

Evidências em Obesidade

nº 66 - novembro/dezembro 2013

Uma publicação da



Associação Brasileira para
o Estudo da Obesidade e da
Síndrome Metabólica

Síndrome dos Ovários Policísticos

A obesidade se associa a
formas mais graves de
disfunção menstrual em
pacientes com SOP

Hipotálamo

Qual sua relação
com obesidade?

Dieta Dukan

Uma análise crítica



31º Congresso
Brasileiro de
Endocrinologia
e Metabologia

ExpoCBEM

Curitiba
5 a 9 setembro

2014



Foto: Luiz Pinheiro

Acesse o site e confira mais sobre:

- Endobolão
- #trabalhos1000
- Highlights do ENDO
- Workshop SBEM-GH Research Society

www.cbem2014.com.br

Realização



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia
Regional Paraná

Gerenciamento



Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia



55 51 3086 9100

Expediente

Associação Brasileira para
o Estudo da Obesidade e da
Síndrome Metabólica

DIRETORIA 2013-2014**Presidente**

Dr. Mario K. Carra

Vice-Presidente

Dr. João Eduardo Salles Nunes

Primeira Secretária

Dra. Cíntia Cercato

Segundo Secretário

Dr. Alexander Benchimol

Tesoureira

Dra. Maria Edna de Melo

Sede

Rua Mato Grosso, 306 - Cj. 1711

Higienópolis - São Paulo - SP

CEP: 01239-040

Tel.: (11) 3079-2298

Fax: (11) 3079-1732

email: info@abeso.org.br

Secretária

Renata Felix

Email: info@abeso.org.br

Site: www.abeso.org.br

REVISTA EVIDÊNCIAS EM OBESIDADE**Diretora responsável e Editora Científica**

Dra. Cíntia Cercato

Editora responsável

Luciana Oncken (MTB 46.219-SP)

Redação

Banca de Conteúdo

Responsável: Luciana Oncken

Rua Dr. Melo Alves, 392, cj. 601

Cerqueira Cesar - São Paulo - SP

CEP: 01417-010

Fone: (11) 99305-0230

Email: redacao@bancadeconteudo.com.br

Projeto Gráfico e Edição de Arte

Leonardo Fial

Impressão

Brasilform Gráfica Editora

Email: comercial@brasilform.com.br

Tel.: (11) 4615-1111

Periodicidade: bimestral**Tiragem:** 5.000 exemplares**Imagem de capa:** Shutterstock

Os anúncios publicados nesta revista são de inteira responsabilidade dos anunciantes. Não nos responsabilizamos pelo conteúdo comercial. Os artigos publicados na revista Evidências em Obesidade refletem a opinião dos autores, não necessariamente a da Abeso.

Grandes mudanças para um novo ano

CHEGAMOS AO FINAL DE MAIS UM ANO, um ano intenso, cheio de realizações, a começar pelas mudanças na Comunicação da Abeso, que envolvem esta revista que você tem em mãos. Uma publicação mais moderna, que valoriza tanto o conteúdo jornalístico quanto o científico. Também reformulamos o nosso site, tornando-o mais dinâmico. Fortalecemos ainda nossa presença nas redes sociais, com a criação de uma página no Facebook, que hoje conta com mais de 25 mil fãs. O nosso Twitter também cresceu e hoje contamos com mais de 2.200 seguidores que nos acompanham no dia a dia da entidade.

Este ano, nós nos mobilizamos pelo dia 11 de outubro, Dia Nacional de Prevenção da Obesidade, mesmo sem apoio das entidades governamentais, como o Ministério da Saúde, Secretarias de Saúde com vídeos e informações nas redes sociais, imprensa e site. É inadmissível o governo não atentar para uma data importante como esta, frente a um problema que já atinge mais da metade da população. O próprio MS divulgou, em meados deste ano, os dados do Vigitel que mostram que 51% da população está acima do peso. Parece que o governo está ocupado demais em trazer médicos generalistas de Cuba, que não estão a par desta questão, por viverem uma realidade diferente da nossa. Precisamos de menos propaganda do programa “Mais Médicos” e mais investimento em campanhas de esclarecimento e educação em saúde.

Ter a obesidade reconhecida como doença, no Brasil, também pelo governo, amplia o acesso a atendimento ao obeso em todos os seus aspectos. Mais acesso, mais saúde.

Na área de atualização, a maior realização do ano foi o Congresso da Abeso, em Curitiba. Um sucesso de público e de programação científica, tendo sido destaque na mídia local e nacional. Também participamos de audiências públicas e seminários na Câmara Federal, envolvendo principalmente a suspensão dos medicamentos anorexígenos pela Anvisa e o crescimento da Obesidade Infantil. Questões que continuam em pauta para o próximo ano.

Este foi um grande ano e devemos este sucesso a nossa diretoria sempre empenhada em levar o melhor aos nossos associados. E a você que sempre nos apoia nesta caminhada.

Boas festas! E um 2014 cheio de saúde!



Mario K. Carra
Presidente da Abeso



13 Síndrome dos Ovários Policísticos
 Todos os fatores que relacionam a SOP e a obesidade

5 Notícias da Abeso
 Obesidade Infantil no foco do debate em audiência pública

6 Opinião
 Sibutramina: autonomia e maturidade regulatória

8 Dieta Dukan
 Uma análise sobre essa dieta de alto teor de proteína

10 Diabetes e Obesidade
 Qual deve ser o foco do tratamento?

15 Hipotálamo
 Qual sua relação com a obesidade

Fim de ano e a luta continua!

TERMINAMOS MAIS UM ANO, mas com sensação de missão cumprida. A luta da Abeso por um tratamento justo aos obesos continua! O projeto de lei 2.431/11 do Deputado Felipe Bornier, que visa autorizar a produção, comercialização e consumo de anorexígenos mediante receita médica, seguirá para análise no Senado. Faz dois anos que estamos sem ferramentas importantes para o tratamento da obesidade por decisão arbitrária da Anvisa. Por outro lado, a Sibutramina continuou no mercado nacional, mesmo que retirada em outros países. Segundo Walmir Coutinho, no artigo de *opinião*, a Anvisa, no caso da sibutramina, demonstrou maturidade regulatória ao manter o medicamento no Brasil.

Nesta edição, temos muitos artigos interessantes. Patricia Cruz faz uma análise sobre a dieta proposta por Pierre Dukan que virou febre em nosso meio. Luciano Giacaglia comenta, em seu artigo sobre tratamento do diabético obeso, as diversas opções disponíveis e também perspectivas terapêuticas que podem ser muito atraentes no contexto do indivíduo com excesso de peso. Teremos também o artigo de Simone Van de Sande Lee, que de forma bastante didática, explica a integração entre os sinalizadores de energia periféricos com o hipotálamo, que acaba sofrendo lesão neuronal diante de dietas ricas em gordura. Cristiano Barcellos e José Antônio Marcondes escreveram nosso artigo de *capa* sobre a relação da síndrome dos ovários policísticos e obesidade. Nesse artigo, são discutidos critérios diagnósticos da síndrome, bem como sua relação com alterações metabólicas e como deve ser baseado o tratamento na mulher obesa.

E eu não poderia deixar de destacar que completamos um ano da revista *Evidências em Obesidade* – que tem sido bastante elogiada pelos colegas. Agradeço a jornalista Luciana Oncken e ao editor de arte Leonardo Fial que tornaram a revista bonita e com leitura agradável. Muito obrigada a cada um dos autores que contribuíram nessas seis edições com conteúdo de alto nível, enriquecendo cada vez mais nosso conhecimento!

Feliz 2014 a todos!



OSMAR BUSTOS

Cintia Cercato
 Editora Científica

Câmara debate Obesidade Infantil com participação da Abeso

O que pode ser feito para barrar o crescimento da Obesidade Infantil?

A Abeso participou, em Brasília, no dia 22 de outubro, do Seminário de Obesidade Infantil, realizado pela Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF) da Câmara Federal. O convite para a participação veio do deputado Alexandre Roso.

Uma das propostas do deputado é criar a Semana de Mobilização Nacional contra a Obesidade Infantil. Ele lembrou que existe um grande número de projetos de lei na Câmara: de 39 projetos, 15 tratam especificamente de espaços apropriados para receber pessoas obesas (como reservar assentos para obesos em ônibus e aviões) e 30% trabalham na questão da educação como auxílio no combate à obesidade, enfatizando a necessidade de investimento em políticas públicas que auxiliem na prevenção da doença, principalmente aquelas de incentivo à prática de atividades físicas. “Faltam ações para a prevenção”.

Roso chamou atenção para o atual quadro de obesidade infantil, que muitas vezes não é visto como um problema de saúde, mas apenas uma desordem estética. Para ele, além do bullying e discriminação que muitas crianças acima do peso sofrem, o desenvolvimento de diversos problemas de saúde como hipertensão arterial, diabetes ou problemas ortopédicos, por exemplo, são bastante preocupantes, destacando-se a importância dos pais



GABRIELA KOROSSY / CÂMARA DOS DEPUTADOS

A endocrinologista Maria Edna de Melo representou a Abeso

se atentarem para isso e buscar um tratamento para seus filhos. Além disso, discutiu o fato de a obesidade ter causas multifatoriais (nutricionais, psicológicas, médicas, genéticas, hormonais, ambientais, etc), o que dificulta o seu tratamento. No caso de crianças, essa situação é ainda pior, já que, de uma forma geral, não podem ser submetidas ao tratamento com terapia medicamentosa ou à cirurgia bariátrica.

Pela Abeso, a diretora Maria Edna de Melo chamou atenção para que o diagnóstico de sobrepeso e obesidade em crianças seja realizado com base nas curvas de crescimento da OMS, uma vez que o diagnóstico por meio apenas do IMC, com a classificação de adultos, é totalmente equivocado. Além de defender a importância

da atividade física no tratamento da obesidade.

De uma forma geral, todos os especialistas apontaram a mudança de hábitos (não só da criança, mas de toda a família) como a principal maneira de combater a doença, especialmente entre as crianças. “Hoje existe um desestímulo à prática de atividade física. As crianças são estimuladas a ficar no computador, no videogame ou no celular”, observou Maria Edna. Segundo ela, a modificação desse comportamento é fundamental. “Mas é preciso entender que essa mudança envolve toda a família. Envolve também a escola e todo ambiente no qual a criança transita”, acrescentou.

Com informações da Agência Câmara

Sibutramina:

manutenção, pela Anvisa, demonstra autonomia e maturidade regulatória



ARQUIVO PESSOAL

Walmir Coutinho

Professor Titular de Endocrinologia da PUC-Rio
Presidente-Eleito da Associação Internacional para o Estudo da Obesidade
Chefe do Grupo de Obesidade e Transtornos Alimentares do IEDE

A sibutramina chegou ao mercado, em 1998, cercada de grande expectativa. Acabava de ser suspensa a comercialização da fenfluramina, por razões de segurança, e não restavam opções no mercado brasileiro além dos antigos anorexígenos.

Os dados de eficácia e segurança eram consistentes e animadores. A tolerabilidade também era boa e logo o produto consolidou-se como opção importante no tratamento farmacológico da obesidade. Poucos anos se passaram e alguns casos de óbito na Itália levantaram suspeita sobre sua segurança. A análise dos casos, no entanto, praticamente eximia a sibutramina de qualquer contribuição para os desfechos. A agência regulatória europeia, que àquela altura ainda se chamava EMA, convocou a empresa responsável pelo medicamento, a Knoll, solicitando um estudo de segurança cardiovascular.

Assim nasceu o SCOUT, que recrutaria seu primeiro paciente no ano de 2002. Como sempre acontece com os estudos de desfechos cardiovasculares, o SCOUT foi conduzido por um comitê diretor e teve sua segurança monitorada periodicamente por um comitê de segurança, com acesso não cego aos dados de randomização. Já perto do final do estudo este comitê de segurança emitiu um alerta sobre um aumento de desfechos cardiovasculares no braço da sibutramina. Era um aumento de 16% no risco relativo e de 1,4% no risco

absoluto de desfechos. Não houve qualquer sinal de aumento de risco de mortalidade.

Os dados sinalizavam um risco real, mas que parecia menor que de outros medicamentos largamente utilizados, como o diclofenaco e os suplementos de cálcio. Um risco que pode ser anulado pela própria perda de peso, desde que o prescritor não vá insistir com a sibutramina por longo prazo em um paciente que não responda a ela.

A agência regulatória europeia, em decisão apresada, decidiu pela retirada da sibutramina do mercado. O FDA optou por aguardar novas análises. Vários meses depois, foi convocado um comitê consultor que, depois de avaliação mais cuidadosa das evidências apresentadas, votou empatado pela manutenção ou retirada da sibutramina. A agência decidiu então solicitar ao Laboratório Abbott que retirasse seu produto do mercado norte-americano.

No Brasil, a patente já havia expirado fazia alguns anos e, com a expansão do acesso, a sibutramina logo tornou-se o principal produto anti-obesidade em prescrições e vendas. Em nenhum outro país do mundo usava-se tanto a sibutramina no tratamento dos obesos. A responsabilidade envolvida na decisão regulatória era maior.

Diversas reuniões foram promovidas pela Anvisa para se debater a questão. As sociedades de obesidade e endocrinologia sempre estiveram favoráveis a um maior grau de controle para evitar abusos, mas nunca questionaram a necessidade de manter-se a sibutramina disponível no mercado brasileiro.

Diversas reuniões foram promovidas pela Anvisa para se debater a questão. As sociedades de obesidade e endocrinologia sempre estiveram favoráveis a um maior grau de controle para evitar abusos, mas nunca questionaram a necessidade de manter-se a sibutramina disponível no mercado brasileiro. Finalmente decidiu-se por sua manutenção, mediante medidas mais rigorosas de controle, que envolviam o receituário B2 e um termo de responsabilidade a ser assinado por médico e paciente

Finalmente decidiu-se por sua manutenção, mediante medidas mais rigorosas de controle, que envolviam o receituário B2 e um termo de responsabilidade a ser assinado por médico e paciente.

O seguimento de longo prazo de farmacovigilância não detectou sinais de exposição a risco e, em reunião recente de sua Diretoria, a Anvisa anunciou a decisão de manter no mercado a sibutramina.

Cada brasileiro portador de obesidade que se beneficia hoje de seu uso criterioso deve seus bons resultados em grande parte à atuação proativa das sociedades científicas e ao trabalho paciente e criterioso da Anvisa, que demonstrou em todo este episódio ter atingido um nível elevado de autonomia e maturidade regulatória.

Dieta Dukan: análise crítica

Dentre as ferramentas utilizadas para o tratamento e controle da obesidade estão as dietas. Diretrizes nacionais e internacionais recomendam, para redução de peso, dietas com controle de calorias, baixo teor de gordura saturada, ricas em fibras e carboidratos complexos. Entretanto, dietas com baixo consumo de carboidratos e ricas em gorduras e proteínas tornaram-se populares para gerenciamento de peso, desafiando as recomendações.

Dieta Dukan

Criada pelo médico francês Pierre Dukan em 2000, é composta por 4 fases bem estruturadas e rígidas no que diz respeito aos alimentos permitidos e proibidos¹.

1ª fase (Ataque): proteínas puras, em que é permitida, ao longo do dia, apenas alimentos fontes de proteína.

2ª fase (Cruzeiro): alterna-se com a fase de Ataque. Além das proteínas, é permitido consumir verduras e legumes.

3ª fase (Consolidação): após alcançar o peso desejado, a qualidade e quantidades são limitadas. A duração dessa fase varia de acordo com a quantidade de peso reduzido, sendo 10 dias por quilo de peso perdido.

4ª fase (Estabilização): três medidas devem ser seguidas à risca: nas chamadas quintas-feiras proteicas fica mantida a dieta de Ataque; dizer não ao elevador; e consumir 3 colheres (sopa) de farelo de aveia diariamente.

O consumo alimentar é restrito a apenas 100 alimentos, sendo 72 ricos em proteínas e 28 legumes. Permitido: carnes magras, miúdos, peixes, frutos do mar, aves (menos pato e ganso), presunto com baixo teor de gordura, ovos, proteínas vegetais (leite de soja, proteína texturizada de soja), além de laticínios magros (iogurtes e queijos brancos isentos de gordura), líquidos em geral (café preto, chás, refrigerantes light/zero) e diariamente 1 ½ colher (sopa) de farelo de aveia também são permitidos no método. Nas demais fases são incluídos determinados legumes e verduras cozidas ou cruas e semanalmente, uma porção de fruta¹.

A definição padrão para uma dieta rica em proteínas é 25% do valor calórico total ou 1,6 g de proteína/kg de peso/dia. O consumo de proteínas está associado a maior saciedade, aumento da termogênese e melhora na resposta glicêmica pós-prandial².

Cabe nesta análise discorrer sobre os demais macronutrientes presentes na dieta. O teor de gorduras e carboidratos é considerado baixo pelo autor. No entanto, o método estimula comer “o que quiser” entre os “alimentos autorizados”, que na maioria são de origem animal, como carnes e produtos lácteos, fontes de gordura saturada e colesterol.



ARQUIVO PESSOAL

Patrícia Cruz

Nutricionista membro do departamento de Nutrição da ABESO. Mestre em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP. Especialista em nutrição em pediatria pela Faculdade de Medicina da USP

Em relação aos carboidratos, o farelo de aveia é a principal fonte. Pode ser consumido em todas as fases da dieta, em quantidades que variam de 1 ½ a 3 colheres (sopa), representando somente 20g de carboidrato/dia.

As orientações são baseadas somente na qualidade dos alimentos consumidos e não na quantidade ou valor calórico diário. Os alimentos são divididos em listas de proibidos/permitidos e muitas vezes recebem o nome de *alimentos autorizados*, acompanhados da promessa de emagrecimento rápido e efetivo.

O método Dukan caracteriza-se por uma dieta restritiva e pouca maleável. Os extremos estão presentes: grande quantidade, privação de tipos de alimentos como carboidratos simples e complexos, dificultando muitas vezes a adesão ao tratamento.

A aderência à dieta é ponto fundamental para o seu sucesso. Em estudo realizado com 160 pacientes divididos em quatro tipos de dieta (Atkins, Zone diet, Vigilantes do Peso, Ornish), todas caracterizadas por restrições (lipídios, carboidratos e calorias...), a adesão ao tratamento foi apenas de 25% em cada grupo³.

A restrição também esbarra em outro dado clínico: dietas restritivas aumentam em 18x a probabilidade de desenvolver transtorno alimentar em comparação com indivíduos que não fazem dieta⁴.

Em relação à redução de peso, alguns estudos relatam maior perda de peso e melhora na composição corporal, tais como, redução da circunferência abdominal e maior preservação da massa magra, quando comparadas com dietas pobres em gorduras².

O estudo europeu *Diet, Obesity and Genes* (DIOGENES), comparou o papel das dietas ricas em proteína e baixo índice glicêmico na redução do peso e manutenção do mesmo em curto e longo prazo. De acordo com os achados, a restrição calórica e principalmente a adesão à dieta estão relacionados positivamente com a redução

de peso. Contudo as dietas ricas em proteínas são mais aceitáveis em médio prazo². O efeito sobre a redução de peso corporal ainda é controverso, pois não tem sido encontrado em todos os ensaios.

Layman e cols acompanharam por 16 semanas dois grupos de mulheres com dieta hipocalórica rica em proteína (1,6g/kg/dia) e com hipocalórica com menor teor de proteína (0,8g/kg/dia). Ao final do estudo, observou-se que a redução de gordura corporal foi maior no grupo com dieta rica em proteína. Porém a perda de massa magra foi semelhante nos dois grupos⁵.

Possíveis efeitos colaterais

A preocupação mais comum é se as dietas ricas em proteína podem causar danos à função renal e elevar a excreção de cálcio urinário. Clifton, em seu estudo com mulheres menopausadas, submetidas à dieta com elevado teor de proteínas não observou comprometimento renal ao longo de dois anos de acompanhamento⁶. A precaução em relação ao uso dessas dietas em indivíduos com evidência de doença renal, diabetes mellitus e com histórico de nefrolitíase deve estar presente na conduta clínica.

Conclusão

Atualmente pensar na obesidade como um desequilíbrio entre consumo e gasto é uma forma muito simplista de tratar uma doença tão complexa. O método Dukan propõe uma dieta rica em proteína, acompanhada de pouca flexibilidade, com promessa de perda de peso rápida. Apesar de alguns dados científicos apontarem que tais dietas possam ser cardioprotetores, ainda há necessidade de mais estudos que mostrem seus efeitos em longo prazo. A redução do peso gradual e manutenção do mesmo continuam sendo um dos principais desafios no tratamento.

Referências

1. Dukan P. Eu não consigo emagrece. 4.ed. Rio de Janeiro: BestSeller, 2012.
2. Makris A, Foster GD. Dietary Approaches to the treatment of obesity. *Psychiatr Clin North Am*, 2011; 34 (4): 813 – 827.
3. Dansiger ML, Gleason JA et al. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *Jama*. 2005; 293(1): 43-53.
4. Hetherington MM. Eating disorders: diagnosis, etiology, and prevention. *J Nutr*. 2000, 16: 547-551.
5. Layman DK, Evans E et al. Dietary protein and exercise have additive effects on body composition during weight loss in adult women. *J Nutr* 2005; 135 (8): 1903- 1910.
6. Clifton P. Effects of a high protein diet on body weight and comorbidities associated with obesity. *British Journal of Nutrition*. 2012; 108: S122 – S129.

Tratamento do diabético obeso

Qual o foco?

O chamado octeto ominoso de DeFronzo abriu caminho para diferentes alternativas terapêuticas ao incluir novos aspectos na patogênese do diabetes tipo 2 (DM2), tais como o aumento da reabsorção tubulorenal de glicose; a hiper glucagonemia pela hiperatividade das células α -pancreáticas; a deposição de gordura ectópica e o aumento da lipólise periférica; a redução do tônus dopaminérgico no SNC; e a redução da ação incretínica do TGI; ampliando o espectro anterior representado pela tríade: resistência insulínica periférica (RI), aumento da produção hepática de glicose e falência das células β -pancreáticas. O próprio conceito de RI se ampliou ao se evidenciar que a RI nos núcleos hipotalâmicos determinava ganho de peso, inibindo a saciedade e o gasto metabólico, além de comprometer o “*crosstalk*” intracelular entre os receptores de insulina e de leptina. Assim, a obesidade determina RI, e a RI, por sua vez, induz ganho de peso, criando um círculo vicioso desfavorável. Desta forma, todas as estratégias de redução ponderal, incluindo mudança de hábitos, agentes farmacológicos e a cirurgia bariátrica, são úteis neste sentido. O topiramato, em modelo murino, demonstrou aumento na sinalização hipotalâmica tanto da insulina como da leptina, tornando-o opção interessante no diabético obeso. Em relação à sibutramina, devemos sempre ter cautela, em se tratando de pacientes diabéticos, considerados como grupo de risco cardiovascular e, em especial, aqueles que eventualmente apresentam doença coronariana silenciosa. A RI também se correlaciona a uma redução do tônus matinal de dopamina no hipotálamo, e a utilização da bromocriptina, de ação rápida, vem mostrando bons efeitos na redução da RI e do peso. No entanto, não está disponível no Brasil. A bupropiona, garantindo um efeito dopaminérgico, pode ser uma alternativa, ainda mais nos quadros de depressão, bastante comum no DM2.

Sabe-se que a hipertrofia adipocitária visceral atrai macrófagos, gerando citocinas inflamatórias, e estas interferem na sinalização do receptor de insulina. Como a insulina inibe a via NF κ -B, promotora nuclear de genes das citocinas, o quadro inflamatório acaba se perpetuando, constituindo a base para a proposta de uso do anti-inflamatório salsalato em protocolos de pesquisa no DM2 (TINSAL-T2D), com resultados satisfatórios até o momento. Os adipócitos viscerais também apresentam hiperatividade da enzima 11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11 β HSD1), que converte



ARQUIVO PESSOAL

Luciano R. Giacaglia

Doutor em Endocrinologia pela FMUSP.

Médico Assistente da Liga de Síndrome Metabólica do HCFMUSP.

Endocrinologista e Chefe de Equipe do Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

Consultor do Departamento de Síndrome Metabólica da ABESO.

cortisona em cortisol, cujo maior poder glicocorticóide acentua a RI e a adiposidade visceral.

A RI estimula a lipólise periférica, elevando os ácidos graxos circulantes, que ativam a via PKC intracelular, fosforilando resíduos tirosínicos indutores de RI (lipotoxicidade), e aumentando a liberação hepática de citocinas. Portanto, estratégias que reduzam a lipemia, principalmente no estado pós-prandial, são eficazes na prevenção e no controle do DM2, como demonstrou o orlistate no estudo XENDOS.

No tratamento do diabético obeso, a abordagem inicial deve incluir um programa regular de atividade física, tanto aeróbio como resistido. Além do consumo calórico e da manutenção da massa magra, a atividade libera hormônios com efeitos anorexígenos, facilitando a aderência à dieta, além de elevar os níveis de testosterona, beneficiando a massa magra e o controle da RI. A dieta alimentar deve ser balanceada, seguindo alguns preceitos: deve ser ligeiramente hipocalórica e fracionada; evitar carboidratos simples, dando preferência aos integrais; aumentar a ingestão de verduras, que são fonte importante de micronutrientes e fibras, que retardam a absorção de glicose; preferir proteínas magras; restringir gorduras, principalmente as saturadas e “trans”, e restringir bebidas alcoólicas.

Dietas inadequadas favorecem a colonização intestinal com cepas patogênicas, que geram endotoxinas de efeito antinsulínico, ao contrário das cepas habituais, que geram ácidos graxos ativadores de receptores GPR, que inibem o processo inflamatório, melhoram a eficiência pancreática e tem efeito anorexígeno. O excesso de nutrientes promove diversas alterações, como estresse do retículo endoplasmático, disfunção mitocondrial, hiperatividade endocanabinóide, e ativação intracelular das vias mTOR, S6K e hexosaminas, que contribuem para o aumento da adiposidade, piora da RI e falência β -pancreática. Isto decorre da maior oferta alimentar de ácidos graxos, de aminoácidos ramificados, como a leucina e isoleucina, presentes na carne animal, e dos carboidratos de elevado índice glicêmico.

Ainda em relação a hábitos, um sono de má qualidade, interrompido ou com duração reduzida, reduz os níveis de leptina e de adiponectina, piorando a RI, e eleva a liberação de grelina, um potente orexígeno. Ações que melhorem a qualidade de sono, como placas dentárias de tração, máscaras de CPAP, cirurgia corretiva de vias

No tratamento do diabético obeso, a abordagem inicial deve incluir um programa regular de atividade física, tanto aeróbio como resistido. Além do consumo calórico e da manutenção da massa magra, a atividade libera hormônios com efeitos anorexígenos, facilitando a aderência à dieta, além de elevar os níveis de testosterona, beneficiando a massa magra e o controle da RI (lipotoxicidade)

aéreas, ou drogas como a agomelatina, podem auxiliar no controle glicêmico e ponderal.

Na escolha de drogas antidiabéticas no obeso, privilegiamos aquelas que induzem perda de peso ou que, pelo menos, sejam neutras. Os secretagogos de insulina, como as glinidas e as sulfoniluréias, que promovem ganho de peso, são obviamente desencorajadas. Inclusive, algumas evidências sugerem aceleração da apoptose β -pancreática com estas, exceção feita à gliclazida, além de prejuízo do pré-condicionamento isquêmico no miocárdio, ampliando a área de necrose em eventos coronarianos agudos. O ganho ponderal também é comum com a insulino terapia, seja basal ou intensiva, sendo indicada para aqueles com falência β -pancreática ou nos não responsivos às demais terapias. Tanto a NPH como as rápidas/ultrarápidas, com picos de liberação subcutânea, aumentam o risco de hipoglicemia, que é o estímulo orexígeno mais poderoso do organismo. Neste caso, o paciente pode se beneficiar do uso concomitante de análogos de amilina, reduzindo a dose de insulina, retardando o esvaziamento gástrico e aumentando a saciedade. Das insulinas análogas de longa duração, a detemir, ainda que determine menor ganho de peso, por sua ação hepática preferencial, estimularia a esterificação de triglicérides nos hepatócitos, que em teoria teria efeito deletério nos casos de esteatose hepática, ao passo que a glargina promoveria maior ganho de peso, porém as custas de depósito subcutâneo.

A pioglitazona promove ganho discreto de peso, as custas de aumento no depósito subcutâneo e pelo seu efeito secundário de retenção hidrossalina, sendo por isso contraindicada na ICC. Como reduz a adiposidade visceral, a pioglitazona reduz os triglicérides, a pressão arterial e os marcadores inflamatórios, e aumenta

A dieta alimentar deve ser balanceada, ligeiramente hipocalórica e fracionada; evitar carboidratos simples, preferência aos integrais; aumentar a ingestão de verduras, fontes importantes de micronutrientes e fibras, a fim de retardar a absorção de glicose; preferir proteínas magras; restringir gorduras, principalmente as saturadas e “trans”, e restringir bebidas alcoólicas

o HDL-c, sendo uma opção viável nos quadros de RI importante. Deve ser usada com cautela em mulheres, pelo aumento do risco de fraturas, principalmente após a menopausa.

A acarbose, inibidora da enzima α -carboxilase, retarda a ascensão pós-prandial de glicose, amenizando o pico glicêmico pós-prandial e, com isso, reduz tanto a glicotoxicidade como a geração de triglicérides. Já a metformina reduz a liberação hepática de glicose, eleva os níveis de GLP-1 e tem efeito anorexígeno. Ambas são ótimas opções terapêuticas para os diabéticos obesos, que por vezes podem ser limitadas por efeitos adversos, incluindo flatulência, diarreia e desconforto abdominal. A metformina deve ser utilizada com cautela naqueles com comprometimento renal, pelo risco de acidose láctica.

As drogas inibidoras da enzima dipeptidil peptidase-4 (iDPP4) otimizam a liberação de insulina, por vias não-apoptóticas, e modulam a resposta de glucagon frente aos níveis glicêmicos, impedindo tanto hiper como hipoglicemia. No entanto, elas são neutras para o peso. Por outro lado, os agonistas de GLP-1, além da similaridade de efeito com os iDPP4, retardam o esvaziamento gástrico e ativam núcleos centrais de saciedade. São hoje drogas de escolha para o diabético obeso. A maior limitação são os efeitos adversos gastrointestinais e o risco, ainda que reduzido, de pancreatite aguda, principalmente na vigência de litíase vesicular, hipertrigliceridemia, etilismo e tabagismo.

Nos pacientes com hiperuricemia, o uso de alopurinol pode ser benéfico, uma vez que inibe a enzima xantino-oxidase, que por sua vez promove a geração de triglicérides, proliferação de adipócitos, produção de radicais superóxidos, e inibição da síntese de óxido nítrico, reforçando a importância de se evitar o excesso de fontes purínicas na dieta.

Recentemente, foram liberadas as gliflozinas, inibidoras do transporte renal de glicose acoplado ao sódio (SGLT-2), que promovem glicosúria, com consequente redução da glicemia e do peso. As perspectivas futuras são animadoras, com agentes como o PYY, peptídeo entérico anorexígeno e indutor de gasto energético; a irisi-na, peptídeo muscular indutor de oxidação lipídica, estimulando a conversão de gordura branca em marrom; os moduladores dos GPRs; e os inibidores de 11 β HSD1.

Referências

1. DeFronzo, R.A. – Current issues in the treatment of type 2 diabetes, Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med* 2010; 123(3 Suppl):S38-48.
2. Eckel, R.H.; Kahn, S.E.; Ferrannini, E. et al – Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care* 2011;34(6):1424-30.
3. Garber, A.J.; Abrahamson, M.J.; Barzilay, J.I. et al – American Association of Clinical Endocrinologists’ comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Endocr Pract* 2013;19(Suppl2):1-48.
4. Giacaglia, L.R.; Santos, R.F.; Silva, M.E.R. – Tratado de Síndrome Metabólica, São Paulo, Ed. Roca, 2010, 834 pgs.
5. Kenkre, J.; Tan, T.; Bloom, S. – Treating the obese diabetic. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013;6(2):171-83.
6. Mancini, M.C.; Halpern, A. – Orlistat in the prevention of diabetes in the obese patient. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4(2):325-36.
7. Nadeau, D.A. – Physiologic and weight-focused treatment strategies for managing type 2 diabetes mellitus: the metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonist and insulin (MGI) approach. *Postgrad Med* 2013;125(3):112-126.
8. van de Sande-Lee, S.; Velloso, L.A. – Hypothalamic dysfunction in obesity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56(6):341-50.

O hipotálamo e a obesidade

A obesidade resulta de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais. Os últimos são, sem dúvida, os grandes responsáveis pelo grande aumento da prevalência de obesidade observado nas últimas décadas. Há muito tempo se sabe que o acúmulo excessivo de gordura é causado por um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto de energia, um problema de resolução aparentemente simples. No entanto, apesar do crescente conhecimento sobre os riscos associados à obesidade, até hoje, pouco se tem conseguido fazer para conter sua progressão. E por que isso é tão difícil? Ao contrário do que indica o senso comum, o controle do balanço de energia não é totalmente voluntário – ele é exercido por um sistema biológico complexo e inconsciente, comandado pelo sistema nervoso central, principalmente por neurônios especializados localizados no hipotálamo. Conforme demonstrado por uma série de estudos, falhas neste sistema de controle podem levar ao surgimento e agravamento da obesidade.

Em situações normais, os animais e os seres humanos mantêm certa estabilidade dos estoques de gordura corporal, apesar de flutuações diárias na ingestão alimentar e atividade física. Isto ocorre porque o hipotálamo é capaz de “perceber” a quantidade de gordura armazenada. Como? O tecido adiposo não é um mero local de estoque de energia; ele produz uma série de substâncias, chamadas adipocinas, que são secretadas na corrente sanguínea. A adipocina mais importante para o controle do balanço de energia é a leptina. Ela é produzida em quantidade proporcional à massa de tecido adiposo. Ou seja, quanto maior a quantidade de gordura, maior a concentração de leptina no sangue. Os neurônios do hipotálamo possuem receptores para a leptina. Quando o indivíduo começa a ganhar peso, o aumento na concentração de leptina funciona como um sinal ao hipotálamo para que haja diminuição da fome e aumento do gasto de energia. Por outro lado, se o indivíduo perde peso, os níveis de leptina diminuem e, neste caso, o resultado é aumento da fome e diminuição do gasto de energia. Desta forma, a massa adiposa tende a se manter em equilíbrio. Além da leptina, a insulina – hormônio produzido pelas células beta do pâncreas – também é capaz de desempenhar este papel. Ao contrário da sua ação periférica, a ação central da insulina é de natureza catabólica, ou seja, induz diminuição da fome e aumento do gasto de energia. Adicionalmente, outros fatores produzidos principalmente pelo trato gastrointestinal como a ghrelina, colecistoquinina, GLP-1 (peptídeo semelhante ao glucagon 1), peptídeo YY, além dos próprios nutrientes, podem influenciar o comportamento alimentar agindo no hipotálamo e em outras áreas do sistema nervoso central. Embora estes fatores possam regular a quantidade de calorias ingeridas em refeições individuais, sua influência sobre os estoques de gordura corporal é menos relevante.



ARQUIVO PESSOAL

Simone Van de Sande Lee
Endocrinologista, Doutora
pela Unicamp, Professora
adjunta da Universidade
Federal de Santa Catarina

Ao contrário do que indica o senso comum, o controle do balanço de energia não é totalmente voluntário – ele é exercido por um sistema biológico complexo e inconsciente, comandado pelo sistema nervoso central, principalmente por neurônios especializados localizados no hipotálamo

A grande maioria dos pacientes obesos apresenta excesso de leptina e de insulina. E por que eles não perdem peso? Na obesidade o sistema de controle do balanço de energia é disfuncional, ou seja, as ações da leptina e da insulina no hipotálamo não ocorrem de forma adequada. Chamamos este fenômeno de resistência central à leptina e à insulina. O principal mecanismo responsável por esta disfunção, conforme demonstrado em modelos animais de obesidade induzida pelo consumo de dieta rica em gordura, é o desenvolvimento de um processo inflamatório local que interfere com as vias de sinalização por estes hormônios. Ácidos graxos saturados presentes na dieta são capazes de ativar o TLR4 (*Toll-like receptor 4*), um receptor de células do sistema imune, cuja função é o reconhecimento de componentes de bactérias. Ele está presente em células do sistema nervoso central, e sua ativação induz a produção de citocinas pró-inflamatórias. Este processo leva à disfunção e pode induzir até mesmo apoptose – ou morte celular programada – de neurônios do hipotálamo. A inibição genética ou farmacológica de proteínas da via inflamatória melhora a sinalização da leptina e da insulina e faz com que os animais se tornem resistentes à obesidade induzida pela dieta.

Embora a maioria dos estudos tenha sido realizada com modelos animais, existem indícios de que alterações semelhantes ocorram também em humanos

obesos. Como não é possível avaliar diretamente o tecido cerebral de humanos, utilizam-se outros métodos, como os exames de neuroimagem. Técnicas como a ressonância magnética funcional e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) permitem detectar alterações dinâmicas no funcionamento de regiões do cérebro associadas a processos cognitivos e comportamentais, de forma não invasiva. Um estudo de ressonância magnética funcional, realizado pelo nosso grupo no Laboratório de Sinalização Celular da Unicamp, mostrou que o padrão de atividade cerebral de obesos em resposta à ingestão de glicose é diferente do observado em indivíduos magros, principalmente no hipotálamo e outras regiões específicas, e que essas alterações são parcialmente revertidas após perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica. Um grupo americano, utilizando ressonância magnética estrutural, encontrou evidências de gliose (áreas de proliferação celular em resposta à lesão de neurônios) no hipotálamo de humanos obesos, sugerindo que, de forma semelhante ao que ocorre em animais, a obesidade em humanos esteja associada não somente à disfunção, mas também à lesão neuronal hipotalâmica. O resultado é a perda do controle normal do balanço de energia, com aumento da fome em relação ao gasto calórico, e consequente acúmulo excessivo de gordura.

Sugestões de leitura

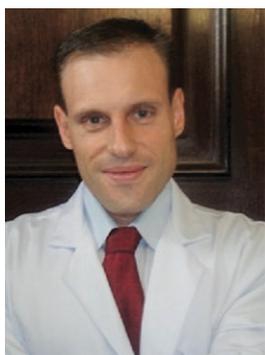
1. Velloso LA, Schwartz MW (2011) Altered hypothalamic function in diet-induced obesity. *Int J Obes* 2005. doi: 10.1038/ijo.2011.56
2. Van de Sande-Lee S, Velloso LA (2012) [Hypothalamic dysfunction in obesity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 56:341–350
3. De Souza CT, Araujo EP, Bordin S, Ashimine R, Zollner RL, Boschero AC, Saad MJA, Velloso LA (2005) Consumption of a fat-rich diet activates a proinflammatory response and induces insulin resistance in the hypothalamus. *Endocrinology* 146:4192–4199
4. Milanski M, Degasperis G, Coope A, et al (2009) Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:359–370
5. Moraes JC, Coope A, Morari J, et al (2009) High-fat diet induces apoptosis of hypothalamic neurons. *PLoS ONE* 4:e5045
6. Van de Sande-Lee S, Pereira FRS, Cintra DE, et al (2011) Partial reversibility of hypothalamic dysfunction and changes in brain activity after body mass reduction in obese subjects. *Diabetes* 60:1699–1704
7. Thaler JP, Yi C-X, Schur EA, et al (2012) Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J Clin Invest* 122:153–162

Relação entre Síndrome dos Ovários Policísticos e Obesidade

Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns, afetando 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva. As principais características da síndrome são a disfunção menstrual, o excesso de andrógenos, que pode ser clínico (hiperandrogenismo) ou laboratorial (hiperandrogenemia) e a presença de ovários com morfologia policística. O diagnóstico da SOP é controverso e, até o momento, foram elaborados três consensos para esta finalidade. (Figura 1).

Figura 1. Critérios diagnósticos para síndrome dos ovários policísticos de acordo com os Consensos do *National Institute of Health*, da *American Society for Reproductive Medicine and European Society of Human Reproduction and Embryology* e da *The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*.



ARQUIVO PESSOAL

Cristiano Barcellos

Doutor em endocrinologia pela USP, Professor da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade de São Paulo (PUC-SP)



ARQUIVO PESSOAL

José Antonio Miguel Marcondes

Professor livre docente em endocrinologia pela Faculdade de Medicina da USP

NIH (1990)	ASRM/ESHRE (2003)	AE-PCOS Society (2006)
Presença das 2 manifestações: <i>Hiperandrogenismo (clínico e/ou laboratorial)</i> + <i>Anovulação crônica</i>	Presença de 2 das e manifestações: <i>Hiperandrogenismo (clínico e/ou laboratorial)</i> + <i>Anovulação crônica</i> + <i>Ovários policísticos</i>	Presença das 2 manifestações: <i>Hiperandrogenismo (clínico e/ou laboratorial)</i> + <i>Anovulação crônica e/ou ovários policísticos</i>
+ exclusão de outras causas de hiperandrogenismo		

NIH: National Institute of Health; ASRM/ESHRE: American Society for Reproductive Medicine and European Society of Human Reproduction and Embryology; AE-PCOS Society: The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society.

De um modo geral, as pacientes com SOP apresentam maior prevalência de distúrbios metabólicos e cardiovasculares quando comparadas a mulheres sem a síndrome. Essa prevalência aumenta se associa à presença de

resistência à insulina (RI), que acomete entre 50 e 70% das pacientes com a SOP, independentemente do índice de massa corpórea (IMC). Além disso, há evidências de que a obesidade potencializa a RI e, conseqüentemente, o risco para desenvolvimento desses distúrbios que aumentam o risco cardiovascular (CV).

A incidência de obesidade nas pacientes com SOP é maior do que em mulheres sem a síndrome, e varia de 20 a 90%, dependendo da população avaliada. Na casuística do Ambulatório de Hirsutismo do Hospital das Clínicas de São Paulo, 36% das pacientes com SOP apresentaram obesidade, 27% sobrepeso, enquanto 37% possuíam IMC normal.

As pacientes com SOP tendem a apresentar deposição de gordura na região abdominal, caracterizando a obesidade tipo androide, a qual pode ser clinicamente detectada pela medida da circunferência abdominal maior que 88 cm ou da relação cintura-quadril superior a 0,85.

Impacto da Obesidade na SOP

A obesidade se associa a formas mais graves de disfunção menstrual nas pacientes com a SOP. Enquanto as portadoras de IMC normal geralmente apresentam espaniomenorreia (ciclos com intervalos entre 35 e 60 dias), as pacientes com obesidade em grau 3 ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$) tendem a apresentar amenorreia (ciclos com intervalos superiores a 60 dias).

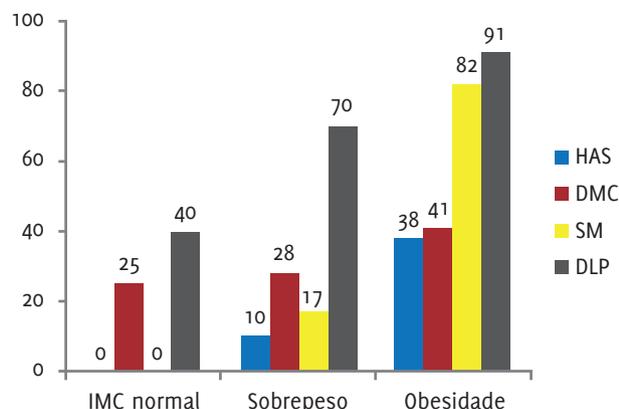
A obesidade agrava o hiperandrogenismo por se associar à redução da globulina ligadora de esteroides sexuais (SHBG). Como consequência disso, ocorre o aumento da fração livre e biologicamente ativa da testosterona.

O impacto causado pela obesidade no aumento do risco para distúrbios metabólicos e CV pode ser observado em quatro estudos que realizamos e cujos resultados são semelhantes aos da literatura (Figura 2).

Observamos maiores prevalências de distúrbios do metabolismo dos carboidratos (DMC), de dislipidemia (DLP), de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e de síndrome metabólica (SM) em pacientes obesas quando comparadas às pacientes com menores IMCs (Figura 2). Nestes estudos, a avaliação dos DMC (glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose e diabetes melito tipo 2 [DM2]) foi feita por meio do teste de tolerância oral à glicose (TTOG). Dislipidemia foi definida pela presença de pelo menos uma das três alterações: LDL-c $\geq 130 \text{ mg/dL}$, HDL-c $< 50 \text{ mg/dL}$ e triglicérides $\geq 150 \text{ mg/dL}$. Hipertensão arterial foi definida pela presença de pressão arterial sistólica $\geq 140 \text{ mmHg}$ e/ou diastólica ≥ 90

mmHg e a presença de SM foi definida de acordo com os critérios modificados do NCEP ATP III (adoção da glicemia aos 120 após a sobrecarga de glicose no TTOG ao invés da glicemia de jejum).

Figura 2. Prevalências de distúrbios do metabolismo dos carboidratos, dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica e de síndrome metabólica, de acordo com o índice de massa corpórea, em pacientes com a síndrome dos ovários policísticos.



IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DMC: distúrbios do metabolismo dos carboidratos; SM: síndrome metabólica; DLP: dislipidemia.

Os distúrbios metabólicos e cardiovasculares em pacientes obesas com a SOP se associam à disfunção endotelial, considerado um marcador de aterosclerose subclínica e, conseqüentemente, de aumento do risco CV. Entretanto, há evidências de que, na ausência desses fatores de risco CV, a obesidade não causa disfunção endotelial nas pacientes com a síndrome.

Síndrome dos Ovários Policísticos e Obesidade: Causa ou Conseqüência?

A fisiopatologia da SOP é complexa e não está completamente elucidada até o momento, mas sua heterogeneidade indica a ocorrência de interação entre fatores genéticos e ambientais. Dentre os fatores ambientais, destaca-se a obesidade, que pode ter papel patogênico no surgimento da SOP em mulheres com suscetibilidade genética.

Um estudo espanhol com 113 mulheres jovens, não selecionadas, com sobrepeso e obesidade, que procuraram atendimento médico para emagrecimento, demonstrou que 28% delas apresentavam SOP. O que chamou a atenção dos autores foi que, na mesma cidade onde foi realizado o estudo, a prevalência de SOP nas mulheres com peso normal era de somente

5,5%. Diante disso, os autores concluíram que a síndrome deve ser pesquisada em todas as pacientes portadoras de sobrepeso ou obesidade que procuram o serviço de endocrinologia para emagrecimento. Em contrapartida, pesquisadores da Califórnia avaliaram 675 mulheres jovens divididas em IMC normal, sobrepeso e obesidade e não encontraram aumento da prevalência de SOP nas mulheres com maior IMC. Este resultado indica que, pelo menos nessa população, a SOP é resultado de fatores hereditários e sofre pouca influência da obesidade.

Quando se compara portadoras de SOP com IMC normal e obesidade, verificam-se maiores concentrações de testosterona total e livre nas obesas. Há evidências de que a hiperandrogenemia *per se* pode ter papel no desenvolvimento da obesidade do tipo androide, que é mais característico da síndrome.

A obesidade causa hiperandrogenemia?

Há evidências de que a obesidade se associa à fisiopatologia da SOP. Uma delas é que mulheres desenvolvem a síndrome à medida que ganham peso. Do mesmo modo, observa-se resolução completa da síndrome em obesas mórbidas que emagreceram após a realização de cirurgia bariátrica.

O tecido adiposo é um importante sítio de conversão de andrógenos menos potentes a andrógenos mais potentes e vice-versa. O tecido adiposo expressa a isoenzima tipo 5 do complexo de enzimas 17 β -HSD, considerada a mais importante para a conversão da androstenediona em testosterona.

Recentemente, foi demonstrado que mulheres obesas têm maior expressão de 17 β -HSD tipo 5 nos adipócitos da região abdominal, sejam eles do compartimento visceral ou do subcutâneo, indicando que o tecido adiposo abdominal possa ser uma fonte da síntese de testosterona.

A RI associada à presença da obesidade, e da própria SOP, também pode contribuir para a síntese aumentada de andrógenos. A hiperinsulinemia compensatória resultante da RI estimula a produção do *Kruppel-like factor* tipo 15 (KLF-15), um fator de transcrição que aumenta a expressão e a atividade do gene 17 β -HSD tipo 5 no tecido adiposo, levando ao aumento da produção de testosterona. A hiperinsulinemia também estimula a síntese excessiva de andrógenos na teca ovariana e no córtex da adrenal por meio do aumento da expressão de enzimas do complexo do citocromo P450c17, 17 α -hidroxilase e 17,20 liase.

A hiperandrogenemia pode causar obesidade?

Até recentemente, o excesso de andrógenos era considerado uma consequência da obesidade e da RI, e não um fator que pudesse contribuir para esses distúrbios. Atualmente, há evidências de que o excesso de andrógenos em mulheres contribua para o aumento do tecido adiposo.

Entretanto, existem controvérsias sobre o efeito dos andrógenos sobre os locais de distribuição da gordura e isto ocorre quando se comparam estudos em animais versus em seres humanos, estudos “in vivo” versus “in vitro” ou estudos em homens versus em mulheres. Além disso, diferentes concentrações de andrógenos podem determinar diferenças quanto à distribuição da gordura corpórea.

Para exemplificar tais diferenças, estudos em animais indicam que a exposição ao excesso de andrógenos na vida intra-uterina pode predispor ao aumento da adiposidade, principalmente visceral. Da mesma forma, estudos em mulheres que receberam elevadas doses de testosterona capazes de promover virilização em transexuais do sexo feminino para o masculino promoveram aumento da área de gordura visceral e diminuição do depósito de gordura abdominal subcutânea, da gordura do quadril e da gordura da coxa.

Por outro lado, há evidências de que em mulheres com hiperandrogenemia menos intensa, como é o caso da SOP, a testosterona não exerce influência na quantidade de gordura visceral. Nessas mulheres, estudos in vitro demonstraram que a testosterona pode levar a obesidade androide em decorrência do aumento da gordura abdominal subcutânea. Este efeito ocorre pela ação da testosterona em inibir a ligação entre as catecolaminas e seus receptores β -adrenérgicos nos adipócitos, com menor ativação da lipase hormônio sensível e inibição da lipólise da gordura subcutânea da região abdominal.

Tratamento da SOP

O tratamento da SOP é inespecífico e vai depender da queixa da paciente. Entretanto, de um modo geral, os objetivos do tratamento visam a correção do distúrbio menstrual para prevenção do câncer de endométrio, a restauração da fertilidade, a melhora do hiperandrogenismo e a prevenção e/ou tratamento dos distúrbios metabólicos e cardiovasculares para redução do risco CV.

O que muda no tratamento da paciente obesa com a síndrome?

Na paciente obesa, alguns aspectos devem ser considerados no que se refere ao tratamento das características da síndrome.

Os contraceptivos hormonais orais (CHO) utilizados para a correção do distúrbio menstrual e para melhora do hiperandrogenismo podem ter a sua eficácia reduzida na presença da obesidade, principalmente os com doses inferiores a 30 mcg de etinilestradiol. Nesses casos, não é infrequente o escape menstrual durante o uso desses medicamentos, o que pode levar a necessidade do uso de CHO com doses maiores de etinilestradiol.

Dentre as drogas utilizadas para a melhora do hirsutismo, o acetato de ciproterona geralmente promove ganho de peso e, por essa razão deve ser evitado. Opta-se pelo uso da espironolactona ou da finasterida, as quais não apresentam esse efeito colateral.

No tratamento da infertilidade, o citrato de clomifeno tende a apresentar redução da eficácia em pacientes obesas. Além disso, há evidências de que a redução de 5% ou mais do peso corpóreo, sem nenhum outro tipo de tratamento, é suficiente para a regularização das menstruações e restauração dos ciclos ovulatórios. Uma das explicações para este fato é o aumento das concentrações de SHBG e a conse-

quente redução da fração livre de testosterona em decorrência do emagrecimento.

Tratamento da obesidade nas pacientes com a SOP

As mudanças do estilo de vida (MEV), como adequação de hábitos alimentares e prática regular de exercícios físicos, são consideradas medidas de primeira linha no tratamento da obesidade nas pacientes com SOP.

Várias modalidades de dieta já foram testadas em pacientes com SOP, como por exemplo, a dieta hiperproteica com restrição de carboidratos. Entretanto, segundo o posicionamento da *The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*, nenhum tipo de dieta se mostrou mais eficaz para o emagrecimento do que a dieta hipocalórica convencional.

Entretanto, em virtude da falta de aderência às MEV, outras medidas podem ser necessárias, como o emprego de medidas farmacológicas ou até mesmo a cirurgia bariátrica (CB). Dentre os fármacos anti-obesidade, apenas a sibutramina e o orlistate foram utilizados em estudos prospectivos em pacientes com SOP e demonstraram bons resultados. Em pacientes com IMC ≥ 40 kg/m², há relatos de reversão completa dos sinais da síndrome com o emagrecimento proporcionado pela cirurgia bariátrica.

Referências

1. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E and Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-49.
2. Barcellos CRG, Rocha MP, Hayashida SAY, Nery M, Marcondes JAM. Prevalence of abnormalities of glucose metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:601-5.
3. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:972-9.
4. Barcellos CR, Lage SH, Rocha MP, Hayashida SA, Baracat EC, Romano A, Brito VN, Marcondes JA. Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abnormalities of lipid profile. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:370-4.
5. Arner P. Effects of testosterone on fat cell lipolysis. Species differences and possible role in polycystic ovarian syndrome. *Biochimie.* 2005;87:39-43.
6. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:137-45.
7. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:266-72.

**A Abeso agradece a sua participação
e seu apoio neste ano de 2013.
E deseja a todos um novo ano de
muitas conquistas e realizações**



**Boas festas!
Feliz Ano Novo!**



TRANSMITIR INFORMAÇÕES
DE UM MODO TRANSPARENTE
PARA QUE O CONSUMIDOR
ESCOLHA A BEBIDA QUE MAIS
SE ADAPTA AO SEU DIA A DIA.
MAIS UM COMPROMISSO
DA COCA-COLA BRASIL.

Exposição simples e clara

UMA PORÇÃO DE 200 ml (1 COPO) CONTÉM



% Valores diários com base em uma dieta de 2000 Kcal.

* Valor diário para açúcares não estabelecido.

Compromissos da Coca-Cola Brasil com você:

- Opções de bebidas de baixa ou sem caloria
- 2. Informação nutricional transparente**
- Incentivo à vida ativa
- Marketing responsável

As informações nutricionais dos nossos produtos são expostas de forma simples e clara nos rótulos. Por meio do GDA (Guia de Valores Diários), estas são destacadas em cinco células conjuntas: valor energético, açúcar, gordura total, gordura saturada e sódio. Dessa forma, a Coca-Cola Brasil deseja manter sua relação aberta com o consumidor, deixando-o livre para fazer suas escolhas.

Coca-Cola Brasil
www.cocacolabrasil.com.br

Levamos muito a sério a qualidade dos nossos produtos. No mundo inteiro, cada embalagem passa por várias etapas em que cada detalhe é cuidadosamente analisado. Os padrões de fabricação da Coca-Cola são referência global em cuidado e segurança. A gente acredita. E faz.