Um estudo recente, comparou a idade e o sexo com a diabetes mellitus tipo 2, a obesidade e o estilo de vida em duas populações de Índios Pima, em que existe uma certa semelhança genética mas não compartilhavam o mesmo ambiente: uns viviam em ambiente tradicional de “Sierra Madre Mountains”, no México, e os outros viviam num ambiente ocidental no Arizona (E.U.A). A prevalência de diabetes mellitus tipo 2 nos Índios Pima mexicanos foi 6,9%, menos de um quinto do que os que estavam nos E.U.A. (38%) e semelhante aos dos não Índios Pima Mexicanos (2,6%). A prevalência da obesidade foi comparável nos Índios Pima Mexicanos (7% em homens e 20% em mulheres) e não Índios Pima Mexicanos (respectivamente 9% e 27%) mas muito menor do que os Índios Pima dos E.U.A. (respectivamente 64% e 75%). Níveis de actividade física eram muito mais elevados em ambos os grupos mexicanos que nos Índios Pima dos E.U.A. (Schulz et al., 2006).

O estudo finlandês de prevenção da diabetes mellitus tipo 2 (DPS) e o programa de prevenção da diabetes (DPP) também demonstraram que a perda de peso modesta, atingida pelas mudanças no estilo de vida, restrição alimentar e actividade física podem reduzir significativamente (58%) a taxa de incidência de diabetes mellitus tipo 2 em doentes obesos com diminuição da tolerância à glicose (IGT) (Tuomilehto et al., 2001; Knowler et al., 2002). O “diabetes Prevention Program Outcomes Study” (DPPOS) é um seguimento a longo prazo (10 anos) do DPP, para investigar se o atraso no desenvolvimento da diabetes mellitus tipo 2 verificado durante o DPP pode ser sustentado e avaliados os efeitos a longo prazo na saúde. Os resultados, deste estudo (figura 5), mostraram uma redução na incidência de diabetes mellitus tipo 2 pela intervenção no estilo de vida ou por terapêutica com metformina, que persiste, pelo menos, 10 anos (DPPOS, 2009).



**Figura 5-** Estudo DPP e estudo DPPOS  
(Adaptado de DPPRG, 2009)

A Associação Americana de diabetes, recomenda que os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, que tem excesso de peso ou que sofrem de obesidade, devem perder uma quantidade moderada de peso (5% a 7%), através de programas estruturados que enfatizam as mudanças de estilo de vida, incluindo a educação, a redução do consumo de gorduras, actividade física regular (ADA, 2007) (Tabela 7). No entanto, os dados dos estudos de Wing et al., sobre a perda de peso sustentada, com modificações do estilo de vida, indicaram baixos resultados a longo prazo. O sucesso a longo prazo, para a perda de peso sustentada em indivíduos com obesidade, poderá exigir intervenções médicas, como a perda de peso através do uso de fármacos ou por intervenção cirúrgica (Wing et al., 2005), como será abordado posteriormente neste trabalho.

**Tabela 7.** Benefícios da Redução de Peso – 10 kg

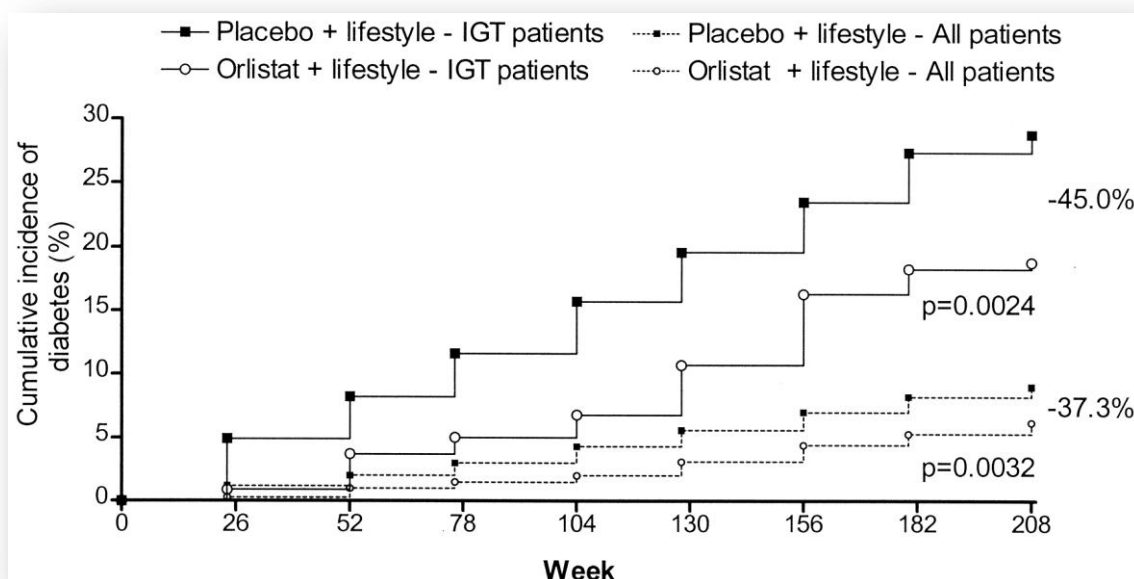
Mortalidade	Pressão Arterial	Diabetes	Lípidos
<ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ 20% na mortalidade total</li><li>• ↓ 30% na mortalidade relacionada com a Diabetes</li><li>• ↓ Mortalidade em cânceres relacionados com a obesidade</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ 10mmHg na PAS</li><li>• ↓ 20mmHg na PAD</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ 50% na glicemia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• ↓ 10% colesterol total</li><li>• ↓ 15% LDL</li><li>• ↓ 30% triglicéridos</li><li>• ↓ 8% HDL</li></ul>

Uma análise retrospectiva de doentes com diminuição da tolerância à glicose (IGT) que receberam tratamento com orlistat mostrou, que este fármaco, anti-obesidade, pode ser eficaz em reduzir a progressão para diabetes mellitus tipo 2. (Heymsfield et al., 2000).

O estudo Xendos, um estudo realizado em indivíduos obesos, demonstrou que o orlistat, associado com mudanças do estilo de vida, diminuiu significativamente a incidência de diabetes mellitus tipo 2 ao longo de 4 anos e houve, concomitantemente uma maior perda de peso quando comparado com o placebo, mesmo que associado a mudanças no estilo de vida. Além disso, houve uma melhoria a nível dos factores de risco cardiovasculares com a terapêutica com orlistat comparativamente com o placebo (Davidson et al., 1999; Rössner et al., 2000).

Ainda no mesmo estudo, durante os quatro anos com tratamento com orlistat associado a mudanças no estilo de vida, houve uma diminuição significativa na progressão para diabetes mellitus tipo 2 em comparação com o placebo mais mudanças no estilo de vida. As taxas de incidência cumulativa após os quatro anos foram de 6,2%

para o grupo que fez tratamento com orlistat versus 9,0% no grupo que fez tratamento com placebo (Figura 6).



**Figura 6.** Incidência cumulativa de diabetes.  
(adaptado de Torgerson et al., 2004)

Está comprovado, que mudanças no estilo de vida são susceptíveis de ter efeitos importantes sobre a morbidade e mortalidade do diabético e deve ser recomendada para todas as pessoas de alto risco (Lindgren et al., 2007). Desta forma, na área da saúde pública deve-se dar mais atenção à modificação do estilo de vida da população em geral para reduzir a prevalência de obesidade e conseqüentemente de diabetes mellitus tipo 2 (Alberti et al., 2009).

Embora a obesidade aumente o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2, existem intervenções que ajudam a evitar a progressão da doença. Num estudo Finlandês de prevenção da diabetes mellitus tipo 2, em indivíduos com excesso de peso com diminuição da tolerância à glicose que foram randomizados para mudanças no regime alimentar e actividade física moderada, pelo menos, 30 minutos por dia, foram

capazes de perder 4,2 kg no final do primeiro ano versus 0,8 kg no grupo de controlo, reduzindo o risco de diabetes mellitus tipo 2 em 58% (Tuomilehto et al., 2001).

Noutros estudos, podemos reafirmar o que foi dito anteriormente. Em indivíduos com obesidade, a perda de peso induzida pela restrição alimentar e / ou pela actividade física, melhora a sensibilidade à insulina e reduz a glicémia em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e indivíduos não-diabéticos (Agurs-Collins et al., 1997).

Uma perda de peso moderada, em doentes obesos com diabetes mellitus tipo 2, pode melhorar significativamente o controlo glicémico, mostrado por uma redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA<sub>1C</sub>); alguns doentes podem mesmo descontinuar a terapia com insulina ou terapêutica com anti-diabéticos orais (Heller et al., 1998; Mancini et al., 1981). No entanto, a resposta à restrição alimentar e à actividade física varia bastante entre os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Watts et al. (1990), no seu estudo retrospectivo, de 48 meses, realizado com 135 pacientes em dieta, verificaram que apenas 41% dos que perderam, pelo menos, 9,1 kg tiveram concentrações plasmáticas de glicose 10mmol/L abaixo do seu valor referência. Constataram porém, que alguns destes indivíduos diminuíram os níveis da glicose plasmática após perder apenas 2,3 kg. As melhorias no controlo glicémico ocorreram cedo no decurso da perda de peso; os pacientes que permaneceram hiperglicémicos após uma redução de 2,3 kg a 9,1 kg, não registaram melhorias com a perda adicional de peso. Jazet et al. (2008), verificaram que a preservação da capacidade das células beta em segregar insulina tem-se mostrado um factor importante, predictor, do efeito da diminuição do consumo de dietas muito calóricas em pacientes obesos com diabetes mellitus tipo 2.

Os benefícios da perda de peso em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 podem ser duradouros. Num estudo retrospectivo de Feldstein et al. (2008), realizado com uma população de 2500 adultos com um aparecimento recente de diabetes mellitus tipo 2, os autores observaram que 76% dos pacientes mantiveram o seu peso, 12% ganharam peso e 12% diminuíram de peso num período de 18 meses. No grupo com perda de peso, os doentes perderam uma média de 10,7 kg (10%) e, mostraram um melhor controlo da sua pressão arterial e da glicémia, relativamente aos pacientes que aumentaram ou mesmo mantiveram o peso.

O “diabetes Prevention Program E.U”, num ensaio clínico aleatório com mais de 3200 indivíduos com excesso de peso, com alto risco de diabetes (isto é, diminuição da tolerância à glicose), também mostrou uma redução de 58% da diabetes e 11% por ano no grupo controlo, para 4,8% ao ano no grupo que modificou o seu estilo de vida, que perdeu 5% a 7% do seu peso corporal inicial (Knowler et al., 2002).

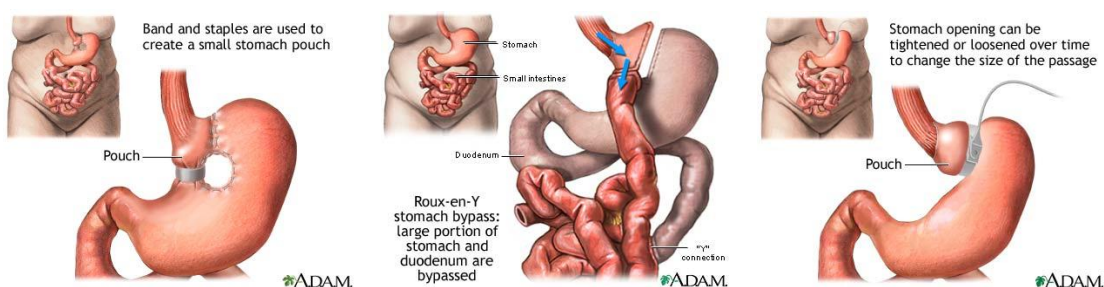
Como está implícito anteriormente, os factores dietéticos desempenham um papel importante, tal como, qualquer outro factor de risco modificável para a diabetes mellitus tipo 2. Uma dieta rica em legumes, fruta, peixes e aves reduz o risco de desenvolver esta doença, quando comparados a uma dieta ocidental típica, rica em carne vermelha e processada, lacticínios e ingredientes ricos em gordura. A identificação de factores de risco é fundamental para a implementação de programas de prevenção favoráveis: obesidade (nomeadamente, abdominal), inactividade física, tabaco, dieta pobre em fibras, stress psicossocial, baixo consumo de magnésio e ingestão aumentada de gorduras polinsaturadas (Lindgren et al., 2007).



## Terapêutica Cirúrgica

A obesidade está associada a um aumento da morbidade e mortalidade (Sjöström, 1992). O aumento da morbidade é, aparentemente, mediado por distúrbios como a resistência à insulina, diabetes, hipertensão arterial e hiperlipidémia, condições que afectam grande parte da população mundial, afectando um quarto da população da América do Norte (Mokdad et al., 2003).

A cirurgia utilizada no tratamento da obesidade e consequentemente da diabetes mellitus tipo 2 envolve a cirurgia bariátrica convencional incluindo bypass gástrico, banda gástrica e derivação biliopancreática (Figura 7).

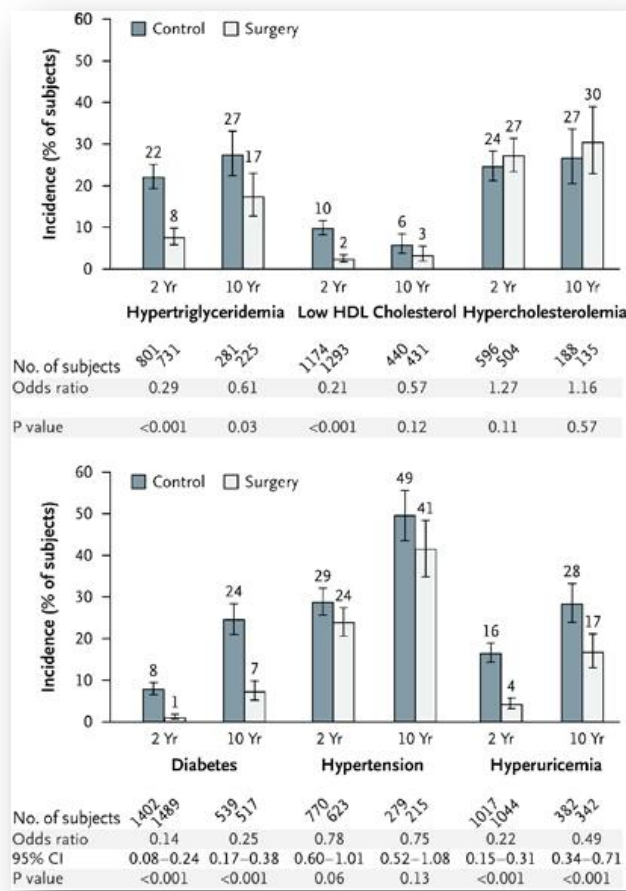


**Figura 7.** Cirurgia bariátrica (adaptado de ADAM)

Para a OMS, a cirurgia bariátrica deve ser considerada para adultos com  $IMC > 35$  (inadequadamente controlados através de modificações no estilo de vida e terapêuticas médicas) e diabetes mellitus tipo 2 e em que as taxas de morbidade e mortalidade directas, relacionadas com a cirurgia, sejam reduzidas. Considera, ainda, que as taxas de mortalidade aos 30 dias são consideravelmente semelhantes às da colecistectomia laparoscópica (ASMBS, 2009).

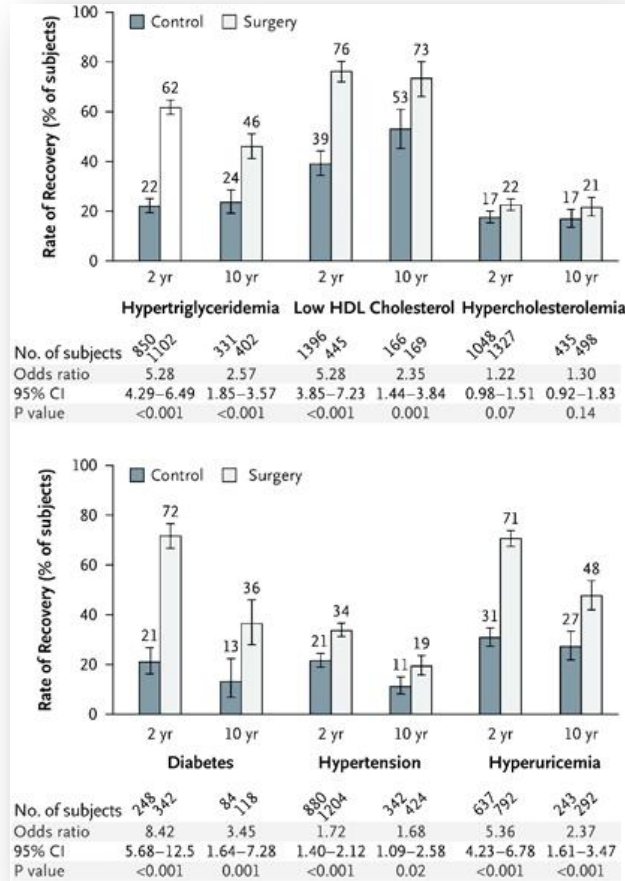
O estudo “Swedish Obese Subjects” (SOS), avaliou os benefícios da perda de peso, através da cirurgia bariátrica, sobre os factores de risco associados a obesidade.

Na Figura 8, está representada a incidência de diabetes mellitus tipo 2, distúrbios lipídicos, hipertensão arterial e hiperuricemia nos doentes aos 2 e aos 10 anos, verificando-se que as taxas de incidência de hipertrigliceridemia, diabetes e hiperuricemia foram acentuadamente menores no grupo que foi tratado cirurgicamente em comparação com o grupo controle. Importa salientar que os níveis de colesterol HDL foram significativamente menores no grupo sujeito à cirurgia aos 2 anos, mas não depois dos 10 anos (Sjöström et al., 2004).



**Figura 8.** Incidência de diabetes mellitus tipo 2, distúrbios lipídicos, hipertensão arterial e hiperuricemia nos doentes aos 2 e aos 10 anos (adaptado de Sjöström, 2004).

A Figura 9, refere-se à melhoria da hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipertrigliceridemia, nível baixo do colesterol HDL e hiperuricemia; esta melhoria foi mais evidente no grupo sujeito a cirurgia. Os níveis de hipercolesterolemia não diferiu entre os dois grupos após os 2 anos ou os 10 anos.



**Figura 9.** Melhoria de diabetes mellitus tipo 2, distúrbios lipídicos, hipertensão arterial e hiperuricemia após os 2 anos e após os 10 anos (adaptado de Sjöström, 2004).

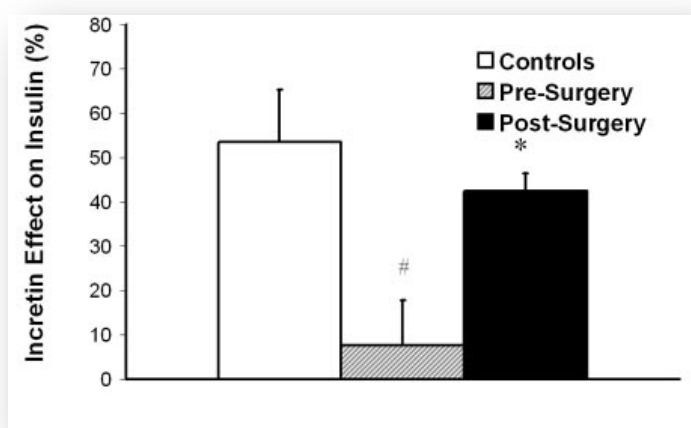
Em resumo, este estudo indica que a cirurgia bariátrica é uma opção favorável no tratamento da obesidade grave embora nem todos os factores de risco da obesidade foram melhorados pela redução do peso.

Mas será que as várias técnicas de cirurgia bariátrica tem todas o mesmo efeito? Não, vários estudos tem demonstrado que o Bypass Gástrico apresenta melhores efeitos no que diz respeito ao tratamento da diabetes mellitus tipo 2, em indivíduos obesos.

Foi proposto que as incretinas poderiam ser as mediadoras dos efeitos antidiabéticos de certos tipos de cirurgia bariátrica. As incretinas são peptídeos secretados no intestino como resposta às refeições, o que causa um aumento subsequente da secreção de insulina. As duas principais incretinas são o peptídeo inibitório gástrico (GIP), secretado pelas células K no intestino delgado proximal, e o glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretado pelas células L do intestino delgado distal (Kreymann, et al., 1987). Ambas as incretinas afetam a secreção de insulina, relacionada com as refeições (Preitner, et al., 2004). GLP-1 atrasa o esvaziamento gástrico, diminui o apetite, inibe a glucagonina, e pode melhorar a sensibilidade à insulina (todos estes efeitos são antidiabetogénicos). O efeito das incretinas é prejudicado em pacientes com diabetes tipo 2 (Nauck, et al., 1986). Ao contrário do GLP-1, os níveis de GIP são normais em pacientes com diabetes tipo 2, mas o efeito do GIP na secreção de insulina é atenuado, contudo pode ser restabelecido em condições normais de glicemia (Nauck, et al., 1993). O GIP e o GLP-1 têm efeitos aditivos insulino-trópicos durante a hiperglicemia. Tanto o GIP e análogos GLP-1 estão a ser desenvolvidos ou já são agentes antidiabéticos (Holst, et al., 2006).

No estudo de Blandine et al. (2007), foi investigado as mudanças nos níveis de incretinas e o seu efeito após Bypass Gástrico em doentes com obesidade classe III e diabetes tipo 2. As principais conclusões, retiradas desse estudo, são que a libertação de incretinas após administração de glicose oral é maior, assim como, os efeitos das incretinas na secreção de insulina se encontram claramente melhorados 1 mês após Bypass Gástrico.

Verificou-se ainda que os doentes com diabetes mellitus tipo 2 tinham o efeito das incretinas diminuído. Após Bypass Gástrico, além de aumentos nos níveis de GLP-1 e dos níveis de GIP, verificou-se que o efeito das incretinas melhorou significativamente a nível da insulina e / ou peptídeo C, atingindo uma magnitude semelhante à dos controlos não-diabéticos.



**Figura 10.** Efeito das Incretinas sobre a insulina, antes e depois do Bypass Gástrico. (Adaptado de Blandine, et al., 2007)

No estudo de Blandine, et al. (2010), verificou-se que apesar de o grupo sujeito a cirurgia e o grupo sujeito a restrição alimentar terem perdido a mesma quantidade de peso, as alterações nos níveis de incretinas foram muito diferentes. Assim, este estudo mostrou aumento das incretinas e o efeito das incretinas aumentou marcadamente após Bypass Gástrico, mas não depois da restrição alimentar e, mostrou ainda, que apesar da perda de peso equivalente entre os dois grupos, o controle da diabetes foi melhor após Bypass Gástrico. A “entrega rápida” dos nutrientes após o Bypass Gástrico pode representar o mecanismo pelo qual as incretinas aumentam após a cirurgia, mas este mecanismo ainda permanece por explicar.

## Notas Finais

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença heterogénica e poligénica. Embora a compreensão da etiologia e patogénese da doença não esteja completamente esclarecida, é sabido que a diabetes mellitus tipo 2 é o resultado da resistência à insulina e da deficiência relativa de insulina. Pensa-se que a resistência à insulina é um defeito fundamental que precede o início da doença por vários anos.

Na diabetes mellitus tipo 2 a perda de peso, a actividade física e a dieta, são fundamentais para o sucesso do tratamento. Desta forma, em muitos casos de diabetes mellitus tipo 2, será evitada a administração de terapêutica medicamentosa. Contudo, perder peso e aumentar a actividade física é difícil para a maioria dos diabéticos obesos. Por conseguinte, com frequência, é necessário recorrer a uma medicação oral com anti-diabéticos orais.

Assim, o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 pode ser retardado ou impedido, por vezes, em indivíduos obesos que são capazes de perder peso. Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, a perda de peso melhora o controlo glicémico e o risco de desenvolver doenças cardiovasculares. Isto pode ser conseguido com ajuda médica, com terapias comportamentais, que combinem restrição alimentar e actividade física a medicamentos de perda de peso ou perda de peso através da cirúrgica bariática. Existem fortes evidências de uma melhoria ou resolução da diabetes mellitus tipo 2 em pacientes submetidos a cirurgia de *bypass* gástrico (Schauer et al., 2003). Além disso, o estudo de Adams et al. (2007), revelou que, a longo prazo, o total de mortalidade por doenças cardiovasculares e não cardiovasculares após a cirurgia de *bypass* gástrico, foi reduzida significativamente.

### **Referências bibliográficas:**

Adams D, Gress RE, Smith MA, et al.: Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007; 357:753-761.

Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366:1059-1062.

Alberti KG, Robert H. Eckel, Scott M. Grundy, Paul Z. Zimmet, James I. Cleeman, Karen A. Donato, Jean-Charles Fruchart, W. Philip T. James, Catherine M. Loria and Sidney C. Smith, Jr. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Copyright 2009 AHA.

American diabetes Association: National Fact Sheet, 2005. Available at <http://www.diabetes.org/diabetes>. Accessed January, 2010.

American diabetes Association: Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30:48S-65S.

Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med.* 2004; 350:865-875.

Blandine L, Heshka S, WANG K, Khan Y, McGinty J, Teixeira J, Hart AB, Olivan B. Incretin Levels and Effect Are Markedly Enhanced 1 Month After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery in Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(7): 1709-1716.

Borst SE. The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine*. 2004; 23:177–182.

Burns N, Finucane FM, Hatunic M, et al. Early-onset type 2 diabetes in obese with subjects is characterized by marked defect in beta cell insulin secretion, severe insulin resistance and lack of response to aerobic exercise training. *Diabetologia*; 2007; 50(7): 1500-1508.

Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, et al. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes*. 1996; 45(5): 633-638.

Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Galvão-Teles, A. Prevalence of obesity in Portugal. *Obesity reviews*. 2006; 7: 233–237.

Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, et al. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994; 17:961–969.

Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26:2442–2450.



Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents. *Biochim Biophys Acta*. 2003; 1609:127–143.

Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE: Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*. 1995; 122:481–486.

Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol*. 2004; 25:4–7.

Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimbarger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB: Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999; 281:235–242.

Després JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, Rodés-Cabau J, Bertrand OF, Poirier P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:1039-1049.

Diabetes Prevention Program Research Group; Vol. 374, 2009.

Dubois SG, Heilbronn LK, Smith SR, et al. Decreased expression of adipogenic genes in obese subjects with type 2 diabetes. *Obesity (Silver spring)*. 2006; 14(9): 1543-1552.

Elbein SC, Wegner K, Kahn SE. Reduced beta-cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. *Diabetes Care*. 2000; 23(2): 221-227.

Eldor R, Raz I. Lipotoxicity versus adipotoxicity-The deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 74(2 Suppl):S3-8.

Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*. 2004; 145:2273–2282

Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, et al.: Weight Change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care*. 2008; 31:1960-1965.

Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003; 24:278–301.

Fischer S, Hanefeld M, Haffner SM, et al.: Insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum leptin levels independently of body fat mass. *Acta Diabetol*. 2002; 39:105-110.

Flier JS. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:1407–1413

Franciosi M, Pellegrini F, De Berardis G, Belfiglio M, Cavaliere D, Nardo B, et al. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001; 24(11):1870-1877.

Golay A, DeFronzo RA, Thorin D, et al.: Glucose disposal in obese non-diabetic and diabetic type 2 patients. A study by indirect calorimetry and euglycemic insulin clamp. *Diabete Metab*. 1998; 14:443-451.

Grundy SM, Brewer Jr HB, Cleeman JI, Smith Jr SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004; 109:433–438

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement [published corrections appear in *Circulation*. 2005; 112:e297 and *Circulation*. 2005;112:e298. *Circulation*. 2005; 112:2735-2752.

Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28:629-636.

Heller SR, Clarke P, Daly H, et al.: Group education for obese patients with type 2 diabetes: greater success at less cost. *Diabet Med.* 1998; 5:552-556.

Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, Lucas CP, Boldrin MN, Rissanen A, Wilding JP, Sjöström L: Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med.* 2000; 160:1321–1326.

Holst JJ: The Claude Bernard Lecture 2005: Glucagon-like peptide-1: from extract to agent. *Diabetologia.* 2006; 49:253–260.

Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med.* 2001; **345**:790–797.

Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; **24**:683–699.

Jazet I, Schaart G, Gastaldelli A, et al.: Loss of 50 % of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signaling in obese insulin-treated type 2 patients. *Diabetologia.* 2008; 51:309-319.

Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2004; 89(6):2548–2556

Khaodhiar L, Cummings S, and Apovian CM. Treating diabetes and prediabetes by focusing on obesity management. *Current diabetes Reports.* 2009; 9(5):348-354.

Knowler WC, Barrett-Cannor E, Fowler SE, et al.: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.

Ko GT, Chan JC, Chow CC, et al. Effects of obesity on the conversion from normal glucose tolerance to diabetes in Hong Kong Chinese. *Obes Res.* 2004; 12(6):889-895.

Kriska AM, Pereira MA, Hanson RL, et al. Association of physical activity and serum insulin concentrations in two populations at high risk for type 2 diabetes but differing by BMI. *Diabetes Care.* 2001; 24:1175–1180.

Lindgren P, Lindstrom J, Tuomilehto J, et al. DPS Study Group. 2007. Lifestyle intervention to prevent diabetes in men and women with impaired glucose tolerance is cost-effective. *International Journal Technology Assess Health Care.* 2007; 23:177-183.

Mancini M, Di Biase G, Contaldo F, et al.: Medical complications of severe obesity: importance of treatment by very-low calorie diets. Intermediate and long-term effects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1981; 5:341-352.

Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system. *Obes Rev.* 2002; 3:85–101

Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003; 289:76-9.

Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH: The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999; 282:1523–1529.

Polonsky W. Understanding and assessing diabetes-specific quality of life. *Diabetes Spectrum*. 2000; 13:36.

Rössner S, Sjöström L, Noack R, Meinders AE, Nosedá G: Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years' treatment with orlistat for obesity: European Orlistat Obesity Study Group. *Obes Res*. 2000; 8:49–61.

Rubin R. diabetes and quality of life. *Diabetes Spectrum*. 2000; 13-21.

Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al.: Effect of laparoscopic Roux-en gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg*. 2003; 238:467-484.

Sjöström L, Larsson B, Backman L, et al. Swedish Obese Subjects (SOS): recruitment for an intervention study and a selected description of the obese state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992; 16:465-79.

Testa M. Quality-of-Life Assessment in diabetes Research: Interpreting the Magnitude and Meaning of Treatment Effects. *Diabetes Spectrum*. 2000; 13:29.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the Prevention of diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study - A randomized study of orlistat as an

adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):155-161.

Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; 44:1343–1350.

Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112:1785–1788

Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047–1053.

World Health Organization. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894)*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.

World Health Organization. Obesity and Overweight: World Health Organization global strategy on diet, physical activity and health fact sheet, 2003. <http://www.who.int>. Accessed September 16, 2005.

Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci*. 2006; 331:166–174.

Yang YK, Chen M, Clements RH, Abrams GA, Aprahamian CJ, Harmon CM. Human Mesenteric Adipose Tissue Plays Unique Role Versus Subcutaneous and Omental Fat in Obesity Related Diabetes. *Cellular Physiology Biochemistry*. 2008;22:531-538