

MARIA HELENA CARDOSO PEREIRA DA SILVA

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA
SENSIBILIDADE À INSULINA NA OBESIDADE
E NO SÍNDROME METABÓLICO**

**PORTO
1999**

MARIA HELENA CARDOSO PEREIRA DA SILVA

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA
SENSIBILIDADE À INSULINA NA OBESIDADE
E NO SÍNDROME METABÓLICO**

Dissertação de candidatura ao Grau de Doutor apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, sob a orientação do Professor Doutor Ignácio de Salcedo, Professor Doutor José Luis Medina e co-orientação do Professor Doutor Nuno Grande.

**PORTO
1999**

Parte deste trabalho, nomeadamente os estudos de investigação experimental no animal, foram realizados com o apoio da Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica.

Ao abrigo do artigo 8º do Decreto-Lei nº 388/70, parte dos resultados apresentados nesta dissertação foram já apresentados em reuniões científicas e alguns estão publicados, ou em vias de publicação, em revistas internacionais.

À minha Mãe
À minha Irmã

Ao meu Marido
Aos meus Filhos

Dedico a minha tese ao meu Mestre, Senhor Doutor Ignácio de Salcedo, que em 1982 me recebeu no Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António onde, desde o primeiro momento, me deu todo o apoio e estímulo. A ele devo a minha formação em Endocrinologia e a ele devo inteiramente o meu ano de estágio no Hospital Hammersmith, uma das experiências mais fascinantes e profícuas da minha vida. A ele devo o estímulo e apoio para a montagem da técnica de determinação da sensibilidade à insulina, que se viria a revelar fundamental para os trabalhos da minha tese, que desde o princípio orientou. É com a mais profunda gratidão que lhe dedico o meu trabalho.

Ao Senhor Professor Doutor José Luís Medina, meu Mestre desde os primeiros tempos da minha vida de médica, agradeço todos os ensinamentos, apoio e estímulo. Agradeço o apoio constante como membro do meu grupo de acompanhamento, agradeço ter aceitado a orientação da minha tese após a aposentação do Sr. Doutor Ignácio de Salcedo, numa fase importantíssima da sua elaboração e redacção, assumindo o meu acompanhamento e orientação nos últimos três anos de trabalhos.

Ao Senhor Dr. José Luís Silva, Director de Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António, onde tenho o privilégio e a honra de trabalhar, agradeço todo o apoio, ensinamentos e estímulo desde os meus primeiros tempos no Serviço de Endocrinologia, onde me recebeu e me transmitiu a sua vasta experiência de Endocrinologista Clínico, que tão útil me tem sido na minha vida de médica. Como Director do Serviço de Endocrinologia, encorajou-me com o seu estímulo numa fase fundamental da

elaboração da minha tese de doutoramento, testemunhou-me o seu apoio incondicional e demonstrou grande abertura de espírito para o trilhar de novos caminhos e para a organização de uma nova consulta cujos resultados viriam enriquecer o meu trabalho de investigação.

Ao Senhor Professor Doutor Nuno Grande agradeço todo o apoio e estímulo que, desde a primeira hora, tão importantes foram para mim, assim como a enorme honra que me deu em aceitar ser o co-orientador da minha tese de doutoramento.

Ao Senhor Professor Doutor Alexandre Quintanilha, Presidente do Conselho Científico do Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, e à Senhora Professora Doutora Corália Vicente, Presidente do Conselho Directivo do mesmo Instituto agradeço todo o apoio recebido.

Ao Senhor Dr Luís de Carvalho, Director do Hospital Geral de Santo António, e ao Senhor Dr Luís Bastos Lima, Director Clínico do mesmo Hospital, agradeço todo o apoio que me deram.

Ao Senhor Professor Doutor Álvaro Pimenta agradeço todo o apoio e estímulo recebidos, quer na colaboração com o Serviço de Cardiologia de que é Director, e do qual tenho recebido o maior apoio, quer como Professor Catedrático da cadeira de Clínica Médica que, como docente de Endocrinologia, tenho a honra de integrar, e ainda por me dar a honra de me distinguir com a sua amizade.

À minha grande Amiga Dr.^a Maria Helena da Silva Ramos, a minha gratidão pelo apoio constante nas horas mais difíceis, pela ajuda e estímulo, pela longa amizade e pelos seus conselhos cheios de sabedoria. Tem sido um constante motivo de estímulo colaborar com ela, quer nas aulas de Endocrinologia, área de que é responsável como Professora Associada, quer no Serviço de Endocrinologia, em que é Chefe de Serviço.

À Sr.^a Dr.^a Maria Isabel Meneses, Chefe de Serviço do Serviço de Endocrinologia, agradeço a amizade com que me distingue, os seus ensinamentos e apoios recebidos. Com ela aprendi que se pode aderir ao que é novo, sem cair em atitudes imprudentes.

A minha gratidão à Sr.^a Dr.^a Maria Beatriz Serra pela sua amizade, ensinamentos e estímulo. Foi um privilégio ter com ela colaborado e ter partilhado todo o seu entusiasmo durante os primeiros anos da Consulta Multidisciplinar do Pé Diabético, em que foi pioneira em Portugal. O seu apoio em momentos difíceis nunca esquecerei.

A minha gratidão aos meus Colegas do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António, Dr. Almeida Santos e Dr. Mário Justino, que tanto contribuíram para a minha formação como médica e endocrinologista,

com cujo apoio e amizade sempre pude contar; o meu reconhecimento aos Colegas contemporâneos e mais novos, alguns neste momento a trabalhar noutros hospitais, cuja colaboração, traduzida em trabalhos comuns, foi fruto de uma cooperação que se pretende continuar.

À Senhora Dr.^a Maria das Dores Carrington agradeço todo o apoio que me deu na minha formação como endocrinologista, assim como o estímulo nos primeiros anos da elaboração dos trabalhos da tese.

Ao Dr. António Sérgio agradeço todo o apoio e entusiasmo para o trilhar de novos caminhos que viriam a revelar-se tão importantes para as investigações em curso.

Agradeço ao Dr. Carvalho Santos, Director do Serviço de Patologia Clínica, todo o apoio recebido desde a primeira hora, fundamental para os trabalhos de investigação, bem como as constantes palavras de suporte e incitamento.

Agradeço aos Drs. Carla Cunha, Fernanda Bravo, Mário João Santos e Fernanda Prelada todo o apoio e ajuda recebidos, particularmente nos doseamentos laboratoriais, sem os quais este trabalho não teria sido possível.

Aos meus amigos Dr.^a Isabel Alves Pereira e Dr. Fernando Pichel, Nutricionistas do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António, a minha gratidão por uma colaboração que pretendemos que continue por muitos anos.

Agradeço aos Colegas do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João que me ensinaram e apoiaram nos meus primeiros tempos como médica e endocrinologista.

Ao Professor Doutor Gareth Williams, a minha gratidão pela sua ajuda, apoio e amizade.

Ao Professor Doutor Stephen Bloom agradeço ter-me recebido no seu Serviço e Laboratório.

Às técnicas do Serviço de Patologia Clínica, nomeadamente Sr.^{as} D. Maria do Carmo Borges, Maria Emília Pinto e Laurinda Seixas, às Sr.^{as} Enfermeiras do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António e ao Pessoal do Serviço Administrativo, expresso a minha gratidão.

Ao pessoal da Biblioteca Central do Hospital de Santo António, os meus agradecimentos pelo apoio recebido.

Os meus agradecimentos aos meus Amigos, aos Antigos Alunos, agora Colegas, aos meus Doentes.

Os meus agradecimentos à Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica que, graças a uma bolsa de estudo de longa duração, tornou possível o meu estágio no Hospital Hammersmith.

Aos laboratórios Bristol Meyers Squibb, Merck Lipha e Roche agradeço
todo o apoio concedido.

Porto, 28 de Fevereiro, 1999

ÍNDICE

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS	13
1 - INTRODUÇÃO	15
2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
Síndrome de resistência à insulina	21
Obesidade e resistência à insulina	23
Sistema apetite-saciedade	28
Neuropeptídeo Y	29
Leptina	30
Leptina e insulina	37
Leptina e hormona de crescimento	39
Complicações da obesidade	40
Cirurgia bariátrica	46
3 - MATERIAL E MÉTODOS	49
Avaliação antropométrica	51
Determinação da composição corporal	51
Determinação da sensibilidade à insulina	52
Métodos analíticos	59
Métodos estatísticos	60
Classificação da obesidade	61
Cirurgia bariátrica	61
Consulta multidisciplinar de super-obesidade	62
4 - RESULTADOS	69
Estudos de investigação animal	71
Estudo das concentrações dos neuropeptídeos hipotalâmicos no ratinho <i>ob/ob</i>	73
Estudo dos peptídeos reguladores hipotalâmicos em ratos Zucker, obesos (<i>fa/fa</i>), e normoponderais (<i>Fa/?</i>)	81
Estudos de investigação clínica	89
Estudo da sensibilidade à insulina num grupo de mulheres obesas comparadas com mulheres normoponderais	91
Determinação da sensibilidade à insulina em adolescentes obesos	95
Correlação entre o índice de sensibilidade à insulina (S_I) e leptina	

plasmática de jejum num grupo de indivíduos com índice de massa corporal entre 19 e 66 kg/m ²	105
Resistência à insulina e síndrome de apneia do sono	115
Efeito da cirurgia bariátrica no peso, composição corporal e comorbilidade em doentes com obesidade grave	121
Efeito do emagrecimento nos níveis de leptina	131
Correlações entre a leptina, hormona de crescimento e os diferentes índices de obesidade durante o emagrecimento	135
5 - RESUMO E CONCLUSÕES	145
6 - SUMMARY AND CONCLUSIONS	155
7 - RESUMMÉE E CONCLUSIONS	161
8 - BIBLIOGRAFIA	167

Glossário de abreviaturas

ARNm	Ácido ribonucleico mensageiro
C-HDL	Colesterol das HDL
C-LDL	Colesterol das LDL
C-T	Colesterol total
CRH	Hormona libertadora de corticotrofina
DM	Diabetes mellitus
dp	Desvio padrão
F	Feminino
FSIGTT	Prova de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente (F requent S ampling I ntravenous G lucose T olerance T est).
GH	Hormona de crescimento
GHRH	Hormona libertadora da hormona de crescimento
HOMA	Homeostatic Model Assessment
IGF-1	Factor de crescimento idêntico à insulina (ou Somatomedina-C)
IMC	Índice de Massa Corporal“
M	Masculino
MINMOD	Análise pelo modelo mínimo
MG	Massa Gorda
MM	Massa Magra
NPY	Neuropeptídeo Y
CPAP	Ventiloterapia por pressão positiva contínua
PTGO	Prova de tolerância à glicose oral
SAOS	Síndrome de apneia obstrutiva do sono
SHBG	Globulina de transporte dos esteróides sexuais
SRIF	Factor inibidor da libertação da hormona de crescimento
SDS	“Standard deviation score”, calculado pela razão entre a diferença do valor médio para a idade e o valor real e o desvio padrão da média para a idade
SEM	Erro padrão em relação à média
S _G	Índice de eficácia da glicose
S _I	Índice de sensibilidade à insulina
T.A.	Tensão arterial
TG	Triglicerídeos
TTI	Teste de tolerância à insulina
WHI	Índice do peso para a altura

1. INTRODUÇÃO

Em 1987, iniciamos no Hospital Hammersmith, em Londres, os nossos trabalhos de investigação para o estudo de eventuais alterações dos neuropeptídeos hipotalâmicos em ratos Zucker homozigotos *fa/fa* (hiperfágicos e obesos) e em diferentes modelos animais de diabetes. Os resultados obtidos foram importantes na demonstração do papel do NPY como estimulador do apetite, e a investigação prosseguiu centrada no estudo deste neuropeptídeo, nomeadamente no seu isolamento em áreas hipotalâmicas, com o objectivo de localizar o respectivo aumento dentro do hipotálamo, como viríamos a conseguir. Já então nos interessava o estudo da sensibilidade à insulina na obesidade e na diabetes mellitus, pelo que tentamos então familiarizar-nos com a técnica do *clamp* euglicémico. Não era porém uma técnica então em uso no Hospital Hammersmith.

De regresso a Portugal, seria o Doutor Ignácio de Salcedo, nessa data Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António, a estimular-nos no sentido da montagem de uma técnica de determinação da sensibilidade à insulina. Tentamos assim primeiro a técnica do *clamp* euglicémico, que realizamos com êxito numa doente. No entanto, por razões de ordem técnica e económica, acabaríamos por optar pela determinação da sensibilidade à insulina pelo teste de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente designado por “FSIGTT”, modificado pela injeção de tolbutamida aos vinte minutos, aplicado ao Modelo Mínimo de Bergman. Todavia, não sendo essa técnica na altura praticada em Portugal, tivemos que a montar desde o início no Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António, com todas as dificuldades que a montagem de uma técnica implica.

Pudemos assim prosseguir com os nossos estudos em diferentes quadros clínicos de obesidade e de resistência à insulina. Foi nosso objectivo estudar detalhadamente diferentes situações de resistência grave à insulina, nomeadamente várias formas do síndrome metabólico e diferentes graus de obesidade, incluindo obesidade mórbida, super-obesidade e super-super-obesidade. Como consequência, a investigação orientou-se também para as complicações da obesidade e a sua interligação com a resistência à insulina.

Entretanto, a necessidade de uma solução terapêutica para os graves quadros clínicos estudados levou-nos a procurar outros tipos de terapêutica. Foi desse modo que nos interessamos pela cirurgia da obesidade (cirurgia bariátrica) e viemos a propor para tal o nosso primeiro doente, que foi submetido com sucesso a gastroplastia vertical tipo Mason, como viríamos a apresentar na Reunião da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, em Janeiro de 1996. Os bons resultados obtidos levaram à

criação de um grupo de trabalho sobre cirurgia bariátrica, que mais tarde adoptaria a banda ajustável sueca. As possibilidades de estudo ampliaram-se então muito, pois permitiram-nos avaliar o efeito do emagrecimento não só na co-morbilidade, mas também em diferentes parâmetros metabólicos, incluindo a resistência à insulina, embora esta última de um modo mais limitado, atendendo à necessidade de aguardar a estabilização do peso para a poder reavaliar adequadamente. Surgiu assim a necessidade de organizar uma consulta multidisciplinar de super-obesidade, que viríamos a concretizar, e que nos permitiria não só dar uma solução terapêutica aos doentes que tínhamos vindo a avaliar e tratar, como nos permitiria prosseguir na avaliação da resposta dos diferentes parâmetros metabólicos ao emagrecimento.

A descoberta do produto do gene (*ob*) leptina e a possibilidade do seu doseamento, permitiu-nos avançar na investigação das suas eventuais relações com a sensibilidade à insulina, na tentativa de contribuir para o esclarecimento dos mecanismos subjacentes ao síndrome metabólico. Por outro lado, o facto de os nossos doentes com super-obesidade apresentarem valores muito baixos de hormona do crescimento, à semelhança do que foi descrito por outros autores, associado ao facto dos doentes com deficiência de hormona de crescimento apresentarem aumento da massa gorda, levou-nos a estudar as correlações da hormona de crescimento com a sensibilidade à insulina e com a leptina, e a eventual resposta destas hormonas ao emagrecimento.

Propusemo-nos então um conjunto de objectivos para melhorar a compreensão dos mecanismos subjacentes ao síndrome metabólico, que permitissem uma abordagem terapêutica mais eficaz que terapêuticas convencionais.

Estes objectivos incluíram o estudo de eventuais relações entre a sensibilidade à insulina e diferentes manifestações do síndrome metabólico, o estudo de eventuais correlações entre a sensibilidade à insulina e a leptina, o estudo dos resultados da terapêutica cirúrgica da obesidade por gastroplastia, e ainda o estudo das repercussões da redução do excesso de peso nos diferentes componentes do síndrome metabólico e na sua comorbilidade, e das repercussões da redução do excesso de peso na sensibilidade à insulina, leptina e hormona de crescimento.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

SÍNDROME DE RESISTÊNCIA À INSULINA

Em 1988, na *Lição Banting* das Sessões Científicas da *American Diabetes Association* desse ano, Reaven apontou a resistência à insulina como o elemento fisiopatológico comum à intolerância à glicose, à dislipidemia e à hipertensão arterial. A este conjunto de factores chamou síndrome X ou síndrome metabólico, constituído pela resistência à insulina e consequente hiperinsulinemia, tolerância alterada à glicose, hipertensão arterial, elevação dos triglicéridos e diminuição do colesterol HDL. Mais tarde, Kaplan introduziria o termo “quarteto mortal” para a associação da obesidade visceral, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial, chamando a atenção para a contribuição da obesidade, nomeadamente da obesidade visceral, para o risco cardiovascular (Kaplan, 1989). Já Vague, em 1947, falara do padrão de obesidade andróide e ginóide, e posteriormente Bjorntorp, nos anos 70, da obesidade hipertrófica e da sua associação com as doenças metabólicas (Bjorntorp et al, 1975; Krotkiewski et al, 1977; Berglund et al, 1982).

Múltiplos trabalhos demonstraram o aumento da prevalência da diabetes, hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol HDL, hipertensão arterial e doença cardíaca isquémica na obesidade central ou abdominal (Kissebah et al, 1982; Larson et al, 1984; Schear et al, 1987; Peiris et al, 1986; Cardoso et al, 1994-1). Mais tarde, a disponibilidade de técnicas imagiológicas mais específicas, como a tomografia axial computadorizada e a ressonância magnética, permitiram distinguir a gordura subcutânea da gordura intra-abdominal ou visceral (Slostrom et al, 1986; van der Kooy & Seidell, 1993), e vários estudos demonstraram que a acumulação de tecido adiposo visceral se relaciona mais estreitamente com as complicações metabólicas da obesidade e com a doença cardiovascular do que o tecido adiposo global (Sparrow et al, 1986; Seidell, 1989; Peiris, 1989; Després et al, 1989; von Hafe et al, 1991; Pouliot et al, 1992).

Se a associação entre obesidade visceral e os vários constituintes do síndrome de resistência à insulina parece certa, já os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta associação não são claros (Consensus Development Conference on Insulin Resistance, 1998). Parece no entanto ser importante o facto da gordura abdominal ser metabolicamente mais activa, em consequência da acção lipolítica das catecolaminas estar aumentada e a acção antilipolítica da insulina estar diminuída quando se comparam as células adiposas viscerais com as subcutâneas (Krief et al, 1993; Lonnqvist et al, 1996; Van Harmelen et al, 1997; Zierath et al, 1998). A libertação de ácidos

gordos livres da gordura visceral e o seu rápido acesso ao fígado através da veia porta irá condicionar um aumento da neoglicogénese e da síntese hepática de triglicerídeos bem como uma inibição da degradação da insulina, com as consequentes hiperglicemia, dislipidemia e hiperinsulinemia (Krief et al, 1993; Medina & Rodrigues, 1995; Galvão-Teles, 1995-1; Lima -Reis & Freitas, 1995; Hoffstedt et al, 1996; Arner et al, 1998).

Para além da obesidade visceral, outros elementos têm vindo a ser associados ao síndrome metabólico, nomeadamente o aumento das partículas LDL pequenas e densas (Reaven et al, 1993-1; Haffner et al, 1995; Tchernof et al, 1996-1; Howard et al, 1998), o aumento do PAI-1 (inibidor 1 do activador do plasminogénio) (Juhan-Vague et al, 1993, 1997; Carantoni et al, 1998), a diminuição da SHBG (Pugeat et al, 1996; Tchernof et al, 1996-2; Laing et al, 1998; Sherif et al, 1998; Stoney et al, 1998), a acentuação da lipemia pós-prandial (Jeppesen et al, 1995), a hiper-fibrinogenemia (Laws & Reaven, 1993; Reaven, 1994; Imperatore et al, 1998), a micro-albuminúria (Mykkanen et al, 1998) e as concentrações elevadas de ácido úrico (Facchini et al, 1991; Lee et al, 1995; Bonora et al, 1996; Donahue et al, 1997; Rathmann et al, 1998).

Després, Lamarche e colaboradores, em resultado do “*Quebec Cardiovascular Study*”, iniciado prospectivamente em 1973 com o objectivo de investigar a prevalência de factores de risco de doença cardíaca isquémica, viriam chamar a atenção para a tríade metabólica ou tríade aterogénica. A presença desta tríade, constituída pela hiperinsulinemia, hiperapolipoproteinemia B e aumento das partículas LDL pequenas e densas, associa-se a um risco 18 vezes maior de doença cardíaca isquémica, aos cinco anos de evolução. A tríada metabólica foi encontrada em 41% dos homens que desenvolveram doença cardíaca isquémica durante o seguimento, em comparação com a sua presença em apenas 16% dos homens que não desenvolveram doença cardíaca isquémica (Lamarche et al, 1997).

Os resultados do “*Quebec Cardiovascular Study*” sugerem assim que o conjunto de alterações metabólicas associadas à obesidade visceral e ao síndrome de resistência à insulina conferem um alto risco de doença cardíaca isquémica a indivíduos que não seriam considerados em risco segundo as linhas de orientação em uso (Lamarche et al, 1998): as guias de conduta do 2º relatório do “*National Cholesterol Education Program*” (NCEP, 1993) apenas acentuam a importância de monitorizar o colesterol-LDL na prevenção primária e secundária da doença cardíaca isquémica, no entanto os indivíduos com obesidade visceral frequentemente têm apenas elevações marginais do colesterol-LDL (Després et al, 1991; Fruchart, 1997). Després sugere assim o

início de uma atitude preventiva com a avaliação do risco de doença cardíaca isquêmica na obesidade visceral, pela avaliação da tríade metabólica (Després, 1998-2).

OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA

A associação entre obesidade e resistência à insulina parece corresponder a uma relação de causa efeito. Um dado a favor é o facto de, quer nos modelos de experimentação animal, como nós demonstramos, quer no Homem, o aumento de peso diminuir a sensibilidade à insulina e a perda de peso aumentá-la, com repercussões também a nível da tolerância à glicose (Williams et al, 1991-1; Letiexhe et al, 1995). O mecanismo subjacente a esta relação é discutível. Randle e colaboradores foram os primeiros a sugerir que os níveis sanguíneos elevados dos ácidos gordos livres desempenhassem um papel primordial na resistência à insulina da obesidade e da diabetes tipo 2, propondo a respectiva explicação a partir do ciclo glicose - ácidos gordos, também chamado ciclo de Randle - figura 2.1 (Randle et al, 1963; Bevilacqua et al, 1990).

Segundo esta explicação, o aumento da disponibilidade de ácidos gordos livres provoca um aumento da acetil-CoA e do citrato intramuscular. A acetil-CoA inibe a piruvato-desidrogenase, levando a uma redução da oxidação da glicose. O citrato inibe a fosfofrutocinase levando também a uma diminuição da glicólise e do transporte da glicose através da membrana muscular (Boden et al, 1991, 1994; Sharp e Johnston, 1991).

Boden e colaboradores, em 1991, demonstraram que a infusão de ácidos gordos em voluntários saudáveis leva a uma inibição precoce, em 1 a 2 horas, da oxidação dos hidratos de carbono estimulada pela insulina. A inibição da captação de glicose desenvolve-se apenas cerca de 4 horas após a infusão de gordura, o que pode justificar a discordância entre vários autores sobre este último ponto, em resultado da realização de infusões insuficientemente longas. Esta inibição da captação da glicose é dependente da dose, desde que as concentrações de ácidos gordos livres se mantenham em níveis fisiológicos, e isto verifica-se quer em indivíduos normais, quer em diabéticos. É porém duas vezes mais alta em indivíduos saudáveis do que nos diabéticos tipo 2 (Boden et al, 1991), desde que em condições semelhantes de euglicemia e se os ácidos gordos livres se mantiverem em níveis fisiológicos, o que leva a admitir que os ácidos gordos livres apenas contribuam para uma parte da resistência à insulina nos casos de diabetes tipo 2. Também se admite que os níveis cronicamente elevados de ácidos gordos livres, juntamente com os ácidos

gordos livres libertados dos depósitos intramusculares, contribuam para a resistência à insulina própria da obesidade.

Se este papel dos ácidos gordos livres é importante em situações fisiológicas de jejum, poupando a glicose para oxidação no SNC, parece já tornar-se nocivo na obesidade, agravando a situação de indivíduos predispostos à diabetes mellitus que, incapazes de promover o aumento compensador da secreção de insulina, vão apresentar uma intolerância à glicose ou mesmo uma diabetes (Pascoe & Sorlien, 1990; Boden, 1997-1).

CICLO DE RANDLE

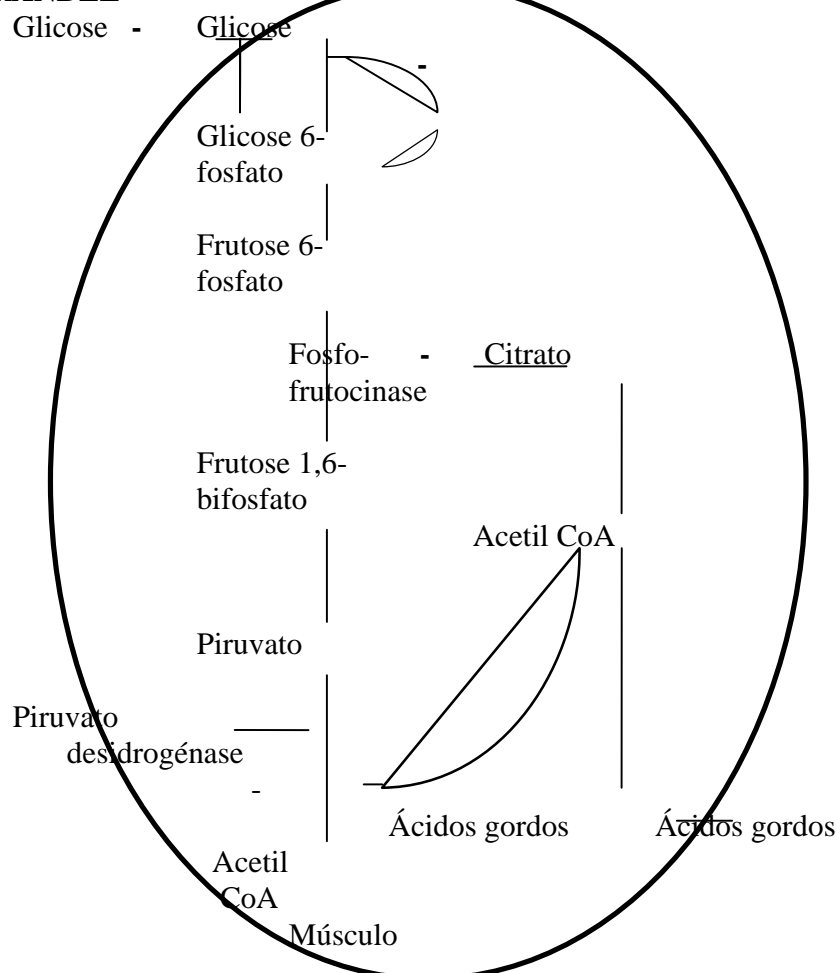


Figura 2.1 - Ciclo de Randle ou ciclo glicose-ácidos gordos

Não está, porém, clarificada a fisiopatologia do aumento da insulina na obesidade, havendo autores que propõem como explicação uma redução da captação da insulina pelo fígado em resultado da exposição deste a níveis elevados de ácidos gordos livres provenientes dos depósitos de gordura intra-abdominal (Krotkiewski et al, 1983; Peiris et al, 1986); outros propõem tratar-se de um aumento compensador da insulina (Unger, 1995). Para avaliar um eventual efeito dos ácidos gordos livres plasmáticos basais no valor de secreção de insulina, Boden e colaboradores (1998) desceram os níveis de ácidos gordos livres plasmáticos com ácido nicotínico em diabéticos tipo 2 e em indivíduos normais ligeiramente obesos (com IMC médio de 30Kg/m²). A descida dos ácidos gordos livres provocou uma descida do índice de secreção de insulina nos diabéticos tipo 2 durante o *clamp* isoglicémico e euglicémico, assim como nos normais durante o *clamp* euglicémico. As concentrações periféricas de insulina desceram cerca de 30% em todos. Boden demonstrou assim que os ácidos gordos livres basais suportaram cerca de 30% da secreção de insulina pós-absortiva nos diabéticos tipo 2 e nos obesos não diabéticos, podendo assim ser potenciadores com importância fisiológica, e de longa acção, da secreção de insulina estimulada pela glicose (Boden et al, 1998).

Os ácidos gordos livres constituem uma importante ligação entre obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2: os ácidos gordos livres estão elevados na maioria dos obesos em resultado do aumento da lipólise (Gorden, 1960; Bjorntop et al, 1969; Reaven, 1988; Jensen et al, 1989-2) e elevações fisiológicas das concentrações dos ácidos gordos livres plasmáticos inibem a captação periférica de glicose estimulada pela insulina, quer nos controlos normais, quer nos diabéticos tipo 2 (Boden et al, 1991; Unger, 1995). Os ácidos gordos elevados provocam resistência à insulina a nível hepático e periférico (Fraze et al, 1985; Reaven, 1988; Folley, 1992).

Os mecanismos possíveis para esta relação entre a resistência à insulina e o nível plasmático de ácidos gordos livres, dependente da dose, podem ser dois, nomeadamente, a inibição da fosforilação e do transporte da glicose, que surge 3 a 4 horas após a infusão de gordura, e a diminuição da actividade da sintase do glicogénio muscular, que surge 4 a 6 horas após a infusão de ácidos gordos livres (Roden et al, 1996). Os ácidos gordos livres também estimulam a secreção de insulina nos indivíduos não diabéticos (Unger, 1995), compensando assim a resistência periférica à insulina que eles próprios medeiam. Boden defendeu que nos indivíduos predispostos geneticamente à diabetes tipo 2 os ácidos gordos livres seriam incapazes de promover uma secreção de insulina capaz de compensar o aumento da resistência à insulina, o que resultaria em hiperglicemia (Boden & Chen, 1995; Boden, 1997).

Perseghin e colaboradores, em 1997, estudaram vários parâmetros metabólicos numa população de filhos de doentes com diabetes tipo 2, normoponderais e que não praticavam exercício físico, comparando-os com um grupo de controlo constituído por indivíduos saudáveis e sem história familiar de diabetes mellitus, obesidade ou hipertensão arterial. Nos filhos dos doentes com diabetes tipo 2 foram encontrados valores mais elevados de insulina e ácidos gordos livres em jejum, sendo comparáveis os valores de triglicédeos, colesterol total, HDL e LDL. Os valores da sensibilidade à insulina dos filhos de doentes com diabetes eram inferiores aos do grupo de controlo e apresentavam uma correlação inversa com os níveis de ácidos gordos em jejum. Neste mesmo grupo de filhos de doentes com diabetes tipo 2, as concentrações dos aminoácidos gliconeogénicos eram inferiores às do grupo de controlo.

Tem-se assim demonstrado que o aumento de lipídeos circulantes altera o metabolismo da glicose através de efeitos na oxidação e armazenamento dessa mesma glicose (Randle et al, 1963; Lillioja et al, 1985; Falhot et al, 1988; Felley et al, 1989; Ebeling & Koivist, 1994), e que, por sua vez, a diminuição dos lipídeos ou a redução da oxidação lipídica aumenta o metabolismo da glicose (Storlien et al, 1987, 1991, 1993; Vaag et al, 1991; McGarry, 1992), havendo pouca informação acerca do papel dos lipídeos armazenados a nível muscular. Até agora, os lipídeos circulantes eram considerados como a principal influência no metabolismo da glicose; Pan e colaboradores, num estudo em índios Pima não diabéticos e do sexo masculino, demonstraram que os índices de resistência à insulina determinados pelo *clamp* euglicémico se correlacionavam de modo significativo com os níveis de triglicédeos do músculo esquelético, independentemente dos índices de obesidade, nomeadamente percentagem de gordura corporal, índice de massa corporal e razão cintura-anca. Estes autores sugerem que o mecanismo subjacente à relação entre os níveis de triglicédeos do músculo esquelético e a acção da insulina na síntese de glicogénio muscular possa ser fundamental para a compreensão da resistência à insulina (Pan et al, 1997). Apontam no mesmo sentido os resultados de Phillips e colaboradores, demonstrando uma associação entre as reservas aumentadas de triglicédeos intramusculares e a diminuição da sensibilidade muscular à insulina, medida pela determinação da síntese de glicogénio estimulada pela insulina (Phillips et al, 1996), e os resultados de Goodpaster mostrando que a atenuação da imagem muscular determinada por tomografia axial computadorizada da linha média da coxa (indicadora de aumento da

gordura muscular) se correlacionou fortemente com a resistência à insulina determinada pela técnica do *clamp* (Goodpaster et al, 1998).

Nos indivíduos normais a insulina inibe a libertação de ácidos gordos livres do tecido adiposo (Jensen, 1989-1; Groop et al, 1992) e atrasa a incorporação de triglicerídeos em partículas VLDL-I grandes, reduzindo a síntese destas partículas em cerca de 50% (Lewis, 1995). Nos doentes com diabetes tipo 2 o efeito inibitório da insulina na produção de VLDL-I está bloqueado e o nível destas partículas aumenta em resultado do alto fluxo de ácidos gordos livres para o fígado. Níveis altos de VLDL-I dão origem a concentrações elevadas de LDL que são muito lentamente eliminadas por catabolismo directo. Os níveis de triglicerídeos vão determinar a proporção de LDL presente como LDL-III (pequenas e densas) (Ambrosch et al, 1998). Para níveis de triglicerídeos inferiores a 130 mg/dl são produzidas pequenas quantidades de LDL-III, para valores mais elevados de triglicerídeos os níveis de LDL-III aumentam rapidamente (Packard, 1998). A fracção LDL-III, pequenas e densas, é a variante mais aterogénica das LDL, mantendo-se durante mais tempo no plasma e sendo removida predominantemente por vias independentes dos receptores das LDL (Millar & Packard, 1998; Lund-Katz et al, 1998). Há dois conjuntos metabolicamente heterogéneos de LDL no plasma: o conjunto A de movimentação rápida removido pela via dos receptores das LDL e o conjunto B de movimentação lenta removido por caminhos independentes desses receptores (Caslake, 1998). A aterogenicidade aumentada das LDL pequenas e densas resulta da eficiente penetração da parede arterial, da retenção preferencial na íntima por ligação aos proteoglicanos e da susceptibilidade aumentada ao stress oxidativo (Chait et al, 1993; Anber et al, 1996). As LDL pequenas e densas são um dos elementos do fenótipo lipoproteico aterogénico, juntamente com os níveis baixos de HDL e os níveis de triglicerídeos moderadamente elevados. São ainda características deste perfil a presença de VLDL e quilomicra remanescentes enriquecidos em colesterol, muito aterogénicos, actividade aumentada da proteína de transferência dos ésteres de colesterol e da lipase hepática e actividade diminuída da lipoproteína lipase (Chapman, 1998).

O estudo prospectivo “*Quebec Cardiovascular Study*” demonstrou a associação da obesidade visceral com um conjunto de anormalidades metabólicas, nomeadamente hiperinsulinemia, resistência à insulina (associada a intolerância à glicose ou a diabetes tipo 2 nos indivíduos geneticamente susceptíveis), hipertrigliceridemia, aumento da concentração da apolipoproteína B, aumento da proporção das LDL pequenas e densas e diminuição das concentrações do colesterol HDL que, conforme ficou

demonstrado, aumentam o risco de doença cardíaca isquémica (Després, 1996, 1998-1). As concentrações de apo B determinadas à data da inclusão no estudo associaram-se fortemente com o início da doença cardíaca isquémica, independentemente de co-variáveis como a idade, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão sistólica, e após controlo para os valores de triglicerídeos, colesterol HDL e razão colesterol total/colesterol HDL. Não foi encontrada essa associação com a apolipoproteína A1. Das variáveis estudadas foi a apolipoproteína B a que se correlacionou mais fortemente com a doença cardíaca isquémica (Lamarche et al, 1998). Já em 1996, Lamarche e colaboradores demonstravam a importância da diminuição do colesterol HDL como factor de risco de doença cardíaca isquémica e demonstravam a relação negativa e significativa, embora não linear, entre os níveis de triglicerídeos e o colesterol-HDL (Lamarche et al, 1996-1,2). Perante a frequente observação de níveis de colesterol muito próximos do normal em doentes com obesidade visceral, nomeadamente com história de doença cardíaca isquémica, Després descreve uma tríada aterogénica de que fazem parte a hiperinsulinemia, o aumento das partículas LDL pequenas e densas e o aumento da apolipoproteína B, e que deve ser avaliada em todos estes parâmetros em doentes com obesidade visceral (Després, 1998-2), para além da avaliação dos outros componentes do síndrome metabólico.

A importância do perímetro da cintura na identificação da obesidade visceral já tinha sido demonstrada pelo mesmo grupo em 1996, devido a não ser influenciado nem pelo sexo, nem pelo grau de obesidade, variando apenas com a idade; uma área de tecido adiposo visceral de 130 cm² corresponde, nos indivíduos com menos de 40 anos, a uma cintura de 100 cm aproximadamente, e nos indivíduos com mais de 40 anos, a uma cintura de cerca de 90 cm aproximadamente (Lemieux et al, 1996).

Estes estudos vêm salientar mais uma vez a importância da resistência à insulina como factor de risco cardiovascular e chamar a atenção das diferentes manifestações, ou seja, dos diferentes fenótipos que o síndrome metabólico pode apresentar.

SISTEMA APETITE-SACIEDADE

Vários neuropeptídeos estão envolvidos no sistema apetite-saciedade. Desses peptídeos destacamos o NPY, leptina, neurotensina (NT), β endorfina, melanocortina, hormona estimuladora dos melanócitos (MSH), galanina, hormona concentradora da melanina (MCH), bombesina, opióides endógenos, glucagon, peptídeo tipo glucagon (GLP1), colecistoquinina (CCK),

enterostatina, hormona libertadora de corticotrofina (CRF), TRH, calcitonina, anorectina e, segundo descobertas mais recentes, CART (*cocaine and amphetamine regulated transcrip*) (Kristensen et al, 1998) e as orexinas. (Hoebel, 1997).

Destes peptídeos aumentam o apetite o NPY, que estimula a ingestão de hidratos de carbono, a galanina, que estimula a ingestão de gorduras, os opióides endógenos, e a hormona concentradora da melanina (Williams et al, 1990, 1991-2; Wang et al, 1998; Rada et al, 1998; Sahu, 1998). Diminuem o apetite a leptina, a colecistoquinina (CCK), o GLP1, a bombesina, a anorectina, a hormona libertadora de corticotrofina (CRF), a enterostatina, o glucagon, a TRH, a calcitonina, a hormona estimuladora dos melanócitos (Matson et al, 1997; Plamondon et al, 1997; Lavin et al, 1998; Tritos et al, 1998) a neurotensina (Williams et al, 1991-1) e o CART (Lambert et al, 1998).

No sistema de dispêndio de energia estão envolvidos a leptina (Satoh et al, 1998), os β 3-agonistas (Fogelholm et al, 1998; Sasaki et al, 1998), a proteína desconjugante (Schrauwen et al, 1999) e o eixo TSH-hormonas tiroideias.

São mediadores do crescimento dos adipócitos as citocinas, o receptor activado da proliferação de peroxissomas - PPAR (Lopez-Linchi & Meier, 1998) e a hormona de crescimento (Oberbauer & Murray, 1998).

NEUROPEPTÍDEO Y

O neuropeptídeo Y é sintetizado no núcleo arciforme do hipotálamo, actua no núcleo paraventricular e é um poderoso estimulante do apetite quando infundido centralmente (Clark et al, 1984; Stanley et al, 1986).

Observa-se um aumento do ARN mensageiro para o NPY no núcleo arciforme e um aumento correspondente do conteúdo e libertação do NPY no núcleo paraventricular, em resposta ao jejum e restrição alimentar (Sahu et al, 1988; Mckibbin et al, 1989; Kalra et al, 1991). Também nós demonstrámos aumento dos níveis de neuropeptídeo Y no hipotálamo central, em ratos Zucker obesos submetidos a restrição alimentar (Williams et al, 1990; Cardoso et al, 1992). Resultados semelhantes foram encontrados em resposta ao exercício intenso (Lewis et al, 1993), em resposta à lactação (Smith et al, 1993) e, como nós demonstrámos, em estados de doença que levem a perdas energéticas: demonstrámos um aumento das concentrações de NPY no hipotálamo central de ratos Wistar BB/E com diabetes mellitus por falência das células beta de causa auto-imune (Williams et al, 1989-2), bem como um

aumento das concentrações de NPY em núcleos hipotalâmicos específicos, em ratos tornados diabéticos pela estreptozocina, entre as três e catorze semanas após a indução da diabetes (Steel et al, 1988; Williams et al, 1989-1).

O neuropeptídeo Y, que é um dos mais potentes estimuladores do apetite conhecidos, influencia o sistema nervoso autónomo, favorecendo o sistema nervoso parassimpático em detrimento do simpático (Egawa et al, 1991; Bray et al, 1992). Quando infundido por via intra-cérebro-ventricular em ratos normais, aumenta a ingestão alimentar e leva a ganho de peso (Clark et al, 1984; Stanley et al, 1986). Este aumento de peso poderá não ser apenas devido ao efeito estimulador do apetite: quando estes animais são comparados com outros, alimentados nas mesmas condições para eliminar o efeito da hiperfagia, apresentam comparativamente um aumento da actividade lipogénica no fígado e tecido adiposo, com aumento da captação da glicose mediada pela insulina, em contraste com um aumento da resistência à insulina a nível esquelético, tornando-se assim poupadores. Apresentam também aumento da actividade da lipoproteína lipase responsável pela captação das VLDL, bem como um aumento da insulina mediado pelo vago, e ainda um aumento da corticosterona mediado pelo eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (Zarjevski et al, 1993; Rohner-Jeanrenaud et al, 1996).

LEPTINA

A leptina (da palavra grega *leptos* - magro) é uma proteína de 167 AA e de 16 KD codificada pelo gene *obese* (*ob*) no tecido adiposo (Zhang et al, 1994).

A administração de leptina ao ratinho *ob/ob* diminui a ingestão alimentar, aumenta os gastos energéticos e promove perda de peso (Pelleymounter et al, 1995; Halaas et al, 1995; Campfield et al, 1995). Neste modelo animal de obesidade, as mutações do gene *ob* resultam em ausência de leptina e, por isso, o seu receptor hipotalâmico (Rb) não se encontra ocupado. Os receptores da leptina classificam-se em formas curtas (Ra) e forma longa (Rb). Nos roedores, as formas curtas encontram-se nos tecidos periféricos, no hipotálamo e no plexo coróideu, onde estão envolvidos no transporte da leptina para o cérebro. A forma longa encontra-se no hipotálamo, local chave para o controlo da ingestão alimentar e dissipação da energia. Foi demonstrada a existência de receptores hipotalâmicos da leptina em certos núcleos hipotalâmicos, nomeadamente nos núcleos arciforme, paraventricular, periventricular, supra-óptico e no hipotálamo lateral (Hakansson, 1998; Dieguez, 1998).

No rato *fa/fa*, geneticamente obeso, há uma mutação de um amino-ácido no domínio extracelular do receptor hipotalâmico da leptina (Rb) com a resultante diminuição dos receptores Rb da leptina na superfície celular. Como o domínio intracelular do receptor está inalterado, a leptina continua capaz de diminuir os níveis de NPY hipotalâmico, mas apenas em concentrações farmacológicas (Rohner-Jeanrenaud et al, 1996).

No ratinho *db/db* há uma mutação do receptor hipotalâmico Rb com ausência do seu domínio intracelular, tornando o receptor não funcional. Como consequência, a administração de leptina recombinante não altera os níveis de NPY (Leiter et al, 1989; York, 1996).

Na raça humana, as elevadas concentrações de leptina encontradas na obesidade apontam para uma insensibilidade à leptina endógena (Haffner et al, 1998). Um possível mecanismo para esta resistência à leptina é a diminuição do processo de transporte da leptina para o cérebro observado nos doentes obesos em relação a controlos normais, podendo as razões desta alteração ser mutações e/ou disfunções do receptor Ra no plexo coróide (Caro et al, 1996-1; Schwartz et al, 1996). As situações de disfunção do receptor hipotalâmico da leptina, tais como encontrámos em modelos animais, nomeadamente em certas mutações (rato *fa/fa* e ratinho *db/db*), resultam na incapacidade da leptina reduzir os níveis hipotalâmicos de NPY, mantendo-se um estado de obesidade com as suas anormalidades hormono-metabólicas, amplamente estudadas por nós e por múltiplos autores (Zucker & Antoniades, 1970; Penicaud et al, 1987; Williams et al, 1991-1; Cardoso et al, 1992; Seeley et al, 1996; Jeanrenaud B et al, 1998). Só recentemente foram descritos casos de obesidade maciça em crianças com deficiência congénita de leptina. Tal deficiência não parece ser, até ao momento, uma causa importante de obesidade no Homem (O'Rahilly, 1998).

A leptina tem sido considerada como uma molécula que assinala a insuficiência das reservas de energia. Está correlacionada positivamente com o índice de massa corporal em indivíduos normoponderais, obesos, normoglicémicos, bem como em indivíduos com diminuição da tolerância à glicose, diabetes tipo 2, e ainda em diferentes raças (Zimmet et al, 1996; Courten et al, 1997; Mohamed-Ali et al, 1997; Lonnqvist et al, 1997; Kennedy et al, 1997; Leyva et al, 1998; Gennarelli et al, 1998). Também se correlaciona com a percentagem de gordura calculada a partir das pregas cutâneas (Gennarelli et al, 1998) e com as áreas de gordura visceral e subcutânea, mas não com a razão entre estas duas (Kim-Motoyama et al, 1997). Relaciona-se ainda com a massa gorda e a percentagem de gordura em adultos obesos de ambos os sexos (Turpeinen et al, 1997) e em crianças pré-pubertárias e

adolescentes (Arslanian et al, 1998). Lonnqvist e colaboradores, em 1998, encontraram uma correlação negativa entre os valores de leptina e a razão cintura/anca em homens e mulheres com índice de massa corporal entre 33 e 60 Kg/m², correlação esta independente do índice de massa corporal. O valor de r encontrado para esta correlação foi -0,65 e tinha significado estatístico ($P=0,0001$). Kennedy e colaboradores (1997), num estudo de indivíduos com uma grande variedade de valores de índice de massa corporal e que incluía diabéticos tipo 2 e indivíduos com tolerância normal à glicose, encontrou correlação positiva dos valores de leptina com a razão cintura-anca ($r=0,75$, $P<0,0001$), mas apenas nos indivíduos do sexo masculino. Também Snehaltha, num estudo de Indianos do sul da Ásia não diabéticos, encontrou correlação entre a leptina e a razão cintura/anca, mais uma vez apenas no sexo masculino (Snehaltha et al, 1998). Zimmet e colaboradores, em 1996, num estudo cruzado em Samoanos ocidentais, caracterizados por uma grande prevalência de obesidade e de diabetes tipo 2, encontraram correlação da leptina com a circunferência da cintura em homens ($r=0,82$) e mulheres ($r=0,78$). À semelhança de outros autores, como Kennedy e colaboradores em 1997, Vettor e colaboradores em 1997, também Zimmet encontrara concentrações mais elevadas de leptina nas mulheres do que nos homens, com uma média aritmética ajustada para o índice de massa corporal de 15,3 e 3,6 pg/l respectivamente (Zimmet et al, 1996). Nos trabalhos de Turpeinen e colaboradores (1997), em obesos com diminuição da tolerância à glicose, os indivíduos do sexo masculino apresentavam massa magra superior à das mulheres, que tinham maior percentagem de massa gorda. Também os níveis de leptina eram significativamente mais altos nas mulheres, persistindo esta diferença após correcção para a massa gorda (Turpeinen et al, 1997). Também nos trabalhos que Niskanen e colaboradores (1997) efectuaram em obesos se verificou uma maior percentagem de massa gorda e leptina sérica nas mulheres, continuando a diferença dos níveis de leptina sérica entre os dois sexos estatisticamente significativa, após ajuste para a idade e massa gorda. Também estes autores encontraram uma correlação significativa entre a leptina e a massa gorda com um valor de $r=0,60$, estatisticamente significativo ($P<0,001$). Giustie e colaboradores, em 1998, encontraram, em mulheres obesas, correlações positivas e significativas entre a leptina sérica em jejum e o índice de massa corporal ($r=0,653$) e com a circunferência da anca ($r=0,722$). Não encontraram, porém, correlação com a massa magra, área do tecido adiposo visceral, cintura e razão cintura/anca. Segundo estes autores, estes dados demonstram que na raça humana os níveis de leptina reflectem mais o metabolismo do tecido adiposo subcutâneo do que o do tecido adiposo

visceral, o que é concordante com a conhecida estabilidade do tecido adiposo visceral durante a perda de peso. Estes resultados sugerem que, através dos seus efeitos no NPY hipotalâmico, a leptina esteja mais envolvida na regulação do tecido adiposo subcutâneo do que no visceral. Segundo os mesmos autores, a leptina não parece assim constituir um bom meio de avaliar as alterações do tecido adiposo visceral ou do risco cardiovascular a ele associado. No entanto, são múltiplos os trabalhos que demonstram correlação significativa entre os níveis de leptina e o tecido adiposo visceral e subcutâneo: foi encontrada em indivíduos normais (Considine et al, 1996; Rosenbaum et al, 1996) e Carani e colaboradores, em 1998, demonstraram que esta correlação se mantém nos acromegálicos. Estes autores encontraram uma correlação significativa da leptina com o índice de massa corporal numa população de acromegálicos ($r=0,73$, $P<0,0001$) e nos respectivos controlos ($r=0,76$, $P<0,0001$), e ainda com o tecido adiposo total ($r=0,78$, $P<0,0001$), com o tecido adiposo subcutâneo ($r=0,79$, $P<0,0001$) e com o tecido adiposo visceral ($r=0,50$, $P<0,01$), nos acromegálicos. Nesta série de doentes, a leptina também se revelou mais elevada nas mulheres acromegálicas do que nos homens (Carani et al, 1998).

Têm sido postas várias hipóteses para o dimorfismo sexual entre mulheres e homens, nomeadamente o efeito indutor dos estrogénios ou progesterona e/ou o efeito supressivo dos androgénios na produção de leptina (Rosenbaum et al, 1996, Vettor et al, 1997), podendo as hormonas sexuais interferir também na acção da leptina, levando à resistência à sua acção (Kennedy et al, 1997). Outra explicação para o dimorfismo sexual poderia estar nas diferenças da distribuição regional de gordura, a gordura subcutânea produzindo mais ARNm para a leptina do que a gordura intra-abdominal, pelo que a distribuição andróide do tecido adiposo levaria a menor produção de leptina do que a distribuição ginóide (Harmelen et al, 1998).

A relação entre a tensão arterial e a leptina varia consoante os autores e as populações estudadas. A leptina sérica foi correlacionada com a tensão arterial média em homens e mulheres (Courten et al, 1997, Agata et al, 1997) e com a tensão arterial sistólica e diastólica em homens (Leyva et al, 1998). Outros autores, porém, não encontraram correlação entre os valores da tensão arterial e a leptina (Mohamed-Ali et al, 1997).

A correlação entre leptina, insulino-resistência e hiperinsulinemia não é clara (Bidzinska & Milewicz, 1998). Lonnqvist e colaboradores (1997) encontraram, em 26 homens e 29 mulheres com índice de massa corporal entre 33 e 60 Kg/m², uma correlação positiva, embora fraca, da leptina plasmática de jejum com a insulina plasmática ($r=0.34$ $P<0.05$).

Turpeinen e colaboradores estudaram, em 1997, a associação entre leptina e secreção de insulina e sensibilidade à insulina, em 39 indivíduos obesos com diminuição da tolerância à glicose. Para a determinação da sensibilidade à insulina usaram o teste de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente, com administração de insulina aos 20 minutos (FSIGTT modificado pela injeção de insulina). A composição corporal foi avaliada por determinação densitométrica com infravermelhos. Encontraram correlações significativas entre a leptina plasmática e o índice de massa corporal ($r=0,36$, $P=0,022$), a percentagem de gordura ($r=0,74$, $P<0,001$) e a massa gorda ($r=0,53$, $P<0,001$). Não encontraram porém correlações da leptina com a insulina de jejum, com o índice de sensibilidade à insulina ou com a primeira fase da secreção insulínica, mesmo após correção para o sexo e massa gorda. Quando dividiram a insulinemia de jejum em tercís, esta correlacionou-se significativamente com a leptina, mas enfraqueceu para um nível não significativo após ajuste para o sexo e massa gorda. Quando a sensibilidade à insulina foi dividida em tercís e, após ajuste para o sexo e massa gorda, a associação com o nível de leptina tornou-se mais forte mas não atingiu significado estatístico (Turpeinen et al, 1997). Vauhkonen e colaboradores (1998) estudaram os níveis de leptina, a sensibilidade à insulina determinada por *clamp* euglicémico hiperinsulinémico, as áreas de tecido adiposo subcutâneo e visceral medidas por tomografia axial computadorizada, e a massa gorda total medida por impedância bioelétrica, em controles saudáveis sem história familiar de diabetes mellitus (grupo de controlo), em filhos, não diabéticos, de indivíduos diabéticos tipo 2 com deficiente secreção de insulina (grupo SI) e em filhos, não diabéticos, de indivíduos diabéticos tipo 2 com resistência à insulina (grupo RI). Os indivíduos do grupo de controlo e do grupo SI apresentavam níveis significativamente mais baixos de leptina quando comparados com o grupo RI. Estas diferenças desapareceram após ajuste para a sensibilidade à insulina e tecido adiposo subcutâneo. Nas análises de regressão múltipla o tecido adiposo subcutâneo, a sensibilidade à insulina e o sexo explicaram 58% da variação dos níveis de leptina sérica, enquanto que o tecido adiposo visceral não foi um determinante significativo desses mesmos níveis (Vauhkonen et al, 1998).

Niskanen e colaboradores (1997) encontraram, em indivíduos obesos, uma correlação negativa entre a leptina e o gasto de energia em descanso ($r= -0,27$) que se tornou significativa após correção para a idade, sexo e massa gorda ($r= -0,32$, $P<0,05$), o que aponta, segundo os mesmos autores, para uma resistência às acções extracerebrais da leptina na obesidade, em termos de metabolismo energético (Niskanen et al, 1997). Porém, em 1997, Kennedy e

colaboradores não encontraram correlação entre os níveis de leptina de jejum e o gasto energético em descanso, nem com a termogênese induzida pela insulina. O estudo incluiu indivíduos com índice de massa corporal de 17 a 54 Kg/m² e com tolerâncias à glicose que se estendiam desde o normal até às próprias da diabetes tipo 2. Os autores encontraram associação entre a leptina e a resistência à insulina determinada pelo *clamp* euglicêmico e entre a leptina e a razão cintura/anca, apenas nos homens. Perante estes resultados, estes autores sugerem que a leptina regula a gordura corporal mais pela alteração do comportamento alimentar do que pela calorigênese.

Admite-se que a obesidade possa resultar em parte da desregulação de um sistema em ansa envolvendo o cérebro, o hipotálamo e o tecido adiposo.

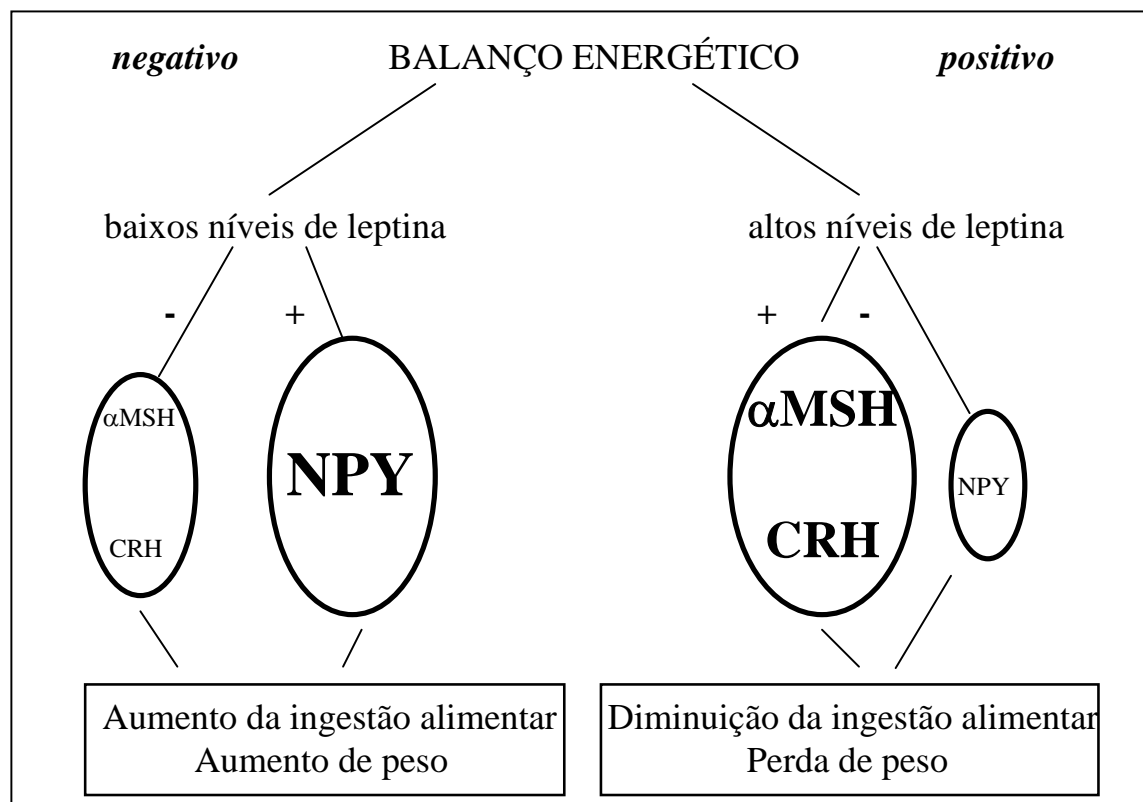


Figura 2.2 - Um modelo hipotético do papel da leptina na modulação do apetite (RJ Seeley, 1998).

A leptina desempenhará um papel crucial através da retroacção negativa sobre o neuropeptídeo Y hipotalâmico. Assim, a leptina diminui a secreção de NPY a nível do sistema nervoso central e leva à diminuição da ingestão alimentar, perda de peso e aumento do débito autonómico simpático, num sentido oposto ao do NPY (Wang et al, 1997). A leptina, ao inibir o débito de

insulina e aumentar a termogénese do tecido adiposo castanho, favorecerá os mecanismos de dissipação da energia (Emilsson et al, 1997; Kieffer et al, 1997; Smith et al, 1998; Commins et al, 1999).

Conforme já descrito, o neuropeptídeo Y tem efeitos opostos aos da leptina: aumenta a ingestão alimentar e o ganho de peso, favorece o sistema nervoso parassimpático e provoca um aumento dos níveis de insulina e corticóides, níveis estes que irão levar a um aumento da expressão do gene (*ob*) no tecido adiposo. Por outro lado, a hiperinsulinemia favorece a acumulação de tecido gordo, enquanto que a hipercorticonemia diminui a utilização da glicose. Quer a hiperinsulinemia (resultante do estímulo da ingestão alimentar e da actividade eferente do nervo vago, estimulado pelo neuropeptídeo Y), quer a hipercortisolemia (resultante da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, também pelo neuropeptídeo Y) constituem um poderoso estímulo para a produção de leptina pelo tecido adiposo. Após atingir o hipotálamo, a leptina liga-se por sua vez a receptores específicos, diminuindo os níveis de neuropeptídeo Y hipotalâmico e pondo fim às acções desencadeadas pelo neuropeptídeo Y a nível comportamental, hormonal e metabólico. Assim, em condições normais, os níveis hipotalâmicos do NPY são diminuídos pelas situações anabólicas como a alimentação ou a administração de insulina, sendo aumentados por condições catabólicas como o jejum, passando-se o oposto em relação à leptina (Sahu et al, 1988; Cardoso et al, 1989; Williams et al, 1991-2; Rohner-Jeanrenaud F et al, 1996; McMinn, 1998).

Os glicocorticóides têm um efeito permissivo em relação às acções do neuropeptídeo Y (Sainsbury et al, 1997) e um efeito inibitório em relação às acções da leptina (Zakrzewska, 1997), resultando da exérese da supra-renal um efeito oposto. O hipercortisolismo pode pois ser parcialmente responsável por uma evolução para a obesidade, insulino-resistência e leptino-resistência. Os glicocorticóides adrenais desempenham um papel fundamental na obesidade e na resistência à insulina, sendo o hipercortisolismo frequente nos animais geneticamente obesos como o rato *fa/fa* e os ratinhos *db/db* e *ob/ob*, assim como na obesidade humana com resistência à insulina (Bjorntorp et al, 1998).

Sobrinho e colaboradores demonstraram que a hiperprolactinemia e o aumento da eficiência metabólica fazem parte de um sistema de comportamento e de mecanismos metabólicos necessários para o cuidado dos filhos, a que chamam subrotina materna neuroendócrina, e que poderá ser uma resposta alternativa à resposta de stress simpático-supra-renal (Sobrinho et al, 1984, 1992; Sobrinho, 1991, 1993, 1998). Ferreira e colaboradores, do mesmo

grupo, descreveram uma associação do ganho recente de peso com a hiperprolactinemia e a galactorreia (Ferreira et al, 1995, 1998) enquanto que Lima Reis e colaboradores descrevem regularização das alterações menstruais em mulheres obesas, não hiperprolactinêmicas, tratadas com bromocriptina (Lima Reis et al, 1989).

Os estudos de Bornestein e colaboradores, em 1997, demonstraram que a leptina inibe a produção de cortisol a nível das células adrenocorticais, parecendo ser um sinal metabólico que actua directamente na glândula supra-renal. Esta depressão da esteroidogénese a nível supra-renal será uma acção sustentada enquanto que a nível hipotalâmico a leptina terá um efeito agudo, na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, aumentando a expressão do ARNm do CRH no núcleo paraventricular (Small et al, 1998). Nos roedores, o CRH reduz a ingestão alimentar, o peso e os níveis de insulina, sendo-lhe atribuído um papel importante como mediador do efeito anoréctico da leptina (Uehara et al, 1998).

Sahu demonstrou que a administração central de leptina em ratos alimentados *ad libitum*, diminuiu a ingestão alimentar assim como o ganho de peso e que se associa quer a uma diminuição da expressão dos genes da galanina, da hormona concentradora da melanina, da proopiomelanocortina e do neuropeptídeo Y quer a um aumento da expressão do gene da neurotensina, sugerindo estes resultados que a acção da leptina na ingestão alimentar e no peso corporal são provavelmente mediados pela inibição dos sinais estimuladores da ingestão alimentar (como o neuropeptídeo Y, a hormona concentradora da melanina, a galanina e a proopiomelanocortina) e pela estimulação dos sinais inibidores da ingestão alimentar (como a neurotensina) (Sahu, 1998).

LEPTINA E INSULINA

O papel da insulina na modulação da secreção da leptina tem sido estudado em diferentes situações, assim como a relação entre a leptina, a secreção da insulina e a sensibilidade à insulina (Kolaczynski et al, 1996-1,2; Larsson et al, 1996; Utriainen et al, 1996; Koyama et al, 1997; Ravussin et al, 1997; Schoeller et al, 1997; Mantzoros & Moschos, 1998).

Há incerteza quanto à natureza do sinal regulador que serve de mediador no efeito da ingestão alimentar sobre os níveis de leptina. O candidato mais provável é a insulina, pois é um regulador principal da utilização de energia e do metabolismo do tecido adiposo. Os estudos realizados têm porém sido contraditórios. Vários estudos não detectaram o

efeito imediato da insulina sobre os níveis de leptina, aparentemente por não ter sido feita a comparação com um grupo sujeito a uma infusão de controlo (Pratley et al, 1996; Vidal et al, 1996). Os estudos de Saad e colaboradores, em 1998, com o uso do *clamp* euglicémico, detectaram o efeito imediato de diferentes doses de insulina nos níveis de leptina, efeito esse detectável nas primeiras 2 a 3 horas como um aumento, ao ser feita a comparação com uma infusão de controlo de soro fisiológico durante a qual os níveis de leptina diminuíram. Estes estudos concordam com os estudos animais *in vitro* (Gettys et al, 1996; Leroy et al, 1996; Wabitsch et al, 1996) e *in vivo* (Cusin et al, 1995; Saladin et al, 1995; Boden et al, 1997), demonstrando que a insulina estimula rapidamente a expressão do ARNm da leptina. No referido estudo de Saad, os níveis de ácidos gordos livres aumentaram ligeiramente durante a infusão de soro fisiológico, enquanto que diminuíram durante as infusões de insulina. As concentrações de insulina capazes de produzir um aumento semi-máximo nos níveis de leptina são equivalentes às que têm efeito supressivo sobre a lipólise e análogas às referidas pelos seus efeitos na expressão do gene *ob* e libertação de leptina, nos adipócitos dos roedores *in vitro* (Gettys et al, 1996; Leroy et al, 1996). Segundo os resultados de Saad e colaboradores (1998), a lipólise e a produção hepática de glicose persistem com uma insulinemia de nível basal, mas são suprimidas pelos valores de insulina que também estimulam a leptina, podendo assim, durante os ciclos jejum-ingestão alimentar, os níveis de insulina plasmática integrar a lipólise, a produção hepática de glicose e a secreção de leptina, mantendo a homeostase energética. Os níveis de insulinemia durante o *clamp* eram semelhantes aos valores de insulinemia pós-prandial, enquanto que os níveis de insulinemia durante a infusão de soro fisiológico eram semelhantes aos valores da insulinemia no período pós-absortivo, de onde se pode inferir que a resposta insulinémica pós-prandial aumenta os níveis de leptina e a sua diminuição pós-absortiva os diminui (Saad et al, 1998). Estes resultados apoiam a hipótese de que a insulina é o sinal que medeia o efeito da ingestão calórica na produção de leptina (Boden et al, 1996).

Nos trabalhos de Sinha e colaboradores (1996) e de Saad e colaboradores (1998) são descritas as variações diurnas da leptina, que são explicadas pelo padrão de secreção da insulina. Assim, a libertação de insulina pós-prandial induziria aumentos cumulativos da leptina que se tornariam mais evidentes à tarde e durante a noite, enquanto que a diminuição da insulina durante o período nocturno levaria a uma queda da leptina durante as primeiras horas da manhã, em resultado do mais lento *clearance* da leptina. A resultante regulação da utilização dos substratos dependeria então, por um

lado, da estimulação da oxidação da glicose e do armazenamento da gordura durante o período absorptivo, por acção da insulina, e por outro, do antagonismo dos efeitos da insulina nos adipócitos, com estimulação da oxidação da gordura no período pós-absorptivo, por acção da leptina (Sinha et al, 1996; Muller et al, 1997; Saad et al, 1998). Saad e colaboradores (1998) verificaram ainda que o aumento da leptina induzido pela insulina se correlacionava positivamente com a sensibilidade à insulina ($r=0,7$) e negativamente com a massa gorda ($r=-0,9$), sugerindo que o efeito da insulina na produção de leptina poderá ser inapropriadamente baixo para a massa gorda ou para a ingestão calórica em obesos e indivíduos resistentes à insulina, ficando assim perturbado o mecanismo de retroacção insulina-leptina-NPY, levando ao desenvolvimento ou perpetuação da obesidade (Saad et al, 1998). Segundo os mesmos autores, a resistência à insulina poderia assim contribuir para a variação observada por Maffei e colaboradores (1995), nos níveis de leptina em indivíduos com massa gorda semelhante. No entanto, a hiperinsulinemia compensadora pode vencer a resistência à insulina, uma vez que Nyholm e colaboradores (1997) demonstraram a existência de níveis mais elevados de leptina nos indivíduos insulino-resistentes hiperinsulinémicos do que numa população de controlo, enquanto que Clément e colaboradores (1997) demonstraram que os obesos insulino-deficientes com diabetes tipo 2 não controlada apresentavam níveis baixos de leptina.

LEPTINA E HORMONA DE CRESCIMENTO

Aubert e colaboradores revelaram evidência de um eixo leptina-neuropeptídeo Y na regulação da secreção da hormona de crescimento no rato, baseando-se na demonstração de que a infusão central de neuropeptídeo Y inibe completamente a secreção de hormona de crescimento e que a infusão central de leptina, em ratos em jejum de três dias, impede totalmente o desaparecimento da secreção de hormona de crescimento, mantendo-se o padrão pulsátil normal de secreção. Estes resultados sugerem que as alterações da secreção de hormona de crescimento ligadas ao jejum estejam dependentes da leptina, pondo-se a hipótese de que esta actue centralmente para manter a secreção de hormona de crescimento, impedindo a documentada inibição do neuropeptídeo Y sobre a secreção de GH (Aubert et al, 1998; Vuagnat et al, 1998).

A leptina parece pois ser um potente secretagogo de hormona do crescimento nos ratos em jejum, o que foi corroborado por Dieguez em 1998,

que demonstrou que a administração de soro antileptina levou a uma diminuição da secreção espontânea daquela hormona.

O efeito estimulador da leptina na secreção de hormona de crescimento parece ser dependente quer da hormona libertadora desta hormona (GHRH), quer do factor inibidor da libertação da mesma (SRIF), conforme corroborado por factos já demonstrados. Assim, a administração *in vivo* de leptina impede o efeito inibitório do jejum nos níveis de ARNm da GHRH no núcleo arciforme, a imunização passiva com soro anti-GHRH leva à abolição da secreção de hormona do crescimento induzida pela leptina, a administração de soro anti-SRIF aumenta a secreção de GH induzida pela leptina em ratos em jejum e a administração de leptina a ratos hipofisectomizados em jejum inibe os níveis de ARNm do SRIF nos núcleos periventriculares (Carro, 1999).

Carani e colaboradores mediram os níveis de leptina, GH e IGF-1 num grupo de 50 doentes acromegálicos operados (20 considerados curados e 30 não curados), e noutro de 48 indivíduos normais para controlo, não tendo encontrado correlação entre os níveis de leptina e os de GH e IGF-1, de acordo com os resultados de Florkowski e colaboradores (1996) e de al-Shoumer e colaboradores (1997). Os níveis de leptina, tecido adiposo abdominal total e tecido adiposo abdominal subcutâneo, eram significativamente mais elevados nos acromegálicos curados do que nos não curados ($P < 0,05$) (Carani et al, 1998).

Não foi encontrada portanto uma correlação linear da leptina com a GH e o IGF-1, apesar do papel importante que estas hormonas desempenham na regulação da composição corporal (de Boer et al, 1995).

COMPLICAÇÕES DA OBESIDADE

O aumento da gordura corporal, particularmente o aumento da gordura visceral, está associado a um aumento da mortalidade e da morbilidade. Os primeiros a chamar a atenção para esta relação entre o aumento de peso, a obesidade central e o aumento da mortalidade, foram as companhias de seguros, e esta relação viria a ser confirmada repetidamente (Waalder, 1984; Manson et al, 1987; Lindsted et al, 1991; P-Sunyer, 1993; Schapira et al, 1994). Os indivíduos obesos de ambos os sexos, principalmente jovens, tendem a morrer mais cedo do que os seus contemporâneos normoponderais (Blair, 1966; Stevens et al, 1998). A obesidade é só por si um factor de risco (Hubert, 1983), no entanto a maior parte da morbilidade e mortalidade que lhe está associada resulta das suas complicações, descrita no relatório de 1985 do *Consensus Development Panel On The Health Implications Of Obesity do*

National Institute of Health e no Relatório de Consenso de 1995 - Obesidade e Sua Terapêutica, da Sociedade Portuguesa Para O Estudo da Obesidade.

A obesidade aumenta o risco de complicações metabólicas, endócrinas, cardiovasculares, respiratórias, osteoarticulares, do aparelho digestivo, tecido conjuntivo e pele, sociais e psíquicas, para além do risco aumentado de certas neoplasias e do aumento da morbilidade e da mortalidade peri-operatória.

COMPLICAÇÕES METABÓLICAS

Na obesidade há um risco aumentado de diabetes e dislipidemia (hipertrigliceridemia, aumento do colesterol-LDL, com aumento do número das partículas LDL pequenas e densas e diminuição do colesterol-HDL) (Rimm, 1972; Kalkoff, 1974; Hartz, 1983; van Italie, 1985; Sjostrom, 1992; Mason, 1992; Medina et al, 1994; Ruas, 1995; Baptista et al, 1995). Todas estas alterações estão ligadas, do ponto de vista fisiopatológico, à resistência à insulina (Reaven, 1993-2). A resistência à insulina está associada à obesidade central e, nomeadamente, à obesidade visceral. É a este conjunto de anormalidades metabólicas que chamamos o síndrome de resistência à insulina, responsável por uma aceleração do processo aterosclerótico com risco aumentado de acidentes vasculares cerebrais, acidentes isquémicos transitórios, coronariopatia e enfarte do miocárdio (Reaven, 1992; Medina & Rodrigues, 1995; Després et al, 1996; Perry, 1996; Rexrode, 1998; Cardoso, 1998).

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES

A razão peso do coração/peso corporal, isto é, a percentagem do peso do coração é inferior nos obesos, pelo que há aumento desproporcionado do trabalho cardíaco, podendo conduzir a cardiomiopatia e insuficiência cardíaca (Alexander, 1985; Alpert et al, 1993).

Na obesidade há aumento do débito cardíaco com aumento da pré-carga, o que pode levar a longo prazo a dilatação do ventrículo esquerdo. O aumento da resistência vascular periférica pela hipertensão arterial, cuja prevalência está aumentada na obesidade, pode por sua vez levar a uma hipertrofia ventricular esquerda concêntrica e a combinação das duas pode levar à insuficiência ventricular esquerda (Messerli et al, 1983; Cardoso, 1995). Peixoto e colaboradores compararam indivíduos obesos com normoponderais e demonstraram valores significativamente mais elevados da tensão arterial sistólica e diastólica no grupo de obesos (Peixoto et al, 1994). No grupo de obesos os valores da tensão arterial sistólica correlacionaram-se de modo significativo com os valores da insulinemia basal e com os níveis máximos de

insulina atingidos durante a PTGO, a favor do papel da resistência à insulina no aparecimento da hipertensão na obesidade, conforme demonstrado por outros autores (Manicardi et al, 1986; Istfan et al, 1992; Reaven et al, 1996).

No *Nurses Health Study* (1992) observou-se um aumento significativo da incidência de angina e/ou enfarte do miocárdio em mulheres com índice de massa corporal superior a 29 Kg/m², demonstrando a existência de uma correlação entre índice de massa corporal e doença cardíaca isquêmica (Manson 1990, 1995).

COMPLICAÇÕES RESPIRATÓRIAS

A associação do síndrome de apneia do sono com obesidade é um problema grave, admitindo-se que se possa dever à deposição de tecido adiposo na área faríngea. Entre as causas inclui-se o aumento da língua e úvula com estreitamento da faringe e hipofaringe, que colapsam e obstruem as vias aéreas superiores. Deve suspeitar-se de síndrome obstrutivo de apneia do sono em doentes com ressonar pesado, sonolência diurna, despertares nocturnos, paragens periódicas dos movimentos respiratórios durante o sono, cefaleias e fadiga matinal (Jokic, 1996; Kyzer & Charuzi, 1998).

No síndrome de hipoventilação da obesidade, o doente, acordado e em descanso, a respirar o ar ambiente, apresenta hipoxemia e hipercapnia. Entre as causas inclui-se a elevação do diafragma pela maior pressão do conteúdo abdominal e a diminuição da eficácia do esforço respiratório, em resultado do aumento do peso da parede torácica. À hipoxemia crónica destes doentes associa-se a diminuição da resposta ventilatória à hipercapnia e hipóxia, a policitemia, que pode adicionalmente causar trombose venosa e embolia pulmonar, e a vasoconstrição da artéria pulmonar, com hipertensão pulmonar, que pode levar a insuficiência cardíaca direita (Grunstein, 1994).

A obesidade visceral é o principal factor de risco de síndrome de apneia obstrutiva do sono (Shinohara et al, 1997), tendo Millman e colaboradores (1991) encontrado uma prevalência de obesidade de 60 a 70% nos doentes com este síndrome. A circunferência do pescoço e o grau de obesidade são importantes indícios de síndrome de apneia obstrutiva do sono (Katz et al, 1990; Rollheim et al, 1997). Na obesidade mórbida, a incidência de síndrome de apneia obstrutiva do sono é 12 a 30 vezes superior à incidência na população em geral (Peiser, 1984).

Sabe-se que 60% dos doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono sofrem de hipertensão arterial (Noda et al, 1991, 1995). Davies e colaboradores (1994), e Carlson e colaboradores (1994), encontraram uma associação significativa do síndrome de apneia obstrutiva do sono com

hipertensão arterial, quando factores como a obesidade, sexo e idade eram excluídos. Porém, outros estudos não encontraram aumento significativo da hipertensão arterial quando comparados com controlos adequadamente emparelhados (Rouscher et al, 1992). Em todos estes estudos a obesidade, que é frequente neste síndrome e que pode explicar parte destas associações, vai ser um factor de confusão (Levinson, 1991; Working Group on OSA and Hypertension, 1993). Lavie e colaboradores (1993) fizeram o registo da tensão arterial nas 24 horas e demonstraram uma relação significativa entre a tensão arterial diastólica, sistólica e média, e os índices de apneia/hipopneia e a idade, apoiando deste modo a relação causal entre a gravidade do síndrome de apneia obstrutiva do sono e a hipertensão arterial.

Os trabalhos de Grunstein e colaboradores sugerem que o SAOS promova ganho de peso por vários mecanismos, nomeadamente por redução da secreção hormonal (da hormona de crescimento e testosterona), por influência no balanço energético e na sensibilidade à insulina e por alteração do tono serotoninérgico central (Grunstein et al, 1989; Brooks et al, 1994; Grunstein, 1996).

COMPLICAÇÕES DIGESTIVAS

Na obesidade há um aumento gradual da incidência de colelitíase que acompanha o aumento do índice de massa corporal (Pinheiro et al, 1992), acentuando-se particularmente quando o do índice de massa corporal é superior a 30Kg/m^2 , como ficou demonstrado no Nurses Heath Study (Stampfer et al, 1992). Por cada quilograma de excesso de gordura corporal há uma síntese adicional de 20 mg de colesterol. O colesterol é excretado na bile, e a sua alta concentração, relativamente à dos ácidos biliares e fosfolipídeos, leva ao aumento das probabilidades de precipitação por super-saturação (Freeman et al, 1975). Durante a perda de peso, a probabilidade de precipitação de cálculos biliares aumenta porque o fluxo de colesterol através do sistema biliar também aumenta.

O aumento da prevalência da esteatose hepática observado na obesidade pode reflectir o aumento das VLDL associado à hiperinsulinemia. Marks e colaboradores (1997) demonstraram, em doentes diabéticos tipo 2 tratados com dexfenfluramina, correlação entre a redução do índice de esteatose hepática, determinado por ressonância nuclear magnética, a melhoria da sensibilidade à insulina determinada por *clamp* euglicémico, e a redução do tecido adiposo visceral determinada também por ressonância nuclear magnética.

NEOPLASIAS

Na obesidade há um risco aumentado de neoplasias do cólon, recto e próstata, no homem, e do aparelho reprodutivo (mama, ovário e útero) e vias biliares, na mulher (Drenick, 1980; Garfinkel, 1985).

OSSOS, ARTICULAÇÕES, MÚSCULOS

O traumatismo associado ao excesso de peso leva a um aumento significativo de osteoartrite nos joelhos e tornozelos, mas nos obesos também há maior incidência de osteoartrite em articulações não suportadoras de peso, sugerindo que a obesidade seja responsável por alterações do metabolismo ósseo e das cartilagens, independentemente da sobrecarga ponderal (Bray, 1996).

No National Health and Nutrition Examination Survey (HANES), observou-se uma associação da obesidade com osteoartrite dos joelhos. Esta associação foi mais forte para as mulheres e observou-se mesmo na ausência de dores articulares. A associação com osteoartrite da anca foi mais fraca e não se associou significativamente com osteoartrite das articulações sacro-ilíacas (Hartz, 1986).

TECIDO CONJUNTIVO E PELE

As estrias, a acantose nigricans e o hirsutismo podem associar-se à obesidade: a acantose traduz resistência à insulina e o hirsutismo as alterações endócrinas encontradas na obesidade, observando-se ainda uma maior incidência de intertrigo e de papilomas múltiplos (Deitel, 1987; Ruas et al, 1994; Galvão-Teles, 1995-1; Cardoso et al, 1995; Bray, 1996; Oliveira et al, 1998).

ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

Na mulher, as irregularidades menstruais, os ciclos anovulatórios, a diminuição da fertilidade, o síndrome do ovário poliquístico, o hirsutismo, o aumento dos níveis de androgéneos, a diminuição dos níveis de SHBG, associam-se à obesidade e à resistência à insulina (Peiris et al, 1989; Weaver et al, 1990; Zumoff, 1994; Cardoso et al, 1994-2; Galvão-Teles, 1995-2). No homem obeso, a diminuição das concentrações de testosterona e de SHBG é inversamente proporcional ao aumento da massa gorda e o homem super-obeso pode ter sinais e sintomas de hipogonadismo hipogonadotrófico e infertilidade. (Pasquali, 1998).

AUMENTO DA PRESSÃO INTRA-ABDOMINAL

Trabalhos recentes têm atribuído ao aumento da pressão intra-abdominal um papel importante nalgumas das complicações da obesidade, nomeadamente na incontinência urinária de esforço, no refluxo gastro-esofágico, na insuficiência venosa periférica, nas úlceras venosas de estase, nas hérnias da parede abdominal, na insuficiência cardíaca, no síndrome de hipoventilação da obesidade, na hipertensão intracraniana benigna ou pseudotumor cerebri e na hipertensão arterial (Sugerman, 1998).

Na obesidade do tipo central, o aumento da pressão intra-abdominal desempenhará um papel importante na patogénese da hipertensão arterial, pela activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, através de vários mecanismos, nomeadamente pela maior pressão nas veias renais e consequente aumento da pressão capilar glomerular, por pressão directa sobre a cápsula renal, e por aumento da pressão pleural com a consequente perturbação do retorno venoso ao coração, levando à diminuição do débito cardíaco e à diminuição da pressão arterial renal (Ridings et al, 1995; Bloomfield et al, 1997-1,2).

Num estudo de 6 doentes obesas com pseudo tumor cerebri, e por comparação com uma população de controlo constituída por pacientes não obesas, Sugerman demonstrou um aumento significativo da pressão intra-vesical (traduzindo aumento da pressão intra-abdominal), do diâmetro abdominal sagital e da pressão intracraniana. Também a pressão pleural trans-esofágica, a pressão venosa central e ainda a pressão média e encravada da artéria pulmonar, encontravam-se elevadas quando comparadas quer com os valores normais, quer com os valores encontrados em doentes obesas sem pseudotumor cerebri. Os autores sugerem que a obesidade central, elevando a pressão intra-abdominal, vai elevar a pressão pleural e a pressão de preenchimento cardíaco, dificultando o retorno venoso do cérebro e levando ao aumento da pressão intracraniana (Sugerman et al, 1997-1). Este efeito da pressão intra-abdominal na pressão pleural e na pressão intracraniana fora anteriormente demonstrado em animais (Bloomfield et al, 1997-1,2).

Os valores da pressão intra-abdominal observados nas formas graves de obesidade são comparáveis aos valores de pressão intra-abdominal encontrados no síndrome do compartimento abdominal (Harman et al, 1982; Iberti et al, 1989; Sugerman et al, 1997-2). Sugerman e colaboradores encontraram correlação significativa ($r=+0,67$, $P<0,001$) entre o diâmetro abdominal sagital e as pressões intra-abdominais, avaliadas pela determinação da pressão intra-vesical, tendo observado valores significativamente mais elevados da pressão intra-vesical nos doentes com co-morbilidade associada, quando comparados com os que a não tinham.

REPERCURSÕES DE NATUREZA PSICOSSOCIAL

A desaprovação pública da obesidade reflecte-se na educação, emprego e cuidados de saúde (Rand, 1990). No *Swedish Obesity Study*, os indivíduos obesos revelaram um absentismo 1,4 a 2,4 vezes superior ao da população de controlo, e o número de pensões por incapacidade nos obesos era 1,5 a 2,8 vezes superior, com aumento global dos gastos com a saúde (Sullivan, 1993).

O aumento dos custos da obesidade é, por ordem decrescente, atribuível a doença cardiovascular, doença musculo-esquelética, diabetes, doença da vesícula biliar, cancro e hipertensão arterial (Colditz, 1992).

CIRURGIA BARIÁTRICA

A terapêutica cirúrgica da obesidade, ou cirurgia bariátrica, ganhou apoiantes em resultado da alta taxa de recidiva das terapêuticas médicas (Ribeiro et al, 1992). Em mais de 95% dos doentes com obesidade mórbida submetidos a programas de emagrecimento observa-se uma recuperação não só do peso perdido, como a aquisição de peso adicional durante os primeiros dois anos após o início do tratamento (Wing & Jeffery, 1979; Consensus Development Conference Statement, 1991; Carmo, 1994; Martins, 1994).

A terapêutica cirúrgica da obesidade (cirurgia bariátrica) pode classificar-se em cirurgia de exclusão (má-absorção), restritiva e combinada.

O *bypass* intestinal, introduzido por Payne no fim da década de 50, é um exemplo de cirurgia de exclusão, com todos os inconvenientes do seu mecanismo de acção, podendo levar a complicações potencialmente fatais (Payne, 1963). Posteriormente, Mason introduziria o *bypass gástrico* com uma ansa em Y do tipo de Roux que, apesar do seu potencial ulceroso e das inerentes complicações nutricionais, viria a ganhar grande popularidade (Mason et al, 1975). O mesmo Mason introduziu mais tarde a gastroplastia vertical com banda, cirurgia puramente restritiva que preserva a digestão normal e a absorção, sem as complicações próprias das operações de exclusão (métodos de má-absorção), embora com piores resultados a longo prazo no que se refere à perda de peso (Mason et al, 1998-1). Seria esse motivo que levaria Scopinaro e Genoa a advogar o uso de uma operação com um mecanismo de acção combinado (restritivo e mal-absortivo), nomeadamente a diversão biliopancreática (Scopinaro et al, 1981 e 1998).

Em 1991, Belachew introduziu a banda gástrica de silicone no tratamento da obesidade mórbida, acedendo ao abdómen por uma laparotomia clássica. Posteriormente, em 1993, a aplicação da banda passou a ser feita por

via laparoscópica, usando uma banda projectada e desenvolvida para introdução por este método, com todas as vantagens resultantes da abstenção da laparotomia: procedimento minimamente invasivo em doentes de alto risco (em resultado da sua obesidade mórbida), duração do tempo total da operação entre 40 minutos e 3 horas, e recuperação pós-operatória rápida e com uma analgesia mínima. Esta operação, que designamos por constrição gástrica por banda ajustável Sueca (SAGB) por via laparoscópica, tem ainda a vantagem de ser totalmente reversível e ajustada às necessidades do doente (Belachew et al, 1998; Silva et al, 1998; Sérgio et al, in press).

COMPLICAÇÕES DA GASTROPLASTIA

São complicações possíveis da constrição gástrica por banda ajustável a migração intragástrica da banda, o deslizamento da banda, que pode ocorrer pela introdução precoce de sólidos na dieta, estenose do estoma, infecção do depósito, infecção do tubo, desconexão do tubo do depósito, eructações com mau cheiro, fístula entre o fundo e a bolsa (Sheen et al, 1994).

Do ponto de vista metabólico são complicações possíveis da cirurgia bariátrica, para as quais devemos estar muito atentos pela gravidade de que se revestem, os vômitos, a malnutrição proteica calórica, o síndrome de Wernicke-Korsakoff e o síndrome de realimentação, este em consequência do tratamento inadequado dos síndromes anteriores.

Os vômitos não são a consequência normal das operações de redução gástrica uma vez que o seu objectivo é reduzir a capacidade de volume por refeição e não provocar uma obstrução parcial. Os vômitos não controlados podem resultar em malnutrição proteica. A obesidade fornece reservas energéticas mas não reservas proteicas, pelo que um doente ainda obeso pode morrer de inanição. Num obeso a malnutrição proteica é facilmente não diagnosticada, ao contrário de uma pessoa magra em que a caquexia se torna óbvia (Mason et al, 1998-2). Isto é agravado pelo facto do doente tentar com frequência ocultar os vômitos, com receio de que o alargamento da banda impeça o emagrecimento.

O melhor indicador da malnutrição proteico-calórica é uma albumina sérica baixa. Os níveis baixos de transferrina, a contagem baixa de linfócitos e a anergia aos testes cutâneos são outros sinais de malnutrição. No entanto, na presença de albumina sérica baixa, estes testes não são necessários para o diagnóstico. O tratamento desta situação deve ser feito em meio hospitalar, com alimentação parentérica cuidadosamente supervisionada, administrando todos os nutrientes essenciais incluindo a tiamina.

O diagnóstico do Síndrome de Wernicke-Korsakoff é sugerido pela combinação de neuropatia central e periférica num doente com história de vômitos. O tratamento consiste na administração precoce de tiamina nos fluidos endovenosos. O atraso no diagnóstico ou no tratamento pode levar à instalação de lesões irreversíveis ou mesmo à morte.

O Síndrome de realimentação resulta da introdução de hiperalimentação parentérica em doentes com depleção proteica grave. Nesses casos pode observar-se descida dos níveis da albumina e do fósforo sérico durante o tratamento, caso em que a realimentação parentérica deve ser interrompida. Por essa razão é fundamental a monitorização dos níveis de fósforo sérico. Nos casos descritos na literatura a descida dos níveis de fósforo sérico associou-se ao aparecimento de parestesias, convulsões, hemorragia gastrointestinal e falência múltipla de órgãos (Silvis & Paragus, 1972; Weinsier et al, 1981).

Outras complicações da cirurgia bariátrica, de menor gravidade, são a obstipação, frequente mas facilmente controlada pela lactulose que é o fármaco indicado nestas situações, e a queda de cabelo, em regra transitória e sempre autolimitada.

3. MATERIAL E MÉTODOS

AValiação ANTROPOMétrica

Para as avaliações antropométricas utilizámos os seguintes parâmetros:

INDICE DE MASSA CORPORAL (INDICE DE QUETELET):
Calculado a partir da fórmula - $\text{Peso}/\text{Altura}^2$ - sendo o peso expresso em quilogramas e a altura expressa em metros.

PERÍMETRO DA CINTURA

Foi medido com o paciente de pé, no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal. Consideramos indicadores de obesidade visceral uma cintura igual ou superior a 100 cm nos indivíduos com menos de 40 anos e uma cintura igual ou superior a 90 cm, nos indivíduos com mais de 40 anos (Lemieux et al, 1996).

PERIMETRO DA ANCA

Foi medida com o paciente de pé, em torno das ancas, ao nível dos trocanteres.

RAZÃO CINTURA-ANCA

A razão entre o perímetro da cintura e o da anca foi um dos parâmetros usados como indicadores de obesidade visceral. Lemieux e colaboradores, em 1996, consideraram como critérios de obesidade visceral valores superiores a 0,94 no homem e superiores a 0,88 na mulher, por serem os valores que correspondem a uma área de tecido adiposo visceral de 130 cm², valor este considerado crítico quando determinado por tomografia axial computadorizada num corte a nível de L4-L5.

A Sociedade Portuguesa Para o Estudo da Obesidade, no Relatório de Consenso - Obesidade e sua terapêutica, 1995, definiu como indicador de obesidade andróide uma razão cintura-anca superior a 0,95 no homem e superior a 0,8 na mulher.

DETERMINAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL

A composição corporal foi determinada por impedância bioelétrica, usando uma corrente de frequência simples (50 kHz), com aproximadamente 800µA, aplicada através de dois pares de eléctrodos, colocados na mão e no pé do mesmo lado, cada membro dispondo de um eléctrodo distal e de um proximal. Usamos o aparelho Body Impedance Analyzer AKERN-RJL

systems BIA 101-S. Obtivemos assim os valores da resistência e da reactância em ohms que introduzimos no programa de *software* BODYCOMP (*body composition through impedance technology*), versão 1.2 para BIA 101-S.

DETERMINAÇÃO DA SENSIBILIDADE À INSULINA

A sensibilidade à insulina foi determinada pelo método do modelo mínimo, aplicado ao teste de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente (FSIGTT - frequent sample intravenous glucose tolerance test) modificado pela administração de tolbutamida (Beard et al, 1986; Yang et al, 1987; Cardoso et al, 1993)

MODELO MÍNIMO

Bergman e colaboradores desenvolveram um modelo matemático para calcular a sensibilidade à insulina e a eficácia da glicose, a partir dos valores fornecidos pelo teste da tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente, abreviadamente designado por FSIGTT (Bergman et al, 1979, 1981, 1985, 1986; Pacini et al, 1982).

O modelo mínimo, como o seu nome indica, baseia-se numa interpretação muito simplificada das acções da glicose e da insulina no sentido da normalização da glicemia após a administração de glicose endovenosa (Bucollo et al, 1974; Bergman et al, 1981; Best et al, 1981; Bergman, 1989). Os conceitos fisiológicos subjacentes são os que explicam a dinâmica da glicose e são os seguintes:

- 1- A glicose tem a capacidade de inibir o seu débito hepático e aumentar a sua utilização pelos tecidos, de um modo proporcional às suas próprias concentrações plasmáticas e independentemente da resposta insulínica (Bergman & Bucolo, 1974; Bucolo et al, 1974; Best et al, 1981). A esta capacidade que a glicose tem de restaurar a sua própria concentração, independentemente da acção da insulina, chama-se eficácia da glicose, e abreviadamente designa-se por S_G (Bergman et al, 1981).
- 2- A insulina tem capacidade para promover o metabolismo da glicose, suprimindo a sua produção hepática (Riza et al, 1981) e estimulando a captação tecidular, ao activar e promover a translocação dos transportadores de glicose para a membrana celular (Kahn & Cushman, 1985). Estes mecanismos vão assim actuar em sinergia com a capacidade da glicose em restaurar as suas concentrações.

3- O terceiro mecanismo é a própria secreção de insulina, os seus efeitos sobre o metabolismo da glicose plasmática dependendo das suas concentrações num compartimento remoto, que corresponderá ao espaço intersticial (Sherwin et al, 1974; Insel et al, 1975; Yang, 1989).

Estes pressupostos estão incorporados nas duas equações seguintes utilizadas pelo modelo mínimo:

$$dG(t)/dt = - \{p_1 + X(t)\}G(t) + p_4$$

$$dX(t)/dt = - p_2 X(t) + p_3 I(t)$$

em que t representa tempo, $G(t)$ e $I(t)$ as concentrações plasmáticas da glicose e insulina, $X(t)$ o efeito da insulina intersticial e G_b e I_b as concentrações basais da glicemia e insulinemia.

Como se pode ver nas equações, o modelo mínimo tem 4 coeficientes: p_1 , p_2 , p_3 e p_4 . O programa MINMOD tem de encontrar valores para estes coeficientes a partir dos resultados do FSIGT. Com esse fim vão ser atribuídos valores hipotéticos a essas variáveis. A partir desses valores conjecturados e dos valores da insulinemia o programa resolve as equações e fornece uma curva glicémica calculada. Como os valores dos coeficientes foram conjecturados, é natural que a curva glicémica calculada não coincida com a curva encontrada. O programa faz então novas tentativas, altera os coeficientes, resolve novamente as equações, até encontrar os valores que lhe forneçam uma curva glicémica o mais próxima possível da curva real. Encontrados esses valores calcula $S_I = p_2 p_3$ e obtém S_G que é igual a p_1 (Ader et al, 1987).

PROTOCOLO DO TESTE DE TOLERÂNCIA À GLICOSE ENDOVENOSA, MODIFICADO PELA INJEÇÃO DE TOLBUTAMIDA, COM AMOSTRAGEM FREQUENTE - FSIGTT MODIFICADO

As provas foram realizados na Unidade Metabólica do Serviço de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo do Hospital Geral de Santo António, entre as 8:30 e as 13:30 horas, após um jejum de 12 horas. Os doentes foram aconselhados a fazer uma ingestão de pelo menos 250g de hidratos de carbono nos três dias que precederam a prova e a não fumarem no próprio dia.

Foi certificado não estar em curso qualquer tipo de medicação, e no caso de ter sido previamente usado algum tipo de fármaco, foi assegurado ter havido um período de suspensão adequado para a substância em questão.

Após colocação de um catéter numa veia antecubital de cada braço, aguardaram-se 30 minutos para reatingimento das condições basais. O catéter de um braço foi utilizado para a injeção endovenosa de soro glicosado e tolbutamida e o do outro para as colheitas de sangue.

As colheitas basais foram realizadas aos -15, -10, -5 e -1 minutos, tomando para tempo zero o início da infusão de glicose. Durante o 1º minuto administrou-se uma infusão de soro glicosado a 50% na dose de 300 mg/kg de peso, entrando em linha de conta com a hidratação da molécula de glicose, ou seja utilizando para os cálculos do volume a administrar a concentração de glicose anidra, determinada em valor real para cada lote. Seguiram-se as colheitas de sangue aos 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 16 e 19 minutos. Aos 20 minutos foi infundido um *bolus* de tolbutamida na dose de 125 mg/m². Seguiram-se colheitas aos 22, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100, 120, 140, 160 e 180 minutos.

Os tubos de colheita continham um inibidor glucolítico e anticoagulante. Foram colocados em gelo e centrifugados a 4º C imediatamente após a colheita (Beard et al, 1986).

A insulinemia foi medida em duplicado por RIA, pelo sistema Coat-A-Count^R da Diagnostic Products Corporation e a glicemia em triplicado pela técnica da hexoquinase (Olympus AU 800).

CÁLCULOS

Os valores da insulinemia e da glicemia foram introduzidos no programa de computador MINMOD (copyright R.N. Bergman, 1986), que usa o modelo mínimo da utilização da glicose.

Descrevem-se em seguida os diferentes passos desde a introdução dos dados no programa até à obtenção dos resultados.

<p>MINIMAL MODEL IDENTIFICATION</p> <p>1. Enter new data</p> <p>2. Identify existing data</p> <p>3. Quit</p> <p>Enter desired task (F1 - F3)</p>
--

Figura 3.1 - **Janela de entrada.**

A janela de entrada (figura 3.1) permite a opção entre:

1.A introdução de novos dados, isto é, a introdução dos tempos e valores da glicemia e insulinemia do teste FSIGTT, tecla F1, que faz o programa avançar para a janela de edição (figura 3.2).

2.A identificação de dados já introduzidos, tecla F2, que faz o programa avançar para a janela de *identificação*.

3.Saída do programa, tecla F3.

time	glc	ins	time	glc	ins
0.0	100.0	11.0	40.0	138.0	196.0
2.0	303.0	83.0	50.0	90.0	105.0
3.0	300.0	181.0	60.0	79.0	38.0
4.0	293.0	182.0	70.0	61.0	28.0
5.0	297.0	155.0	80.0	60.0	20.0
6.0	293.0	130.0	90.0	62.0	20.0
8.0	282.0	143.0	100.0	62.0	17.0
10.0	279.0	136.0	120.0	68.0	12.0
12.0	262.0	97.0	140.0	79.0	13.0
14.0	249.0	52.0	160.0	83.0	11.0
16.0	246.0	126.0	180.0	90.0	11.0
19.0	231.0	102.0			
22.0	213.0	151.0			
23.0	219.0	251.0			
24.0	210.0	299.0			
25.0	207.0	288.0			
27.0	196.0	252.0			
30.0	179.0	236.0			

, - previous/next variable New value :

F1-View F2-Fit F3-Weight F4-Print F5-Insert F6-Delete F7-Save F8-Menu

Figura 3.2 - **Janela de edição.**

A janela de edição (figura 3.2) permite a introdução de novos dados. Após a sua introdução, para o que se recorre às teclas de função conforme indicado, utiliza-se a função de visualização para a observação dos dados introduzidos sob a forma de gráfico: figura 3.3 - gráfico da insulinemia, figura 3.4 - gráfico da glicemia.

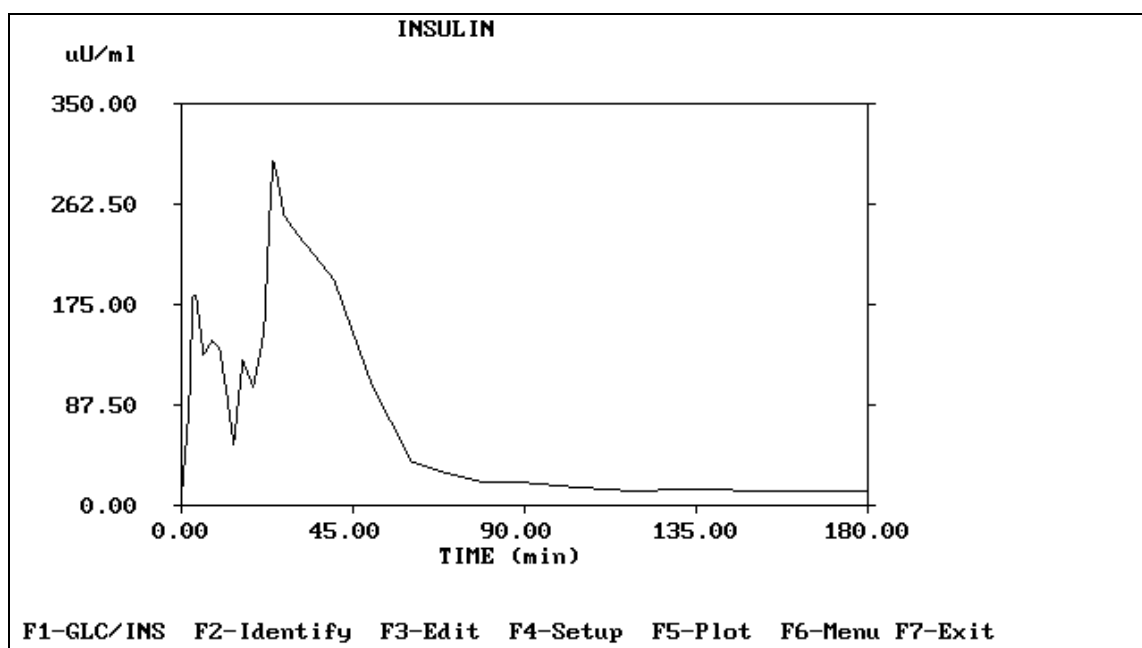


Figura 3.3 - Gráfico da insulinemia.

A tecla F1 permite, de modo alternado, a observação do gráfico da insulinemia (figura 3.3) e da glicemia (figura 3.4)

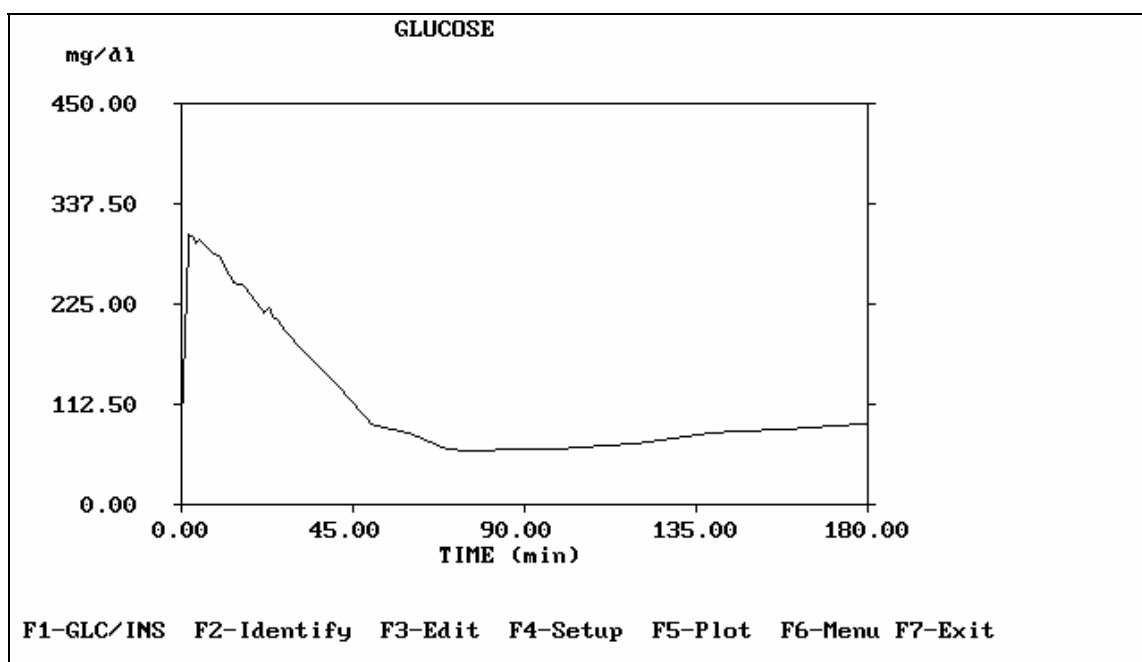


Figura 3.4 - Gráfico da glicemia.

MINIMAL MODEL IDENTIFICATION	
FILE:	New value :
INITIAL ESTIMATES:	
P1 =	
P2 =	
P3 =	
G(0) =	
__,_ - previous/next variable	
F1-View data F2-Fit data F3-Edit data F4-Setup F5-Print F6-Menu F7-Exit	

Figura 3.5 - **Janela de identificação**

A janela de identificação (figura 3.5) permite obter os parâmetros do modelo mínimo. A tecla F2-*Fit data*, identifica os parâmetros do modelo mínimo, isto é obtém as melhores estimativas para os coeficientes das equações do modelo mínimo, adaptando (fit) o modelo aos dados introduzidos.

MINIMAL MODEL IDENTIFICATION	
FILE: a:525170.dat	New value :
INITIAL ESTIMATES:	
P1 = 0.03296	Iteration # 10, SSQ = 223.60 Convergence achieved.
P2 = 0.02000	
P3 = 0.00001	
G(0) = 348.71	
__,_ - previous/next variable	
F1-View data F2-Fit data F3-Edit data F4-Setup F5-Print F6-Menu F7-Exit	

Figura 3.6 - **Janela de identificação após activação da função *Fit data*.**

Após a activação da função *fit data*, tecla F2, e identificados os parâmetros do modelo mínimo, isto é, conseguida a convergência conforme mensagem na janela, a activação da função *view data*, tecla F1, permite a observação da curva glicémica calculada, sobreposta aos valores de glicemia introduzidos (círculos abertos) e dá-nos, já calculados, os valores do índice de sensibilidade à insulina - S_I , ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) e o índice de eficácia da glicose - S_G (min^{-1}).

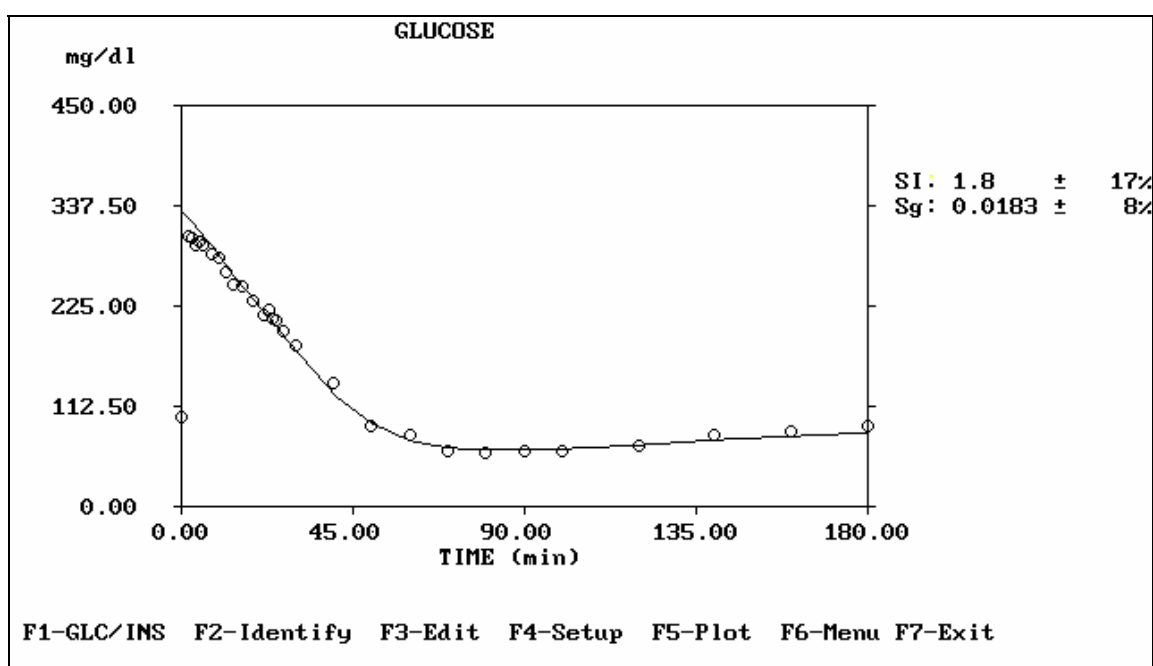


Figura 3.7 - Janela de resultados.

Quando montamos esta técnica, pela primeira vez em Portugal, no ano de 1992, tivemos todas as dificuldades inerentes à montagem de uma técnica nova, nomeadamente na obtenção de materiais e dos produtos necessários à sua realização: tolbutamida para administração via endovenosa e soro glicosado a 50%. Inicialmente a tolbutamida foi-nos graciosamente cedida pelos laboratórios Hoescht. No entanto, com a suspensão da sua produção na Europa, viríamos a ter uma interrupção no seu fornecimento, o que nos obrigou a uma paragem na realização dos testes. A tolbutamida passaria a ser produzida apenas nos E.U.A. pelos laboratórios Upjohn e apenas para uso na investigação. No entanto todo o processo teve que ser reiniciado com o pedido de autorização de importação ao Infarmed. As dificuldades que experimentamos com a obtenção de soro glicosado a 50%, pouco usado e portanto difícil de obter, viriam a ser aplanadas quando o serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário de Coimbra, na pessoa da Prof. Doutora Manuela Carvalheiro passou a realizar também a determinação da S_I pelo FSIGTT, passando também a ter necessidade deste produto.

Posteriormente acrescentámos à técnica atrás descrita a determinação do peptídeo C, em duplicado, nos mesmos tempos das outras determinações. A vantagem deste doseamento adicional é permitir-nos avaliar se as variações na resposta insulínica são resultantes da variação do *clearance* hepático da insulina ou da sua produção, ou seja, permite-nos avaliar o grau de secreção pré-hepática de insulina durante o FSIGTT (Jimenez et al, 1987; Carmo et al, 1988; Bergman, 1989).

A capacidade de determinar a secreção de insulina, a acção da insulina e a eficácia da glicose, permite investigar a sua interacção: nos indivíduos saudáveis há um equilíbrio entre a secreção e a acção da insulina, de modo que o produto do valor da secreção da insulina pelo valor da sensibilidade à insulina é igual a uma constante. Na presença de resistência à insulina, a célula beta aumentará a sua sensibilidade à glicose impedindo o aparecimento de intolerância à glicose. Nenhum defeito individual da S_I , S_G ou da secreção da insulina causa tolerância alterada à glicose, no entanto efeitos combinados têm uma acção sinérgica. É porém necessária uma diminuição de S_G para surgir diabetes (Bergman, 1989; Kahn et al, 1983, 1994; Kahn, 1997).

Para além do valor do índice de sensibilidade à insulina (S_I) e do índice de eficácia da glicose (S_G) calculámos ainda os seguintes parâmetros:

Insulina e glicose de base - calculadas a partir da média das quatro amostras basais, anteriores à administração de glicose.

Pico de insulina - valor médio das concentrações da insulinemia plasmática aos 4,6 e 8 minutos do FSIGTT.

Aumento agudo da insulina - Diferença entre o pico de insulina e a insulina basal.

1º Pico insulínico - Valor máximo de insulinemia atingido antes da administração de tolbutamida.

Pico máximo insulínico - Valor máximo de insulinemia atingido durante todo o FSIGTT.

Pico máximo da glicose - Valor máximo de glicemia atingido durante o FSIGTT.

MÉTODOS ANALÍTICOS

As determinações da concentração da glicose foram efectuadas pelo método da hexoquinase no analisador automático Olympus AU 800.

As determinações do colesterol total e triglicerídeos foram efectuadas por métodos enzimáticos, colorimétricos no analisador automático Olympus AU 800.

A determinação do colesterol-HDL foi efectuada por método directo (método enzimático colorimétrico após destruição selectiva da estrutura das HDL), no analisador automático Olympus AU 800.

As determinações das apolipoproteínas A1 e B e da lipoproteína (a) foram efectuadas por métodos imunoturbidimétricos no analisador automático Cobas Integra (Roche, Diagnostica).

As determinações da insulina foram efectuadas por radioimunoensaio (Coat-A-Count, DPC).

A leptina foi doseada por radioimunoensaio (Human Leptin RIA kit, Linco Research, Inc.)

As determinações da hormona de crescimento foram efectuadas por método quimioluminométrico no analisador automático Immulite (DPC), sendo o limite de detecção 0,0003ng/ml.

O IGF-1 foi determinado no soro por método imunorradiométrico (IGF-1 IRMA, Nichols Institute Diagnostics).

A hemoglobina A1c foi doseada por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) no analisador automático Hi - Auto A1c HA-8140 (Menarini).

A frutamina foi doseada por método colorimétrico (redução do NTB) no analisador automático Cobas Integra (Roche, Diagnostica).

O peptídeo C foi doseado por quimioluminescência no analisador automático Immulite (DPC).

MÉTODOS ESTATÍSTICOS

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS for Windows (versão 7.5; SPSS, Chicago, IL, USA).

As diferenças entre grupos de dados paramétricos foram avaliadas pelo teste-*t* de Student.

Para estudar a interdependência entre duas grandezas foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson e coeficientes de correlação parciais para investigar a existência de correlações, independentemente de outras variáveis.

CLASSIFICAÇÃO DA OBESIDADE

Os graus de obesidade submetidos a cirurgia bariátrica obrigaram a uma revisão da classificação usada, para permitir classificar a gravidade dos casos em que o índice de massa corporal ultrapassava os 40, tendo sido aceite na Reunião de 1997 da *American Society for Bariatric Surgery* (Renquist, 1998) a seguinte classificação, que foi por nós usada na classificação dos doentes submetidos a gastroplastia:

CLASSIFICAÇÃO	IMC
Normal	<25
Excesso de peso	25-27
Obesidade leve	27-30
Obesidade moderada	30-35
Obesidade severa	35-40
Obesidade mórbida	40-50
Super obesidade	50-60
Super/super obesidade	>60

Para valores de índice de massa corporal inferiores a 30Kg/m² mantivemos a classificação adoptada pelo Relatório de Consenso da Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade: normal para índices de massa corporal de 20,0 a 24,9 Kg/m² e excesso de peso para índices de massa corporal entre 25 e 29,9 Kg/m² e cujas vantagens são demonstradas por Baptista e colaboradores (Baptista et al, 1990)

CIRURGIA BARIÁTRICA

Os nossos estudos em doentes obesos com diferentes complicações da obesidade permitiram ter uma população de doentes avaliados até ao pormenor, mas a quem pouco podíamos oferecer para além do controle das citadas complicações. Quando se nos deparou a possibilidade da realização de cirurgia bariátrica, tínhamos pois um grupo de doentes nas condições ideais para a iniciar. Foi por isso que nos interessámos por esse método e que propusemos o primeiro doente, o qual foi submetido com sucesso a gastroplastia vertical tipo Mason (Cardoso et al, 1996). Os resultados obtidos levaram-nos à criação de uma consulta de super-obesidade e incentivaram-nos a utilizar este tipo de operação noutros doentes. Viríamos porém a utilizar preferencialmente outra técnica cirúrgica, a constrição gástrica por banda

ajustável Sueca (SAGB) por via laparoscópica (Cardoso et al, 1998-2,3,4 e in press).

CONSULTA MULTIDISCIPLINAR DE SUPER-OBESIDADE

Os objectivos de uma consulta multidisciplinar de super-obesidade são múltiplos: avaliação dos doentes com formas graves de obesidade, avaliação das repercussões da obesidade a nível dos vários aparelhos e sistemas, selecção dos doentes com indicação para cirurgia bariátrica e estabelecimento dos respectivos critérios de inclusão e exclusão, avaliação pré-operatória e pós-operatória e garantia de um acompanhamento cuidado no pós-operatório, assegurando quer as consultas de rotina, quer as consultas de excepção.

A consulta multidisciplinar de super-obesidade integra especialistas em endocrinologia, nutrição, psiquiatria e, obviamente, cirurgia. Outras especialidades colaboram estreitamente com a nossa consulta, nomeadamente a cardiologia, neurofisiologia, pneumologia, anestesia, cuidados intensivos, gastroenterologia, radiologia, rádio-isótopos e patologia clínica.

A avaliação do doente é feita inicialmente pelo endocrinologista, que avalia as características da obesidade e suas repercussões, e exclui causas endócrinas tratáveis, como a doença de Cushing e o hipotireoidismo. O nutricionista faz então o inquérito alimentar, a avaliação antropométrica e a determinação da composição corporal e o psiquiatra procura cuidadosamente distúrbios do comportamento alimentar, além de excluir doenças do foro psiquiátrico e alterações do comportamento que contra-indiquem uma eventual solução cirúrgica. A psiquiatria tem ainda um papel muito importante no acompanhamento do doente no pré e pós-operatório. A decisão cirúrgica é tomada numa consulta conjunta onde estão presentes o doente (em regra acompanhado por um familiar próximo), o endocrinologista e o cirurgião. São-lhe dadas explicações detalhadas sobre o procedimento cirúrgico, os seus riscos, efeitos laterais, implicações futuras e, caso aceite a operação proposta, é responsabilizado, pedindo-se-lhe o compromisso de aceitar o protocolo pós-operatório com a vigilância periódica implícita. Consideramos esta responsabilização do doente um passo fundamental: temos verificado uma tendência dos doentes a não valorizarem eventuais vômitos ou regurgitações, que são de evitar a todo o custo, e, se tal for o caso, se devem corrigir precocemente mediante o ajuste da bolsa ou a correcção do padrão alimentar (nomeadamente alterando a composição dos alimentos e a velocidade da ingestão alimentar).

O protocolo de estudo do doente inclui uma avaliação metabólica detalhada, com perfil lipídico e determinação da sensibilidade à insulina conforme o método já descrito (FSIGTT modificado).

As complicações da obesidade são cuidadosamente avaliadas, nomeadamente as limitações da mobilidade e problemas articulares. É registada a frequência do uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE). Quando o doente tem história de roncopatia, sonolência diurna ou respiração periódica, é avaliado pela consulta do sono e eventualmente submetido a registo polissonográfico do sono. A gazometria arterial e as provas funcionais respiratórias são feitas por rotina. A ecografia abdominal permite detectar litíase biliar e avaliar eventual esteatose hepática. São ainda avaliadas as enzimas hepáticas. O doente é também submetido a endoscopia digestiva alta para exclusão de contra-indicações para a cirurgia ou avaliação de alterações da técnica cirúrgica a utilizar. Se necessário são feitos outros estudos radiológicos.

Os critérios de selecção para a cirurgia foram estabelecidos de acordo com os critérios reconhecidos pelo “Consensus Development Panel of the National Institutes of Health” e publicados em 1985 e em 1991. Compreendem um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 40 Kg/m^2 , ou igual ou superior a 35 Kg/m^2 na presença de complicações graves da obesidade que melhorem com a perda de peso, índices estes que deverão estar presentes há pelo menos 5 anos, com falência dos métodos conservadores em múltiplas tentativas e sob orientação médica, e ainda após exclusão de causas endócrinas da obesidade.

São contra-indicações para a cirurgia a gravidez, idade inferior a 18 anos ou superior a 60 anos, a existência de doença cardíaca, infecções, alergia conhecida ao material do sistema, úlceras activas do estômago ou duodeno, doença de Crohn, doenças do tubo digestivo superior potencialmente hemorrágicas como varizes esofágicas ou gástricas ou a existência de telangiectasias, a presença de malformações do tubo digestivo ou hérnia diafragmática volumosa, a existência de doenças auto-imunes como o lúpus eritematoso disseminado ou a esclerodermia. Do ponto de vista psiquiátrico são contra-indicações a depressão endógena, a dependência de drogas ou álcool, a instabilidade emocional, a existência de características psicológicas que tornem impossível o seguimento regular no pós-operatório ou a incapacidade de cumprimento das restrições dietéticas requeridas. São ainda contra-indicações para a cirurgia todas as condições que tornem o risco cirúrgico inaceitável.

Todas as avaliações, assim como a operação cirúrgica, são feitas pela mesma equipa.

O protocolo pós-operatório permite a ingestão de 250 ml de líquidos logo no primeiro dia e é aconselhada a mobilização imediata. A alta é dada no quarto dia do pós-operatório. Durante o primeiro mês apenas são permitidos alimentos líquidos, num valor calórico nunca inferior às 1200 calorias por dia na mulher e 1500 calorias por dia no homem, com uma composição equilibrada. Na 5ª semana é introduzida a dieta mole, aconselhando-se uma consistência semelhante às dos alimentos em boião para bebés. A partir da oitava semana começam a ser introduzidos alimentos de consistência normal em pequenas porções. As recomendações sobre o comportamento alimentar, que já se iniciaram no pré-operatório, são agora muito reforçadas, principalmente as indicações de mastigar muito bem, comer devagar, em ambiente calmo e sem pressas, beber no intervalo das refeições e não durante a refeição, uma vez que a capacidade gástrica está muito reduzida. São dadas indicações sobre a composição alimentar, chamando a atenção para a importância da abstenção dos alimentos fritos e do consumo preferencial de alimentos magros.

A actividade física é encorajada devendo ser aumentada de modo gradual. São prescritos suplementos polivitamínicos e cálcio por via oral e, caso necessário, lactulose para tratamento da obstipação.

O preenchimento da banda é feito pela primeira vez um mês após a operação, altura em que é introduzido um volume de 5ml. Um mês e meio após a operação é feita nova introdução, em regra 1,5ml. Os ajustes posteriores são feitos de acordo com a perda de peso.

Imediatamente antes da cirurgia, um mês depois e posteriormente de 3 em 3 meses, os doentes são pesados, medidos os perímetros e pregas cutâneas e determinada a composição corporal por impedância bioeléctrica. A tensão arterial é medida, com o cuidado de usar uma bexiga de ar com as dimensões mais apropriadas. Todas as medicações em uso são registadas e os doentes inquiridos acerca da frequência de vômitos, regurgitação, composição alimentar, dores articulares, mobilidade, incontinência urinária, hábitos intestinais, padrão de sono, uso de CPAP, cefaleias e, nas mulheres, sobre o padrão menstrual. É colhido sangue, em jejum, para hemograma completo, bioquímica, vitaminas lipossolúveis, oligo elementos, insulina, peptídeo C, leptina, glicose e HbA1c e é avaliado o eixo hipófise-gónadas.

A sensibilidade à insulina só volta a ser determinada três meses após estabilização do peso ou três meses após o peso ideal ter sido eventualmente atingido.

No quadro 3.1 apresenta-se a folha para registo da avaliação pré-operatória, enquanto que no quadro 3.2 se apresenta a folha onde se registam os elementos mais importantes da observação e avaliação laboratorial imediatamente antes da cirurgia e durante o seguimento.

Quadro 3.1 - Folha resumo da avaliação pré-operatória dos doentes propostos para gastroplastia

CONSULTA DE SUPER-OBESIDADE

EXAMES E CONSULTAS	PEDIDO	MARCADO	REALIZADO	RESULTADO
TSH		__/__/__	__/__/__	
Cortisol Urinário (24h)		__/__/__	__/__/__	
PTGO dosear glicose e insulina		__/__/__	__/__/__	
Psiquiatria		__/__/__	__/__/__	
Radiografia Pulmonar		__/__/__	__/__/__	
Gasometria		__/__/__	__/__/__	
Provas Funcionais		__/__/__	__/__/__	
Ecografia Abdominal Superior		__/__/__	__/__/__	
TAC L4L5		__/__/__	__/__/__	
Endoscopia digestiva alta		__/__/__	__/__/__	
C. de Cardiologia		__/__/__	__/__/__	
C. de Sono (se suspeita clínica)		__/__/__	__/__/__	
Estudo Analítico		__/__/__	__/__/__	
S _I (FSIGTT)		__/__/__	__/__/__	
Impedância bioelétrica		__/__/__	__/__/__	
Índices/Pregas		__/__/__	__/__/__	
Fotografia		__/__/__	__/__/__	

PROPOSTO PARA CIRURGIA: __/__/__

CIRURGIA MARCADA PARA: __/__/__

Quadro 3.2 - Folha de avaliação da evolução dos pacientes submetidos a gastroplastia.

CONSULTA DE SUPER-OBESIDADE/GASTROPLASTIA

Avaliação	Pré	1 mês	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses
	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
Peso/Cintura/Anca							
%MM/%MG							
N.º Apneias/hora							
Roncopatia							
PO2/PCO2							
Hematócrito							
Cefaleias							
Esteatose							
TGO/TGP/γGT							
Glicemia/Insul. Jejum							
S _I /S _G							
HbA1c/Fructosamina							
Anti-diabéticos orais							
T.A. Sistólica sentada							
T.A. Diastólica sentada							
Anti-hipertensores.							
Acido úrico							
Alopurinol							
C-T/HDL/LDL							
Triglicerídeos							
Apo A1/Apo B							
Anti-dislipidemiantes							
Mobilidade							
Dores Articulares							
Anti-inflamatórios							
Períodos menstruais							
Estradiol/Progesterona							
FSH/LH							
Método contraceptivo							
Testost.Total/Livre							
SHBG							
Acantose							
Estrias							
Incontinência urinária							
Edemas Membros Inf.							
Vômitos							
Queda de cabelo							

Para além das consultas referidas, os doentes são observados sempre que necessário e, durante os primeiros 6 meses, nunca com intervalos superiores a um mês. Em todas as observações é dada particular importância ao inquérito alimentar e à procura da existência de vômitos ou regurgitação.

CRITÉRIOS DE CURA

Se há concordância entre os autores quanto às indicações para a cirurgia, o mesmo não se passa quanto aos critérios de cura. Mason e colaboradores, em 1975, consideravam critério de cura a perda de 40% do excesso de peso referido ao peso ideal pelas tabelas estandardizadas das companhias de seguros, mas posteriormente passaram a considerar como critério de cura a perda mantida de peso numa percentagem igual ou superior a 25% do excesso de peso, sem a necessidade de re-operações. Também Reinhold, em 1982, considerava critério de cura uma perda igual ou superior a 25% do peso ideal. Brolin, em 1989, considerava critério de cura uma perda de 50% do peso ideal.

Também Halverson, em 1981, considerava critério de cura uma perda de pelo menos 50% do excesso de peso aos 2 anos após a cirurgia, mas acrescentava já o critério da melhoria da co-morbilidade.

Todos estes critérios, baseados em perdas de peso quantificadas como uma percentagem do peso ideal, não avaliam adequadamente as perdas de peso em doentes com índice de massa corporal superior a 50Kg/m^2 , nem entram em linha de conta com a melhoria da co-morbilidade, com a qualidade de vida e com a satisfação do doente.

Oria & Moorehead, em 1998, propõem um sistema para analisar e relatar os resultados, a que chamaram *BAROS (The Bariatric Analysis and Reporting Outcome System)*. Este sistema define cinco resultados possíveis que são: Falência, Aceitável, Bom, Muito bom e Excelente e baseia-se numa tabela de classificação que soma e subtrai pontos ao avaliar as três principais áreas: percentagem de excesso de peso perdido, alterações das condições médicas e qualidade de vida.

4. RESULTADOS

ESTUDOS DE INVESTIGAÇÃO ANIMAL

ESTUDO DAS CONCENTRAÇÕES DOS NEUROPEPTÍDEOS HIPOTALÂMICOS NO RATINHO *ob/ob*

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Estudámos ratinhos machos, obesos (*ob/ob*) e normoponderais (+/?), da colónia de reprodução da Universidade de Aston, nomeadamente três ratinhos obesos e cinco normoponderais provenientes de uma só ninhada, com 4 semanas de idade, sete ratinhos obesos e oito normoponderais com 16 semanas de idade, e por último seis ratinhos obesos e seis normoponderais com 28 semanas de idade.

MÉTODOS

Os ratinhos encontravam-se alojados em gaiolas individuais, a uma temperatura ambiente de 22 ± 2 °C e com ciclos de alternância de claro escuro de 12 horas, as luzes acendendo-se às 08:00 horas da manhã. Eram alimentados *ad libitum*, com água e ração normal, e a ingestão alimentar foi medida 2 e 3 dias antes de os animais serem sacrificados. Os animais foram mortos por fractura cervical, entre as 12:00 e as 14:00 horas, e foi colhido sangue, por punção cardíaca, para determinação das concentrações de glicose e insulina plasmáticas.

O cérebro foi rapidamente removido, e cortada uma lâmina frontal entre o centro do quiasma óptico e o limite posterior dos corpos mamilares. A região hipotalâmica foi então removida em bloco por cortes parassagitais através dos sulcos peri-hipotalâmicos e do sulco do septo, e por um corte horizontal imediatamente por baixo da comissura anterior. Apenas nos animais com 16 e 28 semanas se conseguiu subdividir o bloco hipotalâmico no hipotálamo central e nas duas porções laterais, por meio de cortes através do fornix e do feixe mamilotálâmico. O hipotálamo central inclui os principais núcleos hipotalâmicos, nomeadamente o ventromedial, dorsomedial, paraventricular, arciforme e supraquiasmático, assim como as áreas hipotalâmicas preóptica mediana e anterior. Após isolamento do tecido hipotalâmico este foi fervido em 500 µL de ácido acético a 0,5 mol/L, durante 10 minutos, para inactivação das proteases e extracção dos peptídeos solúveis em ácido, que é apropriado para a maior parte dos peptídeos hipotalâmicos, mas não para a colecistoquinina.

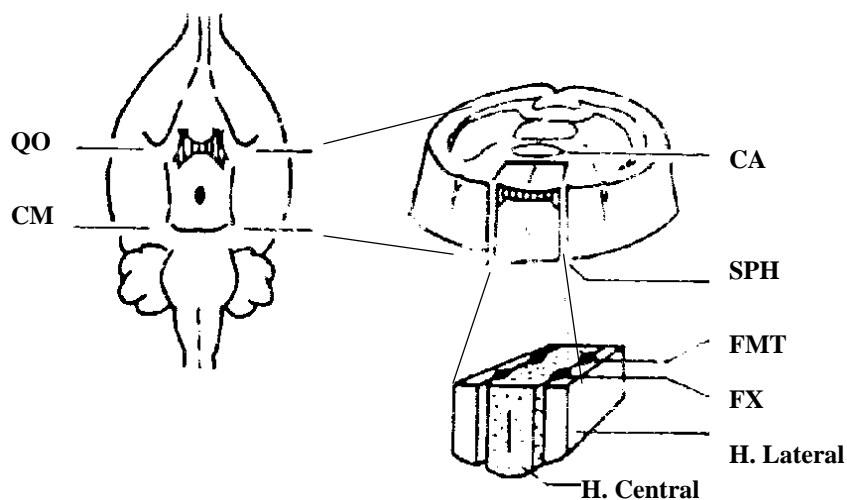


Figura 4.1 - Dissecção do hipotálamo. QO - quiasma óptico; CM - corpos mamilares; CA - comissura anterior; SPH - sulco peri-hipotalâmico; FMT - feixe mamilotalâmico; FX - fornix.

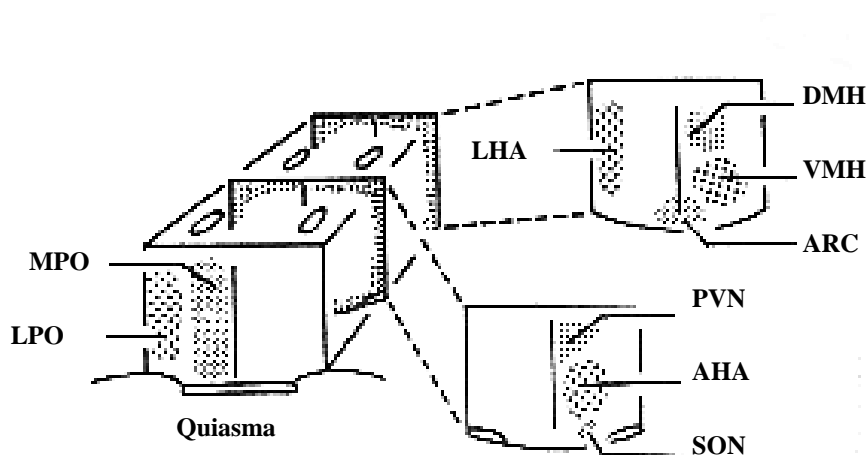


Figura 4.2 - Seção coronal do hipotálamo, em diferentes níveis: MPO - área pré-óptica mediana, LPO - área pré-óptica lateral, SON - núcleo supra-óptico, AHA - área hipotalâmica anterior, PVN - núcleo paraventricular, VMH - núcleo ventromedial, DMH - núcleo dorsomedial, ARC - núcleo arciforme, LHA - área hipotalâmica lateral.

RESULTADOS

Dados metabólicos

Como se mostra no quadro 4.1, os ratinhos *ob/ob*, às 4 semanas, já apresentavam uma ingestão alimentar e insulinemia significativamente superiores às do grupo de comparação, embora o peso ainda não fosse significativamente superior, nem apresentassem hiperglicemia. Às 16 semanas os ratinhos *ob/ob* apresentavam obesidade marcada, associada à polifagia, hiperinsulinemia e hiperglicemia. Às 28 semanas, mantinham-se obesos e hiperinsulinémicos, embora a polifagia tenha diminuído e as glicemias já não fossem significativamente superiores às do grupo de comparação.

Quadro 4.1 - Características metabólicas dos ratinhos obesos (*ob/ob*) e dos ratinhos normoponderais (+/?).

	4 semanas		16 semanas		28 semanas	
	<i>ob/ob</i> (n=3)	+/? (n=5)	<i>ob/ob</i> (n=7)	+/? (n=8)	<i>ob/ob</i> (n=6)	+/? (n=6)
Peso g	22,8 ± 1,8	21,0 ± 2,0	94,0 ± 4,0***	43,0 ± 1,0	96,8 ± 0,9***	44,0 ± 0,9
Ingestão g/ratinho/dia	5,9 ± 0,3*	5,1 ± 0,2	8,6 ± 0,6*	7,3 ± 0,2	7,7 ± 0,4	6,8 ± 0,4
Glicemia nmol/l	8,9 ± 0,7	9,3 ± 0,6	14,9 ± 0,9**	6,8 ± 0,3	10,3 ± 2,0	7,6 ± 0,2
Insulinemia ng/ml	5,9 ± 1,0***	1,6 ± 0,4	28,3 ± 2,8***	2,6 ± 0,26	24,7 ± 2,4***	1,2 ± 0,4

Os dados são apresentados como média ± SEM.

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$

Níveis dos peptídeos hipotalâmicos

Nos ratinhos adultos, os níveis de bombesina, NPY, somatostatina e VIP eram significativamente mais baixos no hipotálamo lateral do que no central ($P < 0,001$) quer no grupo dos obesos, quer no grupo dos normoponderais (quadro 4.2). Dos nove peptídeos examinados, e à parte as concentrações mais elevadas do peptídeo intestinal vasoactivo (VIP), no hipotálamo central dos ratinhos *ob/ob* às 28 semanas, quando comparados com os normoponderais ($P = 0,02$), apenas a

neurotensina mostrou diferenças significativas entre o grupo obeso e o grupo normoponderal, que persistiram em todos os tempos estudados.

Quadro 4.2 - Níveis dos peptídeos hipotalâmicos nos ratinhos obesos (*ob/ob*) e nos ratinhos normoponderais (+/?).

Peptídeo	4 semanas			16 semanas		28 semanas	
	<i>ob/ob</i> (n=3)	+/? (n=5)		<i>ob/ob</i> (n=7)	+/? (n=8)	<i>ob/ob</i> (n=6)	+/? (n=6)
Bombesina	T: 0,19 ± 0,04	0,21 ±0,01	C: L:	0,41 ± 0,03 0,23 ± 0,02	0,43 ± 0,03 0,27 ± 0,01	0,46 ± 0,03 0,3 ± 0,03	0,49 ± 0,03 0,32 ± 0,03
CGRP	T: 0,55 ± 0,14	0,71 ±0,03	C: L:	0,31 ± 0,04 0,29 ± 0,03	0,29 ± 0,03 0,25 ± 0,03	0,29 ± 0,04 0,28 ± 0,05	0,40 ± 0,04 0,28 ± 0,05
Galanina	T: 1,38 ± 0,20	1,51 ±0,06	C: L:	1,84 ± 0,05 1,52 ± 0,09	1,87 ± 0,04 1,81 ± 0,07	2,10 ± 0,09 1,98 ± 0,07	2,08 ± 0,06 2,14 ± 0,14
Neuromedina B	T: 0,08 ± 0,01	0,10 ±0,01	C: L:	0,17 ± 0,01 0,13 ± 0,02	0,16 ± 0,01 0,11 ± 0,01	0,21 ± 0,01 0,13 ± 0,02	0,20 ± 0,02 0,18 ± 0,02
NPY	T: 6,26 ± 0,43	6,62 ±0,20	C: L:	5,92 ± 0,34 2,32 ± 0,30	5,42 ± 0,34 2,42 ± 0,40	6,86 ± 0,67 2,87 ± 0,30	7,78 ± 0,84 2,63 ± 0,29
Somatostatina	T: 47,1 ± 4,3	41,9 ±2,0	C: L:	61,4 ± 3,50 28,6 ± 1,80	59,5 ± 4,70 26,7 ± 2,50	69,7 ± 6,0 34,6 ± 1,4	67,2 ± 3,4 30,4 ± 4,2
Substância P	T: 4,71 ± 0,34	4,62 ±0,39	C: L:	8,82 ± 0,63 7,8 ± 0,45	8,45 ± 0,34 7,56 ± 0,39	9,65 ± 0,77 9,70 ± 0,56	10,6 ± 0,35 8,37 ± 1,78
VIP	T: 1,77 ± 0,37	1,75 ±0,40	C: L:	3,28 ± 0,22 0,41 ± 0,03	3,02 ± 0,32 0,58 ± 0,03	4,71 ± 0,24 0,46 ± 0,05	3,32 ± 0,40 0,82 ± 0,10

Os dados são apresentados como média ± SEM, e as unidades usadas são pmol/μg de proteína. Abreviaturas: T, hipotálamo total; C, hipotálamo central; L, hipotálamo lateral.

Como se pode ver na figura 4.3, as concentrações de neurotensina no bloco hipotalâmico (Hip. total) do grupo de ratinhos *ob/ob*, às 4 semanas, eram significativamente inferiores às do grupo normoponderal (redução de 20%, $P=0,03$). Às 16 semanas os níveis de neurotensina eram inferiores, quer no hipotálamo central quer no hipotálamo lateral dos ratinhos obesos, em comparação com os ratinhos normoponderais, embora só no hipotálamo lateral a diferença fosse estatisticamente significativa. Às 28 semanas, os níveis de neurotensina no hipotálamo central eram inferiores em 50% aos níveis do grupo de controlo ($P=0,0007$).

--

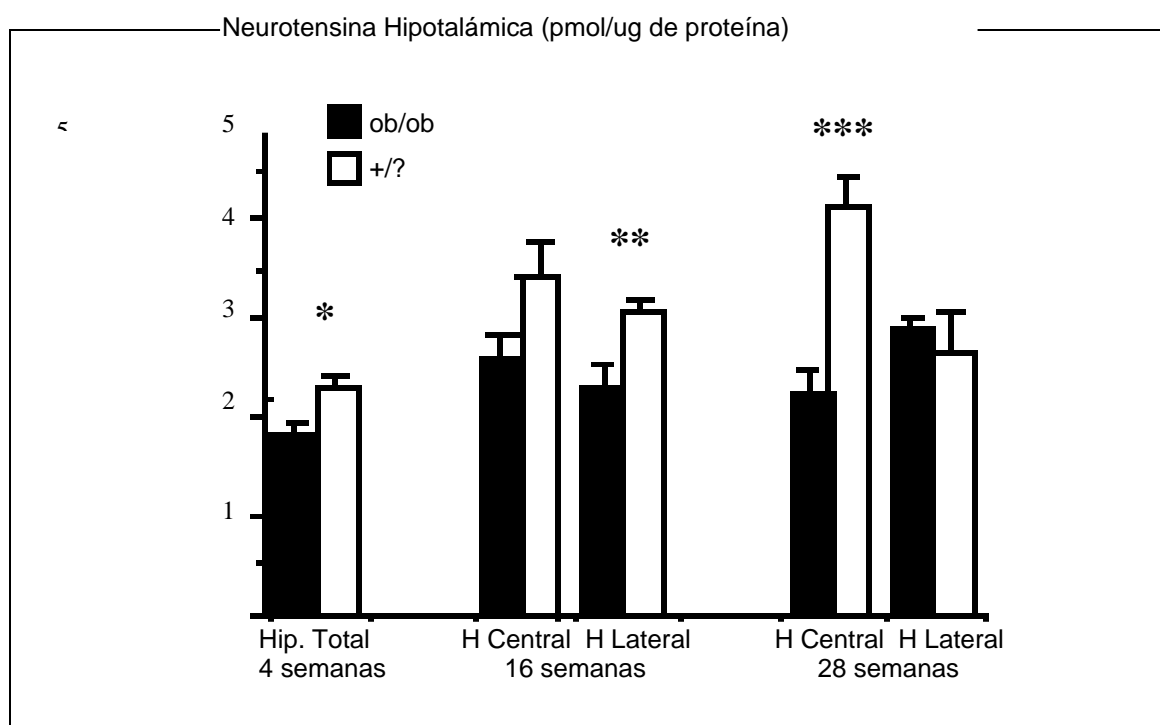


Figura 4.3 - **Concentrações da neurotensina nos tecidos hipotalâmicos em ratinhos obesos (*ob/ob*) e normoponderais (+/?), com 4, 16 e 28 semanas.**

Os resultados estão expressos em média \pm SEM. A significância das diferenças entre os obesos e os normoponderais emparelhados por idades é de * $P=0,03$; ** $P=0,009$; *** $P=0,0007$.

DISCUSSÃO

Neste estudo avaliámos, no ratinho *ob/ob*, os níveis hipotalâmicos de nove peptídeos, todos envolvidos na regulação central do metabolismo. Encontrámos concentrações hipotalâmicas de neurotensina significativamente reduzidas no ratinho *ob/ob*, quando comparado com ratinhos normoponderais emparelhados para a idade, e estas diferenças foram observadas nas três idades estudadas. A neurotensina é um potente anorexígeno de acção central, com acção predominante no núcleo paraventricular (Stanley et al, 1983; Morley, 1987). Este núcleo, localizado no hipotálamo central (figura 4.2), é um local de importantes acções reguladoras do apetite: nele foi demonstrada a existência de receptores da leptina (Hakansson et al, 1998) e nele encontrámos concentrações aumentadas de NPY em ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina (Williams et al, 1988-1, 1989-1; Cardoso et al, 1989). Beck e colaboradores, em 1990, demonstraram uma diminuição das concentrações de neurotensina em núcleos hipotalâmicos

reguladores do apetite de ratos Zucker obesos (*fa/fa*), nomeadamente nos núcleos arciforme, paraventricular, ventromedial e supraquiasmático, assim como um aumento das concentrações de NPY nos núcleos arciforme, paraventricular e supraquiasmático (Beck et al, 1990-1). Sheppard e colaboradores (1985) demonstraram uma redução do conteúdo cerebral de neurotensina no ratinho *ob/ob*. Nós também encontrámos concentrações reduzidas deste peptídeo no hipotálamo central do rato JCR:LA corpulento (*cp/cp*) (Williams et al, 1990). Wilding e colaboradores, em 1993, determinaram as concentrações hipotalâmicas do NPY e neurotensina, assim como o respectivo ARNm, em ratinhos *ob/ob*, tendo observado uma diminuição quer da concentrações da neurotensina, quer do seu ARNm, simultaneamente com um aumento do ARNm para o NPY. Não encontraram porém alteração das concentrações hipotalâmicas do NPY, tal como nós também não encontrámos alterações das concentrações hipotalâmicas deste peptídeo. No entanto é de notar que as concentrações tecidulares dos peptídeos resultam de diferentes processos, incluindo a síntese, o transporte, a libertação e a degradação, pelo que as concentrações locais do peptídeo não correspondem necessariamente à sua actividade nos sistemas neuronais que o contêm.

Os trabalhos de Beck e colaboradores (1998), em ratos Long-Evans normais, demonstraram que a injeção intra-cérebro-ventricular conjunta de neurotensina e leptina potencia individualmente o efeito inibitório, na ingestão alimentar, de cada um destes neuropeptídeos. Fica assim potenciado quer o efeito de curta duração da neurotensina (30 minutos), quer o efeito de longa duração da leptina (24 horas), tendo os mesmos autores demonstrado a existência de uma forte correlação entre as concentrações plasmáticas da leptina e as concentrações de neurotensina no núcleo paraventricular, sugerindo fortemente que os efeitos anorexígenos de curta duração da leptina sejam, pelo menos em parte, mediados por alterações no processamento ou libertação da neurotensina. Também os trabalhos de Sahu (1998), demonstraram que a administração central de leptina em ratos alimentados *ad libitum* provoca, simultaneamente com a diminuição da ingestão alimentar e com a diminuição do ganho de peso, uma diminuição da expressão dos genes da galanina, da hormona concentradora da melanina, da proopiomelanocortina e do neuropeptídeo Y, e um aumento da expressão do gene da neurotensina, sugerindo que os efeitos da leptina na ingestão alimentar e no peso corporal são provavelmente mediados pela inibição de sinais estimuladores da ingestão alimentar (como o neuropeptídeo Y, a hormona concentradora da melanina, a galanina e a proopiomelanocortina) e pela estimulação de sinais inibidores da ingestão alimentar, nomeadamente da neurotensina. A diminuição por nós encontrada das concentrações

hipotalâmicas de neurotensina nos ratinhos (*ob/ob*) poderá estar pois ligada à ausência de leptina característica destes animais. Também o facto dessa diminuição já se observar às quatro semanas de vida, numa altura em que já há hiperfagia e hiperinsulinemia, mas ainda não há uma diferença significativa do peso corporal em relação ao grupo de controlo, nem hiperglicemia, faz considerar esta alteração como uma causa e não uma consequência das alterações metabólicas. Por outro lado os ratinhos *ob/ob* apresentam sensibilidade normal aos efeitos anorexiantes da neurotensina administrada por injeção intraperitoneal (Bailey & Flatt, 1986), para além do facto de apresentarem níveis aumentados de neurotensina no intestino e no pâncreas (Sheppard et al, 1985). Os resultados apresentados por Miskowiak e colaboradores (1984) descrevendo uma diminuição dos níveis plasmáticos da neurotensina de jejum, três meses após realização de gastroplastia para tratamento da obesidade mórbida (estes autores não observaram alterações dos níveis pós-prandiais), juntamente com os resultados de Shulkes e colaboradores (1983), que descreveram uma diminuição da resposta pós-prandial tardia da neurotensina, entre os 60 e 150 minutos, também após a realização de gastroplastia para tratamento da obesidade mórbida, fazem levantar a questão do modo como estas alterações se podem relacionar com a perda de peso. A diminuição dos níveis de leptina após a gastroplastia, que descrevemos nos nossos doentes, leva-nos a pôr a hipótese de que também a nível periférico a neurotensina funcione como mediador da leptina, os níveis diminuídos de neurotensina resultando da diminuição dos níveis de leptina. Seria muito interessante fazer o doseamento plasmático simultâneo destes dois peptídeos, na procura de eventuais correlações.

ESTUDO DOS PEPTÍDEOS REGULADORES HIPOTALÂMICOS EM RATOS ZUCKER, OBESOS (*fa/fa*) E NORMOPONDERAIS (*Fa/?*)

O objectivo deste estudo foi avaliar alterações dos peptídeos reguladores hipotalâmicos nos ratos Zucker obesos, pelo que comparamos as concentrações tecidulares hipotalâmicas de nove neuropeptídeos em ratos Zucker obesos (*fa/fa*) e normoponderais (*Fa/?*) aos seis meses de idade, altura em que o síndrome está completamente desenvolvido. Com o objectivo de determinar se as alterações eventualmente encontradas poderiam ser secundárias ao próprio excesso de peso, examinámos dois grupos adicionais de ratos *fa/fa*, submetidos a restrição alimentar durante 16 ou 30 dias com o objectivo dos seus pesos descerem para valores semelhantes aos dos ratos normoponderais emparelhados para a idade. Para isso usámos dois esquemas diferentes de restrição alimentar, moderada e acentuada, para avaliar se a velocidade de perda de peso influenciaria eventuais alterações dos peptídeos hipotalâmicos.

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Estudámos ratos Zucker machos, obesos (*fa/fa*) e normoponderais (*Fa/?*), da Universidade de Southampton, inicialmente com 3 meses de idade.

MÉTODOS

Os ratos encontravam-se alojados em gaiolas individuais, a uma temperatura ambiente de 24 ± 1 °C e com um ciclo claro/escuro alternando de 12 em 12 horas, as luzes acendendo-se às 06:00 horas da manhã.

Compararam-se sete ratos *fa/fa* obesos com oito ratos *Fa/?* normoponderais com seis meses de idade, alimentados, *ad libitum*, com água e ração padrão. Estudámos os efeitos da restrição alimentar nos ratos obesos, sujeitando dois grupos de oito ratos *fa/fa* a dois regimes diferentes de restrição alimentar: um regime de restrição acentuada constituído por uma dieta de muito baixo valor calórico e que consistia na ingestão diária de 3 gramas de *Dieta Cambridge* (Cambridge Nutrition, Cambridge, U.K.), e um regime de restrição moderada constituído por 11 gramas por dia de dieta padrão de laboratório (PRD: Christopher Hill Group, London). O peso corporal foi medido diariamente nos grupos de animais obesos submetidos a restrição alimentar, assim como nos respectivos controlos alimentados *ad libitum*. Os

animais do grupo de obesos foram sacrificados simultaneamente com os do grupo de controlo, quando o peso corporal médio dos animais obesos desceu para o peso médio do grupo de controlo. Os animais foram mortos por decapitação, foi colhido sangue por punção cardíaca em tubos heparinizados para determinação das concentrações de glicose e insulina plasmática e a gordura corporal foi medida por extracção com éter.

Os métodos de dissecação hipotalâmica foram atrás descritos e a técnica de radioimunoensaio usada para o doseamento da insulina e peptídeos hipotalâmicos foi publicada (Williams et al, 1991-2).

RESULTADOS

O peso corporal dos ratos Zucker obesos alimentados *ad libitum* era significativamente superior ao dos respectivos controlos normoponderais (556 ± 10 g e 383 ± 9 g, $P < 0,001$), assim como as concentrações de insulinemia plasmática que eram nove vezes superiores nos obesos ($P < 0,001$). Os animais obesos submetidos a regimes de restrição alimentar toleraram-no sem aparentes efeitos laterais. O regime de restrição acentuada reduziu o peso médio do grupo de obesos para o valor do peso médio do grupo de controlo, normoponderal, em 16 dias, enquanto que o regime moderado demorou 30 dias a conseguir o mesmo resultado.

Quadro 4.3 - Características dos ratos Zucker obesos (*fa/fa*) e normoponderais (*Fa/?*) estudados.

	Alimentados <i>ad libitum</i>		Efeito da restrição alimentar nos ratos obesos (<i>fa/fa</i>)			
	<i>fa/fa</i> n=7	<i>Fa/?</i> n=8	<i>fa/fa</i> com restrição acentuada (n=8)	<i>Fa/?</i> alimentados <i>ad libitum</i> (n=6)	<i>fa/fa</i> com restrição moderada (n=8)	<i>Fa/?</i> alimentados <i>ad libitum</i> (n=6)
Peso corporal (g)						
Pré-restrição			$555 \pm 10^{***}$	390 ± 10	$550 \pm 8^{***}$	390 ± 10
À data do sacrifício	$556 \pm 10^{****}$	383 ± 10	425 ± 10	421 ± 8	415 ± 10	430 ± 12
Glicemia (nmol/l)	$6,7 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,1^{***}$	$6,0 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,2$
Insulinemia (m-unid./l)	$292 \pm 51^{****}$	34 ± 9	57 ± 20	59 ± 6	92 ± 17	65 ± 9
Peso do hipotálamo						
Central (mg)	$22,3 \pm 1,2$	$24,9 \pm 0,6$	$21,0 \pm 0,7^{**}$	$25,2 \pm 1,5$	$24,6 \pm 0,4$	$26,1 \pm 1,2$
Lateral (mg)	$17,9 \pm 1,1$	$18,0 \pm 0,9$	$16,3 \pm 0,8$	$15,7 \pm 0,7$	$16,3 \pm 0,7$	$18,2 \pm 1,0$

Os dados são apresentados em médias \pm SEM. Significado estatístico das diferenças entre os ratos obesos (*fa/fa*) e normoponderais (*Fa/?*) emparelhados: $**P < 0,02$; $***P < 0,01$; $****P < 0,001$. Ambos os esquemas restritivos produziram descidas significativas do peso corporal ($P < 0,001$) e das concentrações de insulina plasmática ($P < 0,001$) nos ratos obesos.

Peptídeos hipotalâmicos

O peso hipotalâmico dos animais obesos era mais baixo que o dos normoponderais, atingindo esta diferença significado estatístico no grupo de animais obesos com restrição alimentar acentuada ($P<0,002$), o que pode reflectir o facto já descrito do peso do cérebro dos ratos Zucker obesos ser inferior ao dos normoponderais (York, 1987).

Quadro 4.4 - Concentrações dos neuropeptídeos hipotalâmicos em ratos Zucker obesos (*fa/fa*) e normoponderais (*Fa/?*).

Concentrações dos neuropeptídeos hipotalâmicos (pmol/g de peso seco)						
	Alimentados <i>ad libitum</i>		Efeito da restrição alimentar nos ratos obesos (<i>fa/fa</i>)			
	<i>fa/fa</i> n=7	<i>Fa/?</i> n=8	<i>fa/fa</i> com restrição acentuada (n=8)	<i>Fa/?</i> alimentados <i>ad libitum</i> (n=6)	<i>fa/fa</i> com restrição moderada (n=8)	<i>Fa/?</i> alimentados <i>ad libitum</i> (n=6)
Bombesina						
Central	9,8±0,6	9,4±0,3	9,7±0,3	10,1±0,6	8,7±0,2	9,5±0,6
Lateral	6,9±0,2	6,6±0,2	7,1±0,2	6,3±0,3	7,0±0,4	7,3±0,5
CGRP						
Central)	13,1±1,2	12,1±0,6	11,1±1,1	12,4±0,8	11,1±0,6	13,6±0,9
Lateral	19,4±1,3	16,9±1,0	23,0±1,1	19,2±0,9	22,3±1,4**	17,8±0,7
Galanina						
Central)	34,7±1,7	32,7±1,2	34,6±1,3	33,0±2,2	27,3±0,9	29,0±1,7
Lateral	28,5±2,0	27,7±1,3	28,8±1,4	30,7±1,1	24,2±1,2	28,2±0,6
Neurotensina						
Central)	92±4	91±3	93±3	94±3	80±2	90±6
Lateral	101±6	103±3	108±4	112±4	103±3	106±7
Substância P						
Central)	207±7	219±9	211±8	223±5	222±9	211±15
Lateral	221±8	219±6	240±11	215±8	228±15	225±16
Somatostatina						
Central)	1683±109	1857±98	2026±98	1861±106	1635±28*	2008±108
Lateral	500±18	436±23	436±21	512±29	447±70	525±77
VIP						
Central)	17,6±1,3	15,8±0,9	17,8±2,6	15,3±0,7	16,5±1,0	15,3±1,1
Lateral	8,9±0,6	10,3±0,4	9,9±0,4	9,7±0,6	9,5±0,3	9,7±0,5

Os dados são apresentados em médias ± SEM. Significado das diferenças entre os ratos obesos e normoponderais emparelhados: * $P<0,01$, ** $P<0,001$.

As concentrações dos peptídeos hipotalâmicos estudados estão descritas no quadro 4.4. A única diferença significativa encontrada nos peptídeos hipotalâmicos, entre o grupo de obesos alimentados *ad libitum* e o respectivo grupo normoponderal de controlo, foi uma concentração de neuromedina B 30% mais elevada no hipotálamo central dos animais obesos ($P<0,001$), assim como

no hipotálamo lateral ($P<0,02$), como se pode observar na figura 4.5. A restrição alimentar associou-se a alterações significativas dos peptídeos hipotalâmicos, como passamos a descrever. As concentrações de NPY no hipotálamo central eram significativamente mais elevadas em ambos os grupos de obesos submetidos a restrição alimentar (50 a 60%), quer quando comparados com os respectivos grupos de controlo de animais normoponderais alimentados *ad libitum*, quer quando comparados com o grupo de animais obesos também alimentados *ad libitum* ($P<0,001$). As concentrações de NPY no hipotálamo lateral eram semelhantes em todos os grupos (figura 4.4).

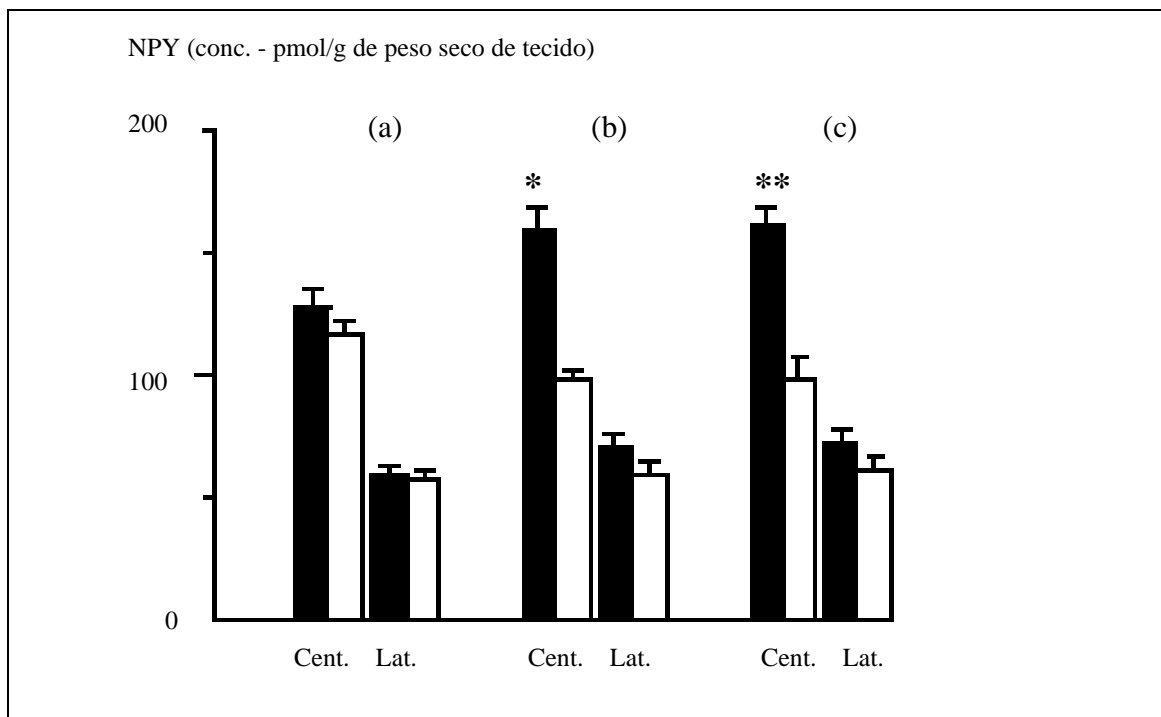


Figura 4.4 - Concentrações do NPY no hipotálamo central (cent.) e lateral (lat.). Os ratos Zucker obesos (|) foram alimentados *ad libitum* (a), ou submetidos a uma restrição alimentar severa (b) ou moderada (c), com o objectivo de reduzir o peso corporal para valores semelhantes aos dos animais normoponderais ().

Os resultados são apresentados em média \pm SEM. Significado das diferenças entre os ratos obesos (fa/fa) e os normoponderais (Fa/?): * $P<0,01$; ** $P<0,001$.

As concentrações de neuromedina B eram significativamente mais elevadas no hipotálamo central e lateral do grupo de animais obesos submetidos a restrição acentuada quando comparado com o respectivo grupo de controlo, de

animais normoponderais alimentados *ad libitum* ($P<0,001$), mantendo-se apenas essa diferença para o hipotálamo central no grupo de animais obesos submetidos a restrição moderada (figura 4.5). Encontrámos ainda diferenças significativas nas concentrações de CGRP e somatostatina, respectivamente no hipotálamo lateral e no hipotálamo central, do grupo de obesos submetidos a restrição moderada quando comparado com o respectivo grupo de controlo normoponderal, mostrando o CGRP um aumento ($P<0,001$) e a somatostatina uma diminuição ($P<0,01$).

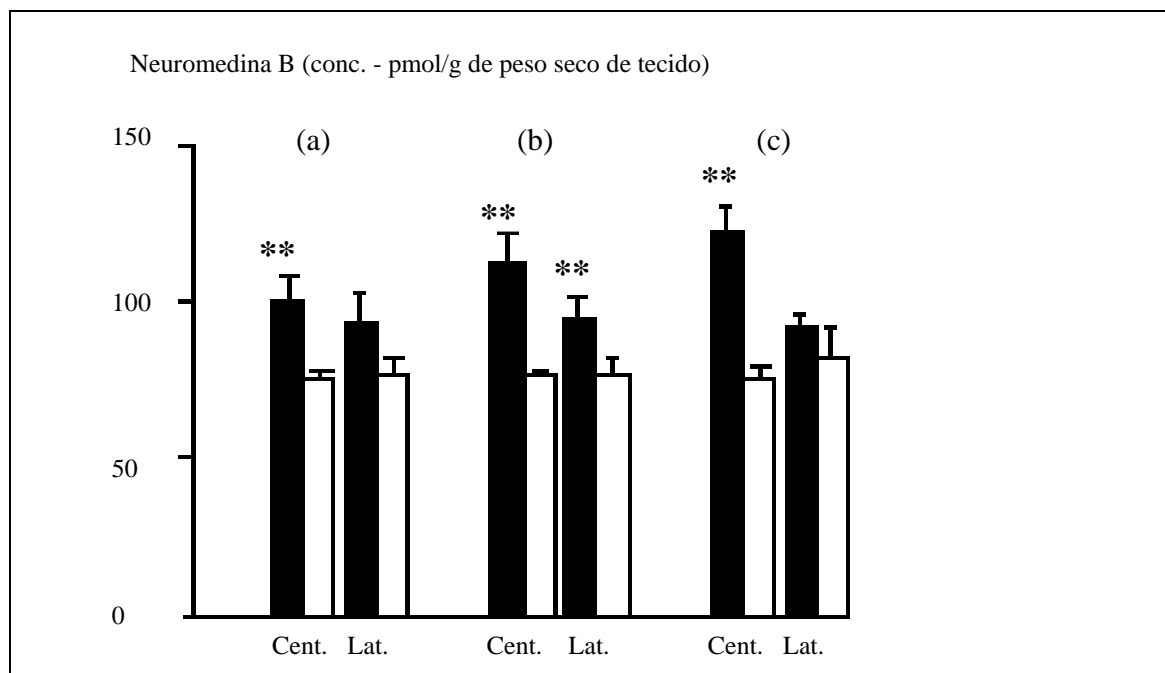


Figura 4.5 - Concentrações da neuromedina B no hipotálamo central (cent.) e lateral (lat.). Os ratos Zucker obesos (|) foram alimentados *ad libitum* (a), ou submetidos a uma restrição alimentar severa (b) ou moderada (c), com o objectivo de reduzir o peso corporal para valores semelhantes aos dos animais normoponderais ().

Os resultados são apresentados em média \pm SEM. Significância das diferenças entre os ratos obesos (*fa/fa*) e os normoponderais: ** $P<0,001$.

DISCUSSÃO

Os peptídeos que nós estudámos nestes animais, pelos seus efeitos no balanço energético e/ou na secreção de insulina quando injectados central ou perifericamente, foram a bombesina, o peptídeo relacionado com o gene da

calcitonina (CGRP), a galanina, a neurotensina, o neuropeptídeo Y, o peptídeo intestinal vasoactivo (VIP), a substância P, a somatostatina e a neuromedina B.

O rato Zucker *fatty*, homozigoto para o gene *fatty* tem sido amplamente estudado como modelo animal de obesidade. A obesidade está presente desde muito cedo nos ratos *fa/fa* e o aumento de peso acentua-se após o desmame, com a presença de hiperfagia. Estes animais, para além de terem uma alteração da termogénese quando comparados com os normoponderais (*Fa/?*), pois mantêm obesidade quando a ingestão alimentar é reduzida para quantidades semelhantes à ingestão alimentar dos ratos Zucker normoponderais (Godbole et al, 1978), têm também uma desregulação do apetite, pois não adaptam a ingestão alimentar ao gasto energético reduzido. Têm resistência à insulina a nível do músculo esquelético e a nível hepático, com tolerância normal ou levemente diminuída aos hidratos de carbono (Terretaz et al, 1986), enquanto que a nível do tecido adiposo branco a sensibilidade à insulina está conservada, o que, associado aos níveis elevados de insulina circulante, leva a uma estimulação da deposição lipídica no tecido adiposo (Pénicaud et al, 1987). Este aumento da secreção de insulina está presente desde uma fase muito precoce e é pelo menos em parte devido a uma estimulação vagal dos ilhéus pancreáticos (Lee et al, 1989). Estes animais apresentam uma desregulação do sistema nervoso autónomo, com hiperactividade do sistema nervoso parassimpático e diminuição da actividade do sistema nervoso simpático (York, 1987). O defeito genético primário do rato *fa/fa* geneticamente obeso é uma mutação de um amino-ácido no domínio extracelular do receptor hipotalâmico da leptina (Rb), com a resultante diminuição dos receptores da leptina na superfície celular, levando a um estado de reduzida sensibilidade à leptina. Como o domínio intracelular do receptor está inalterado, a leptina continua capaz de se ligar ao seu receptor, mas com diminuição da afinidade, pelo que a leptina continua capaz de diminuir os níveis de NPY hipotalâmico, mas apenas em concentrações farmacológicas (Rohner-Jeanrenaud et al, 1996).

Os nossos resultados mostram níveis hipotalâmicos de NPY semelhantes nos grupos alimentados *ad libitum*, quer nos obesos, quer nos normoponderais, tendo-se observado uma subida significativa das concentrações do NPY no hipotálamo central, com ambos os regimes de restrição alimentar. Múltiplos trabalhos, nossos e de outros centros, têm demonstrado o aumento do NPY em núcleos hipotalâmicos reguladores do apetite em diferentes situações: em ratos normais submetidos a jejum (Sahu et al, 1988), após o início da fase nocturna, que nos roedores é estimuladora do apetite (McKibbin et al, 1989), e em ratos diabéticos insulino-deficientes que se caracterizam por hiperfagia acentuada (Williams et al, 1988-2; 1989-1,2; Cardoso et al, 1989; Sahu, 1990). Outros

trabalhos têm demonstrado o aumento do ARNm para o neuropeptídeo Y, quer em ratos diabéticos, quer em ratos submetidos a jejum (Pierson et al, 1988; White et al, 1990). O aumento dos níveis de neuropeptídeo Y hipotalâmico nos ratos obesos após a restrição alimentar, que encontramos no presente estudo, mediará a hiperfagia compensadora em resposta à perda de peso. E pensando no circuito fechado \Rightarrow leptina \Rightarrow NPY \Rightarrow ingestão alimentar \Rightarrow insulina \Rightarrow leptina, o aumento do NPY será a resposta, entre outros mediadores, à descida dos níveis de leptina provocada pelo emagrecimento. O facto destes animais terem uma resistência parcial à leptina, em resultado da mutação de um amino-ácido no domínio extracelular do receptor hipotalâmico da leptina (Rb), como já referimos, explica a hiperactividade do NPY, que nós não encontramos, mas apenas porque o nosso estudo se dirigiu à procura de alterações de um grande número de neuropeptídeos, o que não seria compatível com a sua determinação nos vários núcleos hipotalâmicos envolvidos no metabolismo energético, assim como com o respectivo estudo do ARNm para o NPY. Este estudo do bloco hipotalâmico central e lateral teve assim fundamentalmente um objectivo de exploração, de sondagem, de pesquisa de eventuais alterações em vários peptídeos, mas que pode obscurecer alterações localizadas em núcleos individuais. Estudos das concentrações de NPY em núcleos hipotalâmicos individuais permitiram detectar aumentos significativos das concentrações de NPY nos núcleos arciforme (+30%), paraventricular (+60%) e supraquiasmático (+94%) nos ratos Zucker obesos e hiperfágicos, quando comparados com os ratos Zucker normoponderais e normofágicos, demonstrando a desregulação peptidérgica central que se associa à hiperfagia na obesidade (Beck et al, 1990-2).

ESTUDOS DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

ESTUDO DA SENSIBILIDADE À INSULINA NUM GRUPO DE MULHERES OBESAS COMPARADO COM MULHERES NORMOPONDERAIS

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Fizemos a determinação da sensibilidade à insulina num grupo de onze mulheres obesas, comparando-a com um grupo de cinco mulheres normoponderais. A idade média do grupo de mulheres obesas era de $25,1 \pm 1,5$ anos (média \pm SEM) e a do grupo de normoponderais $23,9 \pm 0,34$ anos, não sendo significativa esta diferença. Também a média da altura, $160,6 \pm 1,9$ cm para o grupo de obesas e $164,5 \pm 2,66$ para o grupo de normoponderais, não apresentava diferença significativa. Por definição dos próprios grupos, já o peso e o índice de massa corporal médios eram significativamente diferentes, com um peso médio de $120,6 \pm 7$ e $59,3 \pm 3,1$ Kg, respectivamente para o grupo de obesas e de normoponderais, e um índice de massa corporal médio de $46,9 \pm 3,1$ e $21,8 \pm 1,06$ Kg/m², também respectivamente para o grupo de obesas e de normoponderais (quadro 4.5).

Quadro 4.5 - Características antropométricas das mulheres obesas e mulheres normoponderais.

Parâmetros	Obesas	Normoponderais	Valor de <i>P</i> (obesas vs. normoponderais)
	média \pm SEM	média \pm SEM	
n	11	5	
Idade (anos)	$25,1 \pm 1,5$	$23,9 \pm 0,34$	0,634
Altura (cm)	$160,6 \pm 1,9$	$164,5 \pm 2,66$	0,254
Peso (Kg)	$120,6 \pm 7$	$59,3 \pm 3,1$	0,000
IMC (Kg/m ²)	$46,9 \pm 3,1$	$21,8 \pm 1,06$	0,000

RESULTADOS

Como se descreve no quadro 4.6, encontrámos diferenças estatisticamente muito significativas, não só nos valores do índice de sensibilidade à insulina, cujo valor médio foi de $1,03 \pm 0,2 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$

¹ no grupo de obesas e de $11,64 \pm 2,7 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$ no grupo de normoponderais, mas também noutros parâmetros determinados pelo FSIGTT, nomeadamente na insulinemia basal ($13,7 \pm 6,7 \mu\text{U/ml}$ no grupo de obesas e $4,7 \pm 0,7 \mu\text{U/ml}$ no grupo de normoponderais), no valor máximo atingido pela insulinemia antes da administração de tolbutamida (1º pico insulínico), que foi de $150,9 \pm 23 \mu\text{U/ml}$ no grupo de obesas e de $38 \pm 10,5 \mu\text{U/ml}$ no grupo de normoponderais, e no pico máximo insulínico (valor máximo da insulinemia durante todo o FSIGTT), que foi de $237,2 \pm 27 \mu\text{U/ml}$ no grupo de obesas e de $38,5 \pm 8 \mu\text{U/ml}$ no grupo de normoponderais.

Quadro 4.6 - Comparação da sensibilidade à insulina (S_I) e de outros parâmetros obtidos pelo modelo mínimo aplicado ao teste de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente (FSIGTT), entre os dois grupos de mulheres.

Parâmetros	Obesas (n = 11)	Normoponderais (n = 5)	Valor de P (obesas vs. normoponderais)
Glicose basal	87 ± 3	84 ± 2	0,367
Pico Máximo da glicose	$339,3 \pm 14$	$236,8 \pm 31$	0,000
Tempo	$2,6 \pm 1$	$4,4 \pm 2$	0,418
Insulina basal	$13,7 \pm 6,7$	$4,7 \pm 0,7$	0,001
Primeiro Pico Insulínico	$150,9 \pm 23$	$38 \pm 10,5$	0,001
Tempo	$3,8 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,6$	0,763
Pico Máximo Insulínico	$237,2 \pm 27$	$38,5 \pm 8$	0,000
Tempo	$28,4 \pm 2,6$	$23,6 \pm 0,4$	0,100
S_I	$1,03 \pm 0,2$	$11,64 \pm 2,7$	0,000
S_G	$2,33\text{E-}02 \pm 2\text{E}03$	$1,55\text{E-}02 \pm 3\text{E}03$	0,052

Os resultados estão expressos em média \pm SEM. Os tempos referem-se ao tempo do FSIGTT, em minutos, em que ocorreu a resposta assinalada. Os valores da glicemia estão expressos em mg/dl, os da insulinemia em $\mu\text{U/ml}$, os do índice de sensibilidade à insulina em ($S_I; \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) e os da eficácia da glicose, em min^{-1} .

Embora o valor médio da glicemia basal não fosse significativamente diferente (87 ± 3 mg/dl no grupo de obesas e 84 ± 2 mg/dl no grupo de normoponderais), o valor máximo atingido pela glicemia durante o FSIGTT foi significativamente superior no grupo de obesas ($339,3 \pm 14$ mg/dl no grupo

de obesas e $236,8 \pm 31$ mg/dl no grupo de normoponderais). O valor médio de S_G , embora superior no grupo de obesas ($2,33E-02 \pm 2E03 \text{ min}^{-1}$ no grupo de obesas e $1,55E-02 \pm 3E03 \text{ min}^{-1}$ no grupo de normoponderais) não atingiu diferença estatisticamente significativa. Os tempos em que ocorreram os valores referidos não foram significativamente diferentes, no entanto o tempo em que ocorreu o pico máximo insulínico foi mais tardio no grupo de obesas (minuto $28,4 \pm 2,6$) do que no grupo de normoponderais (minuto $23,6 \pm 0,4$).

No quadro 4.7 mostramos as diferenças dos valores médios da tensão arterial sistólica e diastólica, ambas significativamente mais elevadas no grupo de obesas, e os parâmetros do perfil lipídico, que revelaram valores de colesterol total, LDL, apolipoproteína B e triglicerídeos mais elevados no grupo de obesas, enquanto que os valores de colesterol HDL e de apolipoproteína A1 eram superiores no grupo de normoponderais. Estas diferenças assumiram significado estatístico para os valores de colesterol HDL, LDL e triglicerídeos.

Quadro 4.7 - Comparação dos valores tensionais e perfil lipídico

Parâmetros	Unidades	Obesas (n = 11)	Normoponderais (n = 5)	Valor de <i>P</i> (obesas vs. normoponderais)
T.A. sistólica	mmHg	$133,7 \pm 6,4$	$100 \pm 2,5$	0,001
T.A. diastólica	mmHg	$74,3 \pm 4,3$	$57,6 \pm 1,9$	0,005
Colesterol total	mg/dl	$176,4 \pm 9$	$157,8 \pm 5$	0,212
Colesterol HDL	“	$40,8 \pm 3$	$54,2 \pm 4$	0,023
Colesterol LDL	“	$112,2 \pm 8$	$91,8 \pm 3$	0,034
Triglicerídeos	“	$116,3 \pm 13,5$	$58,2 \pm 13,2$	0,010
Apo A1	“	$124,5 \pm 7,3$	$135,5 \pm 4,4$	0,222
Apo B	“	$81,6 \pm 7,4$	$66,5 \pm 4,9$	0,113

Os resultados estão expressos em média \pm SEM.

DISCUSSÃO

O grupo de mulheres obesas, comparado com o grupo de normoponderais, apresentava diferenças estatisticamente significativas para o índice de sensibilidade à insulina, insulinemia basal, primeiro pico insulínico, pico máximo da insulina e pico máximo da glicose. Também os valores

médios, quer da tensão arterial sistólica, quer da tensão arterial diastólica, eram significativamente superiores aos valores médios do grupo de mulheres normoponderais, assim como os valores do colesterol LDL e dos triglicerídeos que eram significativamente mais elevados no grupo de obesas, enquanto que os valores de colesterol HDL eram significativamente mais baixos. Esta associação de alterações metabólicas num grupo de mulheres jovens, com uma idade média de 25 anos, com obesidade grave e com grave resistência à insulina, traduz bem os diferentes componentes do síndrome metabólico.

Embora na análise individual das doentes nem todos os elementos do síndrome metabólico estivessem presentes, quando comparadas com um grupo de mulheres normoponderais, as mulheres obesas apresentavam diferenças estatisticamente significativas em todos os parâmetros do síndrome avaliados: sensibilidade à insulina, hiperinsulinemia, tensão arterial, aumento do colesterol LDL e triglicerídeos e diminuição do colesterol HDL. As alterações encontradas revestem-se de grande importância, pelo risco cardiovascular que representam. No grupo de mulheres normoponderais, os valores tensionais eram classificados como óptimos em todas elas, em contraste com o grupo de mulheres obesas, em que apenas duas doentes apresentavam valores considerados óptimos, as restantes variando entre o normal alto e o grau II de hipertensão arterial. Conforme descrito nos métodos, na data da avaliação, nenhuma das mulheres estudadas se encontrava sob qualquer tipo de terapêutica. Também na avaliação lipídica, em que nenhuma das doentes apresenta dislipidemia, os valores médios do colesterol LDL e dos triglicerídeos eram significativamente superiores aos do grupo de mulheres normoponderais, e os valores de colesterol HDL significativamente inferiores. A atitude de prevenção deve iniciar-se pois muito precocemente, uma vez que, após a instalação do síndrome completo, o seu tratamento se torna muito difícil, necessitando de terapêuticas múltiplas, dirigidas aos diversos componentes do síndrome, tornando-se particularmente árduo o controle da obesidade e da co-morbilidade associada.

DETERMINAÇÃO DA SENSIBILIDADE À INSULINA EM ADOLESCENTES OBESOS.

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Fizemos a determinação da sensibilidade à insulina em 5 adolescentes obesos (4 raparigas e 1 rapaz), com idades entre os 11,7 e 16,7 anos (idade média 14.2 anos), estadio pubertário entre os graus II e IV (Tanner & Whitehouse, 1966).

Quadro 4.8 - Caracterização da amostra

Doentes	Idade decimal (anos)	Sexo	Estádio de Tanner	Idade da Menarca
1	11,7	F	IV	11
2	12,3	M	II	-
3	14,1	F	IV	-
4	15,9	F	IV	12
5	16,7	F	IV	13

A média do índice do peso para a altura (WHI) era 162% (entre 144 e 185%), do SDS do índice de massa corporal 4,86dp (entre 3,5 e 6,4dp), da circunferência da cintura 99,4 cm (entre 90 e 109cm), da anca 112 cm (entre 108 e 115cm) e da razão cintura/anca 0,89 (entre 0,83 e 0,95).

Quadro 4.9 - Parâmetros antropométricos

Doentes	Altura	Peso	WHI	IMC (SDS)	Cintura	Anca	Cintura/Anca
1	152,5	80	185%	6,4	103	111	0,93
2	154,7	77	176%	6,1	100	112	0,89
3	165	79	146%	3,5	95	113	0,84
4	165,5	89	157%	4,5	109	115	0,95
5	165	82	144%	3,7	90	108	0,83
Média	160,5	81,4	162%	4,9	99,4	112	0,89
SEM	2,9	2	8,2	1,4	3,3	1,2	0,02

A altura está expressa em cm, o peso em quilogramas e a cintura e anca em cm.

Nenhum dos doentes era diabético mas todos apresentavam uma história familiar com presença de diabetes tipo 2, obesidade ou hipertensão arterial em pelo menos um dos pais (quadro 4.10).

Quadro 4.10 - Antecedentes familiares de obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial.

Doentes	ANTECEDENTES FAMILIARES MATERNOS	ANTECEDENTES FAMILIARES PATERNOS
1	Diabetes tipo 2	Obesidade
2	Obesidade	Diabetes tipo 2
3	Obesidade/Diabetes Gestacional	-
4	Obesidade	Obesidade
5	Obesidade/Hipertensão arterial	Diabetes tipo 2

MÉTODOS

A sensibilidade à insulina foi medida usando o modelo mínimo de Bergman aplicado ao teste FSIGTT, modificado pela injeção de tolbutamida. Salientamos que também aqui usamos a amostragem completa com 32 colheitas e não a amostragem reduzida, devido à maior sensibilidade deste método (Steil et al, 1993).

Considerámos como critério para o diagnóstico de obesidade um índice de peso para a altura superior a 120%, que todos os indivíduos ultrapassavam. Usámos o índice do peso para a altura (WHI%) por exprimir o peso como uma percentagem do peso médio de uma criança ou adolescente da mesma altura e sexo. Para o cálculo deste índice usamos a fórmula $WHI\% = (\text{Peso actual} / \text{Peso esperado}) \times 100$, sendo o peso esperado calculado a partir da altura actual. Como padrões para o peso e altura usámos os padrões de Tanner & Whitehouse 1966. Também apresentamos a avaliação do grau de obesidade em SDS do índice de massa corporal, ajustando deste modo para as alterações da composição corporal dependentes da idade (Cole et al, 1995; Freeman et al, 1995). Os percentis da tensão arterial sistólica e diastólica foram avaliados segundo os critérios do National High Blood Pressure Education Program Working Group On Hypertension Control In Children And Adolescents (1996). Definimos adolescência ou grupo pubertário, pela presença de sinais de puberdade, nomeadamente um estágio pubertário grau II, III ou IV e idade inferior a 17 anos, critério igual ao usado por Cutfield e colaboradores (1990) na sua avaliação da sensibilidade à insulina em crianças, cujos resultados usámos para comparação dos nossos resultados.

RESULTADOS

A média encontrada do índice de sensibilidade à insulina foi de 2,26 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$), com valores entre os limites de 0,35 e 5,06 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$). O índice de sensibilidade à insulina correlacionou-se negativamente com o SDS do índice de massa corporal ($r=-0,829$; $P=0,019$), assim como com o colesterol total ($r=-0,833$; $P=0,04$), como se apresenta nas figuras 4.6 e 4.7 respectivamente.

Quadro 4.11 - Valores do índice de sensibilidade à insulina (S_I), índice de eficácia da glicose (S_G), e outros parâmetros obtidos pelo modelo mínimo.

Doentes	S_I ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	S_G (min^{-1})	Glicose Base	Glicose Pico Máx.	Insulina base	Insulina 1º Pico
1	0,35	0,019	100	360	28	245
2	0,98	0,055	84	261	14,4	570
3	5,06	0,012	84	275	8,7	65
4	2,88	0,012	76	322	10,6	130
5	2,05	0,012	86	304	19,2	113
Média	2,26	0,022	84	304	14,4	224
SEM	1,8	0,008	4,1	24	3,5	92

Os valores da glicose estão expressos em mg/dl e os da insulina em $\mu\text{U}/\text{ml}$.

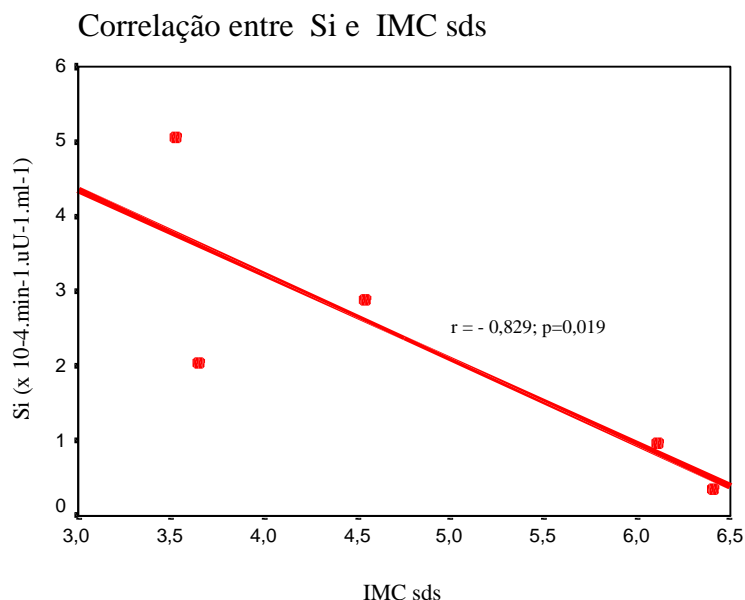


Figura 4.6 - Correlação entre o índice de sensibilidade à insulina (S_I) e o SDS do índice de massa corporal (IMC sds)

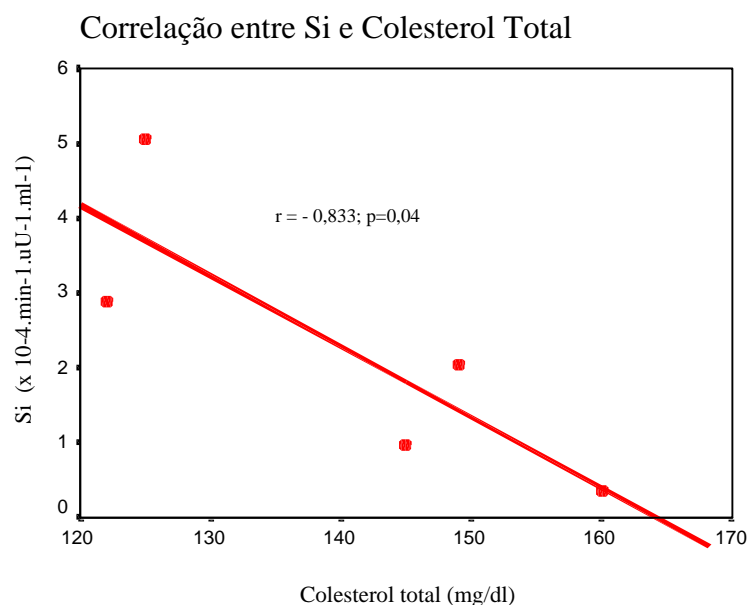


Figura 4.7 - Correlação entre o índice de sensibilidade à insulina (S_I) e o colesterol total

Os valores da tensão arterial sistólica eram superiores ao percentil 95 em todos os adolescentes estudados, enquanto que os valores da tensão arterial diastólica eram inferiores ao percentil 90 (quadro 4.12), segundo os critérios do *National High Blood Pressure Education Program Working Group On Hypertension Control In Children And Adolescents* (1996).

Quadro 4.12 - Valores da tensão arterial diastólica, sistólica e respectivos percentis.

Doentes	Tensão Arterial Sistólica	Percentil	Tensão Arterial Diastólica	Percentil
1	126	>95	73	<90
2	130	>95	76	<90
3	128	>95	83	<90
4	134	>95	60	<90
5	130	>95	70	<90
Média	130		72,4	
SEM	1,3		3,8	

Os valores da tensão arterial estão expressos em mm de Hg. Os percentis foram avaliados segundo os critérios do *National High Blood Pressure Education Program Working Group On Hypertension Control In Children And Adolescents* (1996).

Definindo dislipidemia como a presença de valores de colesterol total, colesterol LDL ou triglicerídeos superiores ao percentil 95, o que corresponde a níveis de colesterol total entre 205 e 222 mg/dl, colesterol LDL de 135 mg/dl e triglicerídeos entre 130 e 200 mg/dl, ou níveis de colesterol HDL inferiores ou iguais ao percentil 50, correspondente ao valor de 32 mg/dl (Fanklin,1998), nenhum destes adolescentes apresentava dislipidemia.

Quadro 4.13 - Perfil lipídico

Doentes	C-T	C-LDL	C-HDL	TG	Apo A1	Apo B
1	160	105	46	45	102	53
2	145	82	40	113	125	53
3	125	78	34	67	91	42
4	122	62	48	58	121	35
5	149	82	58	44	142	47
Média	140	82	45	65	116	46
dp	16	15	9	28	20	8

O colesterol total, LDL, HDL, os triglicerídeos e as apolipoproteínas A1 e B estão expressos em mg/dl.

A insulinemia de jejum correlacionou-se com o colesterol total ($r=0,930$; $P=0,011$) e com o colesterol LDL ($r=0,876$; $P=0,026$), como se representa na figura 4.8. A glicemia de jejum também se correlacionou com o colesterol total ($r=0,839$; $P=0,038$) e com o colesterol LDL ($r=0,988$; $P=0,001$), como se mostra na figura 4.9. Não encontramos correlações com significado estatístico com o colesterol HDL, nem com os triglicérideos.

Correlação entre a insulina de jejum e o colesterol total e LDL

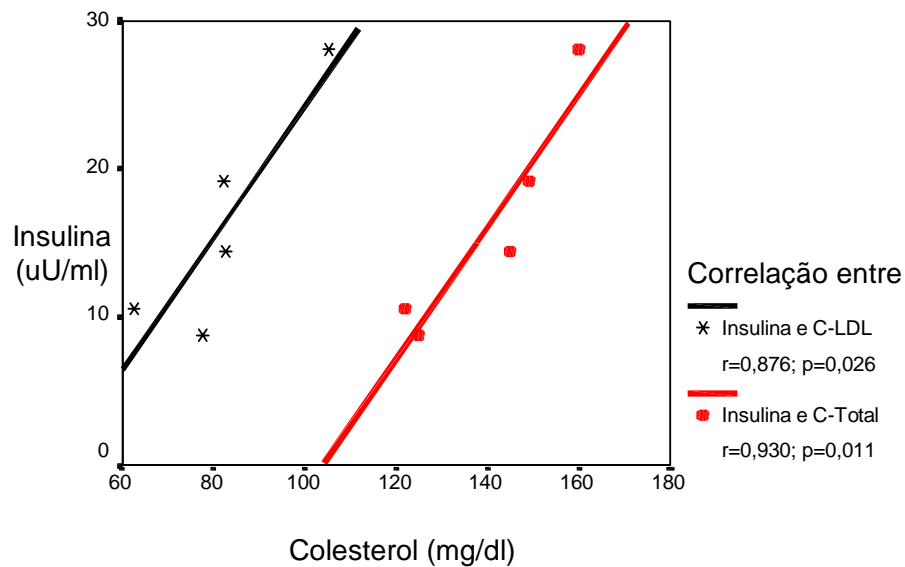


Figura 4.8 - Correlação entre a insulinemia e o colesterol total e LDL

Correlação entre a glicose de jejum e o colesterol total e LDL

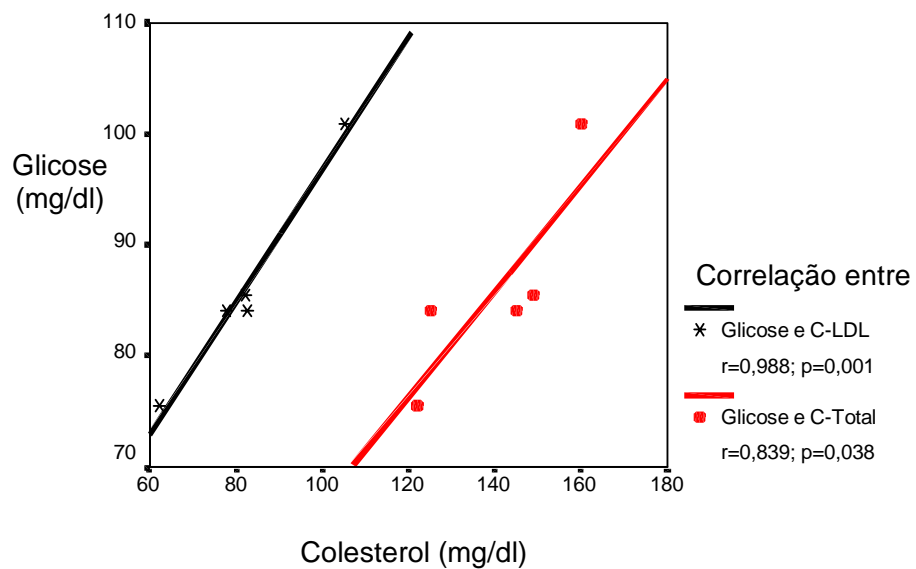


Figura 4.9 - Correlação entre a glicemia de jejum e o colesterol total e LDL

DISCUSSÃO

Este cinco adolescentes caracterizavam-se por apresentar uma forma muito grave de obesidade, com índice de massa corporal superior ao percentil 99 e SDS do IMC que variou entre os 3,5 e 6,4 desvios padrões acima da média. É de salientar a história familiar quanto à existência de outros elementos do síndrome metabólico que vai de encontro aos estudos que têm vindo a demonstrar a importância dos factores genéticos nas variações do índice de massa corporal (Stunkard et al, 1986-1), parecendo a hereditariedade da obesidade de início precoce superior à hereditariedade da obesidade de início no adulto (Stunkard et al, 1986-2).

O valor mais baixo da sensibilidade à insulina foi encontrado na doente com o maior valor de SDS do índice de massa corporal e associava-se à presença de acantose nigricante. A tensão arterial sistólica situava-se acima do percentil 95 em todos os doentes. Salientamos que usámos o SDS do IMC e o WHI, indispensáveis nas crianças e adolescentes, em que o índice de massa corporal em termos absolutos não pode ser valorizado. O nosso estudo demonstrou que a obesidade, a resistência à insulina, a hipertensão arterial sistólica e os valores do colesterol total e LDL, se agruparam nos adolescentes que estudámos. Estes resultados estão em concordância com outros estudos em crianças e adolescentes que também demonstraram a associação da tensão arterial sistólica, colesterolemia (total e HDL), insulinemia plasmática e obesidade (Rocchini et al, 1993; Bao et al, 1994). Também Steinberg, em 1995, demonstrou que o grau da resistência à insulina de adolescentes obesos explicava uma porção significativa da variação nos níveis de triglicéridos, colesterol LDL e colesterol HDL. Steinberg e colaboradores determinaram a sensibilidade à insulina pelo método do *clamp* euglicémico. Por motivos de ordem ética, também eles não fizeram a determinação da S_I em adolescentes normoponderais. Todavia, os valores de colesterol total e LDL, bem como os dos triglicéridos, mostraram-se superiores, nos adolescentes obesos, aos valores encontrados nos adolescentes não obesos, ao contrário do que se passava com os valores de colesterol HDL, embora, pelos critérios de percentil acima descritos (Franklin, 1998), nenhum desses adolescentes apresentasse dislipidemia.

Quadro 4.14 - Comparação dos valores da S_I , índice do peso para a altura (WHI), sexo e idades do nosso grupo de adolescentes obesos com os dois grupos estudados por Cutfield.

Número	Idade (anos)	Sexo (M/F)	WHI (%)	S_I ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{ml}$)	Referência.
5	14,1 \pm 1	1/4	162 \pm 8	2,15 \pm 0,82	Cardoso et al 98-1
16	13,4 \pm 1,8	8/8	112 \pm 17	2,92 \pm 0,35	Cutfield et al 90
10	5 a 17	-	135	3,5 \pm 0,53	Cutfield et al 90

Os valores estão expressos em média \pm SEM. M - sexo masculino, F - sexo feminino.

Comparámos os nossos resultados com as determinações da sensibilidade à insulina em crianças e adolescentes, efectuadas por Cutfield em 1990, conforme se apresenta no quadro 4.14. Verificámos, por um lado, que os valores da sensibilidade à insulina são mais baixos nos nossos adolescentes obesos (WHI 162 \pm 8%, S_I =2,15 \pm 0,82 $\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) do que os valores por ele encontrados numa população mista de adolescentes obesos e não obesos (WHI 112 \pm 17%, S_I =2,92 \pm 0,35 $\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$). A discrepância dos valores médios do índice do peso para a altura justificam plenamente esta diferença. Quando, por outro lado, comparámos o nosso grupo com o grupo de obesos estudado por Cutfield, também aqui o nosso grupo apresenta valores mais baixos da sensibilidade à insulina. No entanto, o nosso grupo é constituído apenas por adolescentes, enquanto que no grupo de obesos de Cutfield há crianças com idades entre os 5 e 17 anos, englobando pré-púberes e púberes. Como o próprio Cutfield demonstra, na puberdade observa-se uma diminuição da sensibilidade à insulina que nas suas crianças pré-púberes era de 6,38 \pm 0,63 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) no grupo com idades inferiores a 8 anos e de 6,77 \pm 0,67 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) no grupo com idades entre 8 e 13 anos para um valor de 2,92 \pm 0,35 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) no grupo de púberes. Os adolescentes obesos que nós estudámos têm assim dois conhecidos factores de diminuição da sensibilidade à insulina, que são a própria fase pubertária em que se encontram e o seu grau de obesidade. As dificuldades de determinação da sensibilidade à insulina, em resultado da complexidade dos métodos usados, e que se complica mais ainda neste grupo etário, explicam as dificuldades encontradas por estes autores e por nós próprios em seleccionar os grupos. A complexidade do síndrome da resistência à insulina e o grande número de variáveis passíveis de interferir nos resultados levam a que a selecção por diferentes variáveis resulte em

grupos muito pequenos, com maior dificuldade em encontrar resultados significativos.

Tem-se observado uma prevalência crescente de obesidade na adolescência, associada a dislipidemia e a características do síndrome da resistência à insulina (Harsha & Bray, 1996; Franklin & Franklin, 1998).

Perante o aumento continuado da prevalência da obesidade nas crianças e adolescentes, à semelhança do que se observa na população adulta, e a constatação de que a tensão arterial na infância e as variações do índice de massa corporal são os factores de prognóstico mais importantes para a tensão arterial no adulto (Lauer & Clark, 1989), perante o aumento da incidência de diabetes tipo 2 na adolescência (Pinhas-Hamiel et al, 1996) e a contribuição da obesidade e da resistência à insulina para a diabetes tipo 2 no adulto (Martin et al, 1992), concordamos com outros autores que defendem a determinação da insulina e da glicose de jejum como parte da avaliação de rotina das crianças e adolescentes obesos (Dietz, 1998). É prioritária a identificação das crianças com risco de obesidade, através da história familiar, grau de adiposidade e marcadores bioquímicos e metabólicos. Apesar da importância dos factores genéticos (Groop et al, 1996), os factores ambientais têm também uma poderosa influência no grau de adiposidade, conforme demonstrado pelo aumento crescente da obesidade (Galvão-Teles & Carmo, 1992; Peres & Moreira, 1993; Lima-Reis & Freitas, 1996; Jácomo de Castro et al, 1996; Rosenbaum & Leibel, 1998). Torna-se pois prioritário intervir precocemente, numa fase em que os factores ambientais ainda possam ser alterados de modo a impedir a expressão das tendências individuais.

CORRELAÇÃO ENTRE O ÍNDICE DE SENSIBILIDADE À INSULINA (S_I) E LEPTINA SÉRICA DE JEJUM NUM GRUPO DE INDIVÍDUOS COM IMC ENTRE 19 E 66 KG/M^2

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Selecionámos um grupo de 24 indivíduos, 18 mulheres e 6 homens, em que fizemos a determinação da sensibilidade à insulina pelo teste de tolerância à glicose endovenosa aplicado ao modelo mínimo de Bergman e o doseamento da leptina sérica em jejum. A idade deste grupo de indivíduos variava entre os 20 e os 55 anos, com uma idade média de $34,6 \pm 2,34$ anos (média \pm SEM). O índice de massa corporal variava entre 19,2 e 66,4 Kg/m^2 , com um valor médio de $39,3 \pm 2,7$ Kg/m^2 (média \pm SEM). Como se pode observar no quadro 4.15, a média do perímetro da cintura era de 123,1 cm com limites entre 72 e 168 cm, a média do perímetro da anca era de 126,7 cm, com limites entre 86,5 e 150 cm e a razão cintura/anca variava entre 0,8 e 1,17 com um valor médio de 0,97.

Quadro 4.15 - Caracterização da amostra

Variáveis	Média	SEM	Mínimo	Máximo
n=24				
Sexo 18F/6M				
Idade (anos)	34,6	2,34	19,8	54,6
Peso (Kg)	104,6	6,10	55	170
IMC (Kg/m^2)	39,3	2,72	19,2	66,4
Cintura (cm)	123,1	5,33	72	168
Anca (cm)	126,7	4,7	86,5	150
Razão cintura/anca	0,97	0,025	0,8	1,17

SEM - Erro padrão em relação à média

RESULTADOS

O índice de sensibilidade à insulina, determinado pelo teste de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente (FSIGTT), modificado pela administração de tolbutamida aos vinte minutos, aplicado ao modelo mínimo de Bergman, foi de $3,9 \pm 0,88 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$

(média±SEM), com valores entre 0,2 e 16,4 $\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$. A leptina sérica em jejum foi de 36,3±5,8 ng/ml (média±SEM), com valores entre 1,1 e 99,4 ng/ml. Duas doentes obesas eram diabéticas diagnosticadas pelo teste de tolerância oral à glicose e tratadas com antidiabéticos orais.

No quadro 4.16 observam-se também as médias e valores limites encontrados para o colesterol total, LDL, HDL, triglicerídeos, Apo A1 e Apo B.

Quadro 4.16 - Valores da sensibilidade à insulina (S_I), concentrações plasmáticas basais de insulina, leptina e perfil lipídico no grupo estudado.

	Média	SEM	Mínimo	Máximo
S_I ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	3,9	0,88	0,2	16,4
Insulina jejum ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	13,0	1,80	3	32
Leptina jejum (ng/ml))	36,3	5,79	1,068	99,41
Colesterol total (mg/dl)	180,2	7,94	114	269
C-HDL (mg/dl)	41,6	1,43	28	56
C-LDL (mg/dl)	117,0	7,18	71,2	206,8
TG (mg/dl)	107,0	11,08	34	241
APO A1 (mg/dl)	131,5	3,90	94	164
APO B (mg/dl)	87,9	6,35	53	187,9

No quadro 4.17 apresentam-se as correlações encontradas entre a leptina sérica e o índice de sensibilidade à insulina (S_I) e as restantes variáveis avaliadas. Encontrámos uma forte correlação negativa, estatisticamente significativa, entre o índice de sensibilidade à insulina (S_I) e a leptina sérica de jejum ($r=-0,726$; $P<0,0001$) e uma forte correlação positiva entre a leptina e a insulinemia de jejum ($r=0,639$; $P=0,0008$). A leptina correlacionou-se também muito fortemente com o peso ($r=0,819$; $P<0,0001$), com o índice de massa corporal ($r=0,872$; $P<0,0001$), com o perímetro da cintura ($r=0,815$; $P<0,0001$) e com o perímetro da anca ($r=0,840$; $P<0,0001$). Não encontrámos porém correlação entre a leptina e a razão cintura/anca ($r=0,152$; não significativa). Encontrámos ainda uma correlação positiva entre os níveis de leptina e os valores dos triglicerídeos ($r=0,546$, $P=0,006$). Os valores do índice de sensibilidade à insulina (S_I) correlacionaram-se também forte mas negativamente com a insulinemia plasmática de jejum ($r=-0,597$; $P=0,002$), com o peso ($r=-0,739$; $P<0,0001$), com o índice de massa corporal ($r=-0,791$;

$P<0,0001$), com o perímetro da cintura ($r=-0,705$; $P=0,001$), com o perímetro da anca ($r=-0,817$; $P<0,0001$). Tal como a leptina, a sensibilidade à insulina não se correlacionou com a razão cintura/anca ($r=0,015$; P não significativo), e correlacionou-se, mas negativamente, com os triglicerídeos ($r=-0,587$; $P=0,005$).

Quadro 4-17 - Correlações encontradas entre o índice de sensibilidade à insulina (S_I) e a leptina e os diferentes parâmetros avaliados.

Correlação de Pearson	Leptina (ng/ml)		S_I ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	
	r	P	r	P
Leptina (ng/ml)	1		-0,726	$<0,0001$
S_I ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	-0,726	$< 0,0001$	1	
Insulina de jejum ($\mu\text{U}/\text{ml}$)	0,639	$= 0,0008$	-0,597	$= 0,002$
IMC (Kg/m^2)	0,872	$< 0,0001$	-0,791	$< 0,0001$
Peso (Kg)	0,819	$< 0,0001$	-0,739	$< 0,0001$
Cintura (cm)	0,815	$< 0,0001$	-0,705	$= 0,001$
Anca (cm)	0,840	$< 0,0001$	-0,817	$< 0,0001$
Cintura/Anca	0,152	$= 0,546$	0,015	$= 0,953$
Triglicerídeos (mg/dl)	0,546	$= 0,006$	-0,587	$= 0,005$
Colesterol Total (mg/dl)	0,169	$= 0,430$	-0,225	$= 0,290$
C-HDL (mg/dl)	-0,134	$= 0,532$	0,362	$= 0,083$
C-LDL (mg/dl)	0,044	$= 0,839$	-0,138	$= 0,520$
Apo A1 (mg/dl)	0,232	$= 0,287$	-0,302	$= 0,162$
Apo B (mg/dl)	0,185	$= 0,399$	-0,311	$= 0,149$

Quando utilizámos uma análise de correlação parcial para ajustar para o índice de massa corporal, a correlação entre a leptina e a sensibilidade à insulina desapareceu ($r=0,0129$, $P=0,956$).

Correlação entre a leptina e o índice
de sensibilidade à insulina (Si)

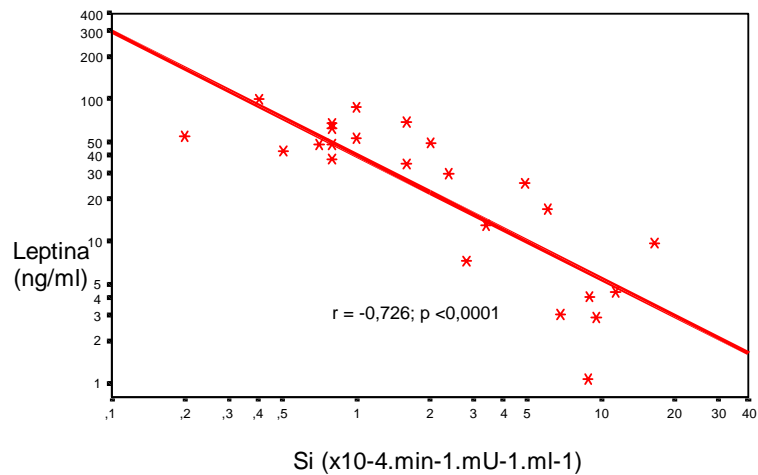


Figura 4.10 - Correlação entre a leptina e o índice de sensibilidade à insulina (S_I).

Correlação entre leptina e insulina de

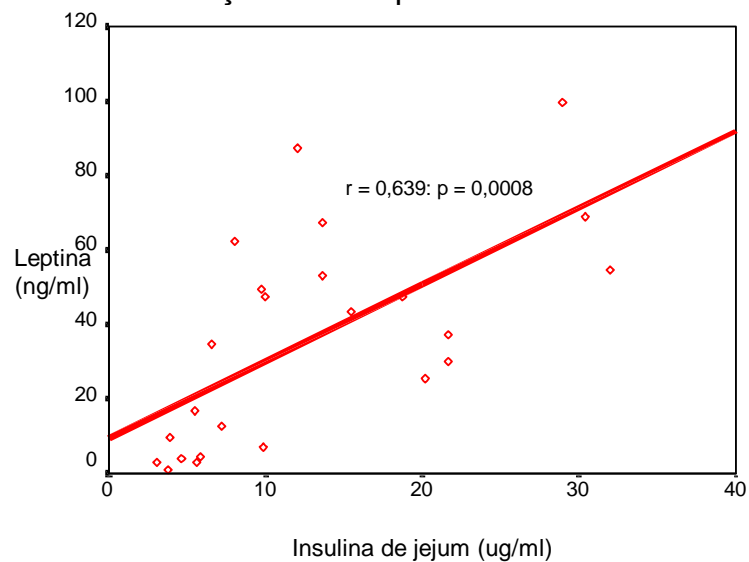


Figura 4.11 - Correlação entre a leptina e a insulina de jejum.

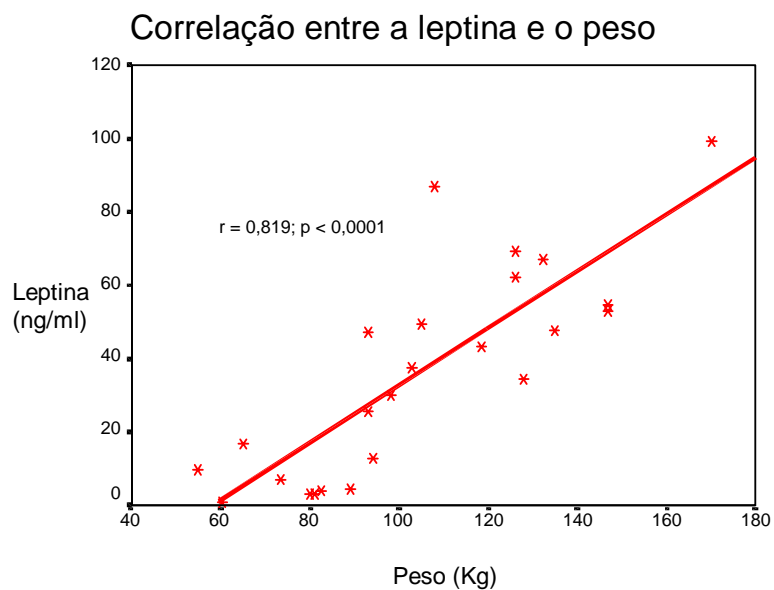


Figura 4.12 - **Correlação entre a leptina de jejum e o peso corporal.**

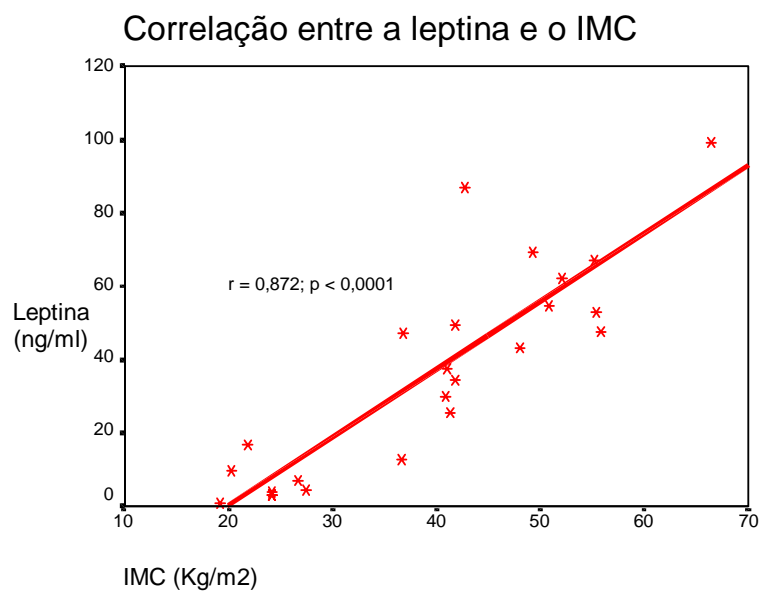


Figura 4.13 - **Correlação entre a leptina de jejum e o índice de massa corporal.**

Correlação entre a leptina e
o perímetro da cintura

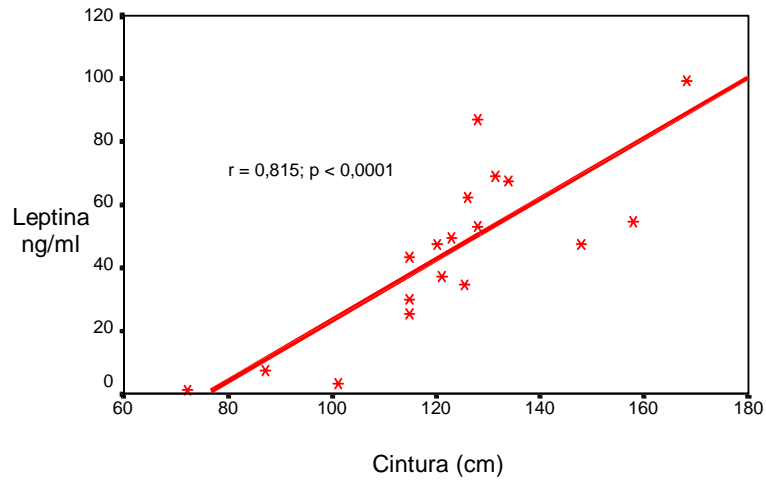


Figura 4.14 - **Correlação entre a leptina de jejum e o perímetro da cintura.**

Correlação entre a leptina e
o perímetro da anca

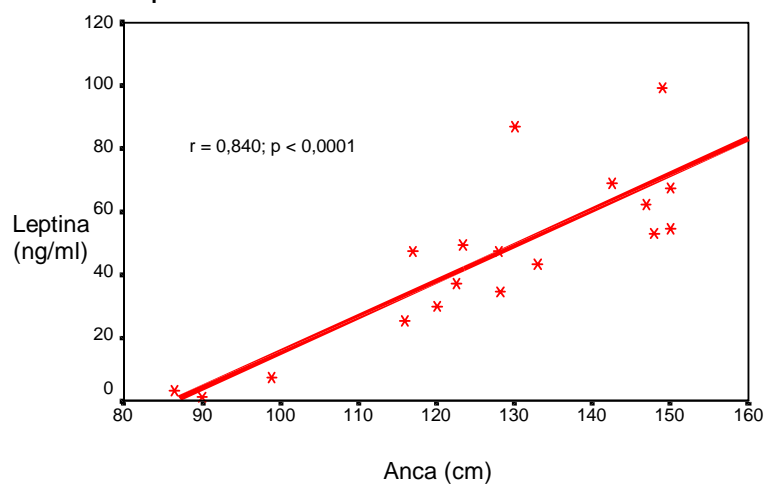


Figura 4.15 - **Correlação entre a leptina de jejum e o perímetro da anca.**

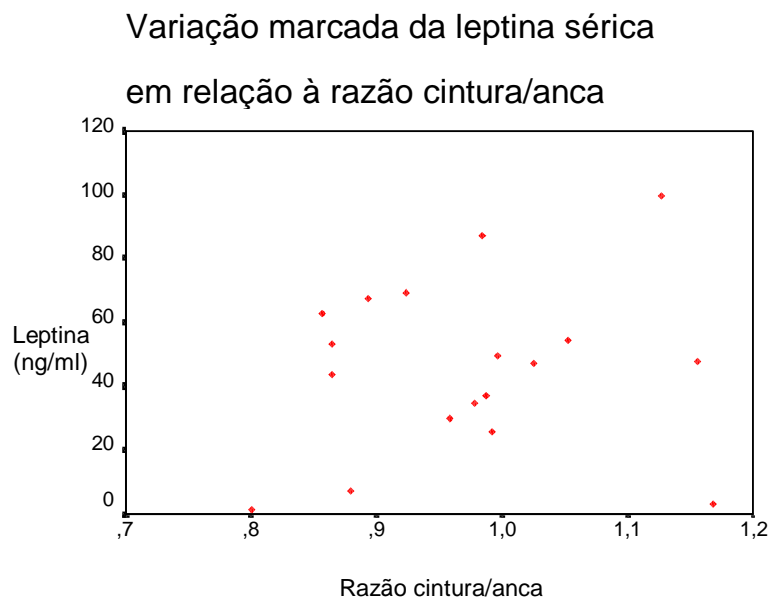


Figura 4.16 - **Dispersão dos valores da leptina de jejum em relação à razão cintura/anca**

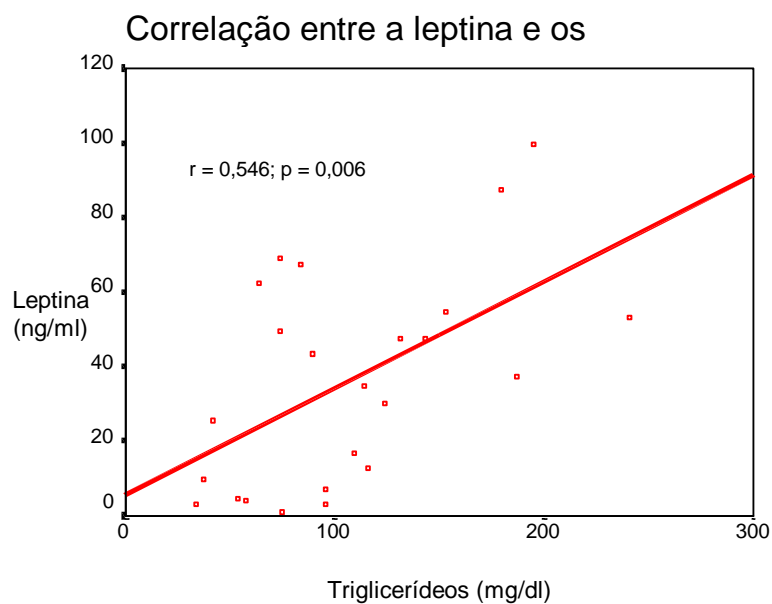


Figura 4.17 - **Correlação entre a leptina e o valor dos triglicerídeos em jejum.**

DISCUSSÃO

Diferentes autores têm-se debruçado sobre a relação entre a leptina e a insulina. Em dois trabalhos publicados por Zimmet e colaboradores em 1996 e 1998 foram estudadas diferentes populações com características peculiares: os Samoanos ocidentais, população com uma grande prevalência de obesidade e diabetes tipo 2, e os habitantes das ilhas Maurícias, população multiétnica constituída por Indianos, Crioulos e Chineses, todos com tolerância normal à glicose. Estes autores demonstraram uma correlação positiva entre a leptina sérica e a insulina de jejum, mantendo-se esta associação significativa após correcção para o índice de massa corporal, em ambos os sexos. Em ambas as populações a insulina de jejum era um determinante significativo das concentrações de leptina. Estes resultados levam os autores a sugerir que os níveis de resistência à insulina possam contribuir para as variações da leptina observadas em indivíduos com índice de massa corporal semelhante, ou que a leptina possa ter um papel na resistência à insulina. O mesmo grupo avaliou, na mesma população de Samoanos ocidentais, a sensibilidade à insulina por HOMA, tendo observado, através de modelos de regressão linear, uma associação entre a sensibilidade à insulina e a leptina, independente do índice de massa corporal, índice cintura/anca, triglicerídeos, colesterol HDL e hipertensão arterial (Courteen et al, 1997). Em concordância com os nossos resultados, outros autores como Turpeinen e colaboradores (1997), utilizando o FSIGTT num grupo constituído por homens e mulheres com um índice de massa corporal médio de $30,6 \pm 0,6 \text{ Kg/m}^2$, com diminuição da tolerância à glicose, não encontraram correlação entre a leptina e a sensibilidade à insulina, a insulinemia de jejum ou a primeira fase da secreção da insulina após ajuste para o sexo e massa gorda. Resultados semelhantes encontraram Gennarelli e colaboradores (1998) num estudo em mulheres com síndrome do ovário poliquístico, Arslanian e colaboradores (1998) em pré-pubertários e adolescentes e também Mohamed-Ali e colaboradores (1997) e Shoji e colaboradores (1997) em estudos com diabéticos tipo 2, os primeiros usando o teste de tolerância à insulina e os segundos utilizando o *clamp* euglicémico.

A falta de concordância entre os vários autores é facilmente explicada pela complexidade do síndrome da resistência à insulina. Os seus múltiplos elementos tornam muito difícil uniformizar as amostras dentro de cada estudo e entre os diferentes estudos de modo a poderem comparar-se os resultados. A complicar a situação, os métodos de determinação da sensibilidade à insulina são múltiplos, medindo alguns autores apenas a insulinemia de jejum, outros usando métodos mais específicos (quadro 4.18).

Quadro 4.18 - Revisão de trabalhos em que foi estudada a correlação da leptina com a sensibilidade à insulina e a insulina de jejum

Referência	Características	Método	Correlação Leptina/ S _I	Após ajuste para a M. Gorda	Correlação Leptina/ Insulina.	Após ajuste para a M.Gorda
Lida 1998	ratos OLEFTS, DM Tipo 2	Clamp Euglicémico.	Não		Não	
Widjaja (UKPDS) 1997	Obesos, DM Tipo 2	Insulina			Sim	Sim
Zimmet 1996	Samoanos, ≠IMC, ≠Tol. Glic., ≠Idades	Insulina PTGO			Sim	Sim
Zimmet 1998	Hab. Maurícias, ≠IMC, normoglicêmicos	Insulina			Sim	Sim
Kim-Motoyama 1997	Homens normais	HOMA		Sim		Sim
Courten, 1997	Samoanos: DM Tipo 2 e NR	HOMA		Sim	Sim	Sim
Pardini, 1998	Diabetes Lipo Atrófica	HOMA	Não			
	Controlos	HOMA	Sim			
Snehalatha 1998	Normais e Tol.Alt.Glic.	HOMA	Não		Não	
Lonnqvist 1997	Obesos IMC 33-60Kg/m ²	TTI	Não		Sim (r=0,34)	Não
Mohamed-Ali, 1997	DM Tipo 2	TTI		Não (r=-0,1)	Sim (r=0,58)	Sim (r=0,42)
Vettor R 1997	Normais e obesos (M/F)	TTI	Sim	Sim	Sim	
Gennarelli, 1998	Mulheres c/ Síndrome de Ovário Poliquístico	Clamp euglicémico.	Sim	Não		
Arslanian, 1998	Pré-púberes e adolescentes.	Clamp euglicémico		Não		Sim (r=0,60)
Haffner 1997	Normais	Clamp euglicémico.	Sim (r=-0,57)	Sim (r=-0,40)	Sim (r=0,58)	Sim (r=0,44)
Shoji 1997	DM tipo 2	Clamp euglicémico.	Sim		Sim	Sim
Kennedy 1997	Tol. Glic.NR, DM Tipo 2, IMC17-54	Clamp euglicémico.	Sim (M) (r=-0,567)			
Schwartz 1997	Normais	FSIGTT	Sim (r=-0,35)	Não		
Segal 1996	Normoponderais e obesos	FSIGTT		Sim		
Turpeinen 1997	Tol. Alterada à.Glicose IMC médio= 30,6	FSIGTT		Não		Não
Leyva 1998	Homens normais	FSIGTT	Sim (r=-0,32)		Sim (r=0,33)	
Cardoso (não publicado)	Obesos e DM tipo 2 IMC 19-66 Kg/m ²	FSIGTT	Sim ((r=-0,726)	Não	Sim (0,639)	Não

M-sexo masculino, F-sexo feminino

RESISTÊNCIA À INSULINA E SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

O principal factor de risco do síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é a obesidade, principalmente a visceral. Shinohara e colaboradores compararam, por TAC, a área do tecido adiposo visceral ao nível do umbigo, em obesos com e sem síndrome de apneia obstrutiva do sono. Demonstraram que a referida área e a sua percentagem da área total era significativamente mais elevada nos doentes com SAOS. Verificaram ainda uma correlação destes dois parâmetros com os índices de apneia. Todos os doentes com área de tecido adiposo visceral superior a 220 cm² apresentavam síndrome de apneia obstrutiva do sono (Shinohara, 1997). A incidência de síndrome de apneia obstrutiva do sono na obesidade mórbida é 12 a 30 vezes superior à incidência na população em geral (Peiser, 1984), com valores de 42 a 48% nos homens e de 8 a 38% nas mulheres (Vgontzas, 1994). Por outro lado, e agora na visão do neurofisiologista, 60 a 70% dos doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono são obesos (Millman, 1991). Decidimos pois comparar um grupo de doentes obesos com síndrome de apneia obstrutiva do sono programados para gastroplastia, com um grupo semelhante quanto à idade, sexo, peso, altura e índice de massa corporal, também programados para gastroplastia, mas sem critérios de síndrome de apneia obstrutiva do sono.

CARACTERÍSTICAS DOS DOIS GRUPOS

Quadro 4.19 - Características dos dois grupos de obesos, com e sem síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

Parâmetros	Obesos com SAOS média ± SEM	Obesos sem SAOS média ± SEM	t	Valor de P
n	6	6		
Idade (anos)	45,1 ± 2,2	41,8 ± 3,2	0,858	0,411
Peso (Kg)	127,3 ± 12,4	129,2 ± 12,7	-0,110	0,950
Altura (m)	1,595 ± 0,03	1,585 ± 0,03	0,238	0,817
IMC (Kg/m ²)	50,2 ± 5,4	50,9 ± 3,5	-0,103	0,920

Não encontramos diferenças significativas na idade, peso, altura e índice de massa corporal entre os dois grupos estudados (usamos o teste t de Student não emparelhado para a diferença entre as médias). A distribuição por

sexos era de 5 doentes do sexo feminino para 1 doente do sexo masculino em ambos os grupos.

No grupo com síndrome de apneia obstrutiva do sono, todos os doentes apresentavam sintomatologia clínica muito evidente, tendo o sono um padrão de roncopatia intervalada com períodos de silêncio, despertares nocturnos, sonolência diurna e cefaleias. Dois doentes recorreram à consulta de Endocrinologia a pedido da consulta do sono; nos restantes quatro, o diagnóstico foi feito durante a avaliação das complicações da obesidade, nunca tendo os doentes suscitado do diagnóstico nem tido conhecimento anterior desta entidade clínica.

RESULTADOS

Na determinação da sensibilidade à insulina pelo método do modelo mínimo, encontrámos diferenças estatisticamente significativas do referido índice, apresentando o grupo com síndrome de apneia obstrutiva do sono uma maior resistência à insulina (quadro 4.20). Também encontrámos valores mais elevados da cintura, anca e razão cintura/anca no grupo com síndrome de apneia obstrutiva do sono, mas sem significado estatístico. Os valores do índice de eficácia da glicose (S_G) não eram significativamente diferentes.

Quadro 4.20 - Comparação dos dois grupos de obesos com e sem síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

Parâmetros	Obesos com SAOS média \pm SEM	Obesos sem SAOS média \pm SEM	t	Valor de P
n	6	6		
Cintura (cm)	132,1 \pm 8,3	126,4 \pm 8,8	0,466	0,651
Anca (cm)	139,2 \pm 4,7	136,5 \pm 5,7	0,362	0,725
Cintura/Anca	0,95 \pm 0,03	0,93 \pm 0,05	0,326	0,752
S_I ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	0,78 \pm 0,2 *	1,88 \pm 0,9 *	-2,492	0,037
S_G (min^{-1})	0,015 \pm 0,002	0,017 \pm 0,003	-0,491	0,635

Comparação da co-morbilidade entre os dois grupos

Comparámos a presença de co-morbilidade entre os dois grupos, assinalando no quadro 4.21 o número de doentes de cada grupo que apresentavam a complicação indicada.

Quadro 4.21 - Comparação da co-morbilidade nos doentes com e sem síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

Co-morbilidade	Obesos Com SAOS	Obesos Sem SAOS
Diabetes tipo 2	2/6	1/6
Hipertensão arterial	5/6	2/6
Terapêutica anti-hipertensiva	4/6	2/6
Artralgias	5/6	3/6
Terapêutica anti-inflamatória	2/6	1/6
Refluxo gastro-esofágico	1/6	0/6
Incontinência urinária de esforço	4/6	2/6
Irregularidades menstruais	2/6	2/6

O grupo com síndrome de apneia do sono apresentava um número superior de complicações em relação às variáveis avaliadas, tornando-se mais notória a diferença em relação à presença de hipertensão arterial.

Comparação do perfil lipídico entre os dois grupos

No estudo comparativo do perfil lipídico entre os doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono e sem ele, verificou-se que, embora o primeiro grupo apresentasse níveis mais elevados em todas as fracções lipídicas estudadas, a diferença só teve significado estatístico para a Lp (a).

Quadro 4.22 - Perfil lipídico dos doentes com e sem síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS).

Variáveis mg/dl	Obesos com SAOS Média ± SEM	Obesos sem SAOS Média ± SEM	Valor de P
Triglicédeos	125 ± 19	120 ± 26	0,749
Colesterol Total	198 ± 19	168 ± 17	0,262
Colesterol LDL	133 ± 20	103 ± 16	0,251
Colesterol HDL	39 ± 2,6	38 ± 3	0,834
Apo A1	146 ± 6	134 ± 9	0,314
Apo B	112 ± 11	93 ± 13	0,201
Lp (a)	68 ± 21,9	12,3 ± 2,9	0,014*

Efeito do emagrecimento nos sintomas do síndrome de apneia obstrutiva do sono e na roncopatia

Com o emagrecimento houve uma rápida melhoria clínica, com desaparecimento dos sintomas em cinco doentes e franca melhoria na doente com a evolução mais curta (4 meses) que, à data, ainda mantinha a ventiloterapia por pressão positiva contínua (CPAP).

Quadro 4.23 - Evolução do peso expresso em Kg, do índice de massa corporal expresso em Kg/m², da roncopatia e dos sintomas de síndrome de apneia obstrutiva do sono, após gastroplastia.

Doentes	Idade (anos)	Peso pré	Peso pós	Peso Perdido	IMC pré	IMC pós	Evolução (meses)	Roncopatia	SAOS
1	38,4	163	123	40	72,0	54,0	15	Assintomático	Assintomático
2	53,6	126	94	32	49,0	37,0	15	Assintomático	Assintomático
3	49,0	130	90	40	51,0	37,0	15	Assintomático	Assintomático
4	42,8	92	81	11	37,0	32,0	6	Assintomático	Suspendeu CPAP
5	44,0	159	120	39	55,0	42,0	6	Assintomático	Suspendeu CPAP
6	42,9	93	79	14	37,0	32,0	4	Melhor	Melhor. Mantém CPAP
Média	45,1	127,2	97,8	29,3	50,2	39,0			

CPAP, ventiloterapia por pressão positiva contínua.

DISCUSSÃO

São vários os trabalhos demonstrando o efeito da perda de peso no síndrome de apneia obstrutiva do sono, no entanto a taxa de sucesso a longo prazo dos programas de perda de peso são desencorajadores (Ribeiro et al, 1992). Os resultados apresentados por vários autores, em doentes submetidos a cirurgia bariátrica, revelam uma melhoria significativa deste quadro, a curto e médio prazo, acompanhando o emagrecimento (Charuzi et al, 1985, Peiser et al, 1985; Man, 1996). Nos estudos a longo prazo, nos casos em que houve recuperação de algum peso também houve um certo agravamento do quadro, no entanto, segundo os autores, os doentes continuaram a sentir-se bem. Sugerman et al (1992) demonstraram uma melhoria significativa e sustentada

numa série de doentes seguidos durante um tempo médio de 4,5 anos após a cirurgia bariátrica. No entanto, Pillar e colaboradores descreveram, a longo prazo, um agravamento significativo do índice de apneia, num estudo em que também se verificou um discreto aumento, mas não significativo, do índice de massa corporal, pelo que estes autores admitem não ser a obesidade a única causa deste síndrome (Pillar, 1994). Perante estes resultados, e insistindo de novo na necessidade de acompanhar estes doentes a longo prazo, reforçamos a indicação da gastroplastia nos casos de síndrome de apneia obstrutiva do sono que obedeçam aos restantes critérios já descritos para a cirurgia bariátrica.

O acompanhamento de que estes doentes necessitam não tem significado quando comparado com o que seria necessário para seguir a evolução da doença na ausência de gastroplastia. A evolução habitual destes doentes, com múltiplas e muitas vezes desesperadas tentativas de emagrecimento, com recurso às medidas mais variadas e mesmo perigosas, incluindo fármacos em auto-medicação, e toda a morbilidade associada, levá-los-ia, sem gastroplastia, a um maior consumo de cuidados médicos (Medina et al, 1989; Carmo, 1993,1995; Jorge et al, 1996).

A maior incidência de hipertensão que encontrámos nos doentes obesos com síndrome de apneia do sono, quando comparados com o grupo de doentes igualmente obesos mas sem o referido síndrome, está de acordo com os resultados de autores como Noda (1991), Davies (1994) e Carlson (1994), já referidos, que descreveram uma associação de síndrome de apneia do sono à hipertensão, quando factores como obesidade, sexo e idade eram excluídos, como foi o nosso caso, embora outros autores, como Rouscher (1992), não encontrassem esta associação.

Encontrámos no grupo com síndrome de apneia do sono uma diminuição significativa da sensibilidade à insulina e um aumento, embora não significativo, do perímetro da cintura e dos vários parâmetros do perfil lipídico, bem como um inegável aumento da hipertensão arterial, o que nos faz levantar algumas questões, a primeira das quais sendo se o síndrome de apneia do sono não poderia ser mais um elemento do síndrome metabólico. O síndrome de apneia do sono é uma entidade de cuja existência os doentes frequentemente não se apercebem, a não ser se questionados nesse sentido, e cuja incidência real poderá revelar-se maior se for especificamente procurado. A evidência epidemiológica da associação entre síndrome de apneia do sono, hipertensão e doença cardiovascular (Partinen, 1990; Strohl, 1996) e também com a obesidade visceral (Grunstein, 1993; Shinohara, 1997), poderia ser explicada por um factor comum, a resistência à insulina. Outros consideram mesmo ser o próprio síndrome de apneia obstrutiva do sono o causador da

resistência à insulina (Strohl, 1996), em resultado do efeito das catecolaminas libertadas em consequência de apneias repetidas, e em resultado de níveis de cortisol elevados. Outros autores consideram a hipóxia crónica a causadora das alterações metabólicas a nível da acção da insulina e do metabolismo da glicose (Green, 1993; Dionne, 1993).

Parece-nos mais atractivo admitir que o síndrome de apneia obstrutiva dos sono seja mais um dos elementos do síndrome metabólico, na sua associação à obesidade visceral, hipertensão arterial e resistência à insulina. Os recentes trabalhos sobre o papel do aumento da pressão intra-abdominal na etiopatogenia de um grande número das complicações da obesidade fazem-nos repensar o problema da obesidade visceral e fazem-nos mesmo sugerir que, para além dos mecanismos fisiopatológicos ligados ao facto de se tratar de um tecido adiposo mais activo, com o resultante aumento da libertação de ácidos gordos livres e a sua chegada ao fígado com os efeitos já descritos, outros mecanismos fisiopatológicos desencadeados por acções mecânicas desempenhem um papel importante no síndrome metabólico.

EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NO PESO, COMPOSIÇÃO CORPORAL E CO-MORBILIDADE, EM DOENTES COM OBESIDADE GRAVE

CARACTERIZAÇÃO DOS DOENTES

Dos 25 doentes operados até à data (23 mulheres e 2 homens), submetemos já a tratamento estatístico 19, que temos apresentado e publicado (Cardoso et al, 1998-2,3,4; Silva, 1998-1).

Desses dezanove doentes submetidos a tratamento estatístico, quinze foram submetidos a constrição gástrica por banda ajustável sueca (SAGB) por via laparoscópica, e quatro foram submetidos a gastroplastia vertical tipo Mason, por laparotomia.

A idade média, na data da operação era de $37,1 \pm 10,6$ anos (média \pm dp), o peso médio $128,2 \pm 23,1$ Kg (média \pm dp) e o índice de massa corporal médio (\pm dp), de $49,8 \pm 9,1$ Kg (quadro 4.24).

Quadro 4.24 - Características dos doentes submetidos a gastroplastia e tipo de operação realizada.

	TOTAL	SAGB	MASON
n	19	15	4
Sexo (F/M)	17/2	14/1	3/1
Idade (anos)	37 (21 a 54)	36 (21 a 54)	40 (30 a 49)
Peso (Kg)	128 (91 a 172)	125 (91 a 159)	140 (93 a 172)
IMC (Kg/m ²)	50 (37 a 72)	49 (37 a 59)	55 (37 a 72)

Entre parênteses estão assinalados os valores máximos e mínimos. SAGB - constrição gástrica por banda ajustável sueca. Mason: gastroplastia vertical tipo Mason.

RESULTADOS

À data da análise dos resultados, doze doentes tinham um ano de evolução após a operação e 6 doentes tinham uma evolução de seis meses. Não houve mortalidade. Duas doentes foram submetidas a operações de revisão, uma por migração intragástrica da banda, diagnosticada por aumento de peso 12 meses após a data da operação, tendo sido reoperada e submetida a

uma gastroplastia vertical tipo Mason, e a segunda por um deslizamento da banda, diagnosticado por vômitos persistentes oito meses após a operação, tendo sido reoperada e a banda reposicionada.

O índice de sensibilidade à insulina foi medido antes da operação em 15 doentes (quadro 4.25 e figura 4.18), que apresentavam um valor médio ($\pm dp$) de $1,25 \pm 0,85$ ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) com limites entre 0,2 e 3,3 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$).

Quadro 4.25 - Valores do índice de sensibilidade à insulina (S_I), determinado em 15 dos doentes submetidos a gastroplastia, perímetro da cintura e razão cintura/anca.

	Média (M/F)	Min.	Máx.	Número (M/F)
S_I ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)	1,25 (0,95/1,2)	0,2	3,3	15 (2/13)
Cintura (cm)	128,5 (155,4/125,4)	90	158	19 (2/17)
Cintura /Anca	0,9 (1,1/0,9)	0,74	1,1	19 (2/17)

Entre parênteses estão assinalados os valores médios para os indivíduos do sexo masculino (M) e feminino (F).

Índice de sensibilidade à Insulina ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$)

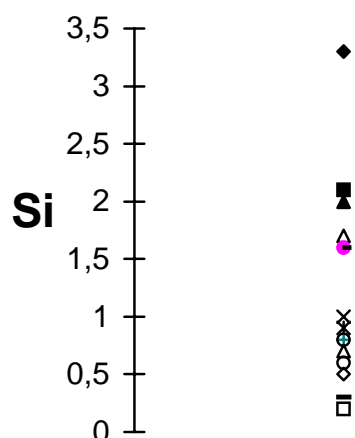


Figura 4.18 - Apresentação em gráfico dos valores do índice de sensibilidade à insulina ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$) determinado pelo modelo mínimo de Bergman aplicado ao teste de tolerância à glicose endovenosa (FSIGTT) modificado pela injeção de tolbutamida, em 15 doentes programados para gastroplastia.

O valor médio da cintura ($\pm dp$) antes da operação foi de $128,5 \pm 17$ cm (quadro 4.25 e figura 4.19), e a média da razão cintura anca ($\pm dp$) $0,9 \pm 0,1$ (quadro 4.25 e figura 4.20).

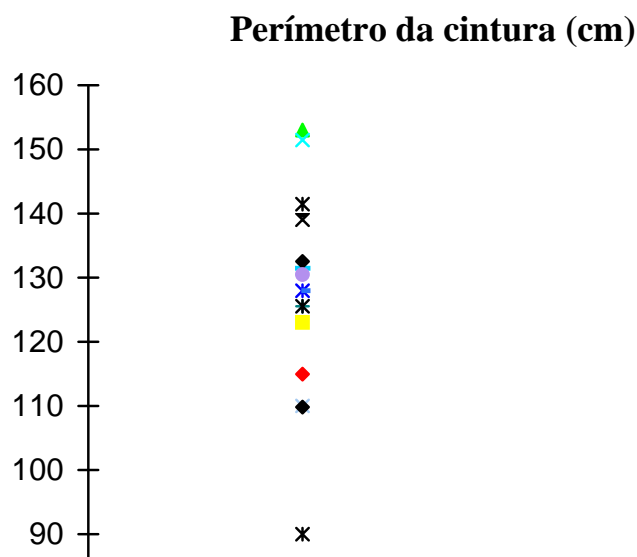


Figura 4.19 - Valores do perímetro da cintura, expressa em cm, dos 19 doentes submetidos a gastroplastia.

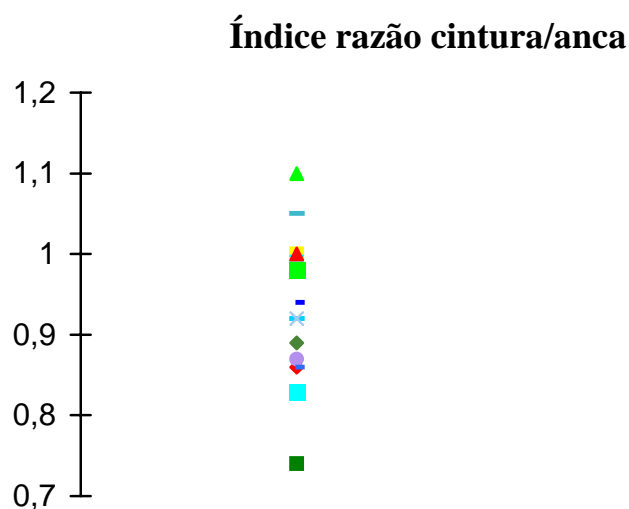


Figura 4.20 - Valores da razão cintura/anca dos 19 doentes submetidos a gastroplastia.

Todos os doentes perderam peso de modo significativo, quando comparamos os diferentes tempos com o tempo zero, que se refere ao peso na data da gastroplastia. No quadro 4.26 apresenta-se a evolução do peso e do índice de massa corporal após a gastroplastia. Na figura 4.21 apresenta-se graficamente e de forma individualizada a evolução do índice de massa corporal.

Quadro 4.26 - Evolução do peso e índice de massa corporal (IMC) após gastroplastia. O tempo zero refere-se à data da gastroplastia.

Evolução	Nº	Peso (Kg)	IMC
0	19	128 ± 23	50 ± 9
1 Mês	19	117 ± 21 *	45 ± 8 *
3 Meses	18	112 ± 17 *	44 ± 7 *
6 Meses	17	101 ± 15 *	39 ± 7 *
9 Meses	12	93 ± 17 *	36 ± 8 *
12 Meses	12	87 ± 17 *	34 ± 8 *
15 Meses	7	82 ± 15 *	32 ± 4 *
18 Meses	6	86 ± 15 *	33 ± 3 *

Os resultados estão expressos em média ± dp, o peso estando expresso em quilogramas e o índice de massa corporal em Kg/m². * $P < 0,01$ comparado com o tempo zero.

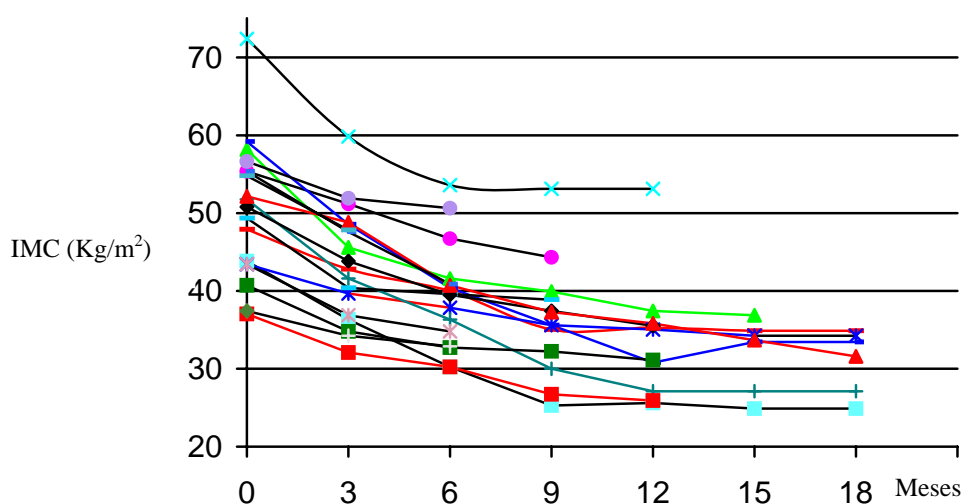


Figura 4.21 - Variação do índice de massa corporal (IMC) em Kg/m² ao longo do tempo expresso em meses. O tempo zero refere-se à data da gastroplastia.

As variações da massa magra e da massa gorda, calculadas por impedância bioelétrica ao longo da evolução após gastroplastia, apresentam-se em valores absolutos no quadro 4.27. Os números indicam os pacientes submetidos a bioimpedância. No quadro 4.28 apresenta-se a evolução da massa magra e massa gorda em termos percentuais, que também é apresentada na figura 4.22 sob a forma de gráfico.

Quadro 4.27 - Avaliação da composição corporal por impedância bioelétrica durante o emagrecimento, após gastroplastia. O tempo zero refere-se aos valores na data da operação.

Evolução	n	Massa Magra (Kg)	Massa Gorda (Kg)
0	16	70 ± 11	59 ± 15
1 Mês	14	64 ± 8	56 ± 16
3 Meses	14	64 ± 8	49 ± 12
6 Meses	17	57 ± 7	43 ± 11
9 Meses	10	54 ± 5	34 ± 8
12 Meses	12	52 ± 9	38 ± 21
15 Meses	6	51 ± 3	28 ± 4
18 Meses	6	57 ± 10	29 ± 6

Os resultados estão expressos em média ± dp. Os números indicam os doentes avaliados por impedância bioelétrica

Quadro 4.28 - Avaliação da percentagem de massa magra e da percentagem de massa gorda por impedância bioelétrica, durante o emagrecimento, após gastroplastia. O tempo zero refere-se aos valores na data da operação.

Evolução	n	Massa Magra (%)	Massa Gorda (%)
0	16	55 ± 3	45 ± 3
1 Mês	14	54 ± 7	46 ± 7
3 Meses	14	57 ± 4	43 ± 4
6 Meses	17	58 ± 6	42 ± 6
9 Meses	10	61 ± 4	39 ± 4
12 Meses	12	62 ± 5	38 ± 5
15 Meses	6	65 ± 3	36 ± 3
18 Meses	6	66 ± 3	34 ± 3

Os resultados estão expressos em média ± dp. Os números indicam os doentes avaliados por impedância bioelétrica

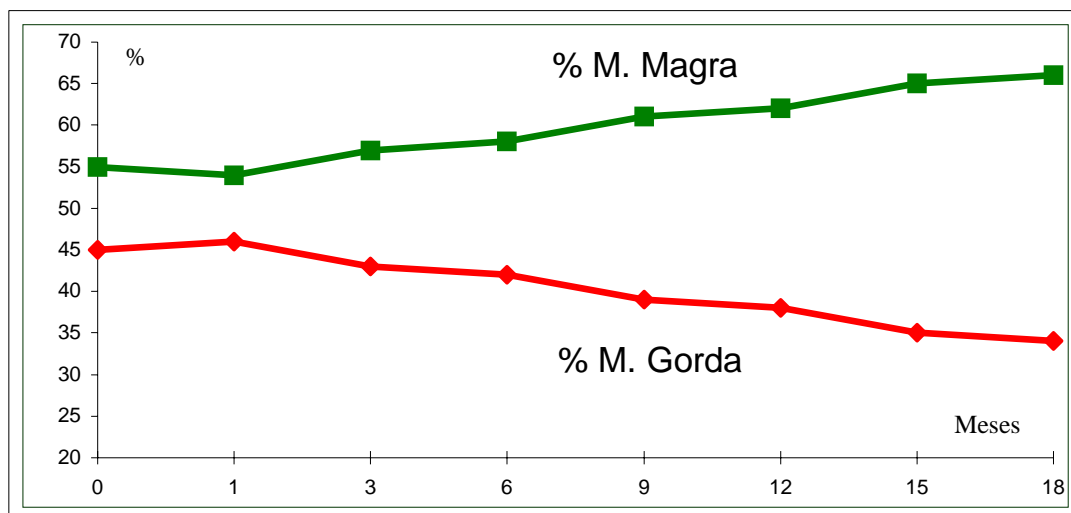


Figura 4.22 - Evolução no tempo da percentagem de massa magra e massa gorda, determinadas por impedância bioelétrica. O tempo zero refere-se à data da gastroplastia

A massa magra e massa gorda estão expressas em percentagem e o tempo em meses.

Quadro 4.29 - Repercussões da perda de peso na co-morbilidade, avaliada em 18 doentes com tempos de evolução após gastroplastia que variavam entre 3 e 18 meses. O doente com 1 mês de evolução não foi incluído.

CO-MORBILIDADE	ANTES	DEPOIS
Diabetes Mellitus	1	0
Hipertensão arterial	4	1
Roncopatia	9	0
S. de Apneia do Sono	6	1
Cefaleias	6	0
Incontinência Urinária de esforço	6	0
Irregularidades menstruais	2	0
S. do Ovário Poliquístico	2	0
Sintomas artríticos nas ASS	6	1
Edemas dos membros inferiores	4	1

ASS - Articulações sujeitas à sobrecarga ponderal. Os números indicam os doentes com a doença ou os sintomas descritos. ANTES - antes da operação; DEPOIS - depois da operação.

O quadro 4.29 apresenta as repercussões da perda de peso sobre a comorbidade, após gastroplastia. Uma doente, que apresentava diabetes mellitus tipo 2, tratada com dieta e metformina, melhorou rapidamente após a operação, tendo suspenso a medicação seis meses mais tarde. A HbA1c desceu de 7,6% para 5,4% 9 meses após a operação, já sem antidiabéticos orais. De quatro doentes hipertensos sob terapêutica com inibidores da enzima de conversão da angiotensina, 18 meses após a operação apenas um permanecia sob terapêutica anti-hipertensiva, e numa dosagem reduzida. Três dos dezanove doentes encontravam-se sob ventiloterapia por pressão positiva contínua (CPAP) antes da operação. Em dois doentes, o diagnóstico de síndrome de apneia obstrutiva do sono foi o motivo de envio à nossa consulta, no terceiro o diagnóstico foi feito durante a avaliação pré-operatória. Três outros doentes apresentavam também sintomas graves de síndrome de apneia de sono, embora não tivessem sido submetidos a registo polissonográfico. Todos os doentes melhoraram rapidamente logo que começaram a perder peso. Dos três doentes sob ventiloterapia por pressão positiva contínua (CPAP), dois suspenderam o seu uso e, mesmo a terceira doente, com apenas 4 meses de evolução após a gastroplastia, referia melhora clínica franca. A roncopia, presente em 9 doentes, melhorou em todos. As cefaleias, presentes em 6 doentes, desapareceram em todos eles. Também a incontinência urinária de esforço, complicação frequente da obesidade grave e presente em 6 dos nossos doentes, desapareceu com o emagrecimento. Duas doentes apresentavam história de irregularidades menstruais e outras duas critérios de síndrome de ovário poliquístico com amenorreia. Em todas elas houve normalização dos períodos menstruais. Nas duas doentes com critérios de síndrome de ovário poliquístico havia uma longa história de infertilidade com múltiplas tentativas infrutíferas de engravidar. Com a perda de peso houve completa normalização dos parâmetros analíticos, tendo ambas conseguido engravidar sem qualquer outra interferência médica. Os edemas dos membros inferiores, presentes em 5 doentes, desapareceram em quatro e melhoraram numa doente, na qual ainda persistia um edema linfático, duro, embora muito reduzido em relação às dimensões anteriores. Seis doentes apresentavam dores articulares a nível das articulações sujeitas a sobrecarga ponderal, com necessidade de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs). Após a operação, apenas uma destas doentes se encontrava sintomática e com necessidade de terapêutica anti-inflamatória.

As complicações mais frequentes da operação foram a obstipação, que foi sempre controlada com lactulose, vômitos (que obrigaram ao reajuste do

preenchimento do balão, em 5 doentes) e a queda de cabelo, transitória e limitada (em 3 doentes).

Houve necessidade de operações cirúrgicas de revisão em dois casos, um por migração da banda para o lumen do estômago e outro por deslocamento da banda, tendo ambos os casos sido reoperados com sucesso.

DISCUSSÃO

A razão cintura/anca, determinada antes da operação, era superior a 0,95 em ambos os pacientes do sexo masculino e era superior a 0,8 em 16 das 17 pacientes do sexo feminino, sendo estes limiares indicadores de obesidade central. O perímetro da cintura, que se correlaciona melhor com o tecido adiposo visceral, uma vez que parece não ser influenciado nem pelo sexo nem pelo grau de obesidade, era superior a 100 cm em 18 dos 19 doentes, indicando mais uma vez a presença de obesidade visceral. A única paciente com um perímetro de cintura de 90 cm (valor limiar para idades iguais ou superiores a 40 anos), era uma mulher cuja principal queixa era de sintomas artríticos nas articulações sujeitas a sobrecarga ponderal, e sem complicações metabólicas. Era também a doente com o mais alto índice de sensibilidade à insulina ($3,3 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$). Os índices de sensibilidade à insulina eram muito baixos em todos os doentes, indicando grave insulino-resistência. Após a gastroplastia os doentes perderam uma média de 11 quilogramas no primeiro mês e, a partir daí, uma média de 900, 650, 500 e 400 gramas por semana respectivamente no 2º, 3º, 4º e 5º trimestres após a operação, estabilizando entre os 15 e 18 meses.

Os efeitos na co-morbilidade foram muito precoces e notórios.

Durante o primeiro mês após a gastroplastia houve um ligeiro aumento da percentagem de massa gorda, mas a partir daí a maior perda de massa gorda resultou num aumento da percentagem da massa magra. O predomínio observado, da perda de massa gorda, poderá estar relacionado com a grave resistência à insulina presente neste grupo de doentes. Denne e colaboradores, em 1995, demonstraram que diabéticos tipo 2 apresentavam uma diminuição da proteólise do músculo esquelético, medida pela cinética da fenilalanina a nível do membro inferior, quando comparados com um grupo de controlo. Também demonstraram, na mesma amostra de doentes, uma correlação negativa entre os valores basais da insulina e o referido índice de proteólise do músculo esquelético, sugerindo que as concentrações elevadas de insulina conduziriam a uma supressão crónica da proteólise do músculo esquelético, o

que explicaria o predomínio de perda de massa gorda que encontramos nos nossos doentes durante o emagrecimento, em concordância com a hipótese de Cahil e Reaven (Reaven, 1998) de que a resistência à insulina permitiria aos seres humanos limitar o grau de proteólise, quando em situações de privação calórica.

EFEITO DO EMAGRECIMENTO NOS NÍVEIS DE LEPTINA

Avaliámos o efeito do emagrecimento nos níveis de leptina em nove doentes obesos, oito do sexo feminino e um do sexo masculino, descritos no quadro 4.30. A idade média era de 41,5 anos, variando entre os 24,1 e os 53,6 anos. O índice de massa corporal médio era de 47 Kg/m², o menor valor sendo de 37,4 Kg/m² e o maior valor de 56,6 Kg/m². Todos estes doentes foram submetidos a gastroplastia, tendo as leptinas séricas sido determinadas antes, e trimestralmente após a operação. Para este estudo apenas utilizámos os valores das leptinas anteriores à operação e os valores coincidentes com a data da última observação, o que correspondeu a uma evolução média de 34,7 semanas.

Quadro 4.30 - Características antropométricas dos doentes obesos e valores do índice de sensibilidade à insulina (S_I; x10⁻⁴.min⁻¹.ml), e leptina sérica antes do emagrecimento.

Doente	Sexo	Idade (anos)	Peso (Kg)	IMC (Kg/m ²)	S _I	Leptina (µg/l)
A	F	53,6	126	49,3	1,6	69,1
B	F	47,1	109,7	43,4	0,9	87,1
C	F	31,4	133	43,4	1,6	34,6
D	F	24,1	108	43,8	2	43,4
E	F	50	136	56,6	0,8	67,2
F	F	42,8	92	37,4	0,7	47,4
G	F	36,6	147	55,3	1	52,9
H	M	44	158,5	39,1	0,2	54,6
I	F	44,1	95,2	39,1	2,4	30
média		41,5	122,8	47	1,2	54
SEM		3,1	7,7	2,4	0,2	6

Os dados são apresentados como média ± SEM.

RESULTADOS

No quadro 4.31 apresentamos os níveis de leptina antes dos doentes serem submetidos a constrição gástrica com a banda ajustável sueca, por laparoscopia, bem como após emagrecimento, com um tempo de evolução após a referida operação que variou entre as 4,4 e 65,1 semanas. O valor médio do peso corporal passou de 122,8 Kg (limites de 92 e 158,5 Kg) para 99 Kg (limites de 63 e 138,2 Kg), o índice de massa corporal passou de um valor médio de 47 Kg/m² (limites de 37,4 e 56,6 Kg/m²) para 37,93 Kg/m² (limites de 25,3 e 50,6 Kg/m²), com uma redução dos valores médios da leptina sérica de 54 µg/l (limites de 30 e 87,1 µg/l) para 24,1 µg/l (limites de 7,1 e 37,5 µg/l). Encontrámos diferenças estatisticamente significativas (pelo teste t emparelhado) entre os valores da leptina, peso e índice de massa corporal, antes e após a perda de peso. Na figura 4.23 os mesmos resultados são apresentados de modo gráfico.

Quadro 4.31 - Evolução, em semanas após a gastroplastia, e comparação dos valores do peso em quilogramas, do índice de massa corporal em Kg/m² e da leptina sérica em µg/l, antes e após o emagrecimento.

Doente	Evolução semanas	Peso antes	Peso após	IMC antes	IMC após	Leptina antes	Leptina após
A	65,1	126	94,5	49,3	36,9	69,1	26,6
B	63,7	109,7	86,5	43,4	34,2	87,1	33,2
C	52,6	133	92,1	43,4	30,1	34,6	7,07
D	50,7	108	63	43,8	25,3	43,4	7,3
E	26,4	136	121,5	56,6	50,6	67,2	35
F	24,7	92	81	37,4	32	47,4	21,8
G	12,4	147	125	55,3	47,6	52,9	37,5
H	12,4	158,5	138,2	39,1	47,8	54,6	26,3
I	4,4	95,2	89,4	39,1	36,7	30	22,5
média	34,7	122,8 *	99	47 *	37,9	54 *	24,1
SEM	7,8	7,7	8	2,4	2,9	6	3,7

Os dados são apresentados como média ± SEM. * $P \leq 0,001$, quando comparamos o peso, o índice de massa corporal e valores das leptinas antes e após o emagrecimento.

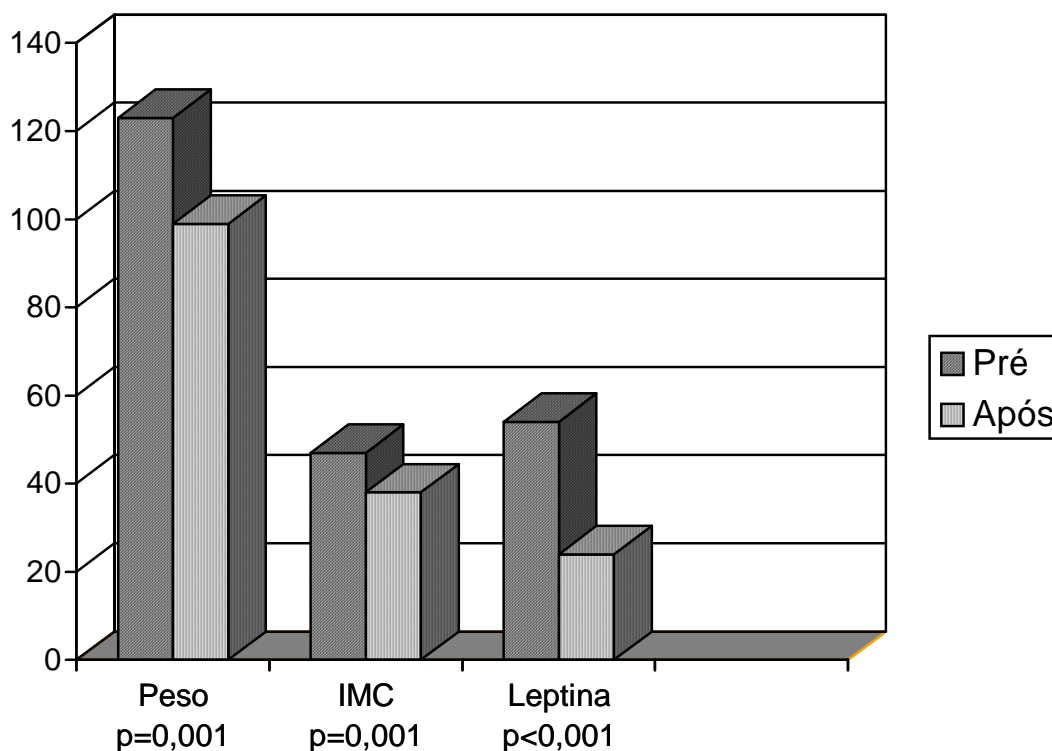


Figura 4.23 - Comparação dos valores do peso em quilogramas, do índice de massa corporal em Kg/m² e da leptina sérica em µg/l, antes e após o emagrecimento.

DISCUSSÃO

Os nossos resultados demonstraram descida dos níveis séricos da leptina com o emagrecimento, à semelhança do que foi relatado por outros autores (Maffei, 1995; Havel et al, 1996; Wing, 1996; Wadden et al, 1998), e de modo muito significativo. Esta descida dos níveis séricos da leptina acompanhou a descida do peso e do índice de massa corporal, apresentando também estes dois parâmetros descidas muito significativas. Estes resultados articulam-se com os nossos resultados anteriores em que demonstramos uma correlação muito forte dos níveis de leptina com o peso ($r=0,819$; $P<0,0001$) e com o índice de massa corporal ($r=0,872$; $P<0,0001$), como apresentámos no quadro 4.17 e figuras 4.12 e 4.13. Os níveis elevados de leptina na obesidade humana

sugerem a presença de uma resistência à acção da leptina na inibição da ingestão alimentar e no aumento do gasto energético. As investigações realizadas até ao momento apenas encontraram mutações do gene da leptina numa família do Reino Unido (Montague et al, 1997) e do receptor da leptina numa família em França (Clément et al, 1998) pelo que a referida resistência à acção da leptina na obesidade terá de ter outra explicação. Caro e colaboradores descreveram uma diminuição da razão entre a leptina do líquido céfalo-raquidiano e a leptina sérica nos indivíduos obesos, quando comparados com indivíduos normoponderais, sendo esta razão 4,3 vezes superior nos normoponderais (Caro, 1996-1). Estes resultados sugerem a existência de um mecanismo de transporte da leptina saturável, em que a redução da eficácia do transporte de leptina para o cérebro, na obesidade, representaria o mecanismo da resistência à insulina. Defeitos após o receptor, ou a nível de outros neuropeptídeos mediadores da leptina, como o neuropeptídeo Y ou a neurotensina, serão outras possíveis causas da referida resistência à leptina.(Caro, 1996-2) A presença de valores muito elevados de leptina em todos os doentes obesos que estudámos e a descida dos níveis de leptina em resposta à perda de peso indicam que conseguimos ultrapassar a referida resistência através da gastroplastia. No entanto ela permanecerá intacta uma vez que, com a reversão da operação, a recuperação da perda de peso é rápida, conforme descrito por vários autores (Makarewicz et al, 1985; Sugerman et al, 1996; van Gemert et al, 1998) e conforme observámos na nossa doente que sofreu uma migração intragástrica da banda.

CORRELAÇÕES ENTRE LEPTINA, HORMONA DE CRESCIMENTO E DIFERENTES ÍNDICES DE OBESIDADE, DURANTE O EMAGRECIMENTO

A descida dos níveis de leptina associada ao emagrecimento, que observámos nos nossos doentes, bem como a observação de níveis de hormona de crescimento muito baixos nos nossos doentes obesos, aliás já descritos por outros autores (Bjorntop, 1998; Nam et al, 1998; Davydov, 1998), juntamente com a observação da subida dos níveis de hormona de crescimento (GH) com a redução do peso, levaram-nos a avaliar, no grupo dos doentes submetidos a gastroplastia, uma eventual correlação entre os níveis de GH e leptina. Neste estudo incluímos o grupo de 19 doentes submetidos a gastroplastia e anteriormente descritos nos quadros 4.24 e 4.25. Como fomos avaliar a variação dos níveis séricos de leptina e da hormona de crescimento com a variação do peso e dos outros parâmetros da obesidade, utilizámos todos os registos referentes a este grupo de doentes e que correspondem a observações efectuadas de três em três meses.

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

As características dos doentes são as mesmas que descrevemos quando caracterizámos os doentes submetidos a cirurgia bariátrica (quadros 4.24 e 4.25): são 19 doentes, 17 do sexo feminino e 2 do sexo masculino, que voltamos a descrever no quadro 4.32.

Quadro 4.32 - Características dos doentes

	Média (M/F)	Mínimo	Máximo
Idade (anos)	37	21	54
Peso (Kg)	128	91	172
IMC (Kg/m ²)	50	37	72
Cintura (cm)	128,5 (155,4 / 125,4)	90	158
Cintura./Anca	0,9 (1,1 / 0,9)	0,74	1,1

Entre parênteses estão assinalados os valores para os indivíduos do sexo masculino (M) e feminino (F).

RESULTADOS

No quadro 4.33 apresentamos as correlações encontradas entre os valores de leptina, hormona de crescimento e IGF-1 colhidos em jejum, os parâmetros antropométricos (peso corporal, índice de massa corporal, perímetro da cintura e razão cintura-anca), e os valores de massa magra e massa gorda em valor absoluto e em termos percentuais, determinados por impedância bioelétrica.

Quadro 4.33 - Correlações encontradas entre os valores de leptina, hormona de crescimento, IGF-1 e índices de obesidade.

	LEPTINA (ng/ml)		GH (ng/ml)		IGF-1 (ng/ml)	
	r	P	r	P	r	P
Leptina (ng/ml)	1,00	-	- 0,519	0,013	- 0,392	0,035
GH (ng/ml)	- 0,519	0,013	1,00	-	0,173	0,273
IGF-1 (ng/ml)	- 0,392	0,035	0,173	0,273	1,00	-
Peso (Kg)	0,522	0,007	- 0,400	0,005	- 0,340	0,019
IMC (Kg/m ²)	0,593	0,002	- 0,443	0,002	- 0,309	0,034
MM (Kg)	0,618	0,002	- 0,441	0,003	- 0,417	0,007
MG (Kg)	0,469	0,028	- 0,333	0,029	- 0,311	0,048
%MM	- 0,746	<0,001	0,579	<0,001	0,412	0,007
%MG	0,746	<0,001	- 0,579	<0,001	- 0,412	0,007
Cintura (cm)	0,657	0,001	- 0,461	<0,002	- 0,484	0,001
Cintura/Anca	0,059	0,791	- 0,051	0,750	- 0,319	0,039
Anca (cm)	0,735	<0,001	- 0,523	<0,001	- 0,306	0,049

Dos resultados obtidos salientamos particularmente a correlação negativa que encontramos entre os valores da leptina e a hormona de crescimento ($r=-0,519$; $P=0,013$) e entre a leptina e o IGF-1 ($r=-0,392$; $P=0,035$), como se mostra nas figuras 4.24 e 4.25.

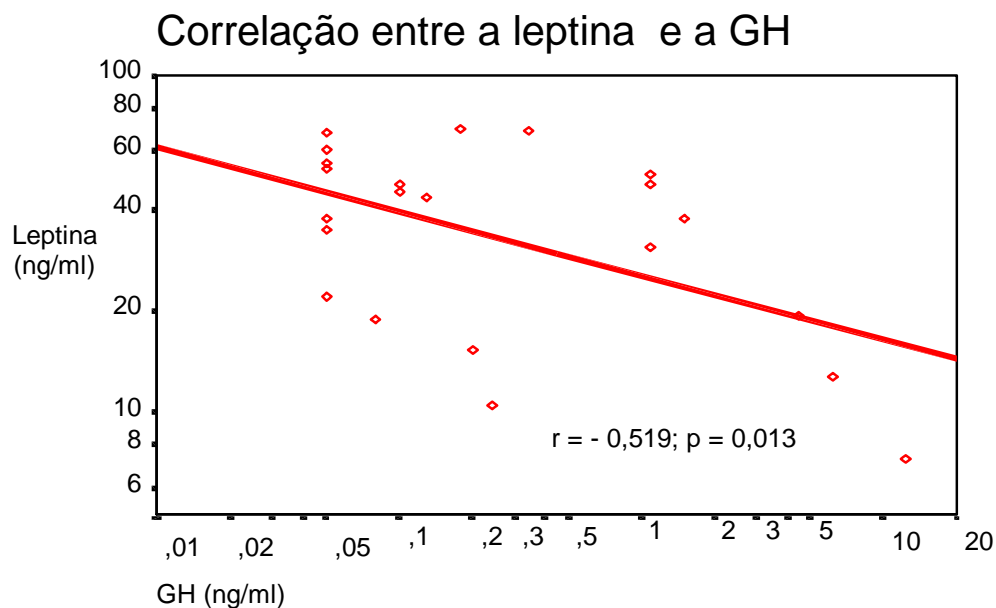


Figura 4.24 - Correlação entre os valores da leptina sérica de jejum e os valores da hormona de crescimento de jejum.

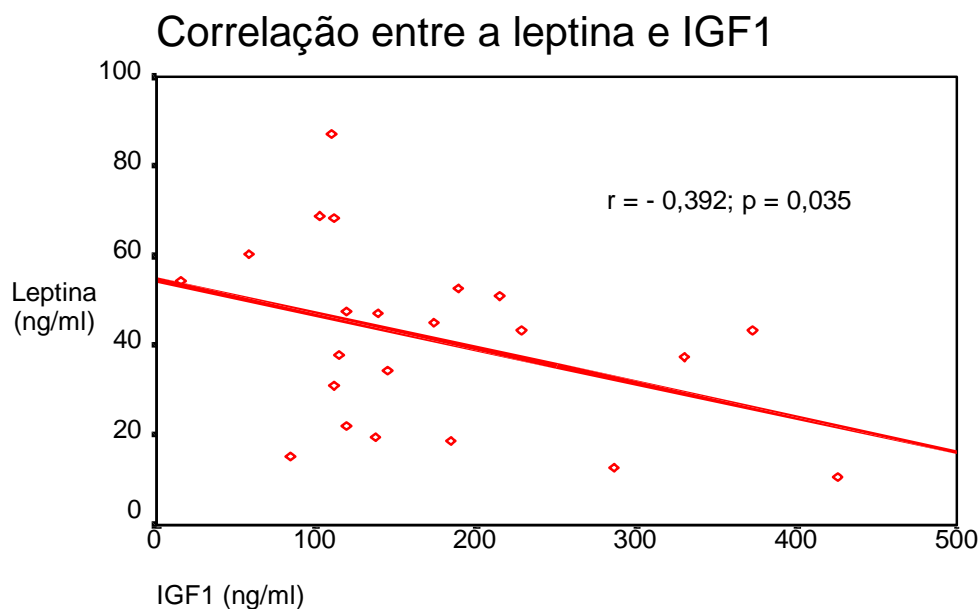


Figura 4.25 - Correlação entre os valores da leptina sérica de jejum e os valores de IGF-1 também de jejum.

A leptina correlacionou-se positivamente e de modo significativo com o peso, com o índice de massa corporal, com a massa magra e a massa gorda em valores absolutos e com a percentagem de massa gorda, enquanto que a correlação com a percentagem de massa magra foi, como seria de esperar, negativa. Por sua vez, quer a hormona de crescimento, quer o IGF-1, correlacionaram-se negativamente, e também de modo significativo, com os diferentes índices de obesidade, enquanto se correlacionaram positivamente com a percentagem de massa magra.

À semelhança do que encontrámos no grupo em que estudámos as correlações entre a leptina e a sensibilidade à insulina (quadro 4.17), também neste grupo encontrámos correlações muito fortes e altamente significativas entre a leptina e o perímetro da cintura ($r=0.657$; $P<0,001$) e entre a leptina e o perímetro da anca ($r=0.735$; $P=0,001$), mas não encontrámos correlação entre a leptina e a razão cintura/anca. O mesmo se passou com a hormona de crescimento, que se correlacionou negativamente com o perímetro da cintura e da anca, embora com um valor de r não tão alto, mas significativo ($r=0.461$; $P<0,002$) e ($r=0.523$; $P<0,001$) respectivamente, mas não com a razão cintura/anca. O IGF-1 correlacionou-se com os três índices, mas de um modo mais forte e significativo com a cintura ($r=0,484$, $P<0,001$), vindo estes dados reforçar a importância da cintura como marcador metabólico, em detrimento do valor da razão cintura/anca.

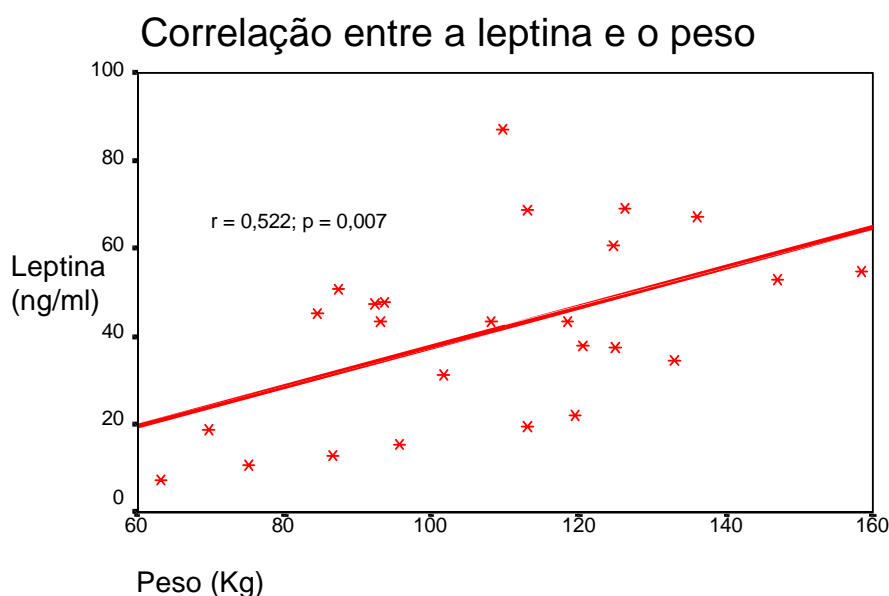


Figura 4.26 - Correlação entre a leptina sérica e o peso corporal.

Correlação entre a leptina e o índice de massa corporal

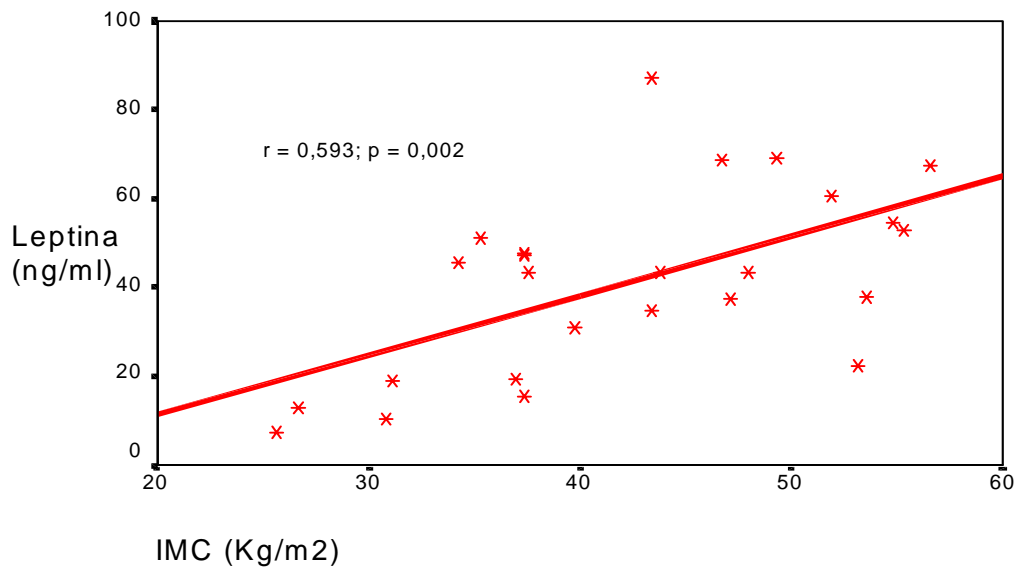


Figura 4.27 - **Correlação entre a leptina sérica e o índice de massa corporal.**

Correlação entre leptina e massa gorda (%)

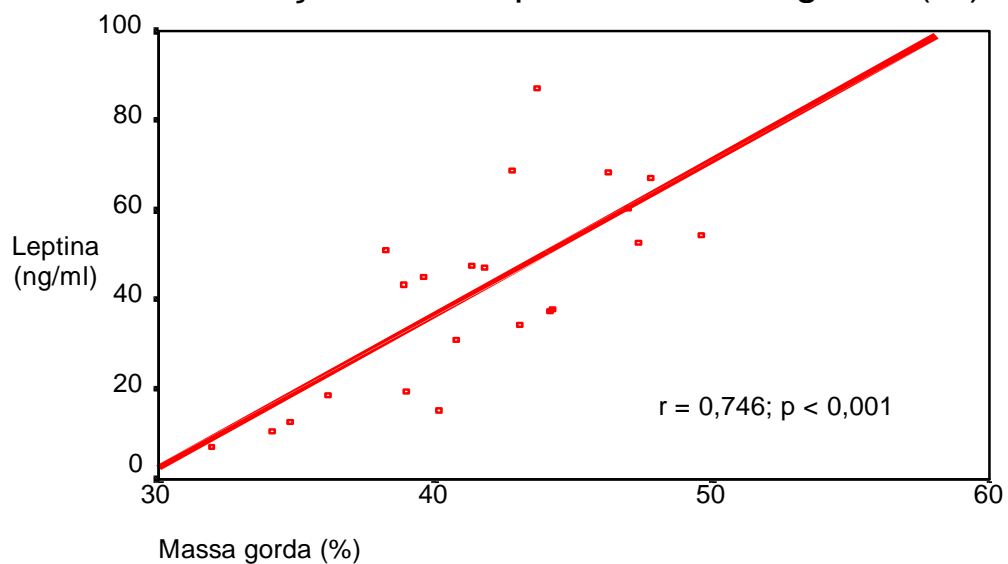


Figura 4.28 - **Correlação entre a leptina sérica e a percentagem de massa gorda obtida por impedância bioelétrica.**

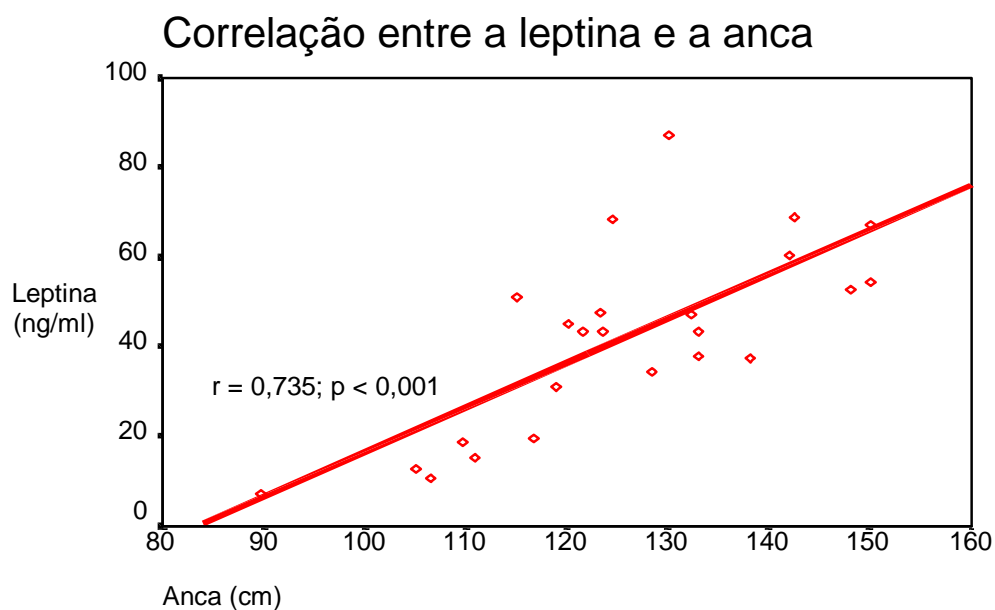


Figura 4.29 - **Correlação entre a leptina sérica e o perímetro da anca.**

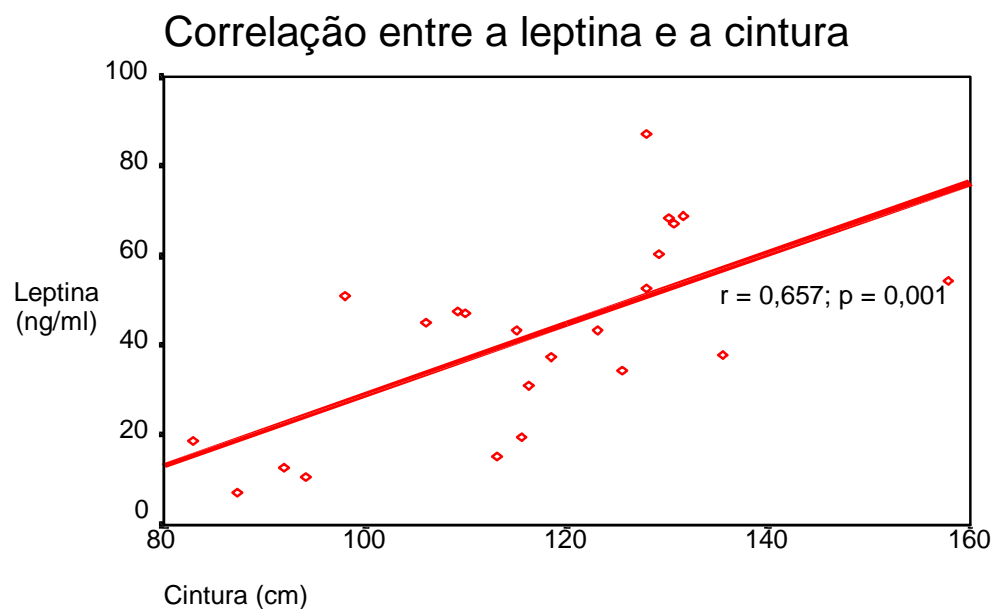


Figura 4.30 - **Correlação entre a leptina sérica e o perímetro da cintura.**

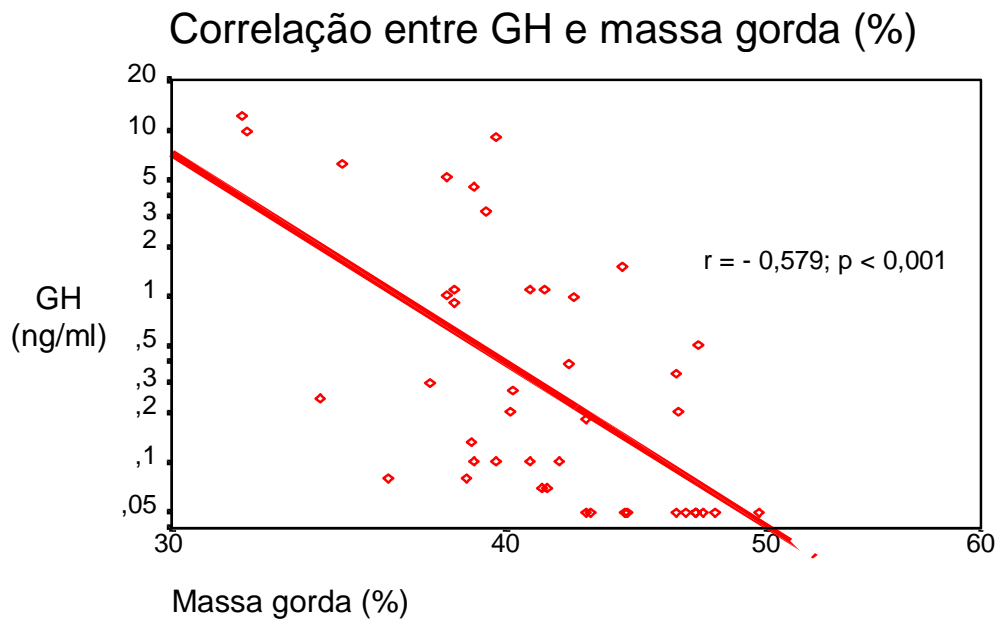


Figura 4.31 - Correlação entre os valores da hormona de crescimento e a percentagem de massa gorda obtida por impedância bioelétrica.

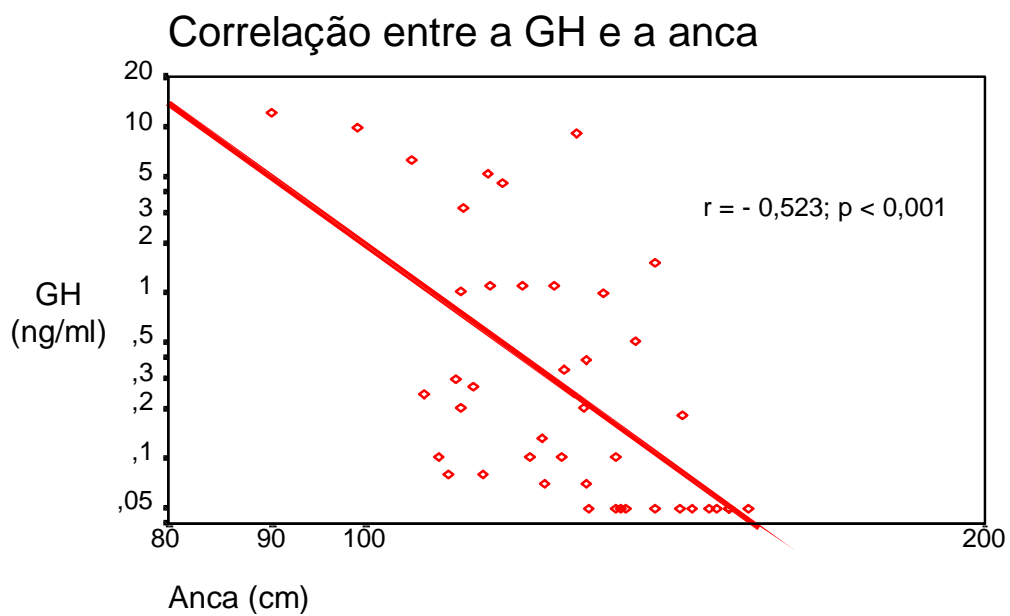


Figura 4.32 - Correlação entre os valores da hormona de crescimento e perímetro da anca.

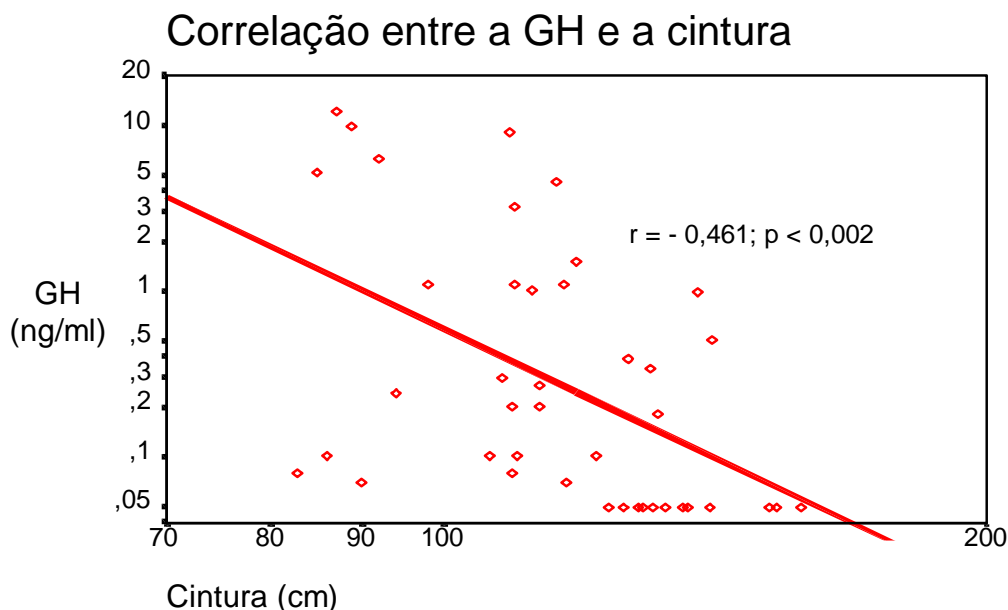


Figura 4.33 - Correlação entre os valores da hormona de crescimento e o perímetro da cintura.

DISCUSSÃO

O mecanismo subjacente à correlação negativa entre a hormona de crescimento e a massa gorda, encontrada por nós e por outros autores (Veldhuis, 1991, 1998; Groop, 1998; Nam, 1998), não está explicado.

A secreção de hormona de crescimento pelos somatotrofos está sob o controlo duplo da GHRH e da somatostatina (Tannenbaum & Ling, 1984). Para além destes, outros moduladores potentes exercem muito provavelmente a sua influência no eixo da hormona de crescimento, tais como os esteróides sexuais, neurotransmissores adrenérgicos e colinérgicos, o neuropeptídeo Y e a galanina, entre outros (Edén, 1979; Wehrenberg & Giustina, 1992). A correlação negativa que nós encontramos entre a hormona de crescimento e a leptina nos obesos em emagrecimento, e que Tuominen e colaboradores (1997) também observaram em homens saudáveis em condições basais, e Roubenoff e colaboradores (1998) em mulheres após a menopausa, leva-nos a propôr a leptina como um mediador envolvido na regulação da hormona de crescimento, contribuindo para a estreita relação que tem sido observada entre a hormona de crescimento e a massa adiposa (Richelsen, 1994; Johannsson et al, 1997; Brummer, 1998). Os níveis elevados de leptina encontrados na obesidade teriam um efeito supressivo da hormona de crescimento e tenderiam

a criar um ciclo vicioso, agravando a obesidade pela redução do efeito lipolítico da referida hormona.

5.RESUMO E CONCLUSÕES

Propusemo-nos, neste trabalho, contribuir para o conhecimento do papel da sensibilidade à insulina na obesidade e na síndrome metabólica. Obviamente, o primeiro passo importante foi a montagem de uma técnica de determinação da referida sensibilidade. Quando optámos pela determinação da sensibilidade à insulina pela técnica do teste de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente, aplicada ao modelo mínimo de Bergman, fomos guiados por motivos de ordem prática. É de referir, porém, que esta técnica tem várias vantagens em relação à determinação da sensibilidade à insulina pelo *clamp* euglicémico. O modelo mínimo avalia a sensibilidade à insulina a partir dos níveis de insulinemia resultantes da secreção endógena pelo próprio indivíduo e libertados na veia porta. Desse modo, a sensibilidade à insulina é avaliada a partir de um grande leque de valores de insulinemia, enquanto que cada *clamp* euglicémico é realizado num único nível fixo de insulinemia, de modo que serão necessárias múltiplas determinações para avaliar a sensibilidade à insulina em diferentes níveis de insulinemia, o que se torna menos prático, mais moroso e mais dispendioso, obrigando ainda a colher um maior volume de sangue. O modelo mínimo tem ainda a vantagem de permitir, com um só procedimento, a determinação da sensibilidade à insulina e da eficácia da glicose (S_G , exprimindo a utilização da glicose, independentemente da secreção de insulina).

O principal inconveniente do método é estar dependente da capacidade de secreção endógena do próprio indivíduo, pelo que em situações de baixa secreção de insulina, tem de se recorrer à infusão de insulina aos 20 minutos, substituindo deste modo a infusão de tolbutamida, que é usada para aumentar a correlação entre os valores da sensibilidade à insulina, medidos pelo modelo mínimo e pelo *clamp* euglicémico. Como os doentes que estudámos se caracterizavam pela hiperinsulinemia secundária à resistência à insulina, que era comum a todos, não nos deparámos com esse problema, pelo que usámos sistematicamente o método de determinação da sensibilidade à insulina pelo teste de tolerância à glicose endovenosa com amostragem frequente, modificado pela injeção de tolbutamida aos vinte minutos (FSIGTT), a que aplicámos o modelo mínimo de Bergman.

Durante a montagem desta técnica foram múltiplas as dificuldades que se nos depararam em resultado de sermos os primeiros a fazê-lo em Portugal e, consequentemente, termos tido que solucionar uma série de problemas, nomeadamente a obtenção de materiais e a resolução de detalhes técnicos de procedimento, que felizmente resolvemos com sucesso.

No nosso estudo da sensibilidade à insulina, num grupo de mulheres obesas comparado com outro de mulheres normoponderais, encontrámos

diferenças estatisticamente muito significativas nos valores do índice de sensibilidade à insulina, cujo valor médio foi de $1,03 \pm 0,2 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$ no grupo de obesas e de $11,64 \pm 2,7 \times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$, no grupo de normoponderais, e também noutros parâmetros, nomeadamente na insulinemia basal. Os valores médios da tensão arterial sistólica e diastólica eram significativamente mais elevados no grupo de obesas e o perfil lipídico revelava valores de colesterol LDL e de triglicérideos significativamente mais elevados no grupo de obesas, embora sem critérios de dislipidemia. Os valores de colesterol HDL, no grupo de obesas, eram significativamente inferiores aos do grupo de normoponderais. As alterações encontradas revestem grande importância pelo risco cardiovascular que representam, mesmo que observadas individualmente se encontrem dentro dos padrões da normalidade, podendo dar uma falsa indicação de um ambiente metabólico saudável. Estes resultados chamam assim a atenção para a importância da avaliação dos vários componentes do síndrome metabólico.

Os nossos estudos em adolescentes obesos, com índices de massa corporal entre 3,5 e 6,4 desvios padrões acima da média, revelaram grave resistência à insulina, com um índice de sensibilidade à insulina médio de 2,26 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$), com valores entre os limites de 0,35 e 5,06 ($\times 10^{-4} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{U}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$). Estes resultados mostram não só a resistência à insulina própria da puberdade como a resistência à insulina resultante da obesidade e que se traduz bem na forte correlação negativa que encontramos entre os valores do índice de sensibilidade à insulina e o SDS do índice de massa corporal ($r=-0,829$, $P=0,019$). Embora nenhum dos adolescentes tivesse critérios de dislipidemia, também encontramos uma forte correlação negativa entre os valores do índice de sensibilidade à insulina e os valores do colesterol total ($r=-0,833$, $P=0,04$), o que, associado ao facto destes adolescentes apresentarem valores de tensão arterial sistólica superiores ao percentil 95, nos faz pensar numa provável evolução para o síndrome metabólico, de que já observámos alguns indícios. É de facto de salientar a correlação muito forte que encontramos entre os valores quer da insulinemia de jejum com o colesterol total ($r=0,930$, $P=0,011$) e com o colesterol LDL ($r=0,876$, $P=0,026$), quer da glicemia de jejum com o colesterol total ($r=0,839$, $P=0,038$) e com o colesterol LDL ($r=0,988$, $P=0,001$). Estes adolescentes têm ainda em comum uma história familiar que mostra uma grande prevalência de obesidade e diabetes mellitus tipo 2, o que chama a atenção para a importância dos factores genéticos. Apesar disso, a prevalência crescente de obesidade associada à dislipidemia e a outras características do síndrome da resistência à insulina, que tem vindo a ser observada nos adolescentes, mostra a

contribuição poderosa dos factores ambientais para a manifestação do síndrome metabólico. Por todas estas razões, defendemos a identificação precoce das crianças com risco de obesidade, através da história familiar, determinação do índice do peso para a altura ou SDS do índice de massa corporal e marcadores bioquímicos e metabólicos, para que, com a interferência precoce nos factores ambientais, possamos diminuir as probabilidades de manifestação da doença.

Com a identificação do produto do gene *ob* (leptina) e a possibilidade do doseamento desta, procedemos à respectiva determinação, nas amostras basais, da sensibilidade à insulina. Tivemos assim a possibilidade de estudar as correlações entre a leptina e a sensibilidade à insulina num grupo de indivíduos abrangendo uma amplitude muito grande de índices de massa corporal, que se estendiam entre 19 e 66 Kg/m². Encontrámos uma forte correlação negativa, estatisticamente significativa, entre o índice de sensibilidade à insulina (S_I) e a leptina sérica de jejum ($r=-0,726$; $P<0,0001$) e uma forte correlação positiva entre a leptina e a insulinemia de jejum ($r=0,639$; $P=0,0008$). A leptina correlacionou-se também muito fortemente com o peso ($r=0,819$; $P<0,0001$), com o índice de massa corporal ($r=0,872$; $P<0,0001$), com o perímetro da cintura ($r=0,815$; $P<0,0001$) e com o perímetro da anca ($r=0,840$; $P<0,0001$). Não encontrámos porém correlação entre a leptina e a razão cintura/anca ($r=0,152$; P não significativo). Encontrámos ainda uma correlação positiva entre os níveis de leptina e os valores dos triglicérideos ($r=0,546$, $P=0,006$). Os valores do índice de sensibilidade à insulina (S_I) correlacionaram-se também forte mas negativamente com a insulinemia plasmática de jejum ($r=-0,597$; $P=0,002$), com o peso ($r=-0,739$; $P<0,0001$), com o índice de massa corporal ($r=-0,791$; $P<0,0001$), com o perímetro da cintura ($r=-0,705$; $P=0,001$) e com o perímetro da anca ($r=-0,817$, $P<0,0001$). Tal como a leptina, a sensibilidade à insulina não se correlacionou com a razão cintura/anca ($r=0,015$; P não significativo) e correlacionou-se, mas negativamente, com os triglicérideos ($r=-0,587$; $P=0,005$). Quando utilizámos uma análise de correlação parcial para ajustar para o índice de massa corporal, a correlação entre a leptina e a sensibilidade à insulina desapareceu ($r=0,0129$, $P=0,956$). Os nossos resultados tornam-se particularmente interessantes devido à amplitude de índices de massa corporal que abrangem, sugerindo que a correlação entre a leptina e a sensibilidade à insulina estará dependente da quantidade de tecido adiposo.

Nos nossos trabalhos de investigação animal, realizados no Hospital Hammersmith, em Londres, estudámos quer o ratinho *ob/ob*, quer o rato *fa/fa*,

que, com as suas alterações hormonais e metabólicas, são bons modelos da obesidade humana e do síndrome metabólico.

Nos nossos trabalhos em ratos Zucker obesos (*fa/fa*), submetidos a restrição alimentar, encontrámos um aumento significativo das concentrações do neuropeptídeo-Y no hipotálamo central, quando os comparamos com ratos Zucker obesos alimentados *ad libitum*, portanto mais pesados, e também quando comparados com ratos Zucker normoponderais (*Fa/?*), alimentados *ad libitum*, com peso semelhante ao dos obesos com restrição alimentar. Este aumento do neuropeptídeo Y, mediará a hiperfagia compensadora em resposta à perda de peso. E pensando no circuito fechado, leptina \Rightarrow NPY \Rightarrow ingestão alimentar \Rightarrow insulina \Rightarrow leptina, o aumento do NPY será a resposta à descida dos níveis de leptina provocada pelo emagrecimento. O facto destes animais terem uma resistência parcial à leptina, em resultado da mutação de um amino-ácido no domínio extracelular do receptor hipotalâmico da leptina (Rb), explica a hiperactividade do NPY, própria destes animais.

Nos nossos trabalhos no ratinho *ob/ob*, estudámos os níveis hipotalâmicos de nove peptídeos, todos envolvidos na regulação central do metabolismo. Encontrámos concentrações hipotalâmicas de neurotensina significativamente reduzidas no ratinho *ob/ob*, quando comparado com ratinhos normoponderais emparelhados para a idade. Estas diferenças foram observadas nas três idades estudadas. A neurotensina é um potente anorexiente de acção central, com acção predominante no núcleo paraventricular. Este núcleo, localizado no hipotálamo central, é um local de importantes acções reguladoras do apetite, onde foi demonstrada a existência de receptores da leptina e onde nós encontrámos, em trabalhos anteriores, concentrações aumentadas de NPY em ratos tornados diabéticos pela estreptozotocina. A diminuição das concentrações hipotalâmicas de neurotensina, que nós encontrámos nos ratinhos *ob/ob*, poderá estar pois ligada à ausência de leptina, característica destes animais. Também o facto de nesses animais tal diminuição se ter observado já às quatro semanas de vida, numa altura em que já havia hiperfagia e hiperinsulinemia, mas ainda não havia uma diferença significativa do peso corporal em relação ao grupo de controlo, nem hiperglicemia, fez-nos considerar esta alteração como uma causa, e não uma consequência, das alterações metabólicas. Os ratinhos *ob/ob* apresentam ainda sensibilidade normal aos efeitos anorexiantes da neurotensina administrada por injeção intraperitoneal, para além do facto de apresentarem níveis aumentados de neurotensina no intestino e no pâncreas. A descrição pela literatura prévia, no Homem, de uma diminuição dos níveis plasmáticos da neurotensina de jejum, três meses após realização de gastroplastia para tratamento da obesidade mórbida, bem como uma

diminuição da resposta pós-prandial tardia da neurotensina, entre os 60 e 150 minutos, também após a realização de gastroplastia para tratamento da obesidade mórbida, fazem levantar a questão do modo como estas alterações se podem relacionar com a perda de peso. A diminuição nos nossos doentes dos níveis de leptina após a gastroplastia, que nós descrevemos, leva-nos a pôr a hipótese de que também a nível periférico a neurotensina funcione como mediador da leptina, os níveis diminuídos de neurotensina resultando da diminuição dos níveis de leptina. Poderá vir a ser muito interessante fazer o doseamento plasmático simultâneo destes dois peptídeos, na procura de eventuais correlações.

Nos nossos estudos em doentes com síndrome de apneia obstrutiva do sono, observámos uma diminuição significativa do índice de sensibilidade à insulina, quando os comparamos com um grupo de obesos de idade, peso, altura e índice de massa corporal semelhantes. Também encontrámos valores mais elevados da cintura, anca e razão cintura/anca no grupo com síndrome de apneia obstrutiva do sono, mas sem significado estatístico, para além de uma maior incidência de hipertensão quando comparados com o grupo sem síndrome de apneia dos sono. Os recentes trabalhos sobre o papel do aumento da pressão intra-abdominal na etiopatogenia de um grande número das complicações da obesidade, fazem-nos repensar o problema da obesidade visceral, admitindo-se que, para além dos mecanismos fisiopatológicos ligados ao facto de se tratar de um tecido adiposo mais activo, com o resultante aumento da libertação de ácidos gordos livres e a sua chegada ao fígado com os efeitos já descritos, outros mecanismos fisiopatológicos desencadeados por acções mecânicas desempenhem um papel importante no síndrome metabólico.

A aplicação da terapêutica cirúrgica da obesidade aos nossos doentes viria a permitir não só dar uma solução terapêutica a formas graves de obesidade e do síndrome metabólico, mas também avaliar o comportamento dos parâmetros estudados em resposta ao emagrecimento. No nosso trabalho sobre o efeito da cirurgia bariátrica no peso, composição corporal e co-morbilidade, em doentes com obesidade grave, demonstramos detalhadamente o efeito da gastroplastia, não só na perda de peso, como na evolução da composição corporal, observando-se um aumento da massa magra em termos percentuais. Nesse trabalho, descrevemos ainda os efeitos do emagrecimento na melhoria da co-morbilidade e nos restantes parâmetros do síndrome metabólico.

Nos nossos trabalhos sobre os efeitos do emagrecimento nos níveis de leptina, os resultados demonstram uma descida muito significativa dos níveis

séricos da leptina com o emagrecimento, à semelhança do que foi relatado por outros autores. Esta descida dos níveis séricos da leptina acompanhou-se da descida do peso e do índice de massa corporal. Estes dois parâmetros apresentaram também descidas muito significativas quando comparados com os determinados antes da realização da gastroplastia. Estes resultados articulam-se com os nossos resultados anteriores, em que demonstramos uma correlação muito forte dos níveis de leptina com o peso ($r=0,819$; $P<0,0001$) e com o índice de massa corporal ($r=0,872$; $P<0,0001$).

O rato *fa/fa*, modelo animal de obesidade, tem uma diminuição da sensibilidade à leptina, associada a um aumento dos níveis circulantes dessa substância. Como já se disse, observámos nos nossos doentes obesos um aumento da leptina circulante. Este facto poderá resultar da diminuição da sensibilidade à leptina ser eventualmente um defeito primário na obesidade humana e no síndrome metabólico. O facto de os níveis de leptina diminuírem com o emagrecimento não invalida esta hipótese, apenas indica que fizemos um curto-circuito no ciclo representado pela sucessão leptina \Rightarrow NPY e outros neuropeptídeos \Rightarrow ingestão alimentar \Rightarrow insulina \Rightarrow leptina, ciclo este interrompido ou dificultado na interligação leptina \Rightarrow NPY.

Finalmente, do nosso trabalho sobre as correlações entre a leptina, hormona de crescimento, IGF-1 e os diferentes índices de obesidade, durante o emagrecimento, salientámos particularmente a correlação negativa que encontrámos entre os valores da leptina e a hormona de crescimento ($r=-0,519$; $P=0,013$) e entre a leptina e o IGF-1 ($r=-0,392$; $P=0,035$). À semelhança do que encontrámos no grupo em que estudámos as correlações entre a leptina e a sensibilidade à insulina, também neste grupo encontrámos correlações muito fortes e altamente significativas entre a leptina e a cintura ($r=0,657$; $P=0,001$) e entre a leptina e a anca ($r=0,735$; $P<0,001$), mas não encontrámos correlação entre a leptina e a razão cintura/anca. O mesmo se passou com a hormona de crescimento, que se correlacionou negativamente com o perímetro da cintura e o perímetro da anca, embora com um valor de r não tão alto, mas ainda significativo ($r=-0,461$; $P<0,002$ e $r=-0,523$; $P<0,001$ respectivamente), mas não com a razão cintura/anca, vindo estes dados reforçar a importância da cintura como marcador metabólico, em detrimento do valor da razão cintura/anca. O uso da razão cintura/anca para avaliação de uma obesidade tem mesmo o inconveniente, principalmente no sexo feminino, de desvalorizar a apreciação da obesidade visceral, uma vez que mesmo na presença de uma obesidade visceral grave, a coexistência frequente de gordura subcutânea na região das ancas vai descer de uma forma ilusória o valor dessa razão.

A correlação negativa que nós encontramos entre a hormona de crescimento e a leptina nos obesos em emagrecimento, também referida por outros autores e noutras situações, leva-nos a propor a leptina como um mediador envolvido na regulação da hormona de crescimento, contribuindo para a estreita relação que tem sido observada entre a hormona de crescimento e a massa adiposa. Os níveis elevados de leptina encontrados na obesidade teriam um efeito supressivo da hormona de crescimento e tenderiam a criar um ciclo vicioso, agravando a obesidade pela redução do efeito lipolítico da referida hormona.

A extrapolação que demos dos estudos animais para o modelo humano fez-nos encarar de outro modo o problema da obesidade humana e do síndrome metabólico. Identificam-se nos vários modelos animais as alterações orgânicas subjacentes ao síndrome, nomeadamente alterações genéticas, alterações de receptores e alterações de mediadores, corroborando os aspectos orgânicos de uma doença que, no ser humano, é vista pela sociedade civil com um mero problema de *gula*, em que o excesso de peso e a hiperfagia são atribuídos a uma alteração de comportamento, tradutora de falta de domínio do indivíduo sobre os seus impulsos mais primários.

Os nossos trabalhos no ser humano e as alterações que encontramos, quer a nível da sensibilidade à insulina, quer a nível da leptina, bem como as correlações entre estes dois parâmetros, aparentemente explicadas pela obesidade, para além das alterações encontradas nos níveis de hormona de crescimento, a resposta dos níveis de leptina e de hormona de crescimento ao emagrecimento e a respectiva correlação, fazem-nos considerar a obesidade como responsável por um conjunto de alterações metabólicas surgindo como um ciclo vicioso, em que as próprias consequências metabólicas da obesidade vão ser geradoras do agravamento dessa mesma obesidade. No entanto, não pomos de modo algum em causa a existência de uma desregulação central responsável pela interrupção do sistema de retroacção do metabolismo energético que, ao interromper o circuito, vá levar a um desequilíbrio que se auto-perpetue.

Pensamos que é no hipotálamo que se encontra a chave destes problemas, parecendo-nos que a explicação que justifica muitos dos elementos do síndrome metabólico passa pela hipótese de uma resistência parcial à leptina, pelo que aguardamos atentos o eventual uso de análogos da leptina e de antagonistas dos receptores do NPY, não só para uso terapêutico, como para auxílio do esclarecimento deste síndrome ou síndromes. Aguardamos assim ulteriores investigações a nível dos núcleos hipotalâmicos e dos neuropeptídeos para explicação de muitas das alterações relacionadas com o

comportamento alimentar e o gasto energético. Propomo-nos assim continuar com o estudo da resposta metabólica ao emagrecimento, nomeadamente com uma investigação dirigida aos neuropeptídeos.

6. SUMMARY AND CONCLUSIONS

Our aim is to deepen the knowledge about the role of insulin resistance in obesity and the metabolic syndrome.

We had to implement Bergman's technique to determine insulin resistance. We have chosen that method on account of its simplicity and multiple advantages over the euglycemic clamp, including the possibility of evaluating the sensitivity to insulin and glucose efficiency in the same procedure. Its only drawback would be its application in a patient with a low insulin secretion, but as all our patients had a variable degree of hyperinsulinemia in result of their insulin resistance, that should not be a problem.

We have compared the insulin sensitivity between normal and obese women, and found huge differences, sensitivity lowering down with obesity. Other differences included higher blood insulin level and higher blood LDL cholesterol and triglycerides, and lower HDL cholesterol; although still in the normal range in both group, this differences could mean a higher cardiovascular risk.

We have found very obese adolescents to have a very high insulin resistance, insulin sensitivity being correlated with body mass index SDS and blood cholesterol. Systolic blood pressure was greater than 95th percentile in all patients. We have also found a very high correlation of fasting insulin and glucose with both total and LDL cholesterol. All those patients had also a familial background of obesity and diabetes, but the well-known environmental factors of metabolic risk make mandatory to screen high-risk children, to interfere with external factors and lower down the probability of this syndrome in genetically predisposed people.

We could study the relationship between leptin and insulin sensitivity in a group of patients with a wide range of body mass index. We found a strong negative correlation between insulin sensitivity and fasting blood leptin ($r = -0,726$; $P < 0,0001$). Leptin was also correlated with fasting insulinemia, triglycerides, body weight, body mass index, and waist and hip circumferences. Insulin sensitivity was negatively correlated with fasting insulinemia, body weight, body mass index, triglyceridemia and waist and hip circumferences. The correlation between insulin sensitivity and fasting blood leptin disappeared after adjusting for body mass index suggesting this correlation could depend on the fat mass.

At Hammersmith Hospital in London, we studied hypothalamic neuropeptides in the obese (*fa/fa*) Zucker rat as well as in the genetically obese diabetic (*ob/ob*) mouse, animal models of obesity and of the metabolic syndrome.

Central hypothalamic levels of neuropeptide Y, an extremely potent central appetite stimulant, were significantly increased by 50-60% in food restricted obese (*fa/fa*) Zucker rats compared with their respective lean controls, and were also significantly higher ($P < 0,01$) than in the freely fed obese animals.

This high levels of NPY could mediate the compensatory hyperfagia to the lost weight. In the loop system leptin \Rightarrow NPY \Rightarrow feeding \Rightarrow insulin \Rightarrow leptin, the high NPY could be the response to the lowering leptin related to the sliming status. The partial leptin resistance (related to an amino acid mutation affecting the extracellular domain of the *ob* receptor) can explain the NPY hyperactivity of these animals.

We have compared hypothalamic tissue levels of nine regulatory peptides in Aston obese diabetic (*ob/ob*) and lean mice aged 4, 16, and 28 weeks. Neurotensin concentrations were significantly lower in *ob/ob* mice than in lean mice, with a 20% reduction ($P=0,03$) in the whole hypothalamus at 4 weeks of age, a 24% reduction ($P=0,009$) in the lateral hypothalamus at 16 weeks, and a 50% reduction ($P=0,0007$) in the central hypothalamus at 28 weeks of age.

Neurotensin is a potent centrally acting anorectic agent, acting predominantly on the paraventricular nucleus in the central hypothalamus, where many appetite-regulating neural systems converge. Leptin receptors immunoreactive (LR-IR) neurons were demonstrated in the paraventricular nucleus, where we have found very high tissue NPY concentrations in untreated streptozocin-induced diabetic (STZ-D) rats compared with matched nondiabetic controls. The reduced hypothalamic neurotensin concentration in the *ob/ob* mouse could then be related to the absence of leptin characteristic of these animals. This finding of reduced neurotensin concentration in 4 weeks old *ob/ob* mice when there is already hyperfagia and hyperinsulinemia, but not yet excess weight or hyperglycaemia, suggests that it should be more a cause, rather than a consequence, of the metabolic alterations. These animals have a normal anorexiant response to the intraperitoneal injection of neurotensin, and a higher than normal intestinal and pancreatic neurotensin.

In man, there is a documented lowering down of fasting neurotensin 3 months after gastroplasty for morbid obesity treatment, as well of the post-prandial late phase response between 60 and 120 minutes. Our own gastroplasty patients had a decrease of leptinemia levels after the operation, and that could explain the lowering down of neurotensin, as his mediator. It would be very interesting to compare the levels of both peptides, simultaneously.

Our patients with sleep apnoea had a significant lower insulin sensitivity when compared with obese patients without sleep apnea, of the same age, and body-mass index. The group with sleep apnoea had higher waist circumference, hip circumference and waist-hip ratio than the control group although not statistically significant. Recent studies on the importance of increased intraabdominal pressure in severely obese patients with central obesity, and its relationship with a number of obesity co-morbidity problems, make us suggest that perhaps beyond the role of higher fat activity in visceral obesity, mechanical factors will be also implicated in the metabolic syndrome.

After gastropasty, our patients were a source of information about the response of several parameters after the loss of weight. The fat loss, keeping the lean mass, corresponded to a lesser co-morbidity and a lesser manifestation of the metabolic syndrome.

In our operated patients, we have studied the lowering down of the blood leptin levels after sliming, accompanying the weight loss and the lowering down of the body mass index, that were significantly lower than before surgery. All our works have demonstrated a very strong correlation between these parameters.

Our obese patients have increased blood leptin levels, not unlike the *fa/fa* rat, animal model of obesity, with a characteristic low leptin sensitivity. This could be explained if leptin sensitivity was a primary defect in human obesity and in the metabolic syndrome. The lowering down of leptin during the sliming process resulting of a bypass in the loop leptin \Rightarrow NPY and other peptides \Rightarrow feeding \Rightarrow insulin \Rightarrow leptin, disturbed in the connection leptin \Rightarrow NPY, by a probable leptin resistance.

We have studied the relationship between leptin, growth hormone, IGF-1, and different indexes of obesity during the sliming process, and found a strong correlation between leptin and growth hormone, and leptin and IGF-1, as well as between leptin and abdominal and hip circumferences, but not with abdominal/hip ratio. We have found a similar correlation between GH and the same anthropometric parameters, strengthening the importance of the waist girth over waist/hip ratio as a metabolic marker. The later could be mostly inconvenient in the female, in whom the coexistence of visceral adiposity with thigh fat could erroneously alter that ratio.

As other authors, we have found a negative correlation between leptin and growth hormone, suggesting that the former could be involved in the regulation of the later, contributing for the relationship between growth hormone and fat tissue. The high leptin blood levels of obesity would suppress

growth hormone, creating a vicious cycle and deepening the obesity reducing the lipolytic effect of the later hormone.

After comparing animal and human studies, we tend to conclude that obesity is a genetic, biochemical and hormonal, rather than a behavioural, disease, that does not deserve the social burden generally associated with it.

All the studies we have performed in our obese patients, showing the alterations of insulin sensitivity and leptin levels, the correlation of these substances, and the changes we have found in growth hormone levels, and the kind of variation of all these parameters with the weight loss, suggest that obesity leads to a vicious cycle where the metabolic consequences will generate further obesity. Of course, this does not exclude the coexistence of a central deregulation, breaking down the metabolic feedback, and perpetuating the unbalance.

We consider that most of these problems are related to the hypothalamus, and that a great part of the problems in the metabolic syndrome could be related to a partial resistance to the leptin. We look forward to see the widening therapeutic or experimental use of leptin analogues and NPY antagonists, to allow further explanation of the metabolic syndrome, and further investigations on the role of the hypothalamus and neuropeptides in the nutritional behaviour and energetic waste. We intend to go on with our studies of the metabolic response to the sliming process, namely studying neuropeptides changes.

7. RESUMÉE ET CONCLUSIONS

Ce travail est une contribution à l'étude de la sensibilité à l'insuline dans l'obésité et le syndrome métabolique.

Nous avons choisi le modèle minime de Bergman pour évaluer la sensibilité à l'insuline. Cette méthode a été choisie pour ses multiples avantages, tels que sa simplicité et la possibilité de parvenir à l'évaluation de la sensibilité à l'insuline et l'efficacité de la glucose dans le même processus.

Nous avons comparé la sensibilité à l'insuline chez des femmes normales et obèses, et nous avons conclu qu'avec l'obésité cette sensibilité diminuait. D'autres différences, comme des valeurs plus élevées de cholestérol LDL et de triglycérides et des valeurs plus basses de cholestérol HDL, bien qu'encore dans les limites de la normalité, pourraient signifier un risque cardio-vasculaire agrandi. La pression artérielle systolique et diastolique moyennes étaient aussi significativement supérieures chez les femmes obèses, ce qui pourra signifier un risque cardio-vasculaire accru.

Nous avons aussi mesuré la sensibilité à l'insuline chez des adolescents obèses et nous avons trouvé une résistance à l'insuline sévère. Nous avons trouvé une corrélation négative entre la sensibilité à l'insuline et l'index de masse corporelle et entre la sensibilité à l'insuline et le cholestérol total. La pression artérielle systolique était supérieure au percentil 95 chez tous les adolescents ce qui pourra signifier un risque de développement du syndrome métabolique.

Tous ces patients avaient une histoire familiale d'obésité et/ou de diabète, mais les influences de l'environnement sont bien connues, et il faudrait maintenir sous stricte vigilance les enfants avec une prédisposition génétique, pour pouvoir changer les facteurs externes, tout en diminuant la probabilité de développement de ce syndrome.

Nous avons étudié la relation entre les niveaux plasmatiques de la leptine et la sensibilité à l'insuline, chez des patients avec des indices de masse corporelle très différents. Nous avons trouvé une corrélation négative entre la sensibilité à l'insuline et la leptinémie et des corrélations positives entre la leptinémie et l'insulinémie, la triglycéridémie, le poids, l'indice de masse corporelle, le tour de taille et des hanches. La sensibilité à l'insuline avait une corrélation négative avec l'insulinémie, la triglycéridémie, le poids, l'indice de masse corporelle, le tour de taille et des hanches. La corrélation entre la leptine et la sensibilité à l'insuline a disparue quand nous avons ajusté pour l'indice de masse corporelle. Nous avons présumé que la leptine et la sensibilité à l'insuline pourraient dépendre de la masse grasse.

À l'Hôpital Hammersmith, à Londres, nous avons étudié le rat *fa/fa* et la souris *ob/ob*, modèles de l'obésité humaine et du syndrome métabolique. Nous

avons soumis des rats Zucker obèses (*fa/fa*) à deux régimes de restriction alimentaire pour les faire arriver à un poids semblable à celui des rats Zucker minces (*Fa/?*). Nous avons trouvé chez ces animaux des concentrations plus hautes de NPY à l'hypothalamus central que chez les rats Zucker obèses avec une alimentation standard ou les Zuckers minces (*Fa/?*) dont le poids était semblable à celui des Zucker obèses maigris. L'élévation de NPY pourrait signifier la médiation de l'hyperphagie de compensation à la baisse du poids. Dans le cycle leptine \Rightarrow NPY \Rightarrow alimentation \Rightarrow insuline \Rightarrow leptine, cette augmentation de NPY pourrait être la réponse à la diminution de la leptine due à la perte de poids. La résistance partielle de ces animaux à la leptine, qui se doit à la mutation d'un acide aminé, pourrait expliquer l'hyperactivité de leur NPY.

Nous avons étudié la concentration hypothalamique des peptides les plus liés au métabolisme chez des souris Aston obèses (*ob/ob*) et minces (*+/?*). La concentration de neurotensine chez les souris obèses (*ob/ob*) était inférieure à celle des souris minces (*+/?*). La neurotensine c'est un très fort anorexiant central qui agit sur le nucleus paraventriculaire, à l'hypothalamus central, qui est un point-clé de la régulation de l'appétit, où nous avons trouvé des concentrations élevées de NPY chez des rats rendus diabétiques par la streptozocine. La diminution de la neurotensine pourrait alors être liée au manque de leptine qui caractérise ces animaux et qui, existe depuis les quatre premières semaines de vie, quand il y a déjà de l'hyperphagie et de l'hyperinsulinémie, mais pas encore d'obésité ou d'hyperglycémie, en fait la cause, plutôt que la conséquence, des altérations métaboliques.

La littérature décrit une diminution de la neurotensine à jeun après la gastroplastie de correction de la super-obésité, ainsi que une diminution de la réponse tardive après les repas. Chez nos patients soumis à la gastroplastie, nous avons trouvé une diminution des niveaux de leptinémie après l'opération, ce qui pourrait expliquer la chute de la neurotensine, son médiateur. Il serait fort intéressant de comparer les concentrations simultanées de ces deux peptides.

Les patients souffrant du syndrome de l'apnée du sommeil, que nous avons comparés à des patients du même âge et du même indice de masse corporelle, avaient une réduction significative de la sensibilité à l'insuline par rapport au groupe de contrôle. Généralement, nous avons trouvé chez ces patients une augmentation de la tour de taille et des hanches mais sans signification statistique. Peut-être que l'activité augmentée de la graisse viscérale n'est elle pas le seul facteur du syndrome métabolique, des facteurs mécaniques jouant aussi un rôle important.

Après la gastroplastie, l'étude de nos patients nous a permis de conclure que la perte de poids, tout en conservant la masse maigre, correspondait à une moindre co-morbidité, ainsi qu'à une manifestation mineure du syndrome métabolique.

Nos patients soumis à la gastroplastie ont démontré une diminution très significative des niveaux de leptine avec la perte de poids et la diminution de l'indice de masse corporelle. Ces résultats sont d'accord avec les corrélations très fortes que nous avons trouvées entre la leptine et le poids ($r=0,819$; $P<0,0001$) et entre la leptine et l'indice de masse corporelle.

Nos patients obèses ont toujours démontré une leptine élevée, comme le rat *fa/fa*, qui est considéré comme un des animaux modèles de l'obésité, et qui a une sensibilité diminuée à la leptine. Le défaut de la sensibilité à la leptine pourrait ainsi être un défaut primaire de l'obésité humaine et du syndrome métabolique. La diminution de la leptine après la perte de poids pourrait être expliquée par un court-circuit dans le cycle leptin \Rightarrow NPY et d'autres peptides \Rightarrow alimentation \Rightarrow insuline \Rightarrow leptine, ce cycle étant interrompu à la connection leptine \Rightarrow NPY en résultat de la résistance à la leptine.

Nous avons étudié la corrélation de la leptine et de l'hormone de croissance pendant la perte de poids, et nous avons trouvé une corrélation forte entre elles deux et entre la leptine et l'IGF-1. Nous avons aussi trouvé des corrélations entre la leptine et les tours de taille et des hanches, mais pas avec la relation taille/hanche. Nous avons trouvé une corrélation semblable entre l'hormone de croissance et les mêmes variables anthropométriques, ce qui est en accord avec l'idée que la taille pourrait être bien plus important que la relation taille/hanche comme indication de risque métabolique. Le problème est plus grave chez la femme, car cette relation s'altère par la présence de la graisse de la racine des cuisses, en pouvant dissimuler une adiposité viscérale sévère.

La corrélation négative que nous avons trouvée, comme d'autres auteurs, entre la leptine et l'hormone de croissance, fait croire à une action de régulation de la première vers la seconde, contribuent à la relation entre l'hormone de croissance et le métabolisme de la graisse. Les hauts niveaux de leptinémie pourraient supprimer l'hormone de croissance tout en créant un cercle vicieux et en augmentant l'obésité par une réduction de l'effet lipolytique de cette hormone.

La comparaison des études d'animaux et d'humains nous fait penser que la obésité est une maladie génétique, biochimique et hormonale, plutôt qu'une maladie de comportement, et qui ne mérite pas les dépréciatives connotations sociales qui lui sont généralement attribuées.

Toutes les études chez nos malades obèses suggèrent que l'obésité mène à un cycle vicieux dont les conséquences métaboliques provoquent une obésité de plus en plus grave, tout en démontrant les altérations de la sensibilité à l'insuline et des niveaux de la leptinémie, de la corrélation entre ces deux variables, et les altérations des niveaux de l'hormone de croissance et de la leptine qui succèdent à la perte de poids. Cependant, nous ne nions pas l'existence de mécanismes de dérégulation centraux qui interrompent la rétroaction métabolique, tout en perpétuant le déséquilibre.

Nous pensons que la plupart de ces problèmes sont liés à l'hypothalamus, et que la résistance à la leptine peut expliquer bien de problèmes du syndrome métabolique. Nous attendons l'usage thérapeutique et expérimentale des analogues de la leptine et des antagonistes des récepteurs du NPY, pour une explication plus complète du syndrome métabolique, ainsi que des investigations ultérieures sur le rôle de l'hypothalamus et des neuropeptides sur le comportement nutritionnel et sur la dépense d'énergie. Nous nous proposons donc de continuer nos études sur la réponse métabolique à la perte de poids, tout en approfondissant l'investigation sur les neuropeptides.

8. BIBLIOGRAFIA

Ader M, Bergman RN. Insulin sensitivity in the intact organism. In Clin End Metab, Alberti KGMM, Home PD, Taylor R editors, Baillière Tindall, London. 879-910, 1987.

Agata J, Masuda A, Takad M et al. High plasma immunoreactive leptin level in essential hypertension. Am J Hypertens 10 (Pt 1):1171-4, 1997.

al-Shoumer KA, Anyaoku V, Richmond W, Johnston DG Elevated leptin concentrations in growth hormone-deficient hypopituitary adults. Clin Endocrinol (Oxf) 47(2):153-9, 1997.

Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. Prog Cardiovasc Dis 27:325-333, 1985

Alpert MA, Hashimi MW: Obesity and the heart. Am J Med Sci 306:117-123, 1993.

Ambrosch A, Muhlen I, Kopf D, Augustin W, Dierkes J, Konig W, Luley C, Lehnert H. LDL size distribution in relation to insulin sensitivity and lipoprotein pattern in young and healthy subjects. Diabetes Care 21(12):2077-84, 1998.

Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. Atherosclerosis 2;124(2):261-71, 1996.

Arner P: Physiopathology of visceral adipose tissue. Int. J.Obes. 22(suppl.3):S24O22, 1998.

Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC et al. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. Metabolism 47(3): 309-12, 1998.

Aubert ML, B.Vuagnat, V.d'Alléves et al: Evidence for a Leptin-Neuropeptide Y axis for the regulation of growth hormone secretion in the rat OR 5-5, in abstracts of the IV European Congress of Endocrinology, 1998.

Bailey CJ, Flatt PR Anorectic effect of fenfluramine, cholecystokinin and neurotensin in genetically obese (*ob/ob*) mice. Comp Biochem Physiol A;84(3):451-4, 1986.

Bao W, Srinivasam SR, Wattigney WA, Berenson GS. Persistence of multiple cardiovascular risk clustering related to Syndrome X from childhood to young adulthood. Arch Intern Med 154. 1842-1847, 1994.

Baptista F, Carmo I, Flores T, Sampaio D, Galvão-Teles A. Obesidade Real ou Imaginária? Resultados de um inquérito. Arq Med 4(1):32-34, 1990.

Baptista F, Jácome de Castro J, Galvão-Teles A. Obesidade e alterações dos lípidos. Endoc Met e Nut 4(3):131-134, 1995.

Beard JC, Bergman RN, Ward WK, et al. The insulin sensitivity index in nondiabetic man: correlation between clamp-derived and IVGTT - derived values. Diabetes 35:362-9, 1986.

Beck B, Burlet A, Nicolas JP, Burlet C. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in obese Zucker rats: implications in feeding and sexual behaviors. *Physiol Behav* 47(3):449-53, 1990-1.

Beck B, Burlet A, Nicolas JP, Burlet C. Hyperphagia in obesity is associated with a central peptidergic dysregulation in rats. *J Nutr* 120(7):806-11, 1990-2.

Beck B, Stricker-Krongrad A, Richy S, Burlet C. Evidence that hypothalamic neurotensin signals leptin effects on feeding behavior in normal and fat-preferring rats. *Biochem Biophys Res Commun* 27;252(3):634-8, 1998.

Belachew M, Jegrand M, Vincent V et al. Laparoscopic adjustable gastric banding. *World J. Surg.* 22,955-963, 1998

Berglund G, Ljungman S, Hartford M, Withelmsen L, Bjorntorp P. Type of obesity and blood pressure. *Hypertension* 4(5):692-6, 1982.

Bergman RN, Lilly Lecture. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 38(12):1512-27, 1989

Bergman RN, Beard JC, Chen MI. The minimal modeling method. Assessment of insulin sensitivity and β -cell function in vivo. In Clarke WL, Lerner J. Pohl SL, eds. *Methods in diabetes research*, vol. II. John Wiley & Sons, Inc.:15-34, 1986.

Bergman RN, Bucolo RJ. Interaction of insulin and glucose in the control of hepatic glucose balance. *AmJ Physiol*;1314-22, 1974.

Bergman RN, Finegood DT, Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev* 6(1):45-86, 1985.

Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol* 236:E667-E677, 1979.

Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiological evaluation of factors controlling glucose tolerance in man. *J Clin Invest* 68:1456-1467, 1981.

Best JD, Taborsky GJ, Halter JB et al. Glucose disposal is not proportional to plasma glucose level in man. *Diabetes* 30:847-50, 1981.

Bevilacqua S, Buzzigoli G Bonadonna R et al: Operation of Randle`s cycle in patients with NIDDM. *Diabetes* 39:383-389, 1990.

Bidzinska B, Milewicz A.: CCK, Galanin, NPY and leptin in obesity. In Abstracts of the IV european congress of endocrinology, BioScientifica, S1-2, 1998.

Bjorntorp P, Bergman H, Varnnnauskas E: Plasma free fatty acid turnover in obesity. *Acta Med Scand* 185:351-356, 1969.

Bjorntorp P, Calgreen G, Isaksson B, Krotkiewski M, Larsson B, Sjostrom L. Effect of an energy-reduced dietary regimen in relation to adipose tissue cellularity in obese women. *Am J Clin Nutr* 28(5):445-52, 1975.

Bjorntorp P, Holm G, Rosmond R. Subgrouping of the metabolic syndrome. *Int J. Obesity* 22:S24, 1998.

Bjorntorp P. Hormonal regulation of visceral adipose tissue. *Growth Hormone & IGF Research* 8:15-17, 1998.

Blair DF, Haines LW. Mortality experience according to build at higher durations. *Society of Actuaries* 18:35-46, 1966.

Bloomfield GL, Blocher CR, Fakhry IF, Sica DA, Sugerman HJ. Elevated intra-abdominal pressure increases plasma renin activity and aldosterone levels. *J Trauma* 42(6):997-1005, 1997-1.

Bloomfield GL, Ridings PC, Blocher CR, et al. A proposed relationship between increased intra-abdominal, intrathoracic, and intracranial pressure. *Crit Care Med* 25(3):496-503, 1997-2.

Boden G, Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 46:3-10, 1997.

Boden G, Chen X, Iqbal N: Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 47:1609-1612, 1998.

Boden G, Chen X, Kolaczynski J.W., Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin. Invest.* 100:1107-1113, 1997.

Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effects of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 81(9):3419-3423, 1996.

Boden G, Chen X, Ruiz J et al: Mechanisms of fatty acid induced inhibition of glucose uptake. *J Clin Invest* 93:2438-2446, 1994.

Boden G, Chen X: Effects of fat on glucose uptake and utilisation in patients with non-insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 96:1261-1268, 1995.

Boden G, Jadali F, White J et al: Effects of fat on insulin- stimulated carbohydrate metabolism in normal men. *J Clin Invest* 88:960-966, 1991.

Bonora E, Targher G, Zenere MB, Saggiani F, Cacciatori V, Tosi F, Travia D, Zenti MG, Branzi P, Santi L, Muggeo M. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20(11):975-80, 1996

Bornstein S, Uhlmann K, Haidan A, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum W: Evidence for a novel peripheral action of leptin as metabolic signal to the adrenal gland. *Diabetes* 46:1235-1238, 1997.

Bray G. Peptides affect the intake of specific nutrients and the sympathetic nervous system. *Am J Clin Nutr* 55:265-271, 1992.

Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25(4):907-19, 1996.

Brolin RE, Kenler HÁ, Gorman RC, et al. The dilemma of outcome assessment after ioperations for morbid obesity. *Surgery* 105:337-46, 1989.

Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1681-1685, 1994.

Brummer R.-J.M. Effects of growth hormone treatment on visceral adipose tissue. *Growth Hormone & IGF research* 8:19-23, 1998.

Bucollo RJ, Bergman RN, Marsh DJ et al. Dynamics of glucose auto-regulation in the isolated, blood perfused canine liver. *Am J Physiol* 227:209-17, 1974.

Campfield LA, Smith F, Guisez Y et al. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269:546-549, 1995.

Carani C, Rochira V, Vettor R et al: Body composition and plasma leptin in acromegalics treated with pituitary microsurgery. OR13-2 in abstracts of the IV European Congress of Endocrinology 1998.

Carantoni M, Zuliani G, Volpato S, Palmieri E, Mezzetti A, Vergnani L, Fellin R. Relationships between fasting plasma insulin, anthropometrics, and metabolic parameters in a very old healthy population. *Associazione Medica Sabin. Metabolism* 47(5):535-40, 1998.

Cardoso MH, Hipertensão no síndrome plurimetabólico. *Endoc Met Nut* 4(5):209-13, 1995.

Cardoso MH, Obesidade - O Que Se Vê, O Que Se Procura E As Razões Para Isso? *Noticias Sociedade Portuguesa Para o Estudo da Obesidade. Boletim da Sociedade Portuguesa Para O Estudo Da Obesidade* 1(1):3-6, 1998.

Cardoso MH,. Williams G, Bloom SR. Aumento do neuropeptídeo Y (NPY) hipotalâmico em modelos animais de diabetes mellitus insulino deficiente. Livro de Resumos do “III Congresso Luso-Galaico de Endocrinologia”, Lisboa, Outubro, 1989.

Cardoso MH, Williams G, Stock M, Bloom SR. Peptídeos reguladores hipotalâmicos em ratos Zucker obesos: resultado da restrição alimentar. *Arq Med* 6(suppl.1):64, 1992.

Cardoso MH, Santos AP, Marques O, et al. Determinação da sensibilidade à insulina pelo método do modelo mínimo modificado em doentes obesos não diabéticos: resultados preliminares. Arq Med 7:145-158, 1993.

Cardoso M.H., Santos AP, Marques O, et al. Determinação da sensibilidade à insulina em 10 doentes com obesidade mórbida. Endocrinologia, metabolismo e nutrição, 1 (3):31, 1994-1.

Cardoso MH, Marques O, Serra MB et al. Determinação da sensibilidade à insulina em 2 doentes com diabetes lipo-atrófica: S.de Berardinelli-Seip Arq. Med. 8(supl.1):39, 1994-2.

Cardoso MH, Marques O, Carvalho R, Santos AP, Pichel F, Pereira IA, Cunha C, Bravo F, Prelada F, Carvalho-Santos A, Salcedo I. Determinação da sensibilidade à insulina (si) pelo método do modelo mínimo em obesas com acantose nigricans. Livro de resumos do "Symposium International "News in Diabetes Management", 1995.

Cardoso MH, Serra MB, Coelho L et al. Gastroplastia vertical com banda em homem com superobesidade e grave resistência a insulina. End Met Nut 5(supl1):55, D2-14, 1996.

Cardoso MH, L.Coelho, Pichel F, IA Pereira, JL Silva. Measurement Of Insulin Sensitivity (Si) In Obese Adolescents Using The Minimal Model Method: Int. J Obes 22, supl. 4:S23, 1998-1.

Cardoso MH, Sérgio AS, Nogueira C, Coelho L, Oliveira MJ, Palma I, Pichel F, Pereira IA, Magalhães F, Cunha C, Bravo F, Santos JM, Carvalho-Santos, Vilaça H, Silva JL. Effect Of Bariatric Surgery On Weight Loss And Body Composition In 18 Patients With Morbid Obesity And Severe Insulin Resistance. Obesity Surgery 8:408, 1998-2.

Cardoso MH, Sérgio A., Nogueira C., Oliveira MJ, Coelho L, Pereira IA, Pichel F, Cunha C, Bravo F, Santos MJ, Carvalho Santos, Silva JL. Effect Of Bariatric Surgery On Weight Loss And Body Composition In 15 Patients With Morbid Obesity. in Livro de resumos do IV European Congress of Endocrinology, European Federation of Endocrine Societies, Sevilha, Espanha, 9-13 de Maio de 1998, F Sánchez-Franco and J A H Wass, P3-7, publicado por BioScientifica, 1998-3.

Cardoso MH, Oliveira MJ, Carvalho R, Coelho L, Pichel F, Pereira IA, Sérgio A, Nogueira C, Cunha C, Bravo F, Santos MJ, Carvalho Santos, Silva JL. Tratamento Cirúrgico Da Superobesidade Pôr Gastroplastia: Resultados A Curto E Médio Prazo Em 14 Doentes. Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição 7:22, 1998-4.

Cardoso MH, Sérgio AS, Ramos H, Nogueira C, Pichel F, Pereira IA, Magalhães F, Cunha C, Bravo F, Santos JM, Carvalho-Santos, Vilaça H, Silva J.L Effect Of Bariatric Surgery On Weight Loss And Body Composition In 18 Patients With Morbid Obesity And Severe Insulin Resistance. Obesity surgery (aceite para publicação)

Carlson JT, Hedner JÁ, Ejnell H, Peterson LE. High prevalence of hypertension in sleep apnoea patients independent of obesity. Am J. Respir. Crit. Care Med. 150:72, 1994.

Carmo I. Voracidade alimentar: síndrome clínico ou sintoma cultural? *Endoc Met Nut* 2(5):331-333, 1993.

Carmo I. Obesidade - bons e maus resultados. *Endoc Met Nut* 3(3), 1994.

Carmo I. Doenças do comportamento alimentar e diabetes. *Endoc Met Nut* 4(4):157-163, 1995.

Carmo I, Martins P, Reis D, Pinho B. Doseamentos de glicemia, triglicerídeos, peptídeo-C e insulina basais e após refeição de prova em obesos diabéticos e não diabéticos. *Arq Med* 2(1):45-50, 1988.

Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, et al: Decrease cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* : 348:159-161, 1996-1.

Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Perspectives in Diabetes. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45: 1455-1462, 1996-2.

Carro E, Senaris RM, Seoane LM et al. Role of growth hormone (GH)-releasing hormone and somatostatin on leptin-induced GH secretion.. *Neuroendocrinology* 69(1):3-10, 1999.

Caslake M. Pharmacological attenuation of LDL atherogenicity. *The world of lipids*, 6(4):4-6, 1998.

Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 94(4):350-6, 1993.

Chapman J. Editorial: The intricate world of dense LDL. *The world of lipids*, 6(4):1-2, 1998.

Charuzi I, Ovnat A, Peiser J et al: The effect of surgical weight reduction in sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery* 95:535-8, 1985.

Clark JJ, Kalra PS, Crawley WR, Kalra SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 115:427-31, 1984.

Clément K, Lahlou N, Ruiz J, Hager J, Bourgenes P, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P: Association of poorly controlled diabetes with low serum leptin in morbid obesity. *Int J. Obesity* 21:556-561, 1997.

Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougenes P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 26;392(6674):398-401, 1998.

Colditz GA. Economic costs of obesity. *Am J Clin Nut* 55:503S-507S, 1992.

Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. Body mass index reference curves for the UK, 1990. Arch Dis Child 73(1):25-9, 1995.

Commins SP, Watson PM, Padgett MA et al. Induction of uncoupling protein expression in brown and white adipose tissue by leptin. Endocrinology 140(1):292-300, 1999.

Consensus Development Conference on Insulin Resistance. American Diabetes Association. Diabetes Care 21(2):310-314, 1998.

Consensus Development Panel. Health implications of obesity. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Ann Int Med 103:147-151, 1985.

Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity: Consensus Development Conference Statement. National Institute of Health. Ann Int Med 115:956-61, 1991.

Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1;334(5):292-5, 1996.

Courten M., Zimmet P., Hodge P. Et al. Hyperleptinemia: the missing link in the metabolic syndrome? Diabet Med 14(3):200-8, 1997.

Cusin I., Sainsbury A., Doyle P., Rohner-Jeanrenaud F. Jeanrenaud B: The *ob* gene and insulin. A relationship leading to clues to the understanding of obesity. Diabetes 44:1467-1470, 1995.

Cutfield WS, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA. The modified minimal model: application to measurement of insulin sensitivity in children. J Clin Endocrinol Metab 70:1644-1650, 1990.

Davies RJ, Crosby J, Vardi-Visy K et al. Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. Thorax 49:335, 1994.

Davydov AL, Sokolov EI, Strarkova NY, et al. Hormonal and metabolic mechanisms of lowering the ability to physical work in obesity. Int J. Obesity 22:S145, 1998

De Boer et al. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. Endocr Rev. 16(1):63-86, 1995.

Deitel M, Toan BT, Stone EM, et al. Sex hormones changes accompanying loss of massive excess weight. Gastroenterol Clin North Am 16:511-5, 1987.

Denne SC, Brechtel G, Johnson A, et al. Skeletal muscle proteolysis is reduced in noninsulin-dependent diabetes mellitus and is unaltered by euglycemic hyperinsulinemia or intensive insulin therapy. J Clin Endocrinol Metab 80:2371-2377, 1995.

Després JP, Lamarche B, Mauriège P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952-957, 1996.

Després JP, Nadeau A, Tremblay A et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 38: 304-309, 1989.

Després JP, Pouliot MC, Prud'Homme D et al. Abdominal obesity, hyperinsulinemia and related hypertriglyceridaemia are important correlates of LDL composition in men. *Int J Obes* 15:O37, 1991

Després JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res* 6, suppl 1:8S-17S, 1998-1.

Després JP. The metabolic triad of visceral obesity: an atherogenic condition. *Int J. Obesity* 22, suppl.3:O94 S25, 1998-2.

Dieguez C.: Regulation of Gh secretion by leptin. S1-3 in abstracts of the IV European Congress of Endocrinology, 1998.

Dietz WH. Health consequences of obesity in Youth: Childhood predictor of adult disease. *Pediatrics* 101(3):518-525, 1998.

Dionne KE, Colton CK, Yarmush ML. Effect of hypoxia on insulin secretion by isolated rat and canine islets of Langerhans. *Diabetes* 42:12-21, 1993.

Donahue RP, Bean JÁ, Donahue RD, Goldberg RB, Prineas RJ. Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from the Miami Community Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17(11):2413-7, 1997.

Drenick EJ, Bale GS, Seltzer F, Johnson DG. Excessive mortality and causes of death in morbidly obese men. *JAMA* 243(5):443-5, 1980.

Ebelling P, Koivisto VA: Non-esterified fatty acids regulate lipid and glucose oxidation and glycogen synthesis in man. *Diabetologia* 37:202-209, 1994.

Edén S. Age and Sex-related differences in episodic growth hormone secretion in the rat. *Endocrinology* 105:555-560, 1979.

Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA. Neuropeptide Y suppress sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol* 260:R328-334, 1991.

Emilsson V, Liu Y-L, Cawthorne MA et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion. *Diabetes* 46:313-316, 1997.

Falhot K, Jensen I, Lindkaer JS et al: Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 5:27-31, 1988.

Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 266(21):3008-11, 1991.

Felley CP, Felley EM, van Melle GD et al: Impairment of glucose disposal by infusion of triglyceride in humans: role of glycemia. *Am J Physiol* 256:E747-E752, 1989.

Ferreira MF, Sobrinho LG, Pires JS et al. Endocrine and Psychological evaluation of women with recent weight gain. *Psychoendocrinology*, 20(1):53-63, 1995.

Ferreira MF, Sobrinho LG, Santos MA, Sousa MF, Uvnas-Moberg K Rapid weight gain, at least in some women, is na expression of a neuroendocrine state characterized by reduced hypothalamic dopaminergic tone. *Psychoneuroendocrinology* (8):1005-13, 1998.

Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index inadults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45(6):769-73, 1996.

Fogelholm M, Valve R, Kukkonen-Harjula K, et al. Additive effects of the mutations in the beta3-adrenergic receptor and uncoupling protein-1 genes on weight loss and weight maintenance in Finnish women. *J Clin Endocrinol Dec Metab* 83(12):4246-50, 1998.

Foley JE: Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15:773-781, 1992.

Franklin FA, Franklin CF. Evaluation and management of dyslipoproteinemia in children. *Endocrinology and Metabolism of North America*, 27(3):641-655, 1998.

Fraze et al: Ambient free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 61:807-811, 1985.

Freeman JB, Meyer PD, Printen KJ, et al. Analysis of gallbladder bile in morbid obesity. *Am J Surg* 129(2):163-6, 1975.

Freeman JV, Cole TJ, Chinn S, et al. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK (1990). *Arch Dis Child* 73(1):17-24, 1995.

Fruchart JC, Packard CJ. Is cholesterol the major lipoprotein risk factor in coronary heart disease? A Franco-Scottish overview. *Curr Med Res Opin* 13(10):603-16, 1997.

Galvão-Teles A, Carmo I. Obesidade de consumo e cuidados dietéticos. *Arq Med* 6 (suppl.1):57, 1992

Galvão-Teles A. Insulino-resistência. Síndrome plurimetabólica, síndrome X ou síndrome de insulino-resistência. *Endoc Met Nut* 4(5):199-201, 1995-1.

Galvão-Teles A. Hiperandrogenismo ovárico e insulino-resistencia. Endoc Met Nut 4(6):251-254, 1995-2.

Garfinkel L. Overweight and cancer. Ann Intern Med 103:1034-6, 1985.

Gennarelli G, Holte J, Wide L, Berne C, Lithell H. Is there a role in the endocrine and metabolic aberrations of polycystic ovary syndrome? Human reprod 13(3):535-41, 1998.

Gettys TW, Harkness PJ, Watson PM: The β 3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated adrenaline secretion from isolated rat adipocytes. Endocrinology 137:4054-4057, 1996.

Giusti V, F.P. Pralong, M. Landry, P. Bruckhardt, R.C. Gaillard : Relationship of serum leptin levels with body compartment and adipose tissue distribution in obese women. OR11-5, abstracts of the IV European Congress of Endocrinology, 1998.

Godbole VY, York DA, Bloxham DP. Development changes in the fatty (*fa/fa*) rat: evidence for defective thermogenesis preceding the hyperlipogenesis and hyperinsulinemia. Diabetologia 15:41-4, 1978.

Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. Diabetes 46(10):1579-85, 1997.

Gorden ES: Non-esterified fatty-acids in blood of obese and lean subjects. Am J Clin Nutr:8:740-747, 1960.

Green HJ, Sutton JR, Wolfel EE, et al. Altitude acclimatization and energy metabolic adaptations in skeletal muscle during exercise. Am J Physiol 73:2701-8, 1993.

Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, Petrides AS, Shank M, DeFronzo RA. Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. Fourth Department of Medicine, Helsinki University Hospital, Finland. Am J Physiol 263(1 Pt 1):E79-84, 1992.

Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (The Botnia Study). Evidence for sex-specific parental effects. Diabetes 45:1585-1593, 1996.

Groop L: Genetics of visceral obesity and insulin resistance: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. Growth Hormone & IGF Research 8:9-14, 1998.

Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, et al. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. J Clin Endocrinol Metab 68:352-357, 1989.

Grunstein RR, Wilcox J, Yang TS, Hedner J. Snoring and sleep apnea in men - association with central obesity and hypertension. Int J Obesity 17:533-40, 1993.

Grunstein RR, Wilcox J. Sleep disordered breathing and obesity. *Baillière`Clinical Endocrinology and Metabolism* 8(3):601-628, 1994.

Grunstein RR. Metabolic aspects in sleep apnea. *Sleep* 19(10):S218-S220, 1996.

Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 269:543-546, 1995.

Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L, Stern MP. Leptin concentrations are associated with higher proinsulin and insulin concentrations but a lower proinsulin/insulin ratio in non-diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(9): 899-905, 1998.

Haffner SM, Miettinen H, Mykkanen L et al. Leptin concentrations and insulin sensitivity in normoglycemic men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21(5):393-9, 1997.

Haffner SM, Mykkanen L, Robbins D, Valdez R, Miettinen H, Howard BV, Stern MP, Bowsher R. A preponderance of small dense LDL is associated with specific insulin, proinsulin and the components of the insulin resistance syndrome in non-diabetic subjects. *Diabetologia* 38(11):1328-36, 1995.

Halverson JD, Zuckerman GR, Koehler RE, et al: Gastric bypass for morbid obesity: a medical-surgical assessment. *Ann Surg* 194:152-60, 1981

Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, et al. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 18(1):559-72, 1998.

Harman PK, Kron IL, McLachlan HD, et al. Elevated intra-abdominal pressure and renal function. *Ann Surg* 196:496-503, 1982.

Harmelen VH, Reynisdottir S, Eriksson P, et al. Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women. *Diabetes* 47:913-917, 1998.

Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 25(4):871-885, 1996.

Hartz AJ, Fisher ME, Brill G. et al. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in th HANES data. *J Chronic Dis* 39(4):311-9, 1986.

Hartz AJ, Rupley DCJ, Kalkoff RD, et.al. Relationship of obesity to diabetes: influences of obesity level and body fat distribution. *Prev Med* 12:351-7, 1983.

Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W et al. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4406-4413, 1996.

Hoebel BG. Neuroscience and appetitive behavior research: 25 years. *Appetite* 29(2):119-33, 1997.

Hoffstedt J, Wahrenberg H, Thorne A, Lonnqvist F. The metabolic syndrome is related to beta 3-adrenoceptor sensitivity in visceral adipose tissue. *Diabetologia* 39(7):838-44, 1996.

Howard BV, Mayer-Davis EJ, Goff D et al. Relationships between insulin resistance and lipoproteins in nondiabetic African Americans, Hispanics, and non-Hispanic whites: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Metabolism* 47(10):1174-9, 1998.

Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et.al. Obesity as an independent risk factor in gross obesity. *Circulation* 67:968-977, 1983.

Iberti TJ, Lieber CE, Benjamin E. Determination of intra-abdominal pressure using a transurethral bladder catheter: clinical validation of the technique. *Anesthesiology* 70:47-50, 1989.

Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: a new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *Diabetes Care* 21(4):649-54, 1998.

Insel PA, Liljenquist JE, Tobin JD et al. Insulin control of glucose metabolism in man. *J Clin Invest* 55:1057-66, 1975.

Istfan NW, Plaisted CS, Bristrian BR, Blackburn GL. Insulin Resistance versus insulin secretion in the hypertension of obesity. *Hypertension* 19:385-392, 1992.

Jácome de Castro J, Baptista F, Lopes LO et al. Obesidade secular em jovens do sexo masculino (Região de Lisboa). *Endoc Met Nut* 5(suppl 1):47,C2.3, 1996.

Jeanrenaud B, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F. From Claude Bernard to the regulatory system between the hypothalamus and the periphery: implications for homeostasis of body weight and obesity. *C R Seances Soc Biol Fil* 192(5):829-41, 1998

Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM. Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 38(12):1595-601, 1989-1.

Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA et al: Influence of body fat distribution on free fatty acid turnover in obesity. *J Clin Invest* 83:1168-1173, 1989-2.

Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY, Coulston AM, Jones C, Chen YD, Reaven GM. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15(3):320-4, 1995.

Jimenez J, Zuniga-Guajardo S, Zinman B, Angel A: Effects of weight loss in massive obesity on Insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in Insulin Production, clearance and sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 64:661, 1987.

Johannsson G, Marin P, Lonn L et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 82:727-734, 1997.

- Jorge Z, Carmo I, Galvão-Teles. Obesity. *Endoc Met Nut*, 5(4):177-180, 1996.
- Jokic R, Fitzpatrick MF. Obstructive lung disease and sleep. *Med Clin of N A* 80(4):821-850, 1996.
- Juhan-Vague I, Alessi MC. PAI-1, obesity, insulin resistance and risk of cardiovascular events. *Thromb Haemost* 78(1):656-60, 1997.
- Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscler Thromb* 13(12):1865-73, 1993.
- Kahn BB, Cushman SW. Subcellular translocation of glucose transporters: role in insulin action and its perturbation in altered metabolic states. *Diabetes Metab Ver* 1:203-27, 1985.
- Kahn SE, Assesment of B-cell function in humans. Approach and interpretation in Draznin B, Rizza R, *Clinical Research in Diabetes and Obesity*, New Jersey, Human Press, 3-22, 1997.
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK et al. Quantificatio of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes* 42:1663-1672, 1983.
- Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK et al. The contribution of insulin dependent and insulin independent glucose uptake to intravenous glucose tolerance in healthy human subjects. *Diabetes* 43:587-592, 1994.
- Kalkoff RK, Hartz AH, Rupley D, et.al. Relationship of body fat distribution to blood pressure, carbohydrate tolerance, and plasma lipids in healthy obese women. *J Lab Clin Med* 102:621-7, 1974.
- Kalra SP, Dube MG, Sahu A, Phelps CP, Kalra P. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88:10,931-10,935, 1991.
- Kaplan NM: The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149:1514-1520. 1989.
- Katz I, Stradling J, Slutsky AS, et al. Do patients with obstructive sleep apnea syndrome have thick necks? *Am. Ver. Respir. Dis.* 141:1228, 1990.
- Kennedy A, Gettys TW, Watson P et al. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab* 82(4):1293-300, 1997.
- Kieffer TJ, Heller SH, Leech CA et al: Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K^+ channels in pancreatic β -cells. *Diabetes* 46:1087-1093,1997.

Kim-Motoyama H, Yamaguichi T, Katakura T et al. Serum leptin levels are associated with hyperinsulinemia independent of body mass index but not with visceral obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 239(1):340-4, 1997.

Kissebah AH, Videlingum N, Murray R et al: Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 54:254, 1982.

Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J et al. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans. A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 45: 1511-1515, 1996-1.

Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV et al. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. Studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 45:699-701, 1996-2.

Koyama K, Chen G, Wang M-Y et al. B-cell function in normal rats made chronically hyperleptinemic by adenovirus-leptin gene therapy. *Diabetes* 46:1276-1280, 1997.

Krief S, Lonnqvist F, Raimbault S et al. Tissue distribution of beta-3-adrenergic receptor mRNA in man. *J Clin Invest* 91:344-349, 1993.

Kristensen P, Judge ME, Thim L et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 393(6680):72-6, 1998.

Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L et al: Impact of obesity on metabolism in men and women. *J Clin Invest* 72:1150-1162, 1983.

Krotkiewski M, Sjostrom L, Bjorntorp P, et al: Adipose tissue cellularity in relation to prognosis for weight reduction. *Int J Obes* 1(4):395-416, 1977.

Kyzer S, Charuzi I. Obstructive sleep apnea in the obese. *World J. Surg.* 22, 998-1001, 1998.

Laing I, Olukoga AO, Gordon C, Boulton AJ. Serum sex-hormone-binding globulin is related to hepatic and peripheral insulin sensitivity but not to beta-cell function in men and women with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 15(6):473-9, 1998.

Lamarche B, Despres JP, Moorjani S, et al: Triglycerides and HDL-cholesterol as risk factors for ischemic heart disease. Results from the Quebec cardiovascular study. *Atherosclerosis* 119(2):235-45, 1996-1.

Lamarche B, Lemieux S, Dagenais GR, Després JP. Visceral obesity and the risk of ischaemic heart disease: insights from the Québec Cardiovascular Study. *Growth Hormone & IGF Research*. 8:1-8, 1998.

Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, et al: Apolipoprotein A-1 and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Quebec cardiovascular study. *Circulation* 94(3):273-8, 1996-2.

Lamarche B, Tchernof A, Mauriège P et al. Targeting individuals at high risk for ischemic heart disease: what could we benefit from measuring fasting insulin, apolipoprotein B and LDL particle size? *Diabetes* 46(suppl 1): 45 A, 1997.

Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y, Kuhar MJ. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse* 29(4):293-8, 1998.

Larson B, Svardsudd K, Welin L, et al: Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow up of participants in the study of men born in 1913. *British Med J.* 288:1401-1404, 1984.

Larsson H, Elmstahl S and Ahrén B. Plasma leptin levels correlate to islet function independently of body fat in postmenopausal women. *Diabetes* 45:1580-1584, 1996.

Lauer RM, Clarke WR. Childhood risk factors for high adult blood pressure: the Muscatine study. *Pediatrics* 84:633-641, 1989.

Lavie P, Yoffe N, Berger I, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 103(3):717-721, 1993.

Lavin JH, Wittert GA, Andrews J, Yeap B, Wishart JM, Morris HA, Morley JE, Horowitz M, Read NW. Interaction of insulin, glucagon-like peptide 1, gastric inhibitory polypeptide, and appetite in response to intraduodenal carbohydrate. *Am J Clin Nutr* 68(3):591-8, 1998.

Laws A, Reaven G. Insulin resistance and risk factors for coronary heart disease. Insulin resistance and disease. *Baillere's Endocrinology and Metabolism* 7:1063-1078, 1993.

Lee J, Sparrow D, Vokonas PS, Landsberg L, Weiss ST. Uric acid and coronary heart disease risk: evidence for a role of uric acid in the obesity-insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study. *Am J Epidemiol* 142(3):288-94, 1995.

Lee HC, Curry DL, Stern JS. Direct effect of CNS on insulin hypersecretion in obese Zucker rats: involvement of vagus nerve. *Am. J. Physiol.* 256, E439-44, 1989.

Leiter EH, Chapman HD, Coleman DL. The influence of genetic background on the expression of mutations at the diabetes locus in the mouse. V. Interactions between the *db* gene and hepatic sex steroid sulfotransferases correlates with gender-dependent susceptibility to hyperglycemia. *Endocrinology* 124:912-922, 1989.

Lewis DE, Shellard L, Koeslag DG, et al. Intense exercise and food restriction cause similar hypothalamic neuropeptide Y increases in rats. *Am J Physiol* 264:E279-E284, 1993.

Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans. *J Clin Invest* 95(1):158-66, 1995.

Lemieux S, Prud'home D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP: A single threshold value of waist girth identifies normal-weight and overweight subjects with excess visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 64(5):685-693, 1996.

Leroy P, Dessolip S, Villageois P, et al : Expression of *ob* gene in adipose cells: regulation by insulin. *J Biol Chem* 271:2365-2368, 1996.

Letiexhe MR, Scheen AJ, Gérard PL et al. Post-gastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 80:364-9, 1995.

Levinson PD, Millman RP. Causes and consequences of blood pressure alterations in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 151(3):455-62, 1991.

Leyva F, Godsland IF, Ghatei M et al. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18(6): 928-33, 1998.

Lida M, Murakami T, Sei M et al. Circulating leptin did not associate with the development of the hyperglycemia accompanied by insulin insensitivity in spontaneous noninsulin dependent diabetes mellitus model Otsuka-Long-Evans Tokushima-Fatty rats. *Regul Pept* 77(1-3):141-6, 1998.

Lillioja S, Bogardus C, Mott DM et al: Relationship between insulin-mediated glucose disposal and lipid metabolism in man. *J Clin Invest* 75:1106-1115, 1985

Lima Reis J.P, Freitas P. Obesidade e síndrome plurimetabólico. *Endoc Met Nut* 4(5):215-219, 1995

Lima Reis JP, Freitas PI. Obesidade na criança. *Endoc Met Nut* 5(5):221-226, 1996

Lima Reis JP, Torres I, Carvalho D, Guerra F. Bromocriptina e alterações menstruais em obesas. *Arq Med* 2(4):362-364, 1989.

Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW: Body mass index and patterns of mortality among Seventh-day Adventist men. *Int J Obes* 15:397-406, 1991.

Lonnqvist F, Wennlund A, Arner P: Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J. Obesity Relat Metab Disord* 21:255-260, 1997.

Lonnqvist F, Thome A, Nilsell K, Hoffstedt J, Arner P. A pathogenic role of visceral fat beta 3-adrenoceptors in obesity. *J Clin Invest* 95(3):1109-16, 1996.

Lopez-Liuchi JV, Meier CA: PPARgamma: from adipose tissue to the atherosclerotic plaque. *Eur. J. Endc.* 139(4):363-364, 1998.

Lund-Katz S, Laplaud PM, Phillips MC, Chapman MJ. Apolipoprotein B-100 conformation and particle surface charge in human LDL subspecies: implication for LDL receptor interaction. *Biochemistry* 15;37(37):12867-74, 1998.

Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and *ob* RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1(11):1155-61, 1995.

Makarewicz PA, Freeman JB, Burchett H, Brazeau P. Vertical banded gastroplasty: assessment of efficacy. *Surgery* 98(4):700-7, 1985.

Man GCW. Obstructive sleep apnea. *Med Clin. North Am.* 80:820, 1996.

Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferranini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1302-4, 1986.

Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens CH, Willett WC. Body weight and longevity. A reassessment. *JAMA* 257(3):353-8, 1987.

Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322(13):882-9, 1990.

Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 333:677-685, 1995.

Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology* 49:551-567, 1998.

Marks SJ, Moore NR, Ryley NG, et al. Measurement of liver fat by MRI and its reduction by dexfenfluramine in NIDDM. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21(4):274-9, 1997.

Martin BC, Warram JH, Krolwski AS, et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *The Lancet* 340:925-929, 1992.

Martins JM, Falcão J, Carreiras F, Costa JC. Resultados da terapêutica médica convencional na obesidade e excesso de peso do adulto - avaliação ao longo de 24 meses. *Endoc Met Nut* 3(3):131-137, 1994.

Mason EE, Dherty C, Cullen J et al. Vertical gastroplasty: evolution of vertical banded gastroplasty. *World J. Surg.* 22,919-924, 1998-1.

Mason EE, Printen KJ, Harford CE, et al. Optimizing results of gastric bypass. *Ann Surg* 182:405-14, 1975.

Mason EE, Renquist K, Jiang D. Predictor of two obesity complications. *Obes Surg* 2:231-7, 1992.

Mason EE. Starvation injury after gastric reduction for obesity. *World J. Surg.* 22, 1002-1007, 1998-2.

Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 18(8):1275-8, 1997.

McGarry JD:What if Minkowski had been ageusic? An alternative angle on diabetes. *Science* 258:766-770, 1992.

McKibbin PE, Rogers P & Williams G. Increased neuropeptide Y in the lateral hypothalamus: the trigger for dark-phase eating? *Diabetic Med.* 6 (Suppl.2), 16A, 1989.

McMinn JE, Seeley RJ, Wilkinson CW, Havel PJ, Woods SC, Schwartz MW. NPY-induced overfeeding supresses hypothalamic NPY mRNA expression: potential roles of plasma insulin and leptin. *Regul Pept* 75-76:425-31,1998.

Medina JL. Prefácio. *Endoc Met Nut* 3(6):329, 1994.

Medina JL, Brandão F, GuerraMF. Terapêutica farmacológica das hiperlipidemias. *Arq Med* 2(4):237-240, 1990.

Medina JL, Marques L, Reis L et al. Dislipidemia e diabetes mellitus. *Arq Med* 8(4): 249-252, 1994.

Medina JL, Rodrigues E. Insulino-resistência, dislipidemia e aterosclerose. *Endocrinol Metab Nutr* 4:245-249, 1995.

Messerli FH, Sundgaard-Riise ME, Reisin ED, et al. Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *Am J Med* 74:808-811, 1983.

Millar JS, Packard CJ. Heterogeneity of apolipoprotein B-100-containing lipoproteins: what we have learnt from kinetic studies. *Curr Opin Lipidol* 9(3):197-202, 1998.

Millman BP, Redline S, Carlisle CCet al: Day time hypertension in obstructive sleep apnea: prevalence and contributing risk factors. *Chest* 99:861, 1991.

Miskowiak J, Pederson JH, Andersen B, Stadil F. Plasma levels of neurotensin in gastroplasty for morbid obesity. *Regl Pept* 9(4):263-9, 1984.

Mykkanen L, Zacaro DJ, Wagenknecht LE, et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 47(5):793-800, 1998.

Mohamed-Ali, Pinkney JH, Panahloo A et al . Relationships between plasma leptin and insulin concentrations, but not insulin resistance, in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Diabet Med* 14(5):376-80, 1997.

Montague CT, Farooqui IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387:292-295, 1997.

Morley JE. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocr Ver* 8:256-287, 1987.

Muller G, Erti J, Gerl M, Preibisch G: Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J Biol Chem* 272:10585-10593, 1997.

Nam SY, Kim KR, Song YD et al. The growth hormone (GH) -binding protein in obesity with varying glucose tolerance: relationship with body fat distribution, insulin, GH-IGF-1 axis and Sex hormones. *Int J. Obesity* 22(suppl3):S144, P174, 1998.

National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel II). *Circulation* 89:1329-1445, 1994.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. Update on the 1987 task force report on high blood pressure in children and adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 98:649-658, 1996.

Niskanen L, Haffner S, Karhunen LJ et al: Serum leptin in relation to resting energy expenditure and fuel metabolism in obese subjects. *Int J. Obesity* 21, 309-313, 1997.

Noda A, Hayashi H, Okada T, et al. Circadian variation of 24 hour ambulatory blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Ther. Res.* 12:109, 1991.

Noda A, Okada T, Yasuma F, et al. Cardiac hypertrophy in obstructive apnea syndrome. *Chest*. 107(6):1538-44, 1995.

Nurses Health Study *Am J Clin Nutr* 55:652-658, 1992

Nyholm B, Fisker S, Lund S, Moller N, Schmitz O: Increase circulating leptin concentrations in insulin-resistant first degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, relationship to body composition and insulin sensitivity but not to family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 136:173-179, 1997.

Oberbauer Am, Murray JD. Consequences of limited exposure to elevated growth hormone in the mature oMt1a-oGH transgenic mouse. *Growth Dev Aging* 62(3):87-93, 1998.

O'Rahilly. Leptin and neuroendocrine functions in Abstracts of the IV European Congress of Endocrinology, S1-1, 1998

Oliveira M.J., Cardoso M.H., Carvalho R. et al. Um caso de rabdomiolise em doente com lipodistrofia total congénita. *Arq. Med.* 12(3):145-148, 1998.

Oria HE, Moorehead MK. Outcome analysis system for reporting results in bariatric surgery. *Obes Surg* 6:361-8, 1996.

Pacini G, Finegood DT, Bergman RN. A minimal-model-based glucose clamp yielding insulin sensitivity independent of glycemia. *Diabetes* 31:432-441, 1982.

Packard C: VLDL transformation. *World of lipids* 6(4):6, 1998.

Pan DA, Lillioja S, Kriketos AD, Milner MR, Baur LA, Bogardus C, Jenkins AB, Storlien LH. Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action. *Diabetes* 46(6):983-8, 1997.

Pardini VC, Victoria IM, Rocha SM et al. Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and acquired generalized lipotrophic diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 83(2):503-8, 1998.

Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 97:27-322, 1990.

Payne JH, DeWind LT, Commons RR. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. *Am J Surg* 106:273-289, 1963.

Pascoe WS, Storlien LH. Inducement by fat feeding of basal hyperglycemia in rats with abnormal beta-cell function. Model for study of etiology and pathogenesis of NIDDM. *Diabetes* 39:226-33, 1990.

Pasquali R. The influence of obesity on reproductive function. *Int J Ob* 22 (suppl 3):S25,O93, 1998.

Pénicaud L, Ferré P, Terretaz J. et al. Development of obesity in Zucker rats. Early insulin resistance in muscles but normal sensitivity in white adipose tissue. *Diabetes* 36:621-7, 1987.

Peiris NA. Adiposity, fat distribution and cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 110:867-872, 1989.

Peiris NA, Mueller RA, Smith GA et al: Splanchnic insulin metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 78:1648-1657, 1986.

Peiris NA, Sothmann MS, Aiman EJ, Kissebah AH. The relationship of insulin to sex hormone-binding globulin: role of adiposity. *Fertil Steril* 52(1):69-72, 1989.

Peiser J, Lavie P, Ovnat A, Charuzi I: Sleep apnoea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann. Surg.* 100:112, 1984.

Peiser J, Ovnat A, Uwyed K, Lavie P, Charuzi I: Cardiac arrhythmias during sleep in morbidly obese sleep-apneic patients before and after gastric bypass surgery. *Clin Cardiol* 8(10):519-521, 1985.

Peixoto AC, Pignatelli D, Lima Reis JP, Medina JL. Obesidade, hiperinsulinemia e hipertensão arterial. *Endoc Met Nut* 3(5):278, 1994.

Pelleymounter, M.A., et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in *ob/ob* mice. *Science* 269:540-543, 1995.

Peres E, Moreira P. Alimentação de adolescentes e prevenção de doenças cardiovasculares. *Endoc Met Nut* 2(4):267-273, 1993.

Perry IJ, Wannamethee SG, Whincup PH et al. Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol* 144:224-234, 1996.

Perseghin G, Ghosh S, Gerow K, Shulman GI: Metabolic defects in lean nondiabetic offspring of NIDDM parents. *Diabetes* 46:1001-1009, 1997.

Phillips DI, Caddy S, Illic V, Fielding BA, Frayn KN, Borthwick AC, Taylor R. Intramuscular triglyceride and muscle insulin sensitivity: Evidence for a relationship in nondiabetic subjects. *Metabolism* 45(8):947-50, 1996.

Pierson AM, Williams G, Jones PM et al. Hypothalamic neuropeptide Y mRNA is increased in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetic Med* 5(Suppl. 1):19A, 1988.

Pillar G, Peled R, Lavie P: Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7,5 years after weight reduction surgery. *Chest* 106:1702, 1994.

Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al. Increase incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among adolescents. *J. Pediatr* 128:608-615, 1996.

Pinheiro D., Lima-Reis J. P., Carvalho D., Cardoso Oliveira M., Medina J.L. Colelitíase e obesidade. Que relações? *Arq. Med.* 6(suppl.):65, 1992.

Plamondon H, Merali Z. Anorectic action of bombesin requires receptor for corticotropin-releasing factor but not for oxytocin. *Eur J Pharmacol* 11;340(2-3):99-109, 1997.

Pouliot MC, Després JP, Nadeau A et al. Visceral adiposity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes* 41:826-834, 1992.

Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C and Ravussin E. Effects of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin resistant Pima indians. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4418-4421, 1996.

Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Horm Res* 45(3-5):148-55, 1996.

P-Sunyer XF. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med* 119(7 pt 2):655-660, 1993.

Rada P, Mark GP, Hoebel BG. Galanin in the hypothalamus raises dopamine and lowers acetylcholine release in the nucleus accumbens: a possible mechanism for hypothalamic initiation of feeding behavior. *Brain Res* 798(1-2):1-6, 1998.

Rand CS, Macgregor AM. Morbidly obese patients' perceptions of social discrimination before and after surgery for obesity. *South Med J* 1990; 83(12):1390-5, 1990.

Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* i:785-789, 1963.

Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Ann Epidemiol* 8(4):250-261.

Ravussin E, Pratley RE, Maffei M et al: Relatively low plasma leptin concentrations precede weight gain in Pima Indians. *Nat Med* 3:238-240, 1997.

Reaven GM, Chen Y-DI, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense, low density lipoprotein particles. *J Clin Invest* 92:141-146, 1993-1.

Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng C-Y, Wu MS, Chen Y-D: Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate and insulin for 24 hours in patients with NIDDM. *Diabetes* 37:1020-1024, 1988.

Reaven GM, Lithel H, Lansberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 334(6):374-381, 1996.

Reaven GM. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1596-1607, 1988

Reaven GM. Hypothesis: muscle insulin resistance is the ("not-so") thrifty genotype. *Diabetologia* 41:482-484, 1998.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med* 44:121-131, 1993-2.

Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med* 236 (Suppl.736):13-22, 1994.

Reaven. The role of insulin resistance and hyperinsulinemia in coronary heart disease. *Metabolism.* 41(5):16-19, 1992.

Reinhold RB. Critical analysis of long-term weight loss following gastric bypass. *Surg Gynecol Obstet* 155:385-394, 1982.

Renquist K. Obesity classification. *Obesity Surgery*, 8, 480, 1998.

Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 280(21):1843-8, 1998.

Ribeiro L, Lima Reis JP, Castedo JL, Medima JL. Obesidade. Resultados da terapêutica. Arq Med 6 (suppl.1):65, 1992.

Richelsen B, Pedersen SB, Borglum JD et al. Growth hormone treatment of obese women for 5 wk: effect on body composition and adipose tissue LPL activity. Am J Physiol 266:E211-E216, 1994.

Ridings PC, Bloomfield GL, Blocher CR, Sugerman HJ. Cardiopulmonary effects of raised intra-abdominal pressure before and after intravascular volume expansion. J Trauma 39(6):1071-5, 1995.

Rimm AA, Werner LH, Bernstein R, et.al. Disease and obesity in 73, 532 women. Obesariat Med 1:77-84, 1972.

Riza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Dose response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. Am J Physiol 240: E630-39, 1981.

Rocchini AP. Adolescent Obesity and Hypertension. Pediatric Clinics of North America 40 (1):81-91, 1993.

Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF et al: Mechanism of free fatty acid induced insulin resistance in humans. J Clin Invest 97:2859-2865, 1996

Rohner-Jeanrenaud F Cusin I, Sainsbury A, Zakrzewska KE, Jeanrenaud B. The loopssystem between neuropeptide Y and leptin in normal and obese rodents. Horm Metab Res 28:642-648, 1996.

Rollheim J, Osnes T, Miljeteig H. The relationship between obstructive sleep apnoea and body mass index. Clin Otolaryngol 22(5):419-22, 1997.

Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J et al. Effects of gender, body composition and menopause on plasma concentrations of leptin. J Clin Endocrinol Metab, 81:3424-3427, 1996.

Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. Pediatrics 101:525-539, 1998.

Roubenoff R, Rall LC, Veldhuis JD, Kehayias JJ, Rosen C, Nicolson M, Lundgren N, Reichlin S. The relationship between growth hormone kinetics and sarcopenia in postmenopausal women: the role of fat mass and leptin. J Clin Endocrinol Metab 83(5):1502-6, 1998.

Rouscher H, Popp W, Zwick H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. Chest 102:367, 1992.

Ruas E, Paiva I, MM, Poiars Baptista A. Acantose nigricante - Estudo da insulinemia. *Arq Med* 8(2):77-80, 1994.

Ruas MMA. Síndrome plurimetabólico. Intolerância aos HC e diabetes. *Endoc Met Nut* 4(5):203-207, 1995.

Sahu A. Evidence suggesting that galanin (GAL), melanin-concentrating hormone (MCH), neurotensin (NT), proopiomelanocortin (POMC) and neuropeptide Y (NPY) are targets of leptin signaling in the hypothalamus. *Endocrinology* 139(2):795-8, 1998.

Saad MF, Khan A, Sharma A et al. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 47:544-549, 1998.

Sahu A, Kalra PS, Kalra SP. Food deprivation and ingestion induce reciprocal changes in neuropeptide Y concentrations in the paraventricular nucleus. *Peptides* 9:83-86, 1988.

Sainsbury A, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Adrenalectomy prevents the obesity syndrome produced by chronic central neuropeptide y infusion in normal rats. *Diabetes*, 46:209-214, 1997.

Saladin R.,De-Vos P, Guerre-Millo M, et al. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 377:527-529, 1995.

Sasaki N, Uchida E, Niiyama M, Yoshida T, Saito M Anti-obesity effects of selective agonists to the beta 3-adrenergic receptor in dogs. II. Recruitment of thermogenic brown adipocytes and reduction of adiposity after chronic treatment with a beta 3-adrenergic agonist. *J Vet Med Sci* 60(4):465-9, 1998.

Satoh N, Ogawa Y, Katsuura G, Numata Y, Masuzaki H, Yoshimasa Y, Nakao K Satiety effect and sympathetic activation of leptin are mediated by hypothalamic melanocortin system. *Neurosci Lett* 249(2-3):107-10, 1998.

Schapira DV, Clark RA, Wolf PA, et al: Visceral obesity and breast-cancer risk. *Cancer* 74:632-639, 1994.

Scheen AJ, Desai C, Lefèvre PJ. Therapy for obesity - today and tomorrow. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 8:705-27, 1994.

Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin. Invest.* 100(7):1882-1887, 1997.

Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Bokyko EJ, Porte D Jr.: Cerebrospinal fluid leptin levels:Relationships to plasma levels and to adiposity in humans. *Nature Med* 2:589-593, 1996.

Schwartz MW, Prigeon RL, Kahn SE, Nicolson M, Moore J, Morawiecki A, Boyko EJ, Porte D Jr. Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care* 20(9):1476-81, 1997.

Schrauwen P, Xia J, Bogardus C, Pratley RE, Ravussin E Skeletal muscle uncoupling protein 3 expression is a determinant of energy expenditure in Pima Indians. *Diabetes* 48(1):146-9, 1999.

Scopinaro N, Gianetta E, Civalieri D et al. Partial and total biliopancreatic bypass in the surgical treatment of obesity. *Int J Obes* 5:421-429, 1981.

Scopinaro N, Adami GF, Marinari GP, et al. Biliopancreatic diversion. *World J. Surg* 22:936-946, 1998.

Seeley RJ: Leptin and obesity - what are the links? in 25th International Symposium on GH and growth factors in endocrinology and metabolism, Pharmacia and Upjohn ed, p5, 1998.

Seeley RJ, van Dijk G, Campfield LA et al. Intraventricular leptin reduces food intake and body weight of lean rats but not obese Zucker rats. *Horm Metab Res* 28(12):664-8, 1996.

Segal KR, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese man. *Diabetes* 45(7):988-91, 1996.

Seidell J, Bjorntorp P, Sjostrom L, et al: Regional distribution of muscle and fat mass in men - new insight into the risk of abdominal obesity using computed tomography. *Int J Obes* 13:289-303, 1989.

Sérgio A, Cardoso MH, Nogueira C, et al. Treatment of morbid obesity with adjustable gastric band. Preliminary report. *Obesity Surgery* (accepted for publication).

Sheppard MC, Bailey CJ, Flatt PR, Swanson-Flatt SK, Shennan KI Immunoreactive neurotensin in spontaneous syndromes of obesity and diabetes in mice. *Acta Endocrinol (Copenh)* 108(4):532-6, 1985.

Sherwin RS, Kramer KJ, Tobin JD et al. A model of the kinetics of insulin in man. *J Clin Invest* 53:1481-92, 1974.

Sharp P, Johnston D, Mechanism of hyperglycaemia and disorders of intermediary metabolism, Pickup J and Williams G, 1st Ed. Textbook of Diabetes, Oxford, Blackwell Scientific Publications, 303-312, 1991.

Shear CL, Freedman DS, Burke GL, et al. Body fat patterning and blood pressure in children and young adults: the Bogalusa heart study. *Hypertension* 9:236-244, 1987.

Sherif K, Kushner H, Falkner BE Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African-American women. *Metabolism* 47(1):70-4, 1998.

Shinohara E, Kihara S, Yamashita S et al. Visceral fat as an important factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med* 241(1):11-8, 1997.

Shoji T, Nishizawa Y, Emoto M et al. Renal function and insulin resistance as determinants of plasma leptin levels in patients with NIDDM. *Diabetologia* 40(6):676-9, 1997.

Shulkes A, Allen RD, Hardy KJ. Meal stimulated neurotensin release following gastric partitioning for morbid obesity. *Aust NZJ Surg* 53(2):149-52, 1983.

Silva AS, Cardoso MH, Nogueira C, Santos J, Vilaça H. Surgical Treatment Of Morbid Obesity - Preliminary Report: *Obesity Surgery* 8(4):408, 1998.

Silvis SE, Paragus PD: Paresthesias, weakness, seizures and hypophosphatemia in patients receiving hyperalimentation. *Gastroenterology* 62:514, 1972.

Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML et al. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 97:1344-1347, 1996.

Sjostrom 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* 16(6):465-79, 1992.

Slostrom L, Kvist H, Cederblad A et al: Determination of total adipose tissue and body fat in women by computed tomography, 40K and tritium. *Am J Physiol* 250:E736-E745, 1986.

Small CJ, Todd JF, Ghatei M, et al. Neuropeptide Y (NPY) actions on the corticotroph cell of the anterior pituitary gland are not mediated by a direct effect. *Regul Pept* 75-76:301-7, 1998.

Smith FJ, Campfield LA, Moshera JÁ, Bailon PS, Burn P. Brain administration of OB protein (leptin) inhibits neuropeptide-Y-induced feeding in *ob/ob* mice. *Regul Pept* 75-76:433-9, 1998.

Smith MS. Lactation alters neuropeptide-Y and proopiomelanocortin gene expression in the arcuate nucleus of the rat. *Endocrinology* 133:1258-1265, 1993.

Snehalatha C, Ramachandran A, Satyavani K, Vijay V, Haffner SM. Plasma leptin is not associated with insulin resistance and proinsulin in non-diabetic South Asians Indians. *Diabet Med* 15(6):480-4, 1998.

Sobrinho LG Emotional aspects of hyperprolactinemia. *Psychother Psychosom* 67(3):133-9, 1998.

Sobrinho LG The psychogenic effects of prolactin. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129 (Suppl 1):38-40, 1993.

Sobrinho LG, Almeida-Costa JM Hyperprolactinaemia as a result of immaturity or regression: the concept of maternal subroutine. A new model of psychoendocrine interactions. *Psychother Psychosom* 57(3):128-32, 1992.

Sobrinho LG, Nunes MC, Calhaz-Jorge C, Afonso AM, Pereira MC, Santos MA Hyperprolactinemia in women with paternal deprivation during childhood. *Obstet Gynecol* Oct;64(4):465-8, 1984.

Sobrinho LG. Neuropsychiatry of prolactin: Causes and effects. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 5:119-141, 1991.

Sociedade Portuguesa para o estudo da obesidade. Relatório de consenso. Obesidade e sua terapêutica. *End Met Nut* 4 (2):1-24, 1995.

Sociedade Portuguesa para o estudo da obesidade. Relatório de consenso. Obesidade e sua terapêutica. *End Met Nut* 4 (2):1-24, 1995.

Sparrow D, Borkan GA, Gerzof SG, Wisniewski C, Silbert CK. Relationship of fat distribution to glucose tolerance . Results of computed tomography in male participants of the Normative Aging Study. *Diabetes* 35:411-415, 1986.

Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 55:652-658, 1992.

Stanley BG, Hoebel BG, Leibowitz SF: Neurotensin: Effects of hypothalamic and intravenous injections on eating and drinking in rats. *Peptides* 4:493-500, 1983.

Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF: Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 7:1189-92, 1986.

Steel JH, Bentley TJ, Williams G, Cardoso MH, Bloom SR, Polak JM.. Quantification of morphological changes in neuropeptide y - imunoreactive nerves in the paraventricular nucleus of the streptozotocin diabetic rat. Apresentado no "Spring Meeting of the British Neuroendocrine Group", 1988.

Steil GM, Volund A, Kahn SE, Bergman R. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model *Diabetes* 42(2):250-6, 1993.

Steinberg J, Moorehead C, Katch V, Rocchini AP. Relationship between insulin resistance and abnormal lipid profile in obese adolescents. *J Pediatr* 126:690-695, 1995.

Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 338(1):1-7, 1998.

Stoney RM, Walker KZ, Best JD et al. Do postmenopausal women with NIDDM have a reduced capacity to deposit and conserve lower-body fat? *Diabetes Care* 21(5):828-30, 1998.

Storlien LH, Kreagen EW, Chisholm DJ et al: Fish oil prevents insulin resistance induced by high-fat feeding in rats. *Science* 237:885-888, 1987.

Storlien LH, Oakes ND, Pan DA et al: "Syndromes of insulin resistance" in the rat: induction by diet and amelioration with benfluorex. *Diabetes* 42:457-462, 1993.

- Stunkard A, Foch T, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA* 256:51-54, 1986-1.
- Stunkard A, Sorensen T, Hanis C, et al. Na adoptiion study of human obesity. *N Engl J Med.* 314:193-198, 1986-2.
- Strohl KP. Diabetes and sleep apnea. *Sleep* 19(10):S225-S228, 1996.
- Sugerman HJ, DeMaria EJ, Felton WL 3rd, Nakatsuka M, Sismanis A. Increased intra-abdominal pressure and cardiac fillingpressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 49(2):507-11, 1997-1
- Sugermann HJ, FairmanRP, Sood RK et al: Long-term effect of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 55 (Suppl.):597S,1992.
- Sugerman HJ, Kellum JM Jr, DeMaria EJ, Reines HD. Conversion of failed or complicated vertical banded gastroplasty to gastric bypass in morbid obesity. *Am J. Surg* 171(2):263-9, 1996.
- Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Wolfe M. Abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity co-morbidity. *J Int Med* 241:71-79, 1997-2.
- Sugermann H. Intra-abdominal hypertension: a major pathologic component of central obesity induced morbidity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(suppl 3):S52,O195, 1998.
- Sullivan M, Kalsson J, Sjostrom L. et al. Swedish obese subjects (SOS) - na intervention study of obesity. Baseline evaluation of health and psychosocial functioning in the first 1743 subjects examined. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17(9):503-512, 1993.
- Tannenbaum GS, Ling N. The interrelationship of growth hormone(GH)-releasing factor and somatostatin in generation of the ultradian rhythm of GH secretion. *Endocrinology* 115:1952-1957, 1984
- Tanner JM, Whitehouse RH, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children 1965. *Arch Dis Child* 41:454-71;613-35, 1966.
- Tchernof A, Labrie F, Belanger A, Despres JP. Obesity and metabolic complications: contribution of dehydroepiandrosterone and other steroid hormones. *J Endocrinol* 1996 Sep;150 Suppl:S155-64 ,1996-2.
- Tchernof A, Lamarche B, Nadeau A et al. The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 19:629-637, 1996-1.
- Terretaz J, Assimacoulous JF, Jeanrenaud B. Severe hepatic na peripheral insulin resistance as evidenced by euglycemic clamps in genetically obese *fa/fa* rats. *Endocrinology* 118:674-8, 1986.

The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 157:2413-2446, 1997.

Tritos NA, Vincent D, Gillette J, et al. Functional interactions between melanin-concentrating hormone, neuropeptide Y, and anorectic neuropeptides in the rat hypothalamus. *Diabetes* 47(11):1687-92, 1998.

Tuominen JA, Ebeling P, Laquier FW et al. Serum leptin concentration and fuel homeostasis in healthy man. *Eur J Clin Invest* 27(3):206-11, 1997

Turpeinen AK, Haffner SM, Louheranta AM et al: Serum leptin in subjects with impaired glucose tolerance in relation to insulin sensitivity and first-phase insulin response. *Int J. Obes Relat Metab Disord* 21: 284-287, 1997.

Uehara Y, Shimizu H, Ohtani K et al. Hypothalamic corticotropin-releasing hormone is a mediator of the anorexigenic effect of leptin. *Diabetes* 47(6):890-3, 1998.

Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 44:863-870, 1995

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Relative efficacy of randomly allocated diet, sulfonylurea, insulin or metformine in patients with newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes followed for three years. *Br Med J* 310:83-8, 1995.

Utriainen T, Malstrom R, Makimittila S and Yki-Jarvinen H. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4h in normal subjects. *Diabetes* 45:1364-1366, 1996.

Vaag A, Skott P, Damsbo P et al: Effect of the antilipolytic nicotinic acid analogue acipimox on whole-body and skeletal muscle glucose metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 88:1282-1290, 1991.

Vague J. Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity. *Presses Médicales* 30:339-40, 1947.

van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: A practical guide. *Int J Obes* 17:187-196, 1993.

van Gemert WG, van Wersch MM, Greve JW, Soeters PB. Revisional surgery after failed vertical banded gastroplasty: restoration of vertical banded gastroplasty or conversion to gastric bypass. *Obes Surg* 8(1):21-8, 1998.

van Harmelen V, Lonnqvist F, Thorne A, et al. Noradrenaline-induced lipolysis in isolated mesenteric, omental and subcutaneous adipocytes from obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 21(11):972-9, 1997.

van Italie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 103:983-988, 1985.

Vauhkonen I, Niskanen L, Vanninen S et al. Defects in insulin secretion and insulin resistant phenotype is associated with high serum leptin levels in offspring of patients with non-insulin-dependent diabetes melitus. *Eur J Endocrinol* 139(6):598-604, 1998.

Veldhuis J.D. Neuroendocrine control of pulsatile growth hormone release in the human: relationship with gender. *Growth Hormone & IGF Research* 8:49-59, 1998.

Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KY, et al. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 72:51-59, 1991.

Vettor R, De Pergola G, Pagano C et al. Gender differences in obese people: relationships with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 27(12):1016-24, 1997.

Vgontzas NA, Tan TL, Bixler EO et al. Sleep apnoea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 154:1705, 1994

Vidal H, Auboeuf D, De Vos P et al: The expression of *ob* gene is not acutely regulated by insulin and fasting in human abdominal subcutaneous adipose tissue. *J Clin Invest*. 98:251-255, 1996

von Hafe P, Pérez A, Nunes JP et al. Relationship of fat distribution evaluated by computed tomography to cardiovascular risk profile. *Eur Heart J* 12 (Abstract Supplement):274, 1991.

Vuagnat BA, Pierroz DD, Lalaoui M, et al. Evidence for a leptin-neuropeptide Y axis for the regulation of growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology* 67(5):291-300, 1998

Waller HT. Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 679:1-56, 1984.

Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45:1435-1438, 1996.

Wadden TA, Considine RV, Foster GD, Anderson DA, Sarwer DB, Caro JF. Short- and long-term changes in serum leptin dieting obese women: effects of caloric restriction and weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 83(1):214-8, 1998.

Wang Q, Bing C, Al-Baranji K, et al. Interactions between leptin and hypothalamic neuropeptide Y neurons in the control of food intake and energy homeostasis in the rat. *Diabetes* 46(3):335-41, 1997

Wang J, Akabayashi A, Yu HJ et al. Hypothalamic galanin: control by signals of fat metabolism. *Brain Res* 804 (1):7-20, 1998.

Weaver JU, Holly JMP, Kopelman PG, et al. Decrease sex hormone binding globulin (SHBG) and insuli-like growth factor binding protein (IGFBP-1) in extreme obesity: Clin. Endoc. 33(3):415-422, 1990

Wehrenberg WB, Giustina A. Basic counterpoint: mechanisms and pathways of gonadal steroid modulation of growth hormone secretion. Endocr Rev.13(2):299-308, 1992.

Weinsier RL, Krumdieck CL:Death resulting of overzealous total parenteral nutrition: the refeeding syndrome revisited. Am. J. Clin. Nutr. 34:393, 1981.

White JD, Olchovsky D, Kershaw M, Berlowitz M. Increased hypothalamic content of prepro neuropeptide Y messenger ribonucleic acid in streptozotocin-diabetic rats. Endocrinology 126:765-72, 1990.

Widjaja A, Stratton IM, Horn R, Holman RR, Turner R, Brabant G. UKPDS 20: plasma leptin, obesity, and plasma insulin in type 2 diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 82(2):654-7, 1997.

Wilding JP, Gilbey SG, Bailey CJ, et al. Increased neuropeptide-Y messenger ribonucleic acid (mRNA) and decreased neurotensin mRNA in the hypothalamus of the obese (*ob/ob*) mouse. Endocrinology 132(5):1939-44, 1993.

Williams G, Cardoso MH., Gill JS., Lee YC. e Bloom SR. Increased neuropeptide Y in the paraventricular and other hypothalamic nuclei of the streptozotocin diabetic rat. Clinical Science 74 (suppl 18):43, 1988-1.

Williams G, Steel JH, Cardoso H, Ghatel MA, Lee YC, Gill JS, Burrin JM, Polak JM, Bloom SR Increased hypothalamic neuropeptide Y concentrations in diabetic rat. Diabetes 37(6):763-72, 1988-2.

Williams G, Gill JS, Lee YC, Cardoso HM, Okpere BE, Bloom SR. Increased neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of streptozocin-induced diabetic rats. Diabetes 38(3):321-7, 1989-1.

Williams G, Lee YC, Ghatel MA, Cardoso HM, Ball JA, Bone AJ, Baird JD, Bloom SR. Elevated neuropeptide Y concentrations in the central hypothalamus of the spontaneously diabetic BB/E Wistar rat. Diabet Med 6(7):601-7, 1989-2.

Williams G, Cardoso H, Domin J, Ghatel MA, Russell JC, Bloom SR.Hypothalamic regulatory peptide disturbances in the spontaneously obese JCR: LA-corpulent rat. Diabetes Res 15(1):1-7, 1990.

Williams G, Cardoso MH, Lee YC, Ball JM, Ghatel MA, Stock MJ, Bloom SR. Hypothalamic regulatory peptides in obese and lean Zucker rats. Clin Sci (Colch) 80(5):419-26, 1991-1.

Williams G, Cardoso H, Lee YC, Ghatel MA, Flatt PR, Bailey CJ, Bloom SR. Reduced hypothalamic neurotensin concentrations in the genetically obese diabetic (*ob/ob*) mouse: possible relationship to obesity. *Metabolism* 40(10):1112-6,1991-2.

Wing RR, Jeffery RW. Outpatient treatment of obesity: a comparison of methodology and clinical results. *Int J Obes* 3:261-279, 1979.

Wing RR, Sinha MK, Considine RV, Lang W, Caro JF. Relationship between weight loss maintenance and changes in serum leptin levels. *Horm Metab Res* 28(12):698-703, 1996.

Working Group on OSA and Hypertension. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: what is the relationship? *Blood Press* 2(3):166-82, 1993.

Yang YJ, Hope ID, Ader M, Bergman RN. Insulin transport across capillaries is rate limiting for insulin action in dogs. *J Clin Invest.* 84:1620-28, 1989.

Yang YJ, Youn JH, Bergman RN. Modified protocols improve insulin sensitivity estimation using the minimal model. *Am J Physiol* 253:E595-602, 1987.

York DA. Neural activity in hypothalamic and genetic obesity. *Proc. Nutr. Soc.* 46:105-17,1987.

York DA. Lessons from animal models of obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 25(4):781-800, 1996.

Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 46(4):717-9, 1997.

Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology*, 133:1753-1758; 1993.

Zhang F., Proença R., Maffei M. et al. Positional cloning of the obese gene and its human homologue. *Nature (London)*,372,425-432, 1994.

Zierath JR, Livingston JN, Thorne A, et al. Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway. *Diabetologia* 41(11):1343-54, 1998.

Zimmet P, Hodge A, Nicolson M et al. Serum leptin concentration, obesity and insulin resistance in Western Samoans: cross sectional study. *BMJ* 313(7063):965-9, 1996.

Zimmet PZ, Collin VR, de Courten MP et al. Is there a relationship between leptin and insulin sensitivity independent of obesity? A population-based study in the Indian Ocean nation of Mauritius. Mauritius NCD Study Group. *Int J Obes Metab Disord* 22(2):171-7, 1998.

Zucker LM & Antoníades HN. Insulin and fattening in the genetically obese-hyperlipemic rat «fatty». Fed Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 29:379-85, 1970.

Zumoff B, Strain GW: A perspective on the hormonal abnormalities of obesity: Are they cause or effect?. Obes Res 2:56-67, 1994.