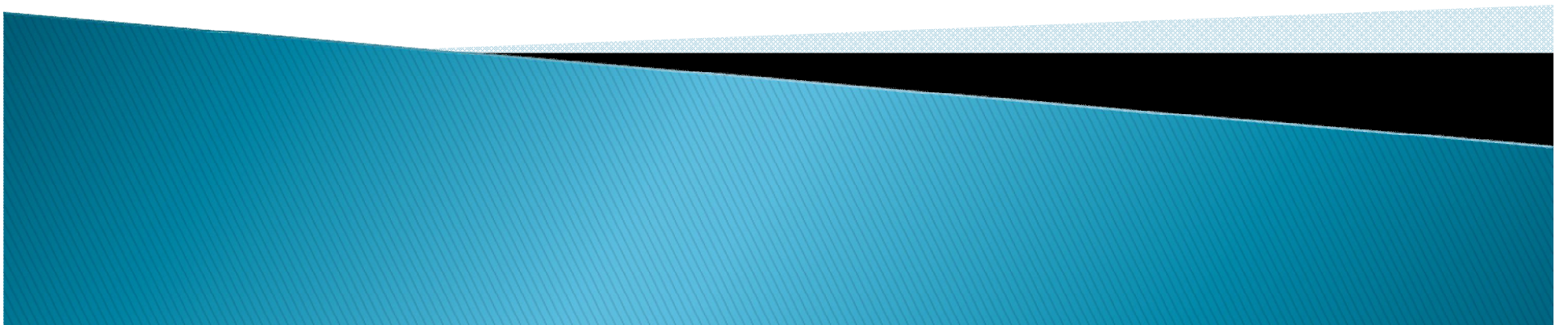


Pós-Graduação – Fisiologia do Exercício - UFRN
Bases fisiopatológicas das doenças metabólicas
e triagem pré-participação

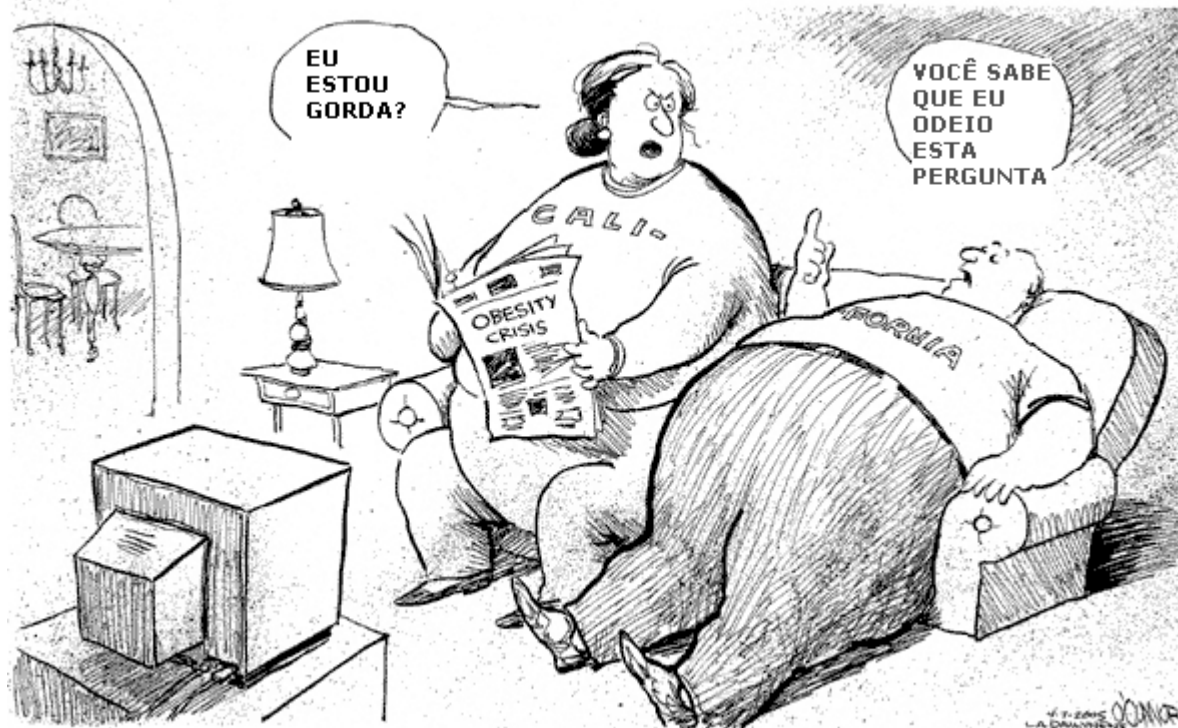
Obesidade e Síndrome Metabólica

Prof. André Gustavo P. Sousa
Endocrinologia – UFRN
Janeiro-Fevereiro de 2015

INTRODUÇÃO



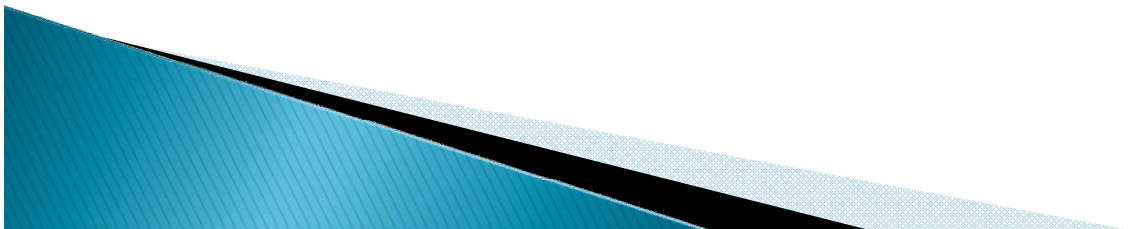
O problema!



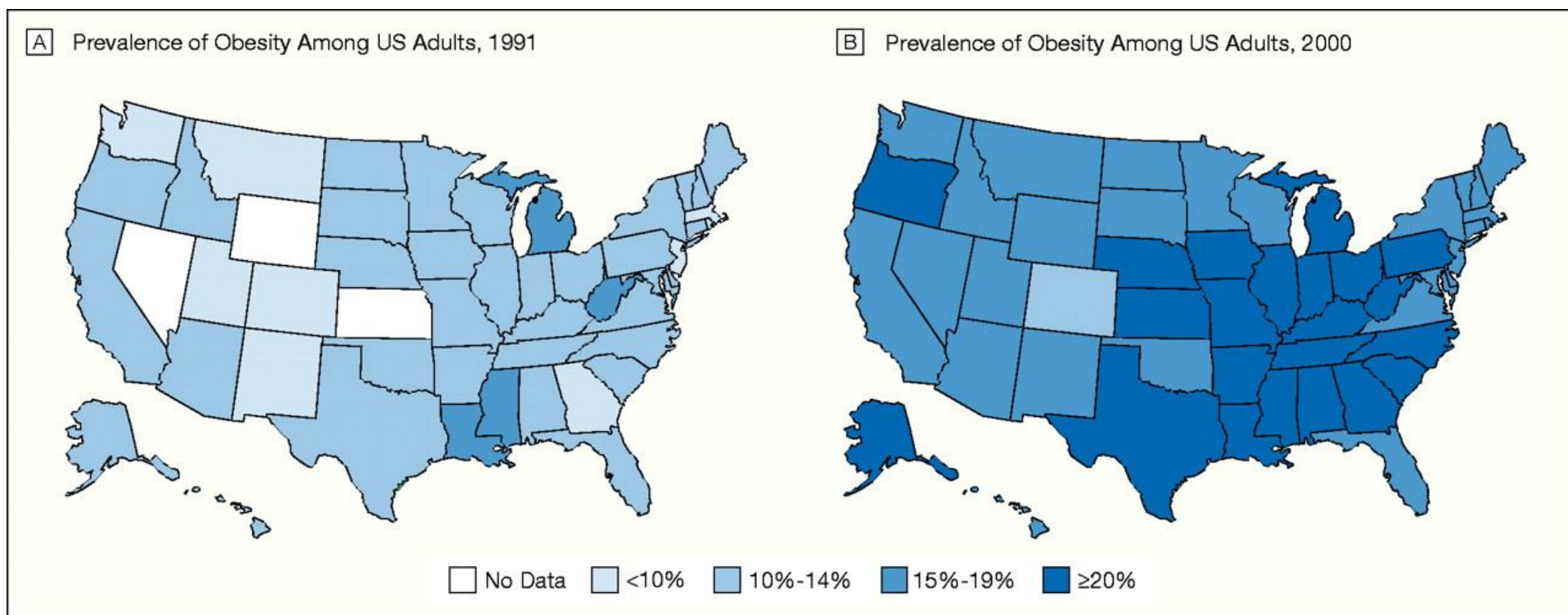
Frases sobre Obesidade



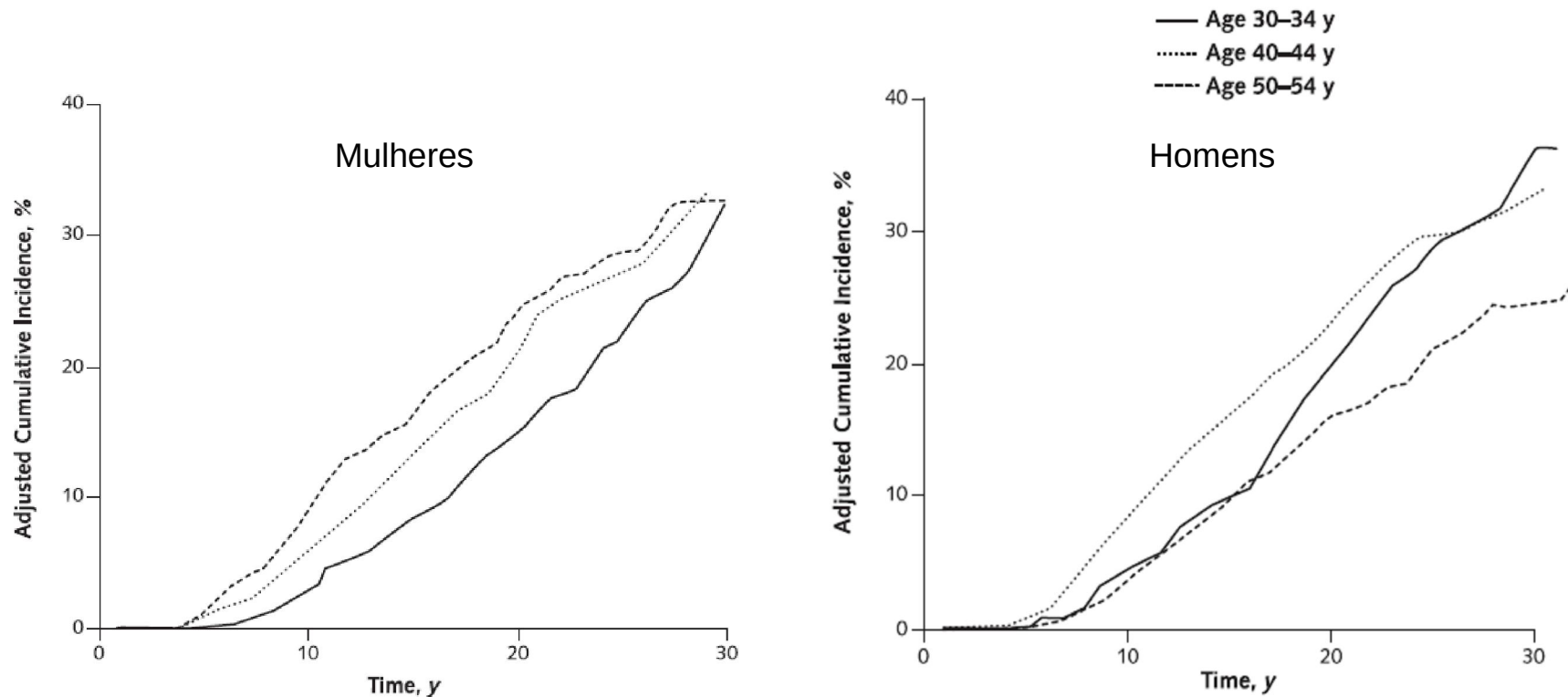
- ▶ “Apenas é gordo quem quer”
- ▶ “Quem não perde peso é ‘sem-vergonha’”
- ▶ “Quem usa remédio para o tratamento da obesidade, reganha todo o peso perdido”
- ▶ “Cirurgia é a solução para a obesidade: come-se de tudo e emagrece”



Prevalência da Obesidade – EUA



Risco de Obesidade – Dados do Estudo de Framingham



Dados Atualizados

- ▶ Percentual de Obesidade e Sobrepeso no Brasil (2013)

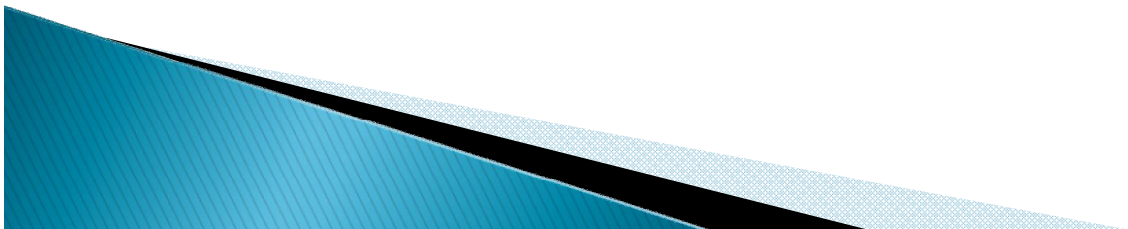
50,8% sobrepeso + Obesidade

17,5% obesidade

- Sobrepeso Homens vs Mulheres: 54,7% vs 47,4%

Conceitos Preliminares

- ▶ Tecido adiposo (gorduroso)
 - Tecido localizado abaixo da pele que é capaz de acumular lipídeos (gordura)
 - Funções:
 - Depósito de energia
 - Isolamento térmico
 - Corresponde a 20-25% do peso em mulheres e 15-20% em homens



Obesidade

► Conceito

- Doença crônica de prevalência crescente em todo o mundo e em todas as faixas etárias (epidemia global)
- Associada com aumentada mortalidade e risco de outras comorbidades
 - Diabetes Mellitus, HAS, Dislipidemia, DCV, AVC, Apneia do Sono, Cancer, etc
- Envolve quantidade aumentada do tecido Adiposo

Causes Of Obesity

Primary Causes

- Genetic causes

- Monogenic disorders

 - Melanocortin-4 receptor mutation

 - Leptin deficiency

 - POMC deficiency

- Syndromes

 - Prader-Willi

 - Bardet-Biedl

 - Cohen

 - Alström

 - Froehlich

Secondary Causes

- Neurological

 - Brain injury

 - Brain tumor

 - Consequences of cranial irradiation

 - Hypothalamic obesity

Endocrine

- Hypothyroidism^a

- Cushing syndrome

- GH deficiency

- Pseudohypoparathyroidism

Psychological

- Depression^b

- Eating disorders

Drug-Induced

- Tricyclic antidepressants

- Oral contraceptives

- Antipsychotics

- Anticonvulsants

- Glucocorticoids

- Sulfonylureas

- Glitazones

- β blockers

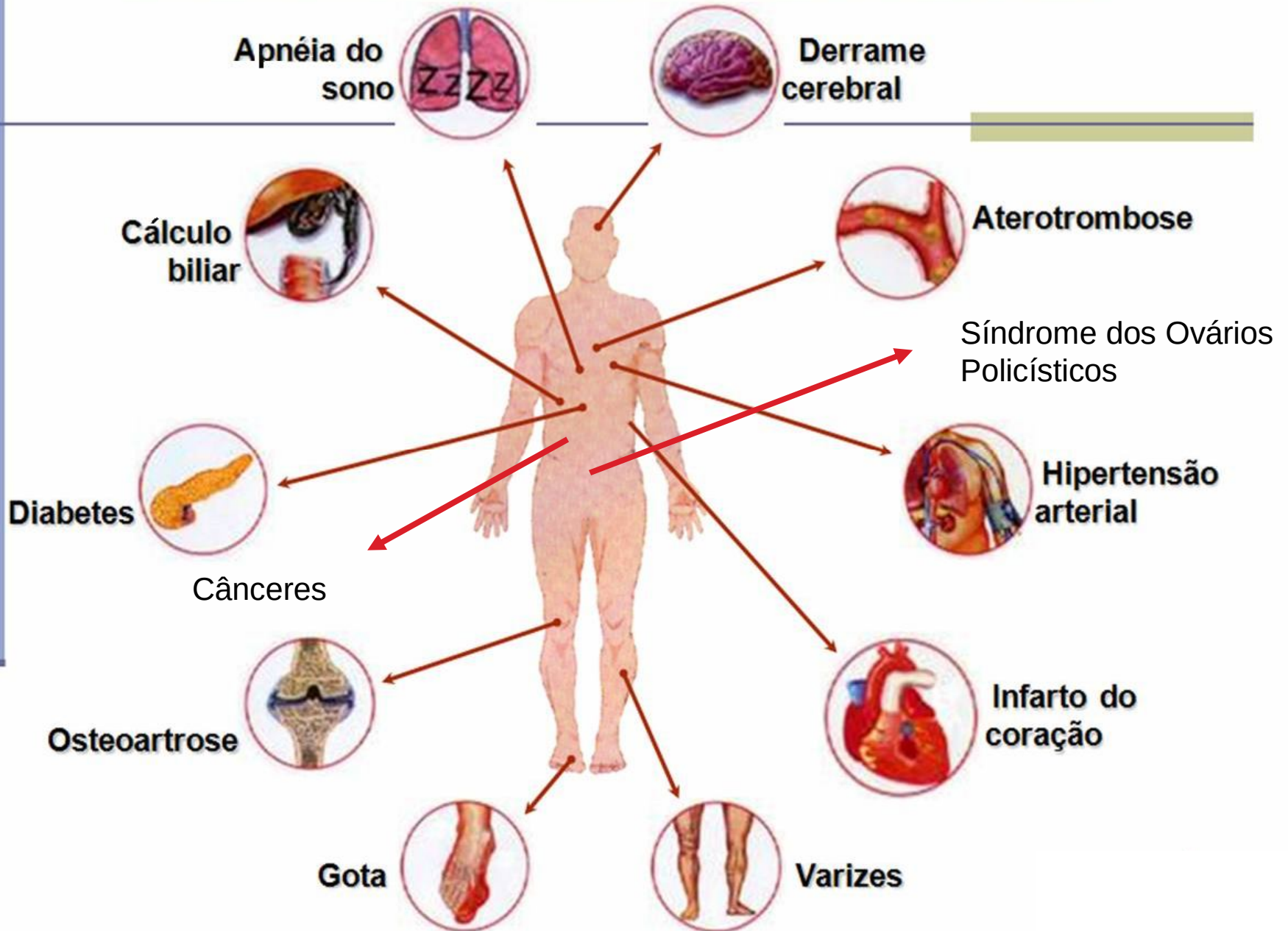
^a Controversial whether hypothyroidism causes obesity or exacerbates obesity.

^b Depression associated with overeating or bingeing.

Causas de Obesidade

Causas Primárias	Causas Secundárias
Causas genéticas - Monogênicas - Mutação no receptor de Melanocortina-4 - Deficiência de leptina - Deficiência de POMC - Síndromes - Prader-Willi - Bardet-Biedl - Cohen - Alström - Froelich	Neurológicas - TCE - Tumor cerebral - Radioterapia - Obesidade hipotalâmica Endócrinas - Hipotireoidismo* - Síndrome de Cushing - Deficiência de GH - Pseudohipoparatiroidismo Psicológicas - Depressão - Transtornos alimentares - Drogas / medicamentos

PRINCIPAIS CO-MORBIDADES ASSOCIADAS À OBESIDADE



Obesidade – Conceito

- ▶ Excesso de tecido adiposo no corpo
 - Excesso de peso

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

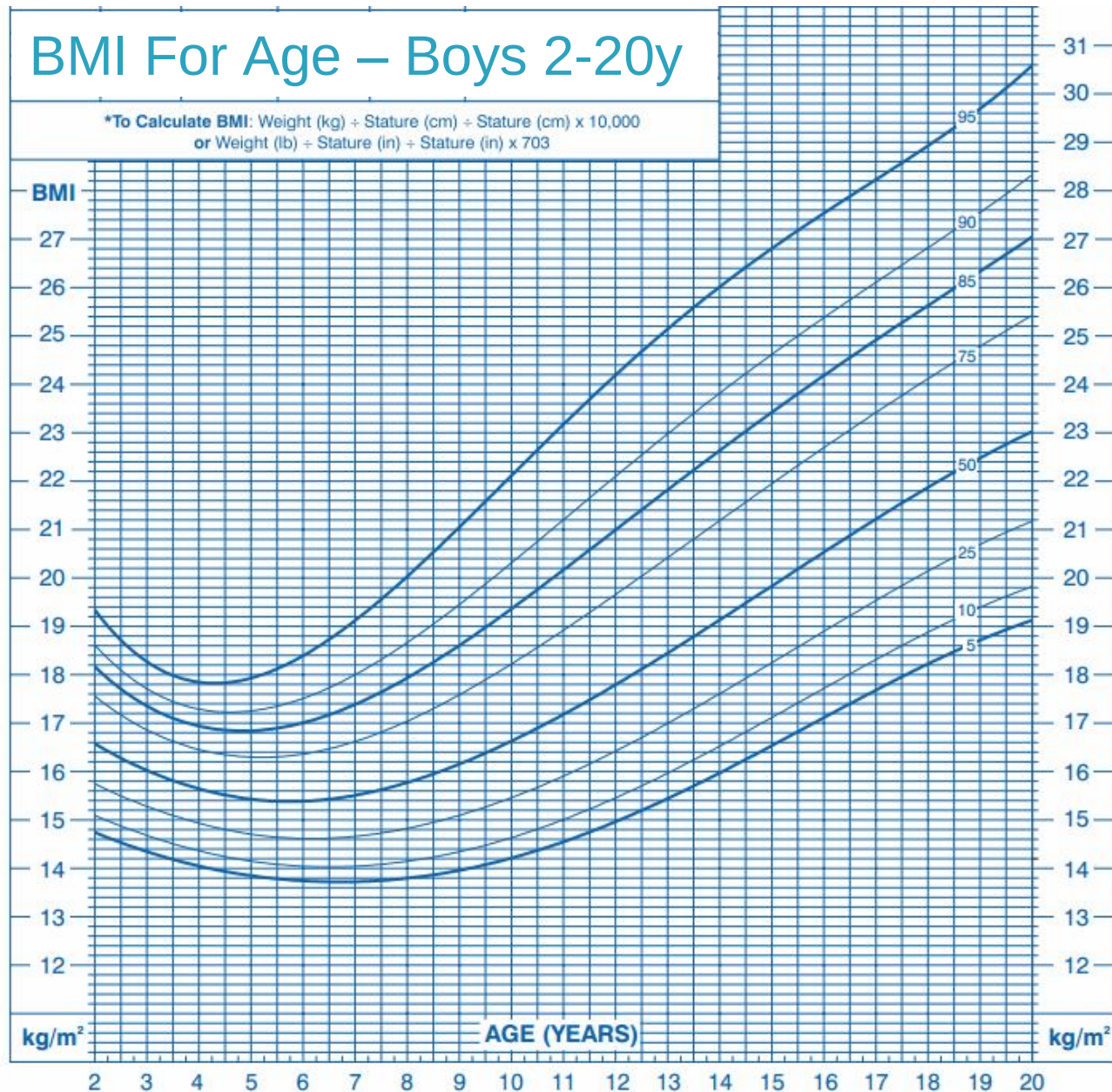
Normal = 18-24,9 kg/m²

Sobrepeso = 25 – 29,9 kg/m²

Obesidade = > 30 kg/m²

Obesidade Grave = > 40 kg/m²

Avaliação do Peso em Crianças



Baixo Peso: < p5
Normal: p5-85
Sobrepeso: >p85
Obesidade: >p95
Obesidade Grave:
> 120% do p95
(z-escore > 2,33)

IMC

- ▶ Prático

- ▶ Problemas:

- Padrão de descendentes europeus
- Não distingue massa gordurosa da massa magra
 - Subestimada em idosos / Superestimada em indivíduos atléticos
- Não reflete a distribuição da gordura corporal
- Distribuição de gordura entre populações diferentes

Outros métodos de Estimativa de Quantificação de Tec. Adiposo

▶ Prega Cutânea

- Relação entre a gordura subcutânea e densidade corporal
- Baixa reprodutibilidade



▶ Bioimpedância

- Portátil e prática
- Manutenção das condições clínicas (hidratação, período menstrual, etc)



Outros métodos de quantificação de tecido adiposo

- ▶ Calorimetria indireta
 - Ambientes de pesquisa



Outros métodos de Estimativa de Quantificação de Tec. Adiposo

▶ Ultrassonografia

- Boa correlação com pregas cutâneas
- Avaliação de tecidos profundos em diferentes regiões corporais

▶ Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética

- Excelente avaliação da gordura intra-abdominal
- Maior custo

Outros métodos de Estimativa de Quantificação de Tec. Adiposo

▶ Relação Cintura-Quadril

- Inicialmente, medida mais usada para medição da gordura abdominal
- Perde validade com perda de peso
 - Mulheres $< 0,85$ / Homens $< 0,95$

▶ Circunferência Abdominal

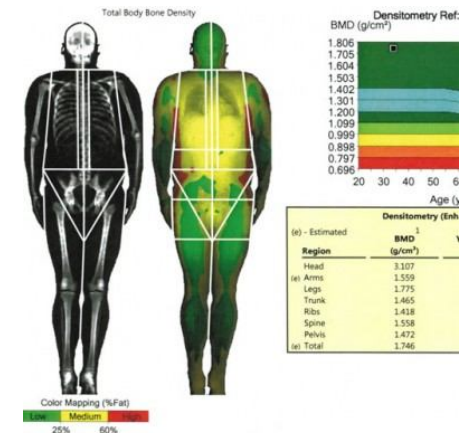
- Reflete melhor gordura visceral que RCQ
 - Mulheres $< 80-88$ cm / Homens $< 94-102$ cm

Tabela 4 - Combinação das medidas de circunferência abdominal e IMC para avaliar obesidade e risco para diabetes ²³¹(A) e doença cardiovascular¹⁵(A)

		Circunferência abdominal (cm)	
Risco de complicações metabólicas	IMC (kg/m ²)	Homem: 94-102	102+
		Mulher: 80-88	88+
Baixo peso	< 18,5	-	-
Peso saudável	18,5-24,9	-	Aumentado
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado	Alto
Obesidade	≥ 30	Alto	Muito alto

Novos métodos

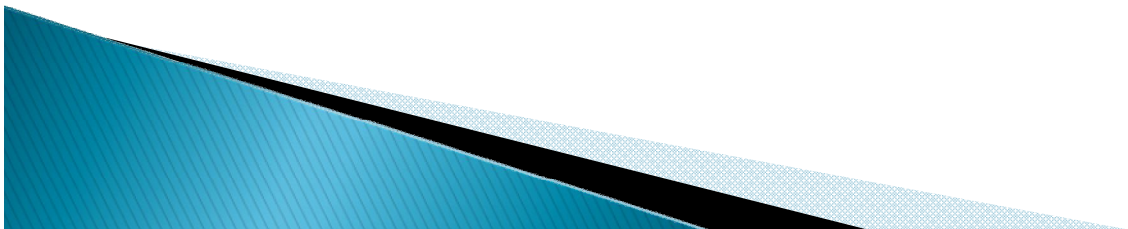
- ▶ Densitometria com Dual Raio - x(DEXA)
 - Método bastante utilizado atualmente
 - Mais barato que RNM e TC



- ▶ Relação Circunferência Abdominal/Altura
 - Mais preciso que CA em algumas populações
 - < 40 anos: < 0,5
 - 40-50 anos <0,5-0,6
 - > 50 anos < 0,6

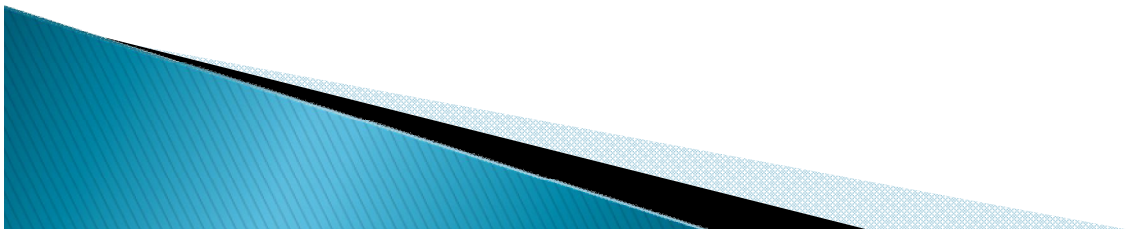
Obesidade

- ▶ DOENÇA crônica caracterizada por um excessivo armazenamento de gorduras
 - Influências na saúde física e psicológica
 - Redução da expectativa de vida
- ▶ Consequentemente:
 - Requer tratamento
 - Se é crônica → o tratamento é persistente

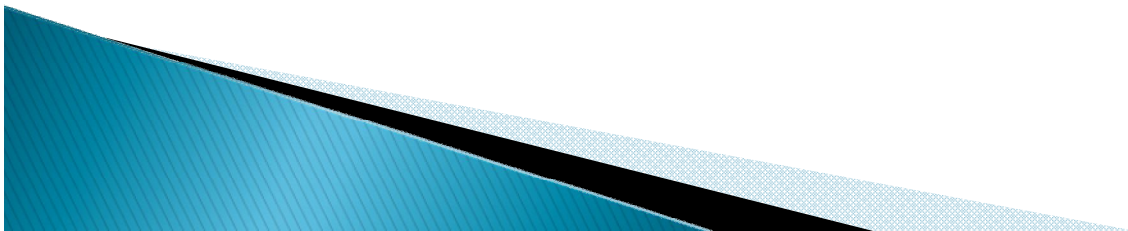


Resumo

- ▶ Obesidade é uma doença crônica
 - Tratamento prolongado e persistente
- ▶ O IMC é a forma mais prática de triagem e avaliação
 - Mas não é a única
- ▶ Conceito de “Magro” metabolicamente obeso



FISIOPATOLOGIA DO GANHOS DE PESO E OBESIDADE



Obesidade genética vs polifágica

- ▶ “Sou obeso porque todos os meus familiares são obesos”
- ▶ Corresponde a apenas 4% das causas de obesidade
- ▶ Quase sempre → Hábitos alimentares inadequados em alguma fase da vida



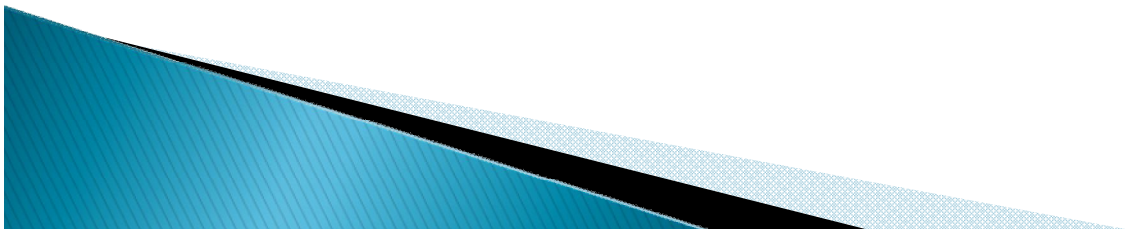
Causas

Predisposição genética

+

Fatores ambientais

ingestão excessiva de calorias (gorduras, açúcares)
Sedentarismo



Fatores relacionados à obesidade

INGESTÃO
EXAGERADA

E / OU

GASTO CALÓRICO
DIMINUÍDO

E / OU

E / OU

LIPOGÊNESE
AUMENTADA

E / OU

OXIDAÇÃO DE
GORDURAS
DEFICIENTE



FATORES PARA A OBESIDADE

INGESTÃO
EXAGERADA

E / OU

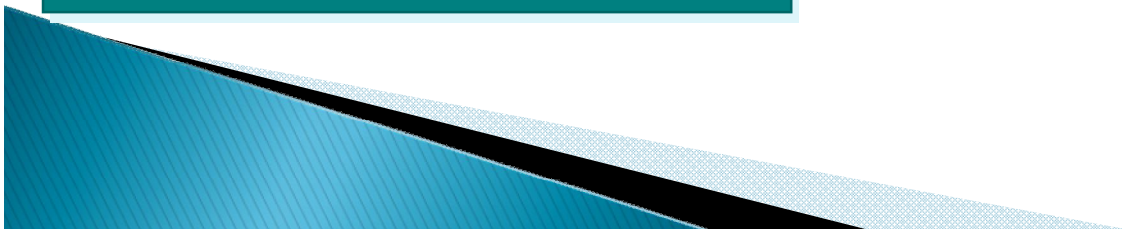
GASTO CALÓRICO
DIMINUÍDO

E / OU

LIPOGÊNESE
AUMENTADA

E / OU

OXIDAÇÃO DE
GORDURAS
DEFICIENTE



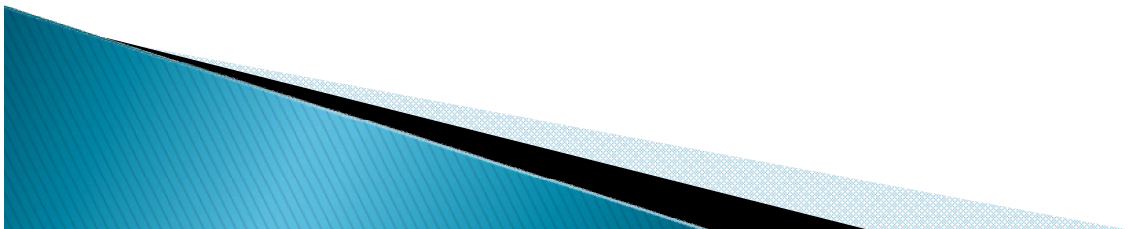
PREVALÊNCIA DE OBESIDADE E CONSUMO DE GORDURA

DADOS OBTIDOS EM RECRUTAS DINAMARQUESES ENTRE 1935-1985



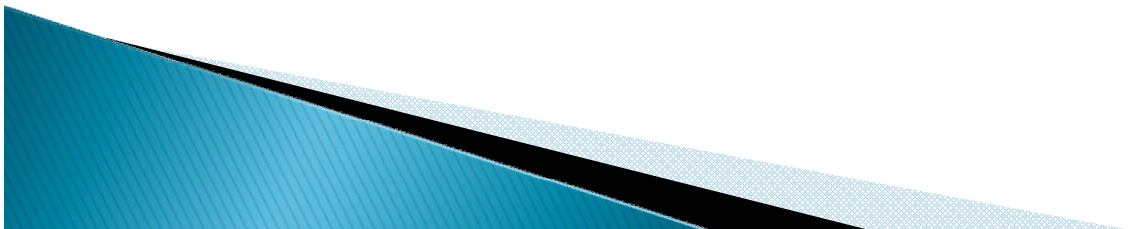
Porque as gorduras são mais adipogênicas

- ▶ Palatabilidade
- ▶ Mastigação menos trabalhosa
- ▶ Maior densidade energética
- ▶ Menor efeito sacietógeno no momento da ingestão
- ▶ Balanço energético menos eficiente

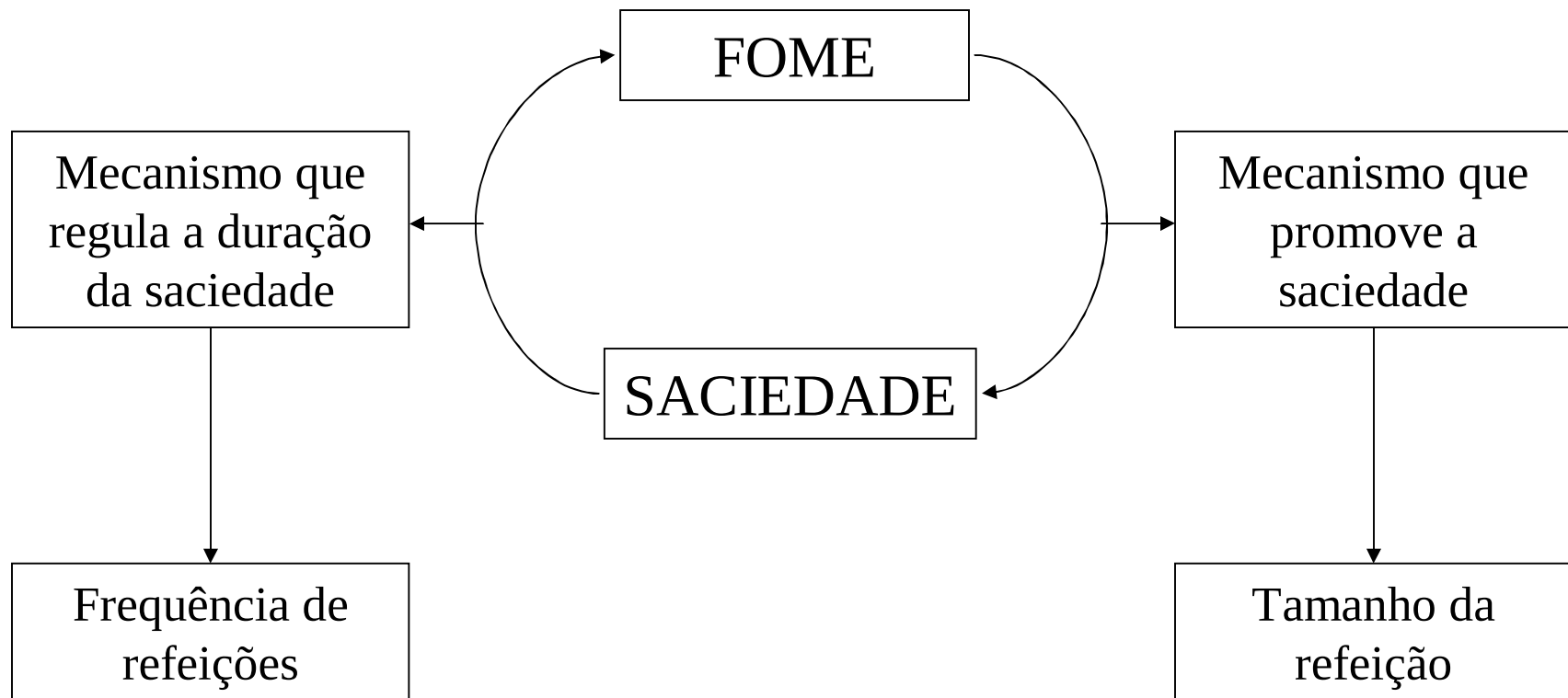


Controle da Ingestão Alimentar

- ▶ A ingestão de 24 horas depende :
 - Tamanho da refeição individual
 - Frequência de repetição das refeições
- ▶ Regulação :
 - Fome: sensação sofrida pelo indivíduo que o dirige em busca de um alimento
 - Saciedade: supressão da fome

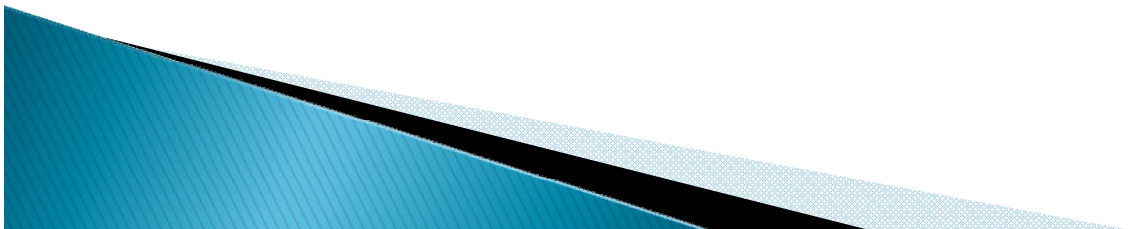


Ciclo de Ingestão Alimentar



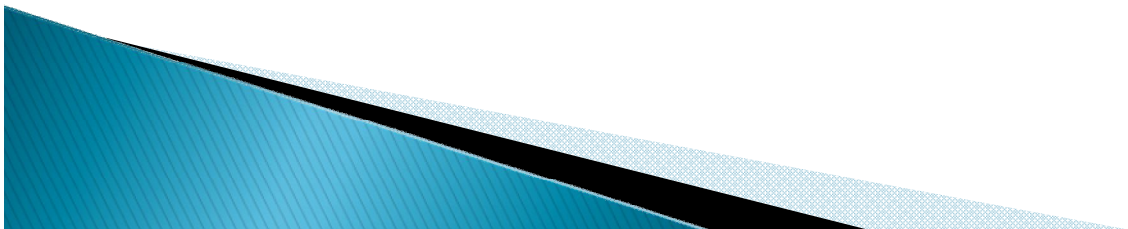
Controle da saciedade

- ▶ **Composição de macronutrientes**
 - **Maior teor de gorduras**
- ▶ **Tamanho e densidade calórica das refeições**
- ▶ **Propriedades organolépticas (aparência, cheiro, sabor e textura)**



Alça Regulatória da Manutenção do Peso

- ▶ **Sensor que monitora o nível de energia**
- ▶ **Centros hipotalâmicos que recebem e integram a intensidade do sinal**
- ▶ **Sistemas efetores que influenciam os dois determinantes do balanço energético :**
 - **Consumo Energético**
 - **Gasto Energético**



Equilíbrio de substâncias reguladoras do apetite

Diminuição:

Noradrenalina (α_1 ; β_2)
Serotonina (5-HT_{1B}; 5-HT_{2C})
Dopamina
Colecistoquinina
 α -MSH
CRH/urocortina
GLP-1 (Glucagon 6-29)
Enterostatina
CART
PYY
Leptina

Aumento:

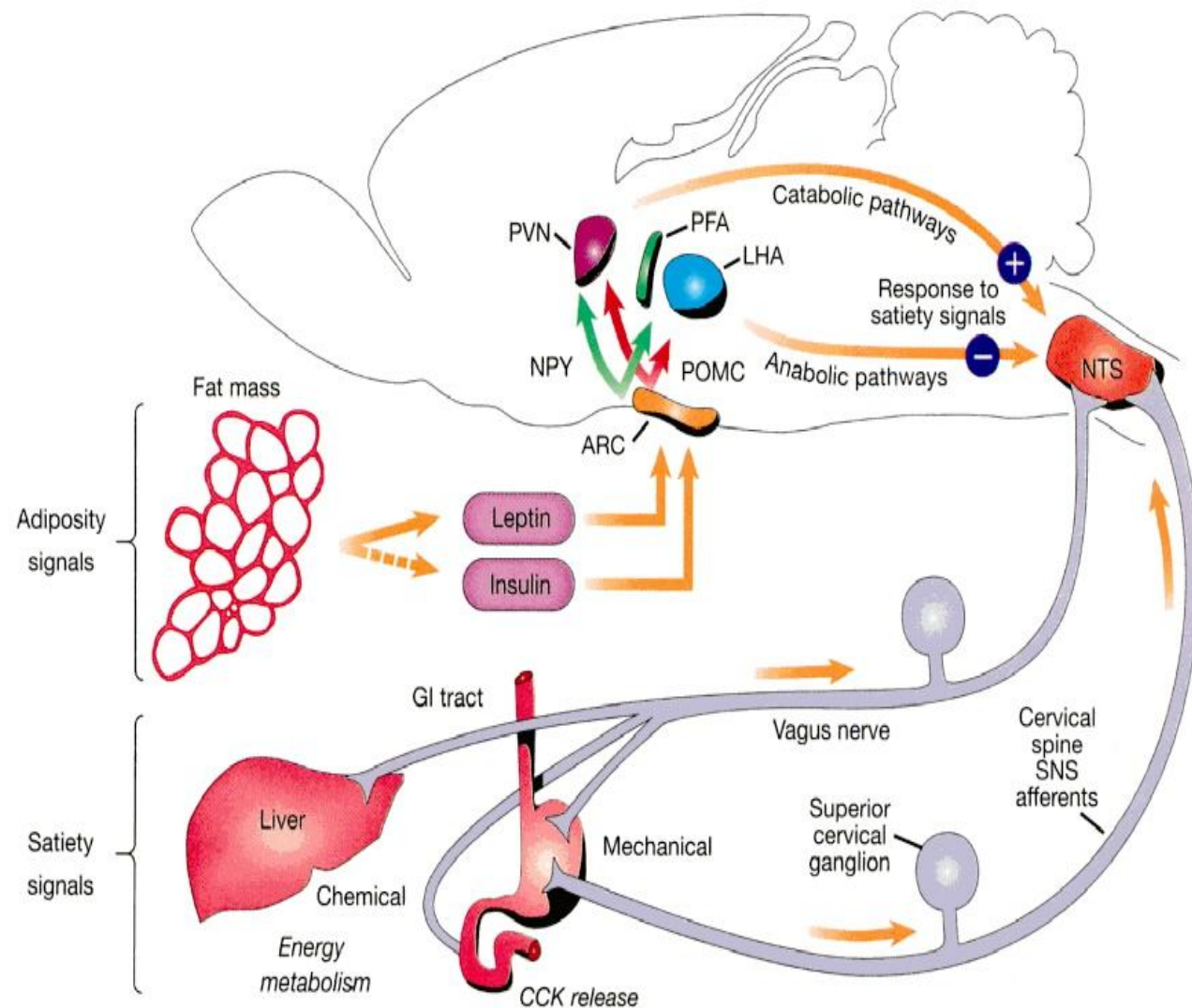
Noradrenalina (α_2)
Neuropeptídeo Y
Opióides (dinorfina)
MCH
GHRH
Galanina
 β -casomorfina
GABA
AgRP
Ghrelin



Sinalização Hormonal da Obesidade

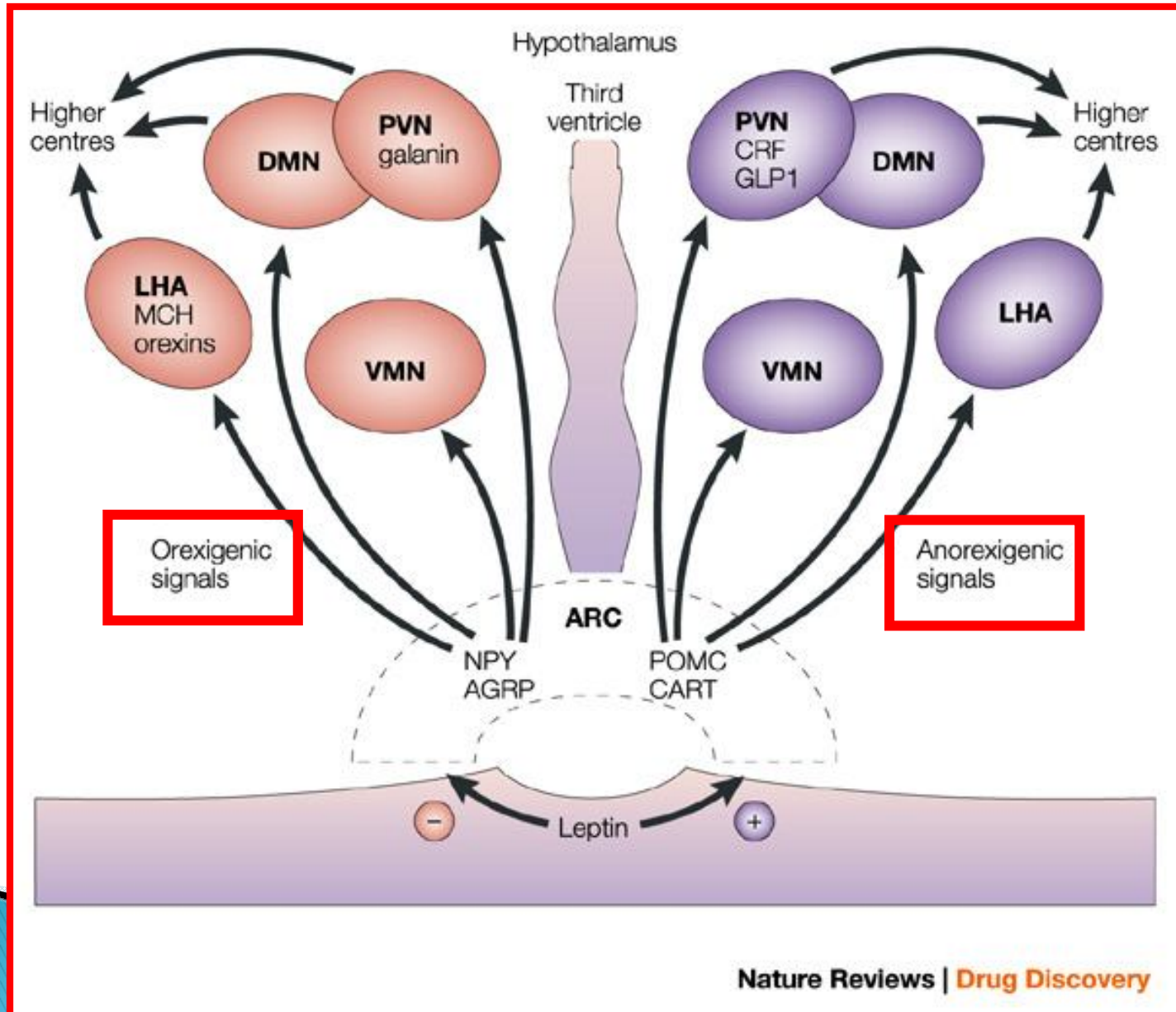
- ▶ Insulina
- ▶ Leptina
 - Circulam em nível proporcional à quantidade de gordura corporal
 - Entram no SNC em proporção ao nível plasmático
 - Possuem receptores em neurônios envolvidos na ingestão de energia
 - Administração icv reduz o apetite
 - Deficiência aumenta o apetite
 - Na Obesidade humana = RESISTÊNCIA à Leptina

Sinais adipocitários e sinais de saciedade



Schwartz M et al. **Nature** 2000;404:661-71

Regulação normal do apetite – Papel da leptina



Regulação homeostática do peso corporal

Hipotálamo

- detecção e integração de sinais periféricos
- manutenção do balanço energético
- alterando o comportamento alimentar
 - neuropeptídeos hipotalâmicos
- alterando atividade autonômica
 - ativação do sistema nervoso simpático



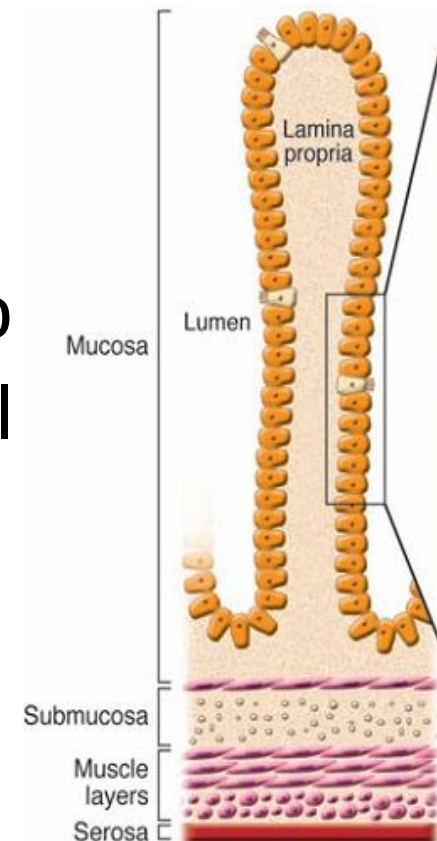
Mecanismos de Saciedade

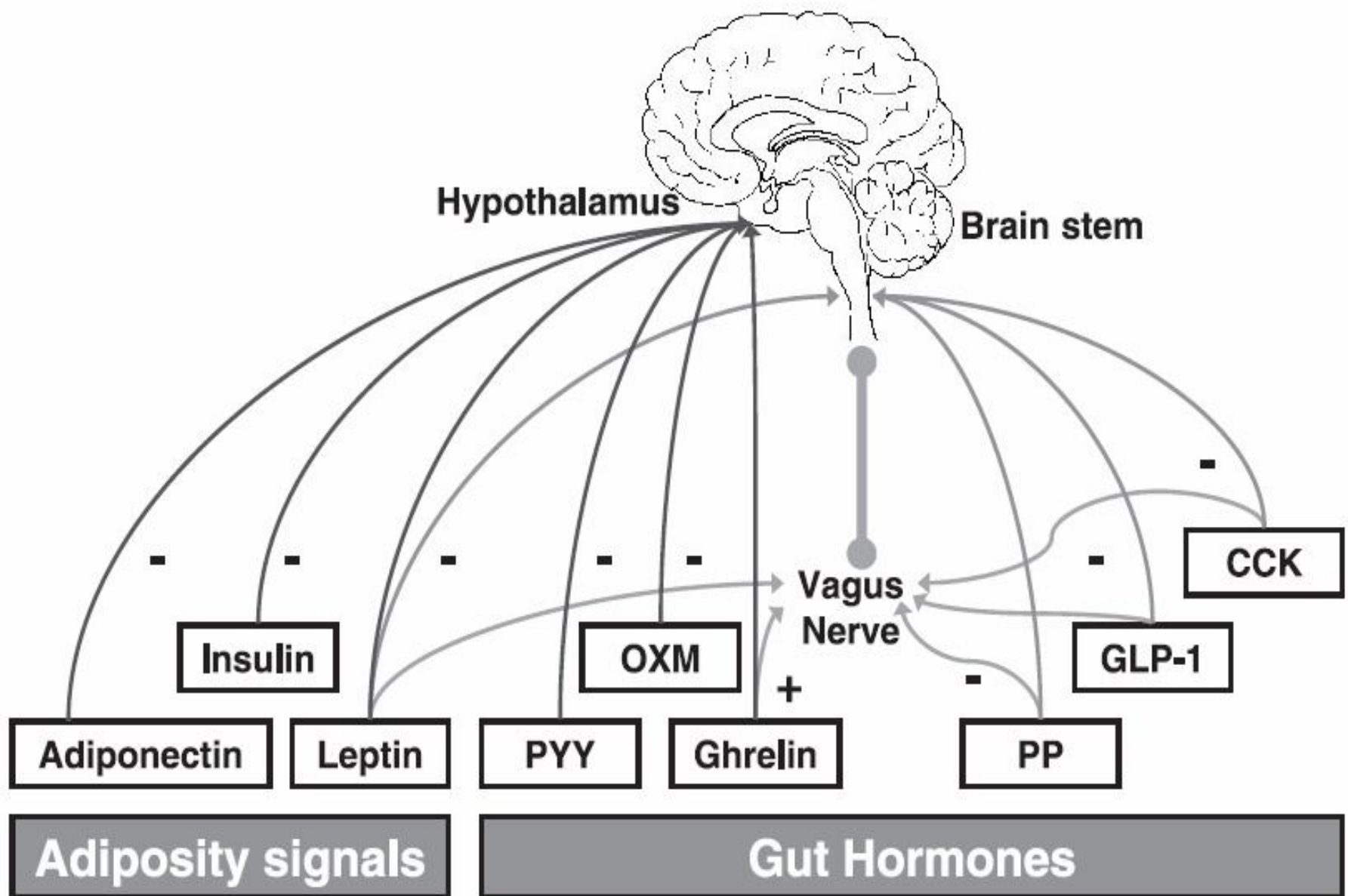
ESTÔMAGO

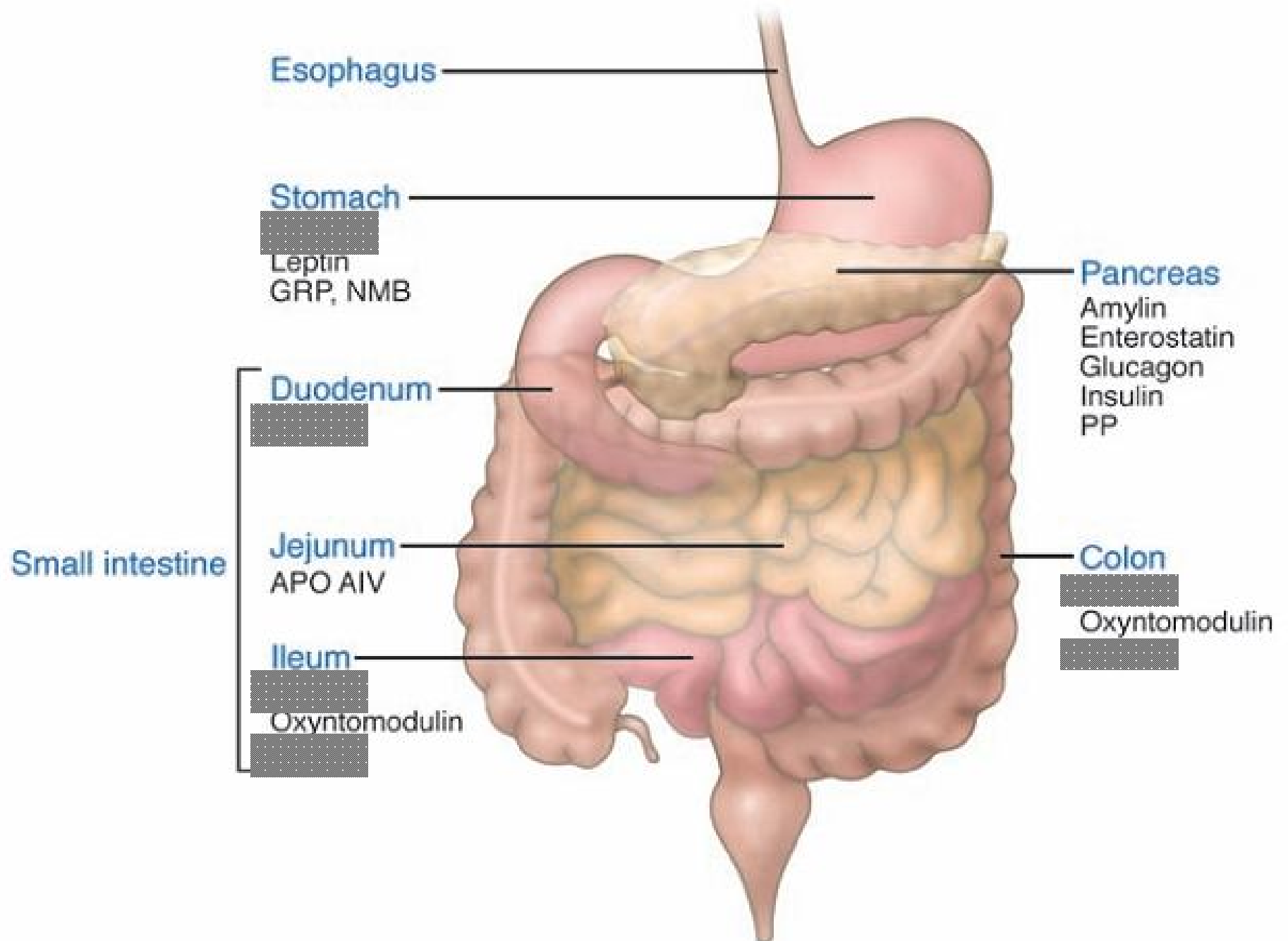
- ▶ Sensores de tensão, distensão e volume
 - Nervo vago e esplâncnico

INTESTINO

- ▶ Ação dos nutrientes na produção peptídeos pelas mucosa intestinal
 - Inibição do esvaziamento gástrico (distensão)
 - Ação no SNC

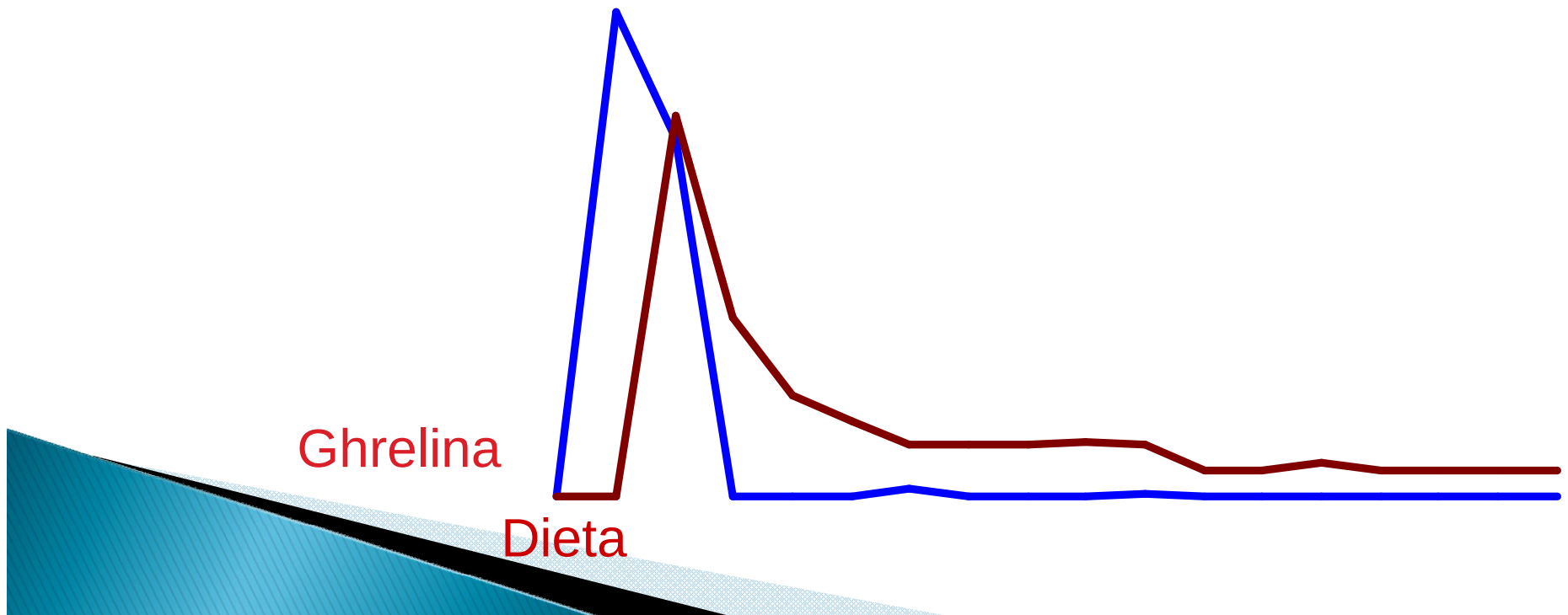






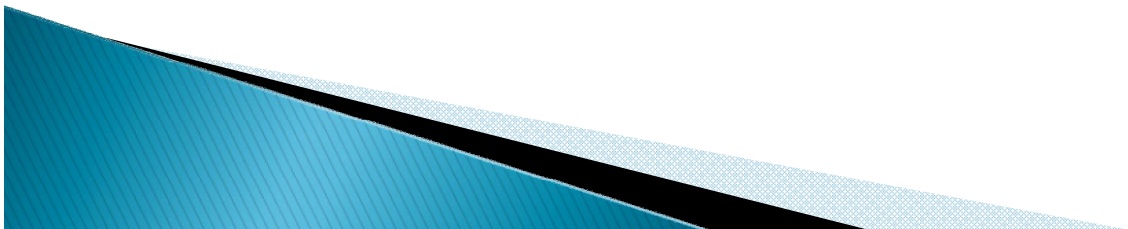
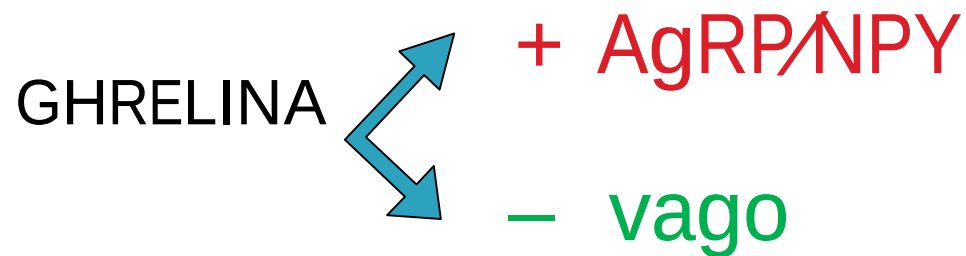
Estômago – GHRELINA

- ▶ Produzida no estômago e intestino proximal
- ▶ ÚNICO hormônio intestinal que aumenta o apetite
- ▶ Aumenta motilidade e reduz produção de insulina



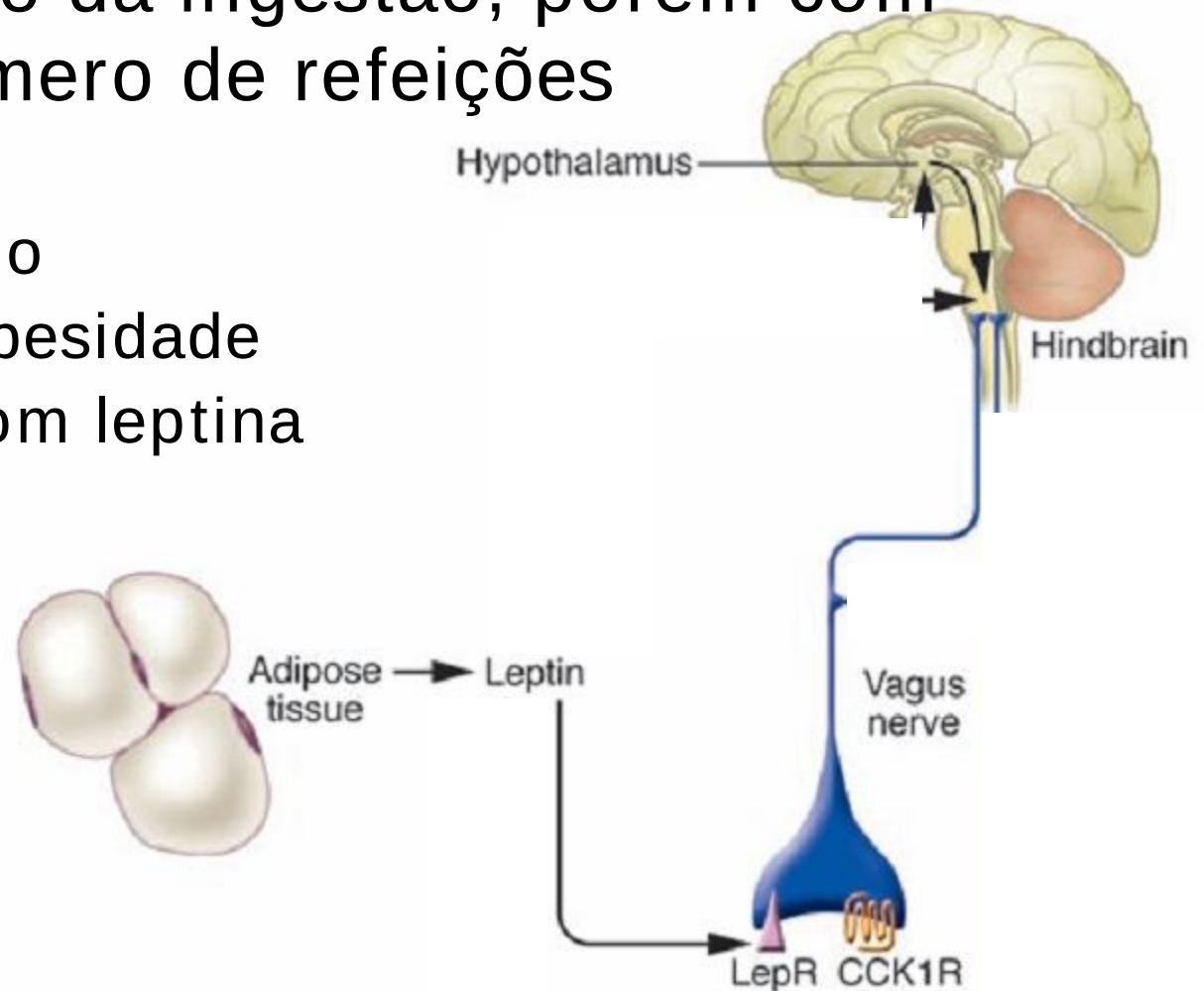
GHRELINA

- ▶ Envolvida no início e número de refeições
- ▶ Níveis variam com mudanças corpóreas – aumentam com perda de peso
- ▶ Administração EV leva aumento de peso (28% no homem)



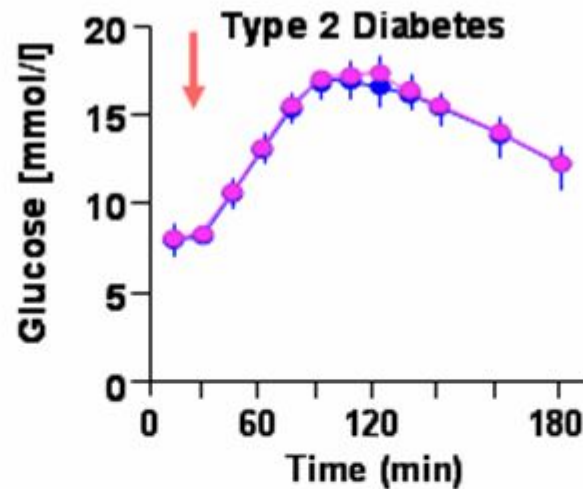
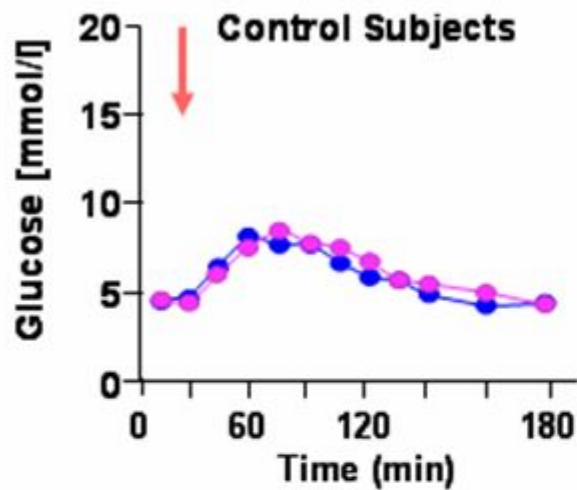
Colecistoquinina – CCK

- ▶ Atua no tamanho da ingestão, porém com aumento do numero de refeições
 - Peso inalterado
 - Pouco efeito como terapêutica anti-obesidade
 - Ação sinérgica com leptina



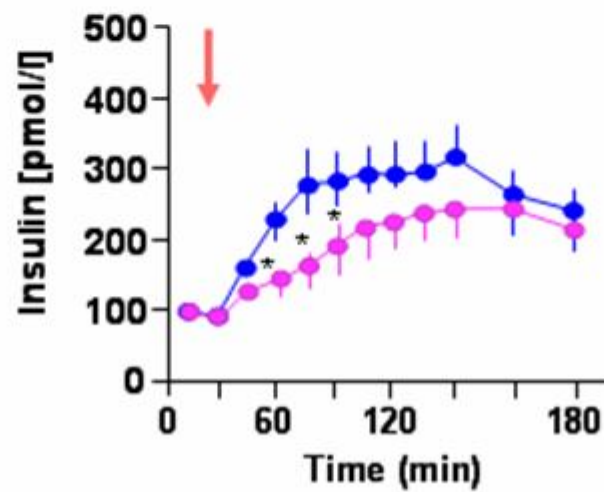
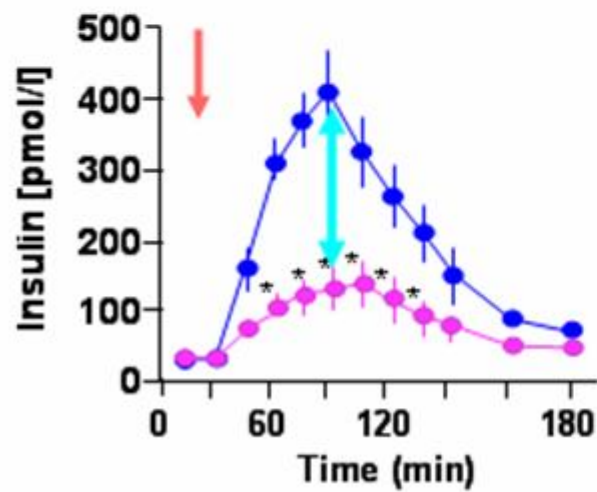
Cummings et al - J. Clin. Invest. 117:13–23 (2007)

Efeito Incretina



Oral Glucose —

Intravenous Glucose —



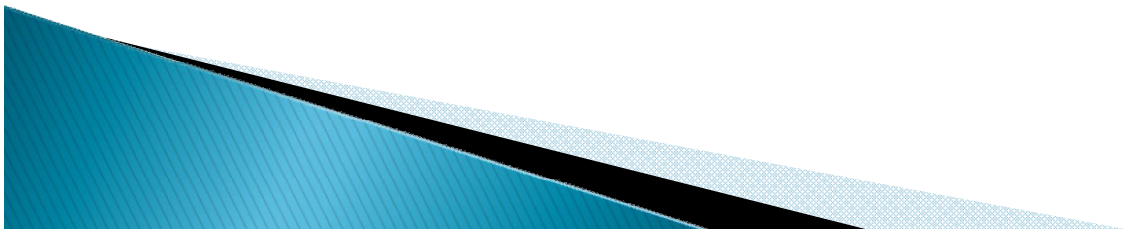
Efeito Incretina

GIP

GLP-1

Glucagon-like peptide (GLP 1)

- ▶ Células L – íleo e cólon
- ▶ Clivado do proglucagon – também produz glucagon, oxintomodulina e GLP 2
- ▶ Estimulado por carboidrato e gordura (diretamente ou por ação neuro-humoral)
- ▶ Rapidamente inativado pela DPP 4



Glucagon-like peptide (GLP 1)

▶ Ações metabólicas:

- Aumento da secreção de insulina dependente de glicose oral (efeito incretina)
- Inibe a secreção de glucagon
- Aumento da proliferação de céls β pancreáticas (cobaias)

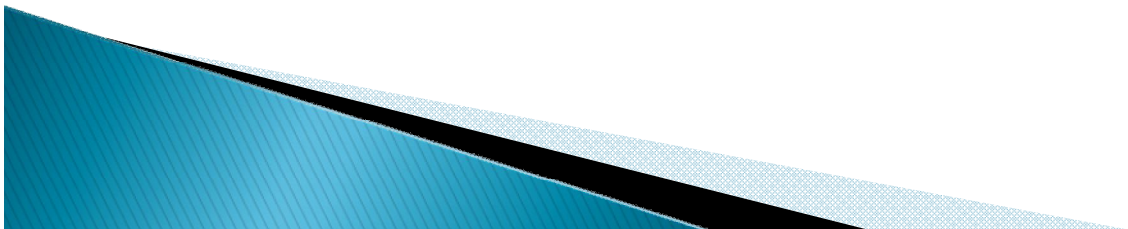
▶ Uso no tratamento de DM de análogos de GLP 1 ou inibidores da DPP 4

▶ Uso no tratamento da Obesidade

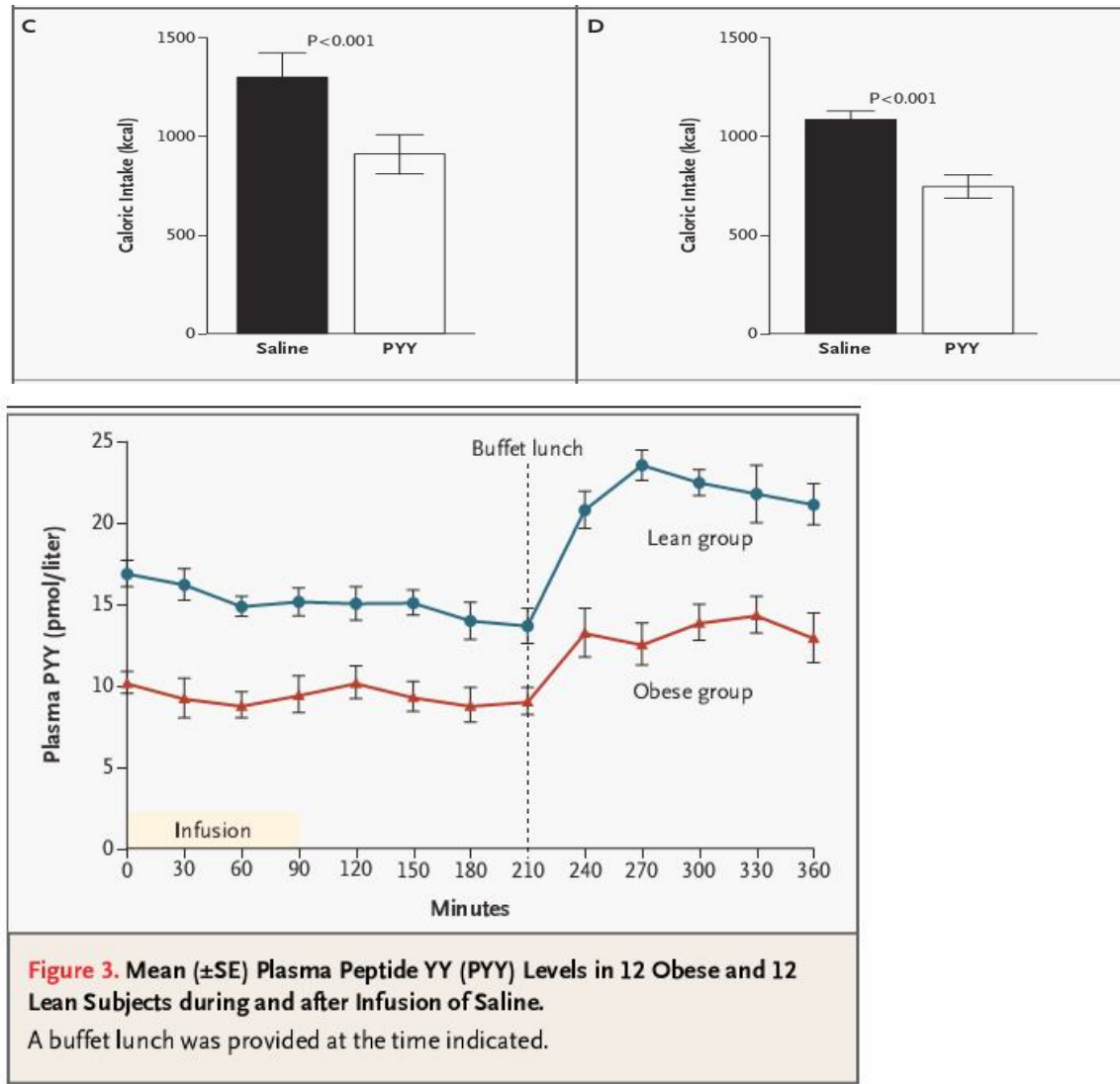


PYY

- ▶ Família dos polipeptídeos pancreáticos (inclui PP e NPY)
- ▶ Céls L do íleo e cólon, pós-prandialmente
- ▶ Estímulo: lídipes > carboidratos > proteínas
- ▶ Clivada pela DPP 4, porém metabólito ativo
- ▶ Ação: receptor YR2 – inibe NPY/AGRP



PYY



PYY

- ▶ Níveis mais baixos em obesos
 - Regulação da homeostase energética
- ▶ Redução na ingesta em 36% com infusão EV
- ▶ Sem náuseas
- ▶ Cirurgia bariátrica eleva níveis de PYY
- ▶ Alguns estudos com PYY intranasal sem sucesso

FATORES PARA A OBESIDADE

INGESTÃO
EXAGERADA

E / OU

GASTO CALÓRICO
DIMINUÍDO

E / OU

LIPOGÊNESE
AUMENTADA

E / OU

OXIDAÇÃO DE
GORDURAS
DEFICIENTE



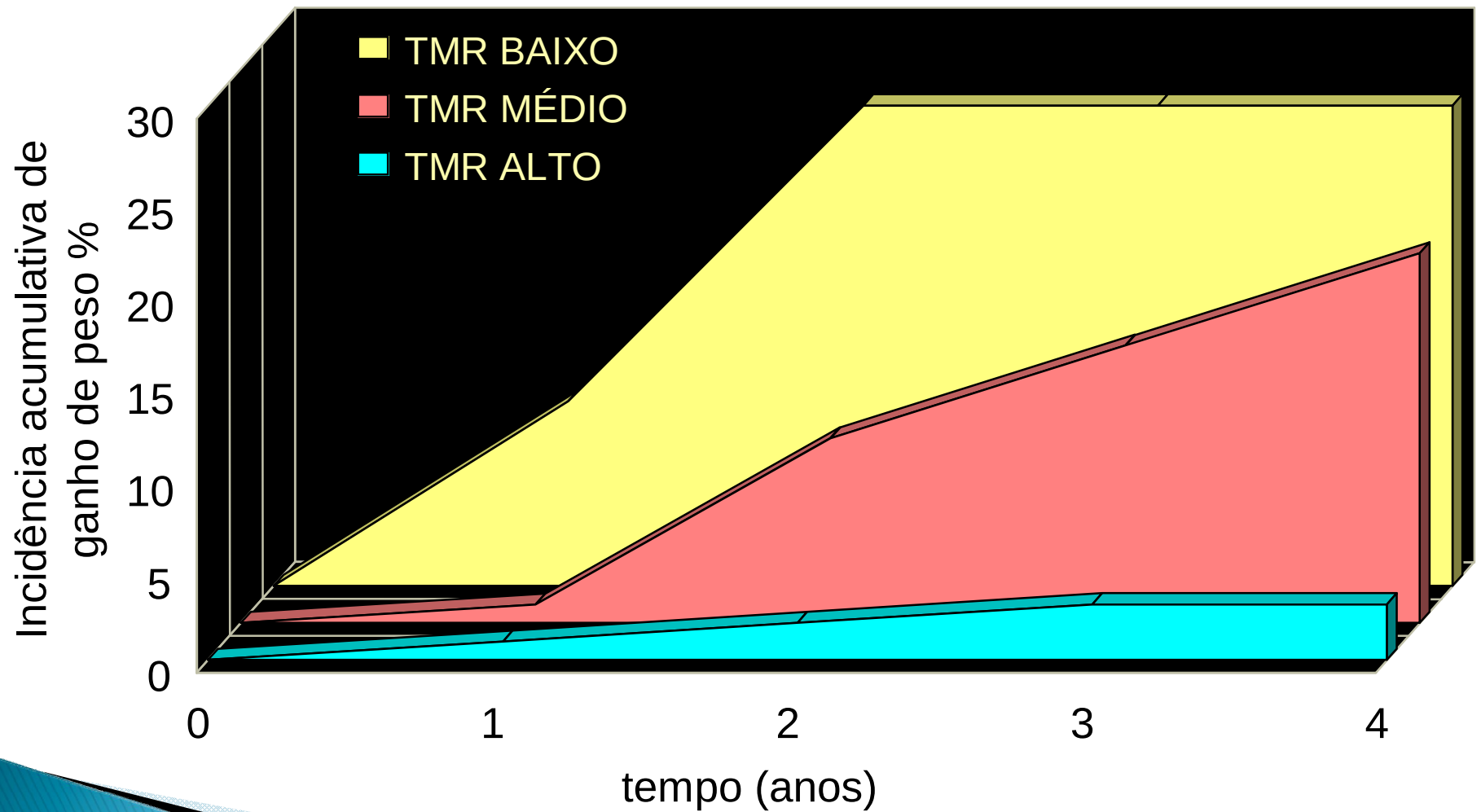
Componentes do Gasto Energético



Depende de :

- Massa magra
- Sexo
- idade
- Hormônios (T3, E2)

INCIDÊNCIA ACUMULATIVA DE GANHO DE PESO CORPÓREO EM 3 GRUPOS DE 42 INDIVÍDUOS



Ravussin, 1988

MR DE PÓS OBESOS x CONTROLES (n = 137)

Autor	Ano	M.R. (POXC)	Significância
Lean	1988	↓ 10%	p < 0,01
Goldberg	1990	↓ 4%	NS
McNeill	1990	↓ 8%	NS
Bukkens	1991	↓ 5%	NS
Nelson	1992	↓ 3%	NS
de Peuter	1992	↓ 4%	NS
Buemann	1992	↓ 5%	p < 0,05
Ana Truda	1993	↓ 6%	NS
Astrup	1994	↑ 1%	NS
Toubro	1994	↓ 13%	p < 0,05
Raben	1994	↓ 3%	NS
Astrup	1995	↓ 8%	p < 0,02

Mudanças na Taxa Metabólica de Repouso durante a perda de peso ($\text{kJ} \cdot \text{min}^{-1}$)

	Homens	Mulheres	Média
Somente dieta	– 0.63 (0.21) [– 11%]	– 0.54 (0.04) [– 12%]	– 0.59 (0.04)
Dieta + Exercício	– 0.75 (0.42) [– 13%]	– 0.54 (0.08) [– 12%]	– 0.59 (0.13)
Média	– 0.71 (0.21)	– 0.54 (0.04)	– 0.59 (0.04)

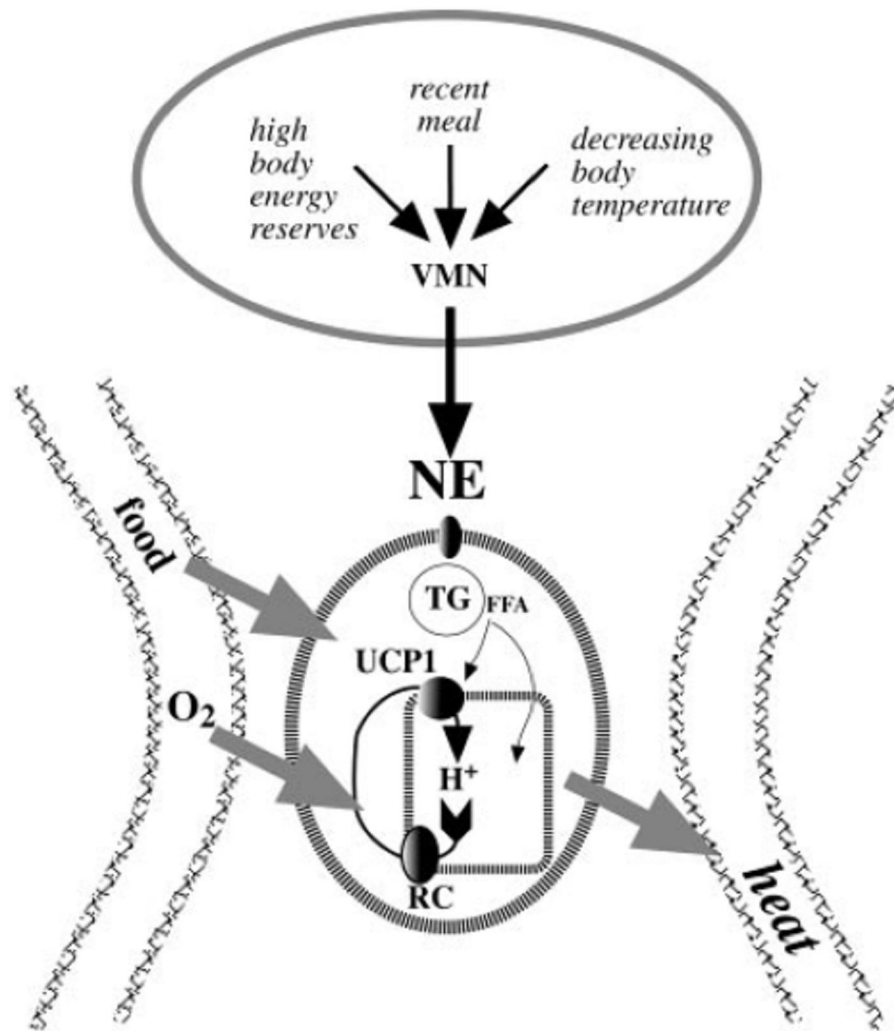
Redução proporcional à perda de “tecido metabolicamente ativo”

Tecido Adiposo Marrom

- ▶ Regula o gasto energético em pequenos mamíferos e neonatos
- ▶ Localizado na região supraclavicular e pescoço
- ▶ Atividade aumentada no início da adolescência → Pico de ação aos 13 anos
- ▶ Redução progressiva de atividade em adultos

Tecido Adiposo Marrom

A

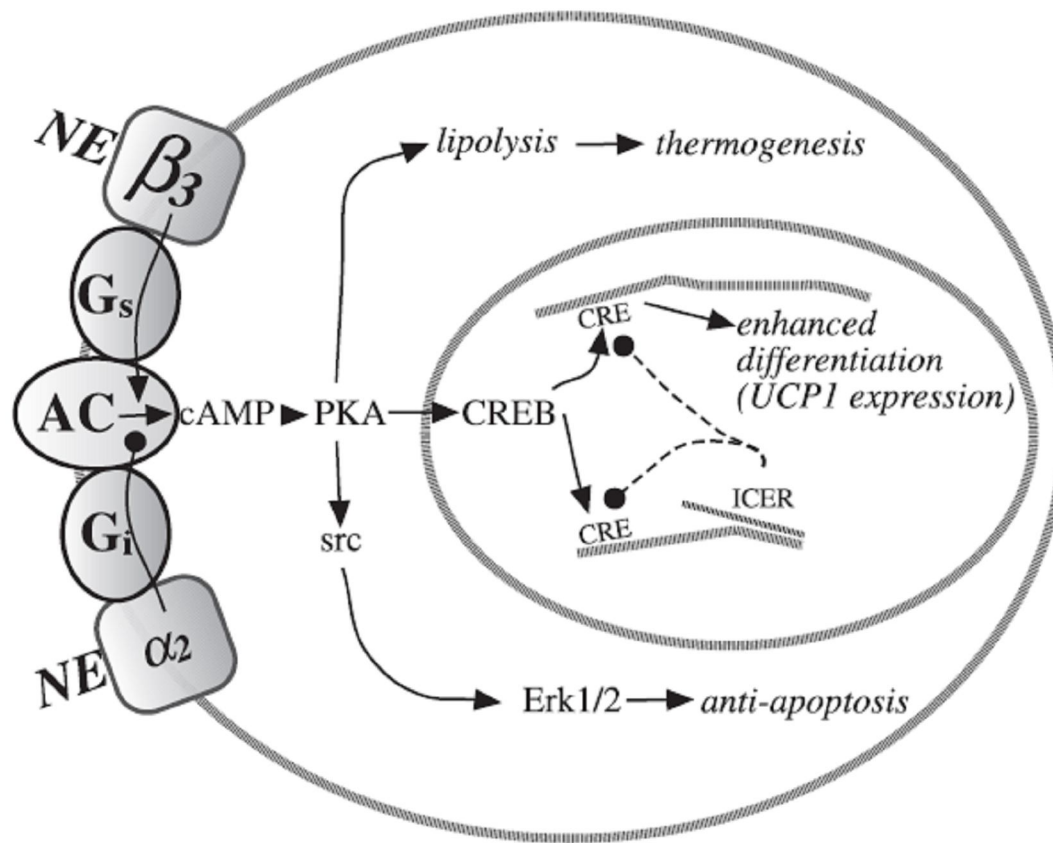


VMN – Nucleo Ventromedial
(Hipotálamo)

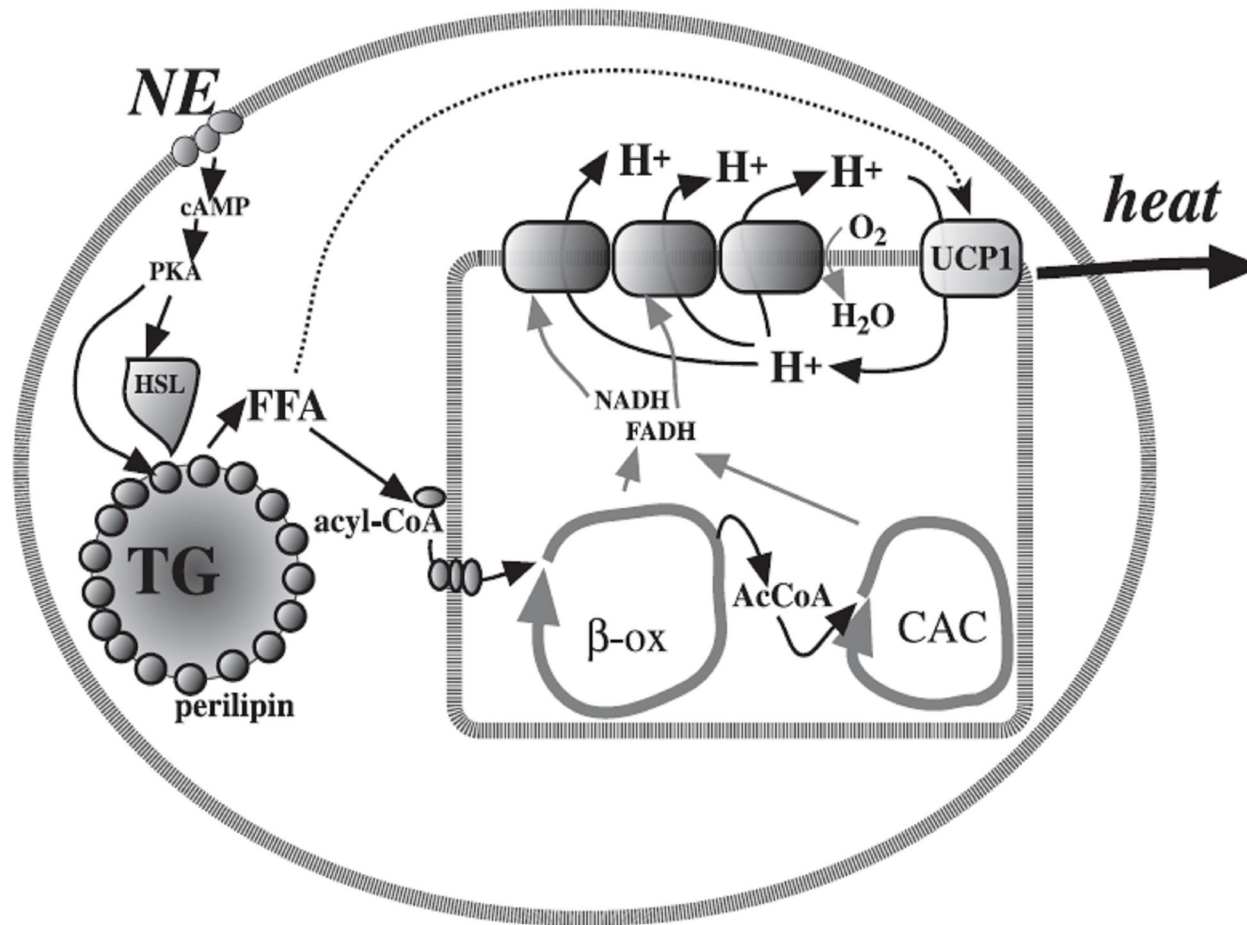
NE – Noriepinefrina

TG - Triglicerídeos

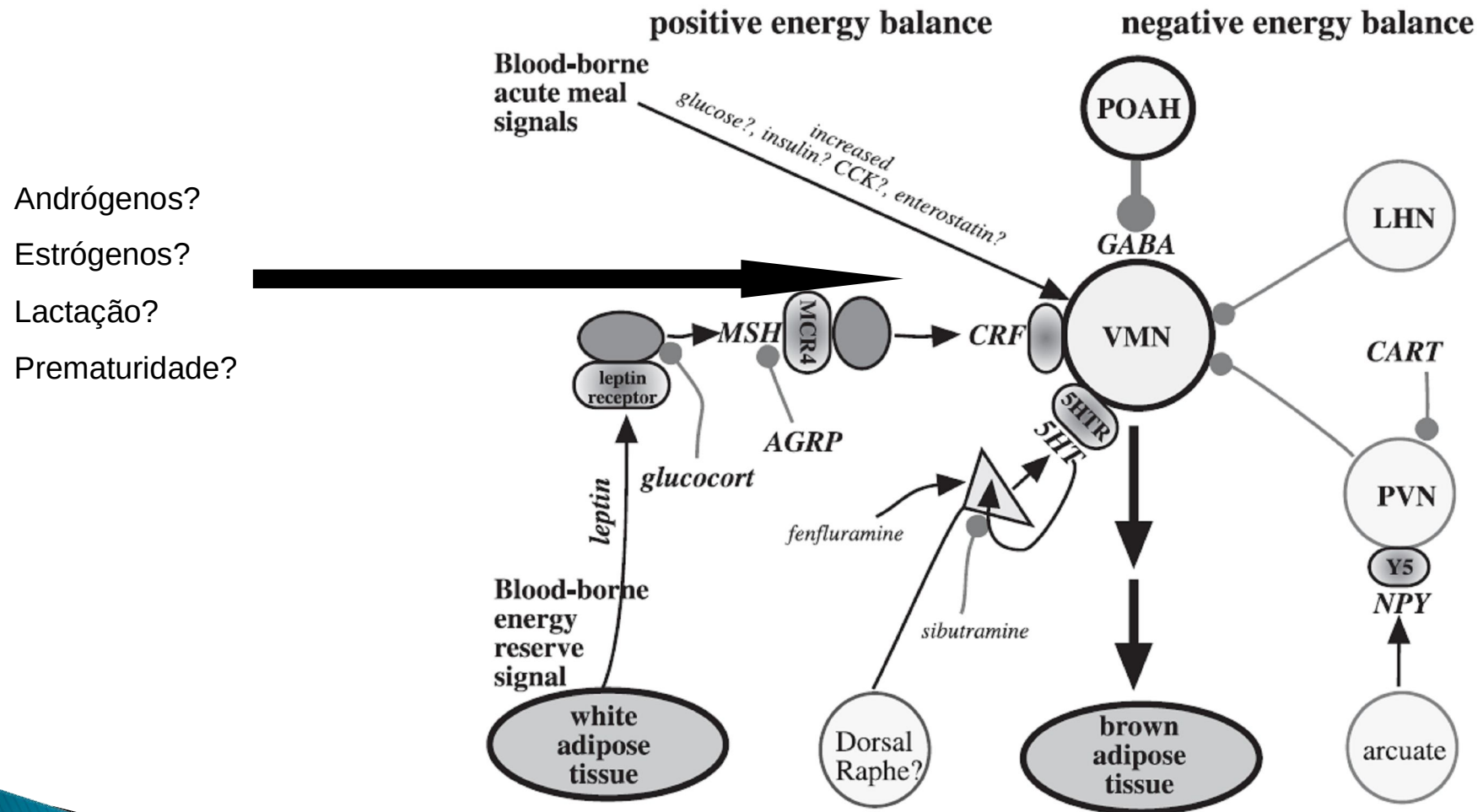
Tecido Adiposo Marrom (2)



Tecido Adiposo Marrom

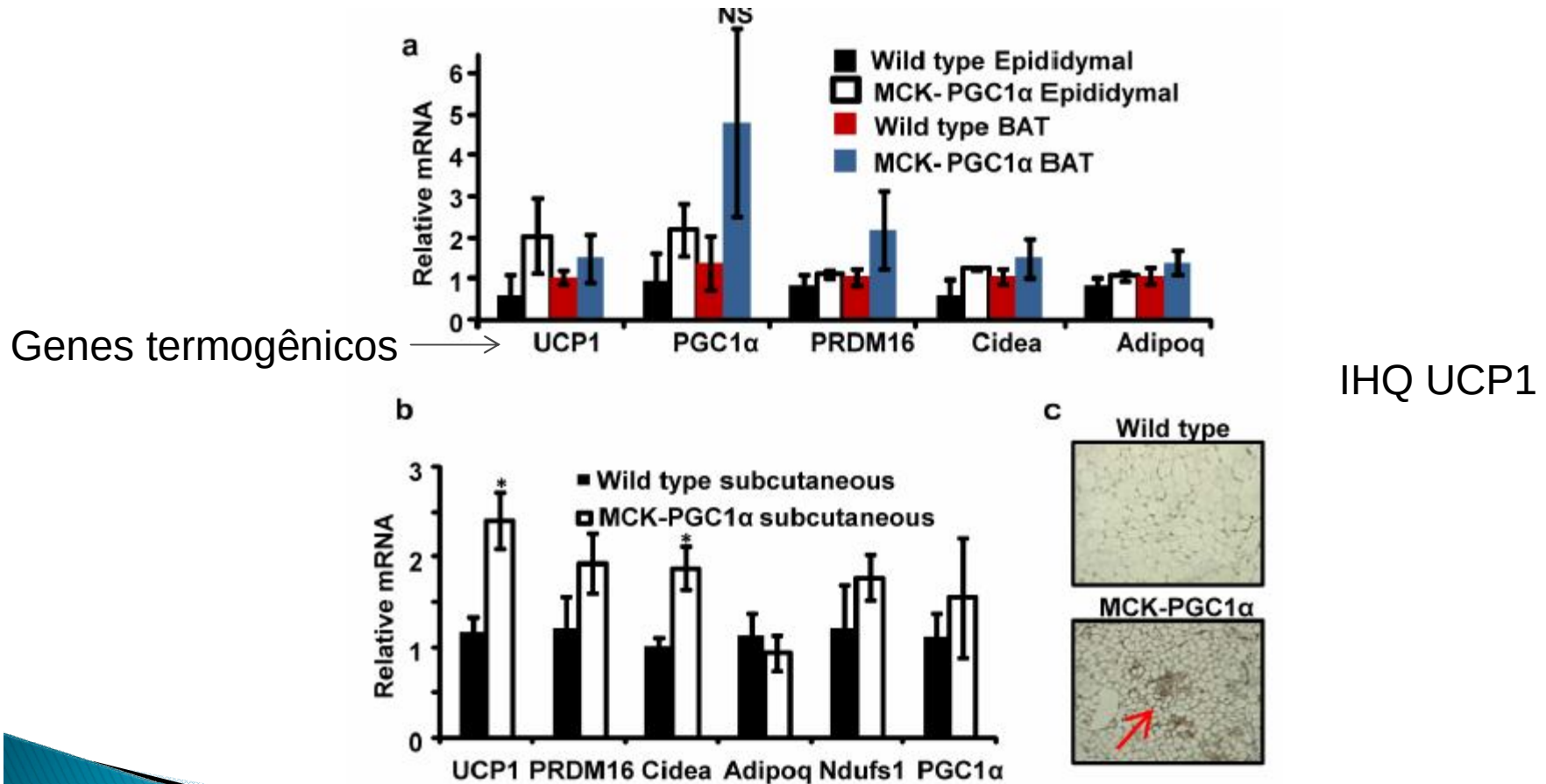


Tecido Adiposo Marrom



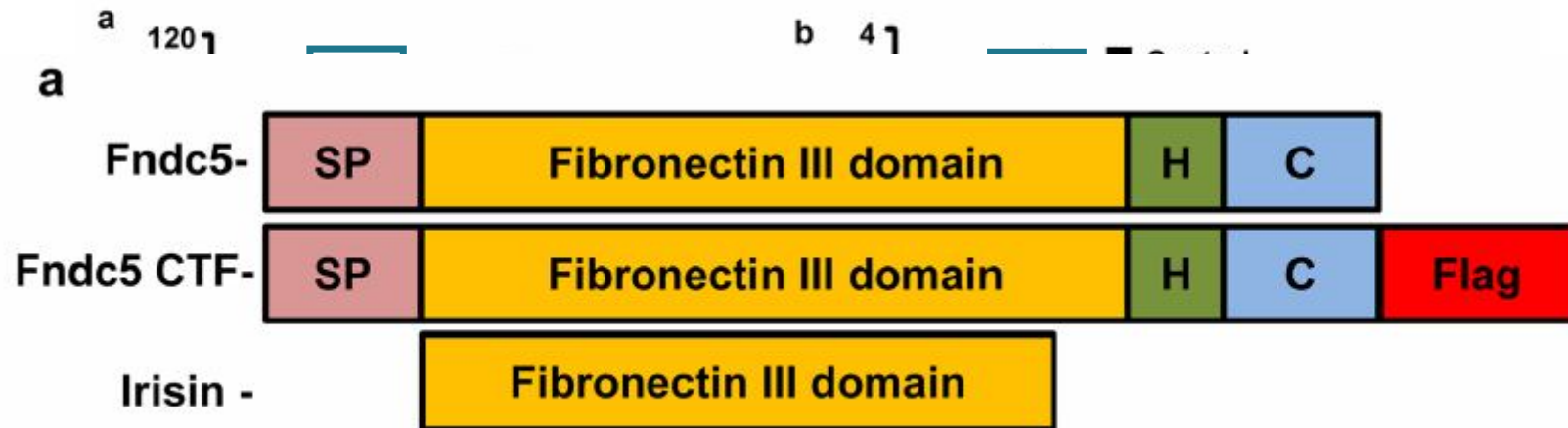
Irisina

- ▶ Muscle-specific PGC1 α transgenic mice have increased brown/beige fat cells in the subcutaneous depot

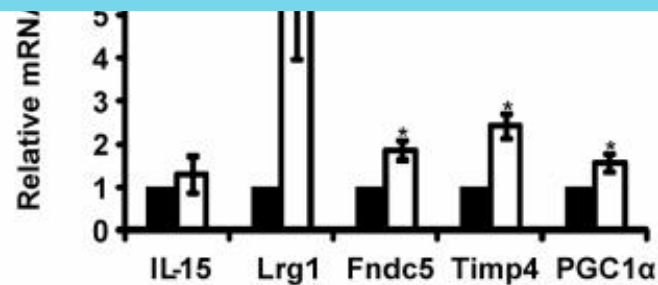


Irisina

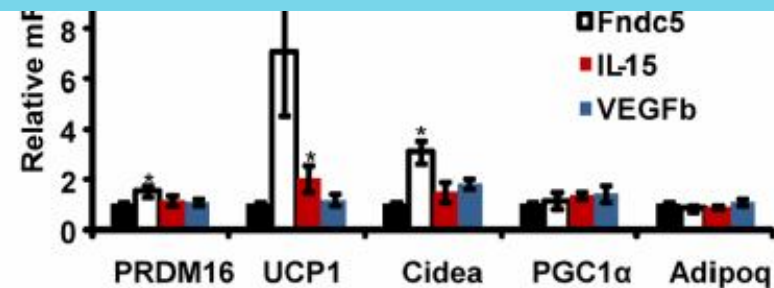
Fndc5 is induced with forced PGC1 α expression or exercise, and turns on brown/beige fat gene expression



Modificação de Tecido Adiposo: Branco → “Bege”



Humanos



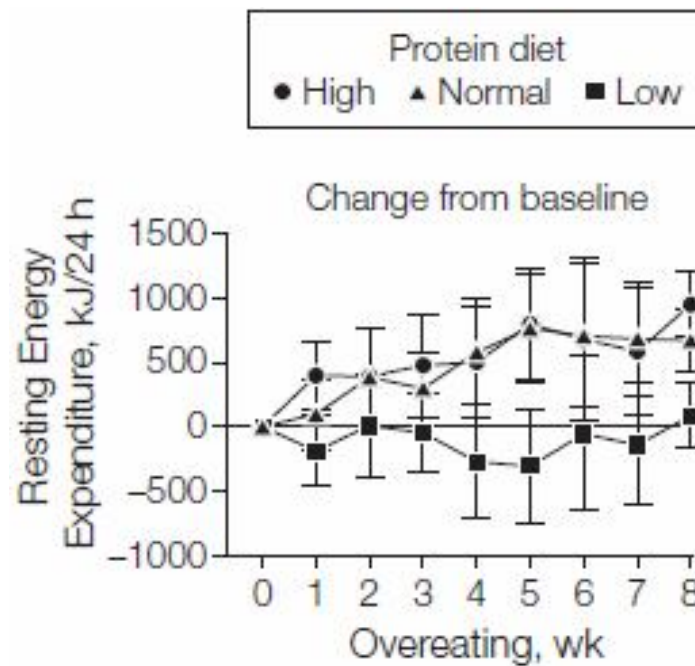
In vitro

Boström et al. Nature 2012; 481(7382): 463–468

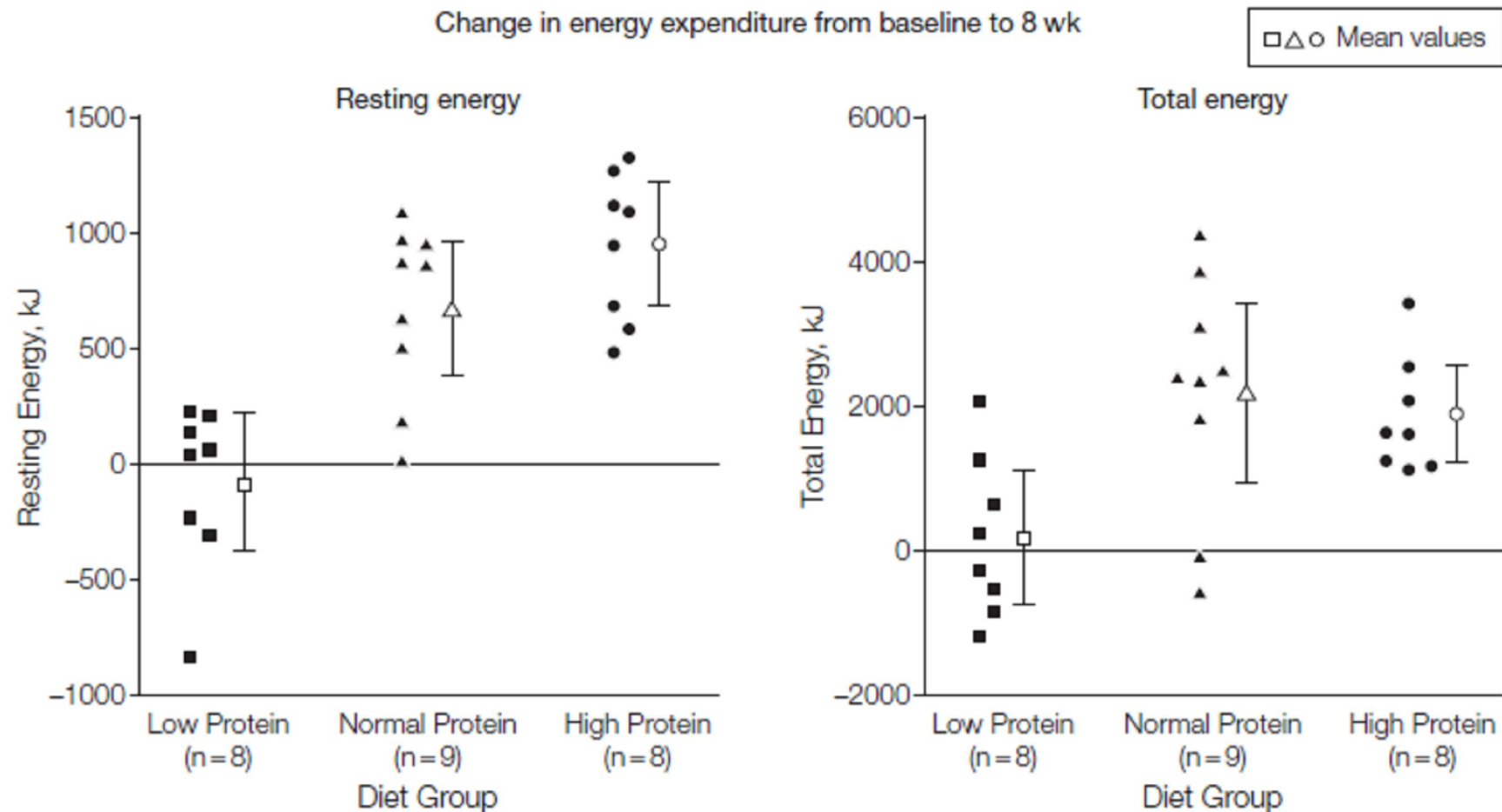
Changes in Resting Energy Expenditure During 8 Weeks of Overeating

Ganho de peso

Ganho de massa gorda semelhante

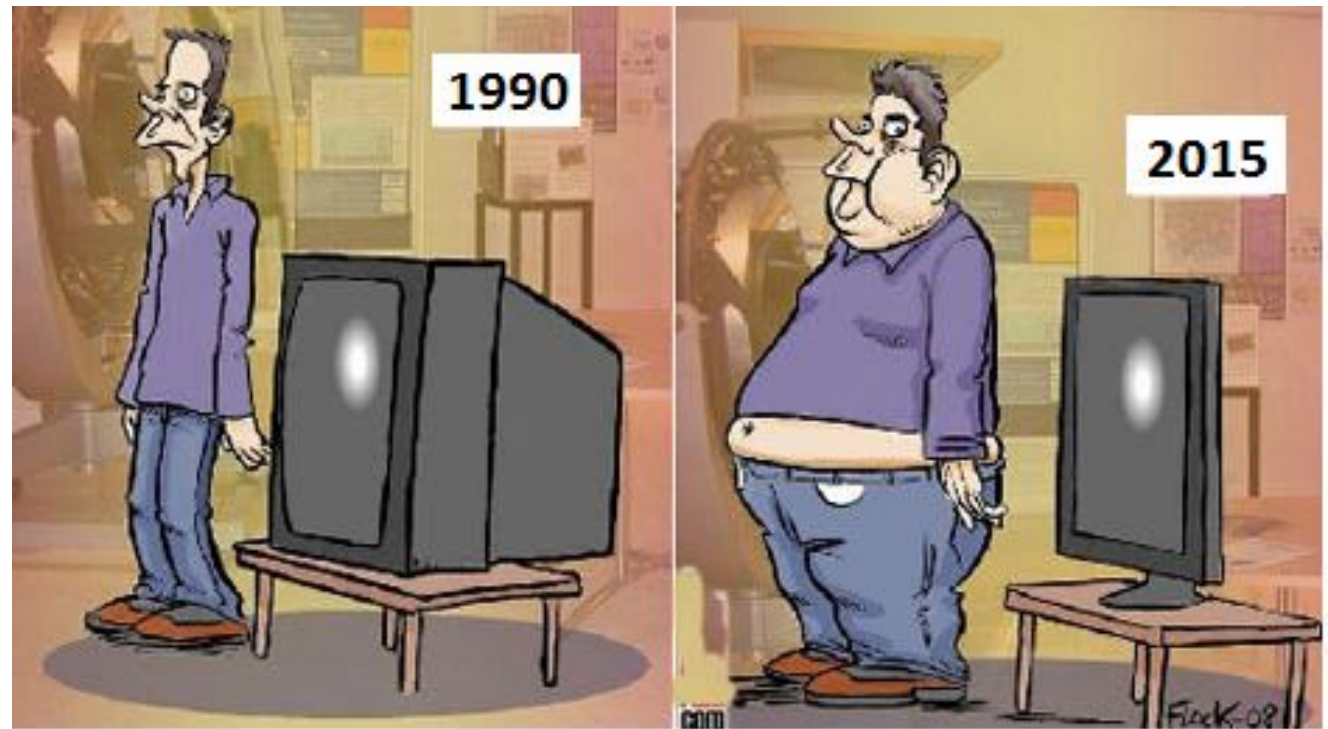


Changes in Resting and Total Energy Expenditure



Hábitos Inadequados

- ▶ Televisão



FATORES PARA A OBESIDADE

INGESTÃO
EXAGERADA

E / OU

GASTO CALÓRICO
DIMINUÍDO

E / OU

LIPOGÊNESE
AUMENTADA

E / OU

OXIDAÇÃO DE
GORDURAS
DEFICIENTE



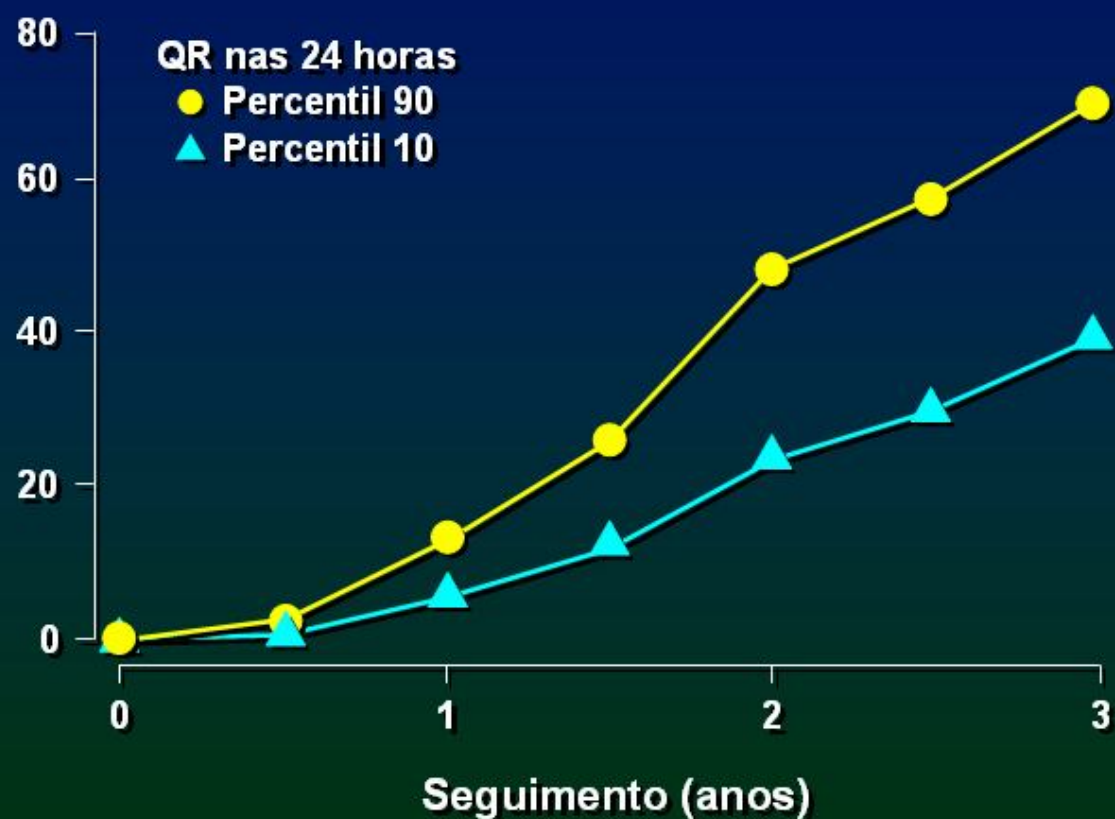
QUOCIENTE RESPIRATÓRIO

$$QR = \frac{CO_2}{O_2}$$

QR DE GORDURAS = 0,7

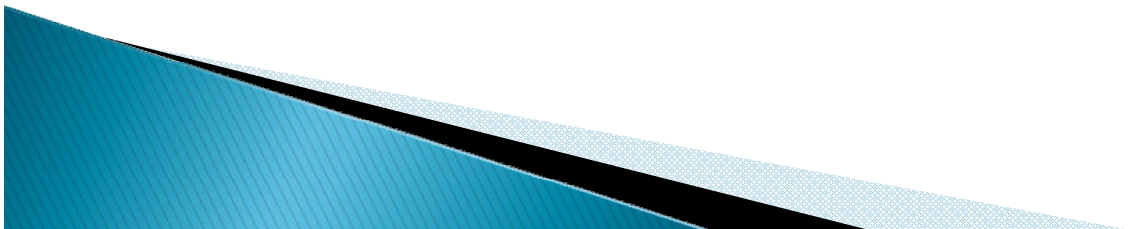
QR DE HC = 1,0

INCIDÊNCIA CUMULATIVA DE GANHO DE PESO DE ≥ 5 Kg DE ACORDO COM O QUOCIENTE RESPIRATÓRIO (QR)



Reprogramação Metabólica?

- ▶ Tecido adiposo marrom?
- ▶ Efeito sanfona?
 - Fasting – refeeding effect



FATORES PARA A OBESIDADE

INGESTÃO
EXAGERADA

E / OU

GASTO CALÓRICO
DIMINUÍDO

E / OU

LIPOGÊNESE
AUMENTADA

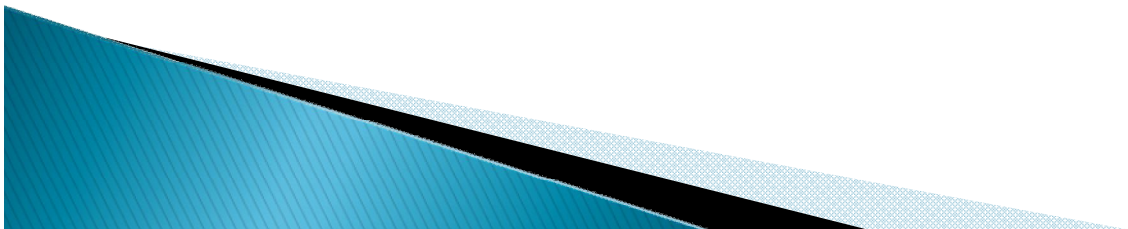
E / OU

OXIDAÇÃO DE
GORDURAS
DEFICIENTE

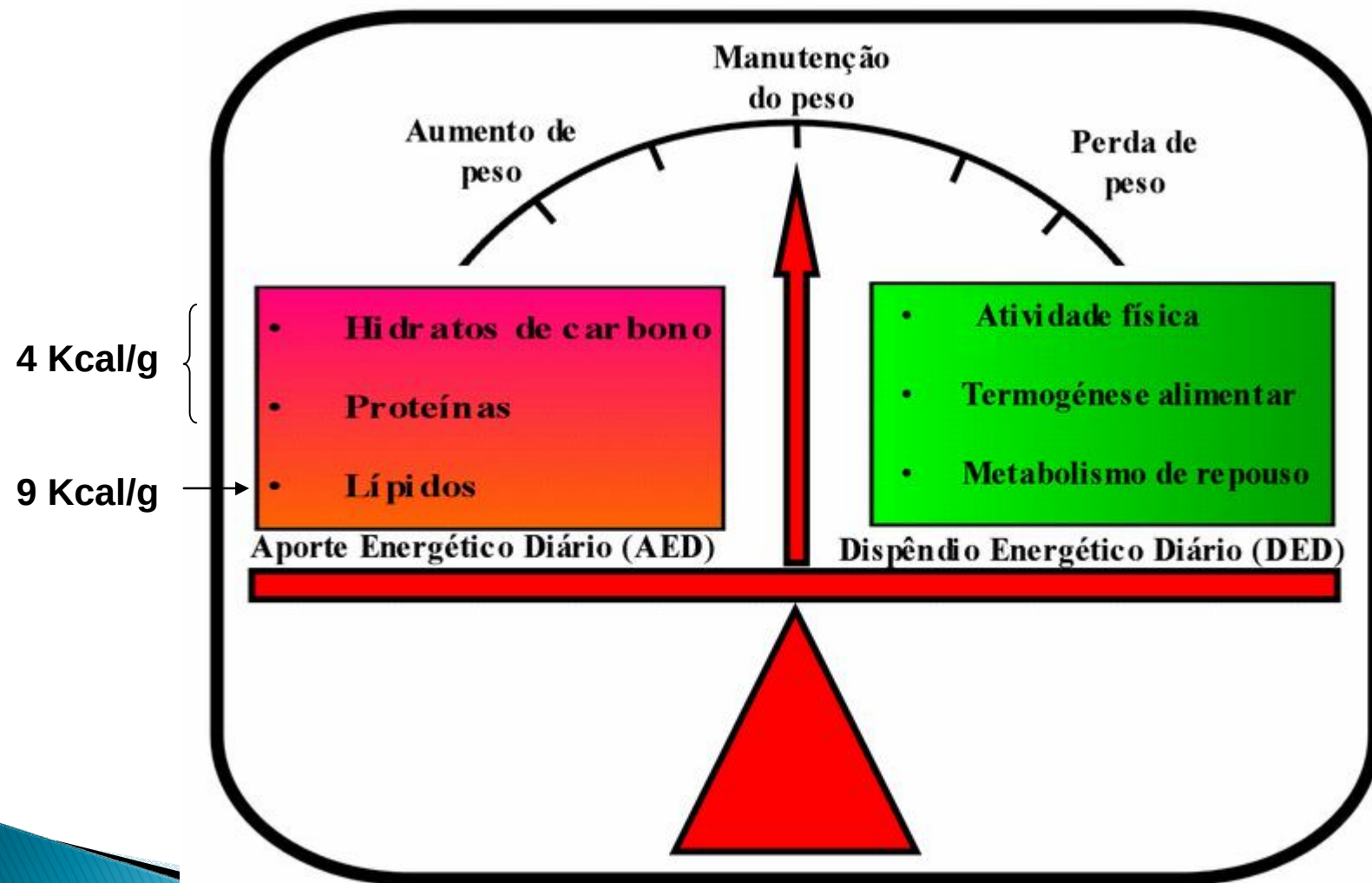
Hormônios , Genes, Neurotransmissores

Pergunta comum:

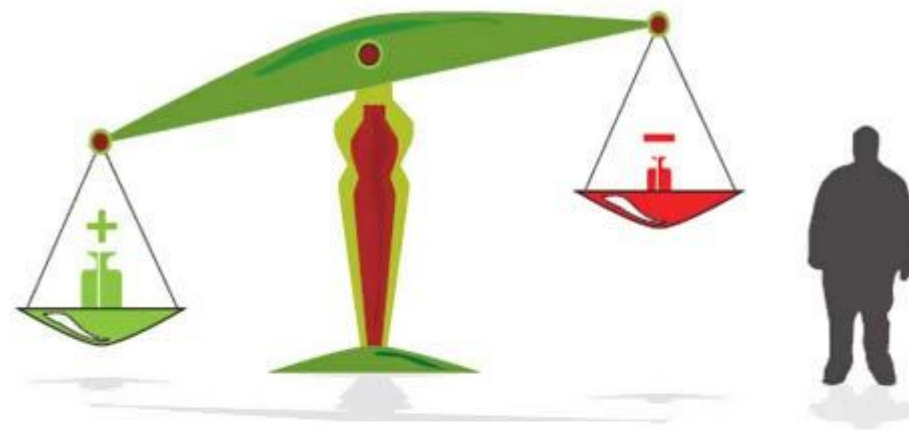
- ▶ Por que e eu não?
 - Minha amiga
 - Meu marido
 - Minha vizinha
 - Minha inimiga
 - Meu irmão
 - Minha irmã
- consegue emagrecer



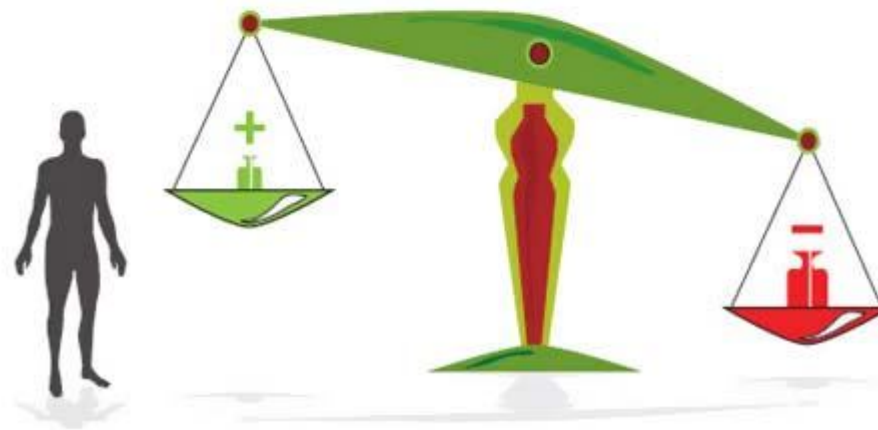
Componentes do Gasto energético



Balanço energético



● INGESTÃO DE CALORIAS
● GASTO DE ENERGIA



Obesidade



Abundância energética

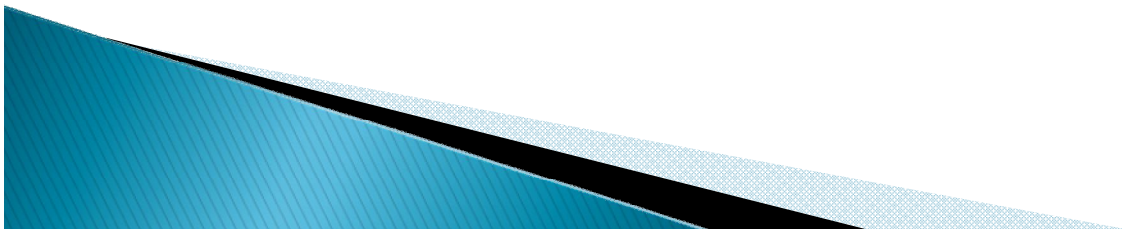
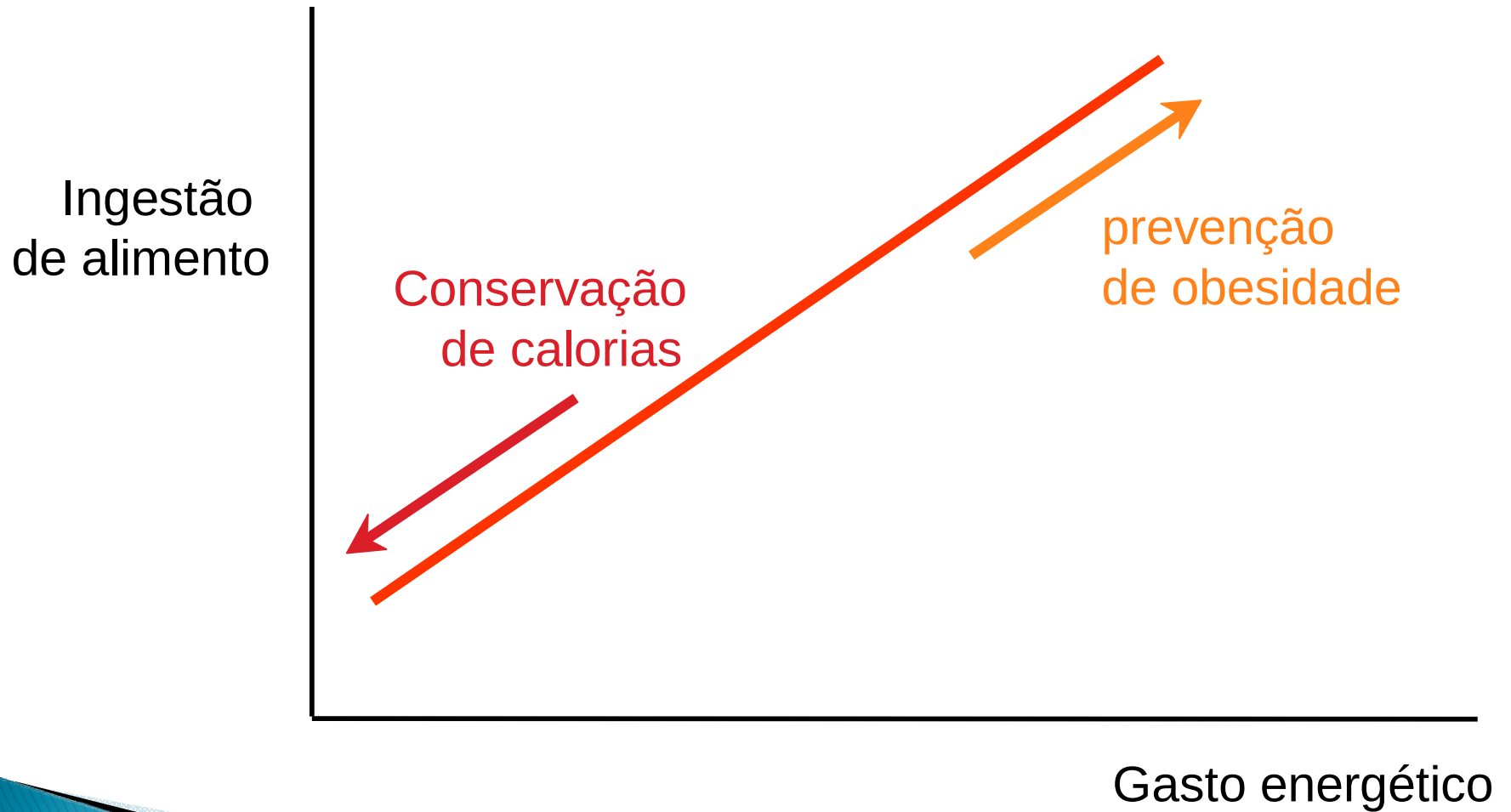
Ingestão de alimento
Absorção de nutrientes



Gasto energético
corporal total

Spiegelman BM & Flier JS. Obesity and the regulation of
energy balance. **Cell** 104; 531-43, 2001

Balanço Energético

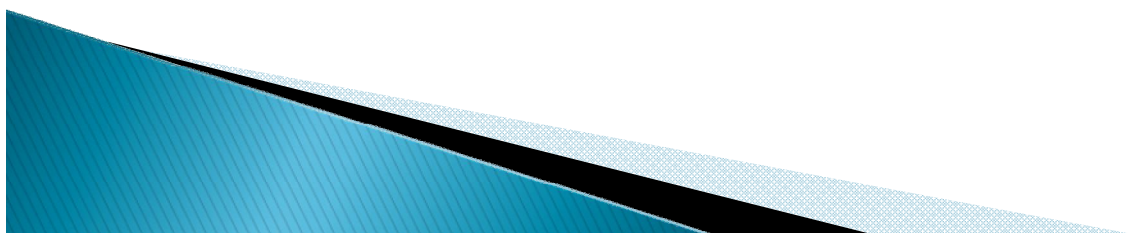


Balanço Energético

Ingestão
de alimento

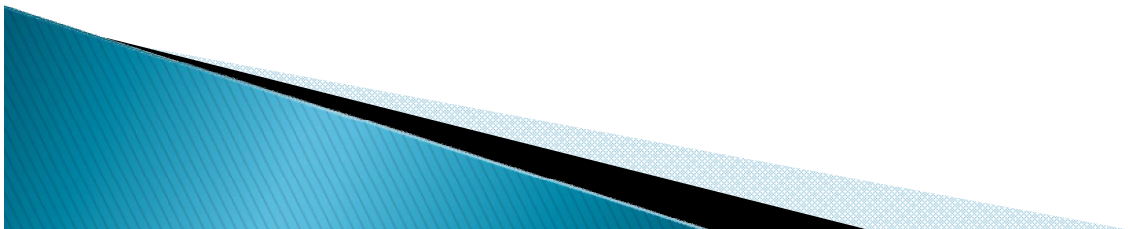


Gasto energético



Resumo

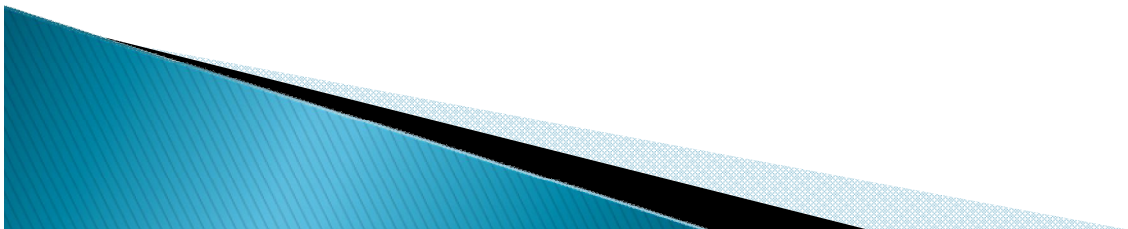
- ▶ Obesidade humana é multifatorial
 - Múltiplas vias fisiológicas e fisiopatológicas implicadas
- ▶ Resultados deficientes na tentativa de perda de peso
 - Tratamentos com modulação de poucas vias
 - Respostas individuais



Frases sobre obesidade

- ▶ Uma outra máxima:

“Se conseguir perder peso e mantê-lo por mais de 1 ano, o corpo se readapta par um novo estado”



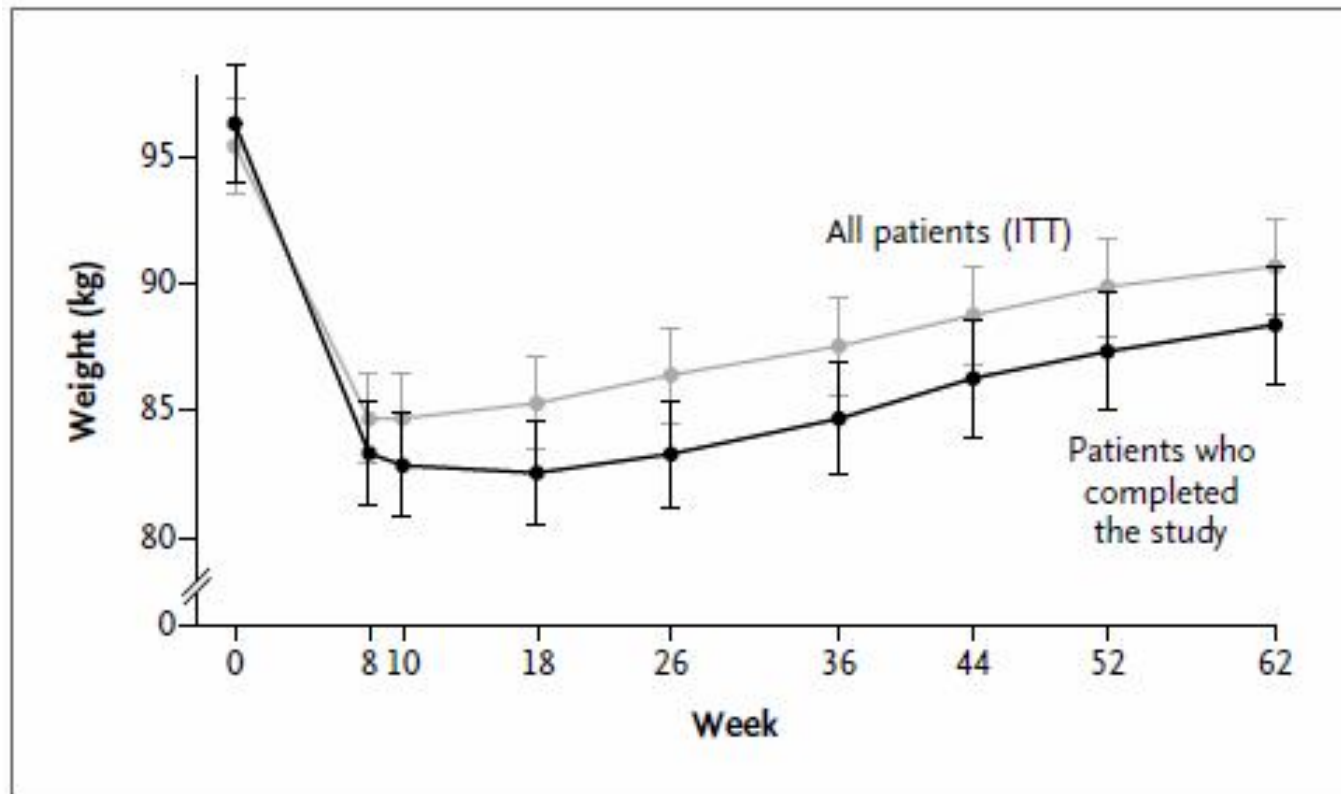
ORIGINAL ARTICLE

Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss

Priya Sumithran, M.B., B.S., Luke A. Prendergast, Ph.D.,
Elizabeth Delbridge, Ph.D., Katrina Purcell, B.Sc., Arthur Shulkes, Sc.D.,
Adamandia Kriketos, Ph.D., and Joseph Proietto, M.B., B.S., Ph.D.

Sumithran P et al. NEJM 2011; 365(17):1597-604

Changes in Weight from Baseline to Week 62



ITT – Intention-to-treat

Sumithran P et al. NEJM 2011; 365(17):1597-604

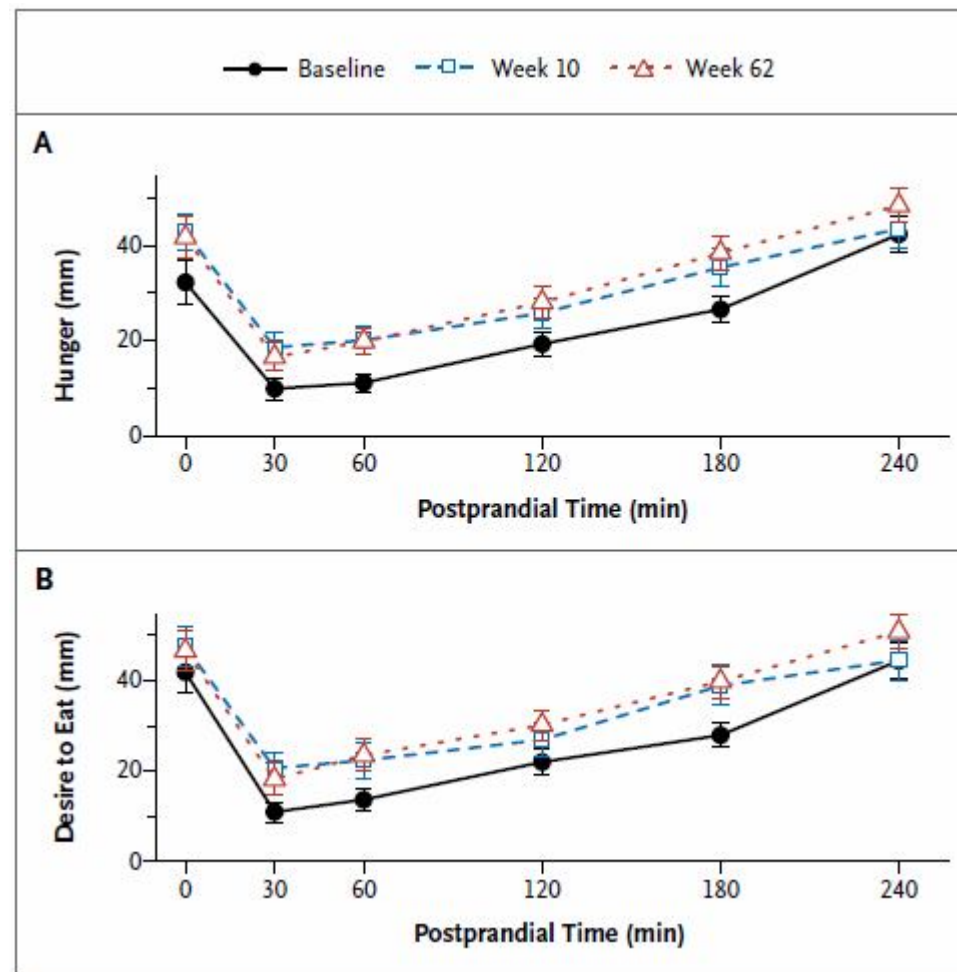
Changes in Body Measurements

Variable	Baseline to Wk 10	P Value	Wk 10 to Wk 62	P Value	Baseline to Wk 62	P Value
Weight (kg)	-13.5±0.5	<0.001	5.5±1.0	<0.001	-7.9±1.1	<0.001
Percent change in weight	-14.0±0.4	<0.001	4.4±0.7	<0.001	-8.2±1.1	<0.001
BMI	-4.8±0.1	<0.001	2.0±0.3	<0.001	-2.8±0.4	<0.001
Waist circumference (cm)	-11.1±0.5	<0.001	4.1±0.9	<0.001	-7.0±1.1	<0.001
Hip circumference (cm)	-9.0±0.4	<0.001	2.5±0.8	0.002	-6.5±0.8	<0.001
Blood pressure (mm Hg)						
Systolic	-13.5±2.7	<0.001	5.9±3.1	0.05	-7.7±3.2	0.03
Diastolic	-8.8±1.7	<0.001	4.9±1.7	0.009	-4.0±1.4	0.01
Heart rate (beats/min)	-4.7±1.6	0.005	1.9±1.8	0.30	-2.8±1.8	0.04
Fat (%)	-9.8±0.7	<0.001	4.5±0.8	<0.001	-5.3±0.9	<0.001

* Plus-minus values are means ±SE. P values are for the changes in body measurements within each time period.

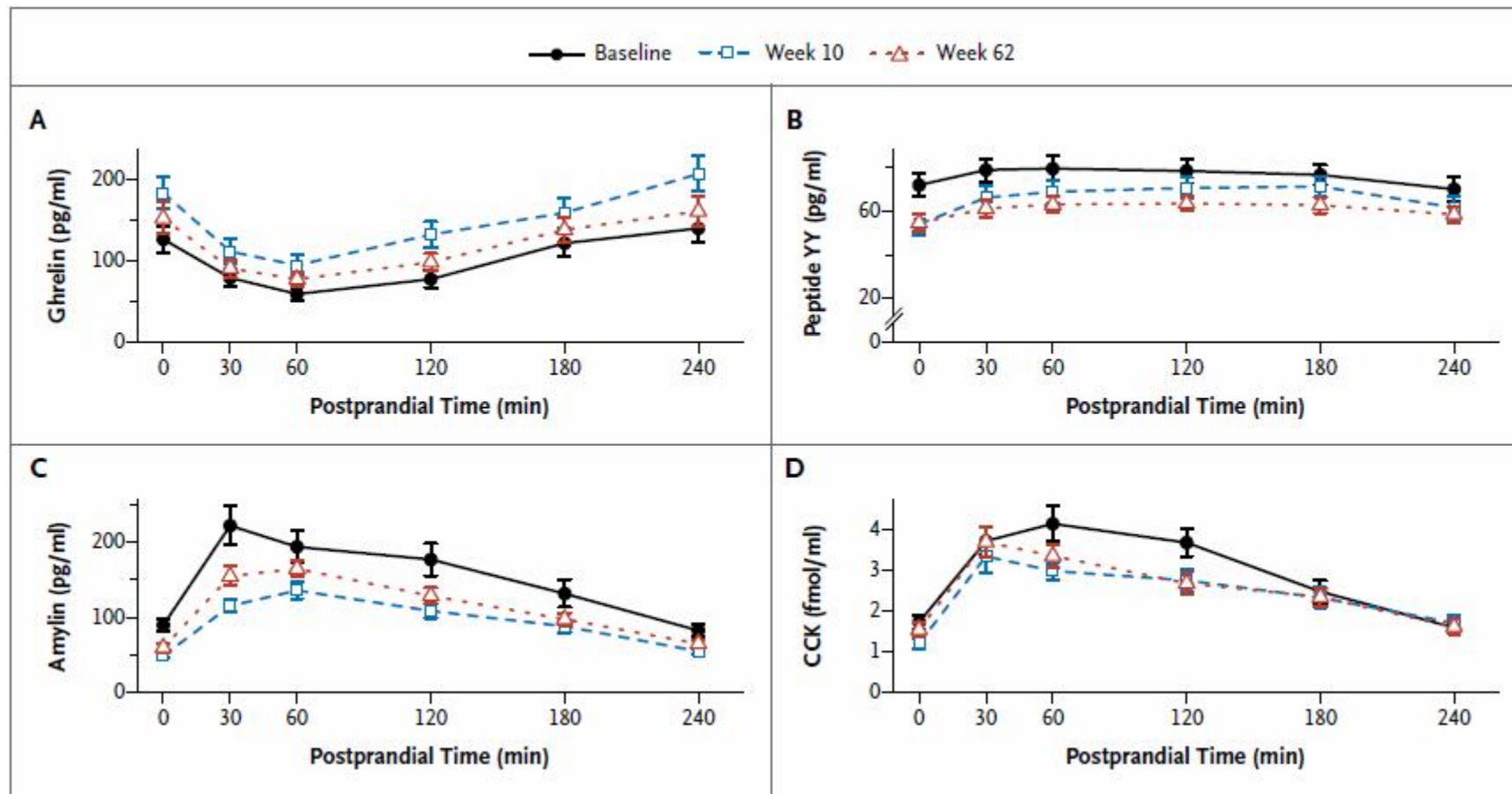
Sumithran P et al. NEJM 2011; 365(17):1597-604

Fasting and Postprandial Levels of Ratings of Hunger and Desire to Eat at Baseline, 10 Weeks, and 62 Weeks

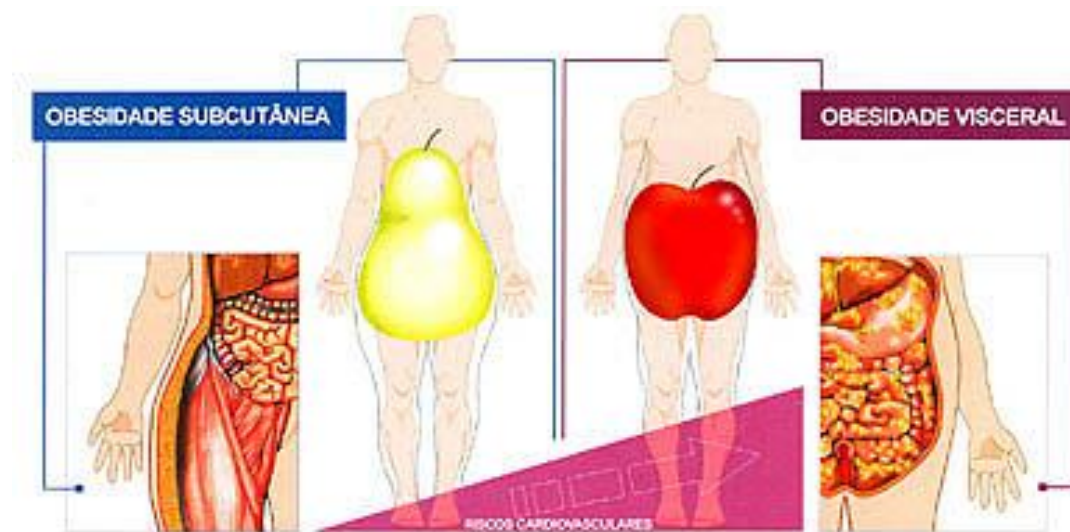


Sumithran P et al. NEJM 2011; 365(17):1597-604

Fasting and Postprandial Levels of Ghrelin, Peptide YY, Amylin, and Cholecystikinin (CCK) at Baseline, 10 Weeks, and 62 Weeks.

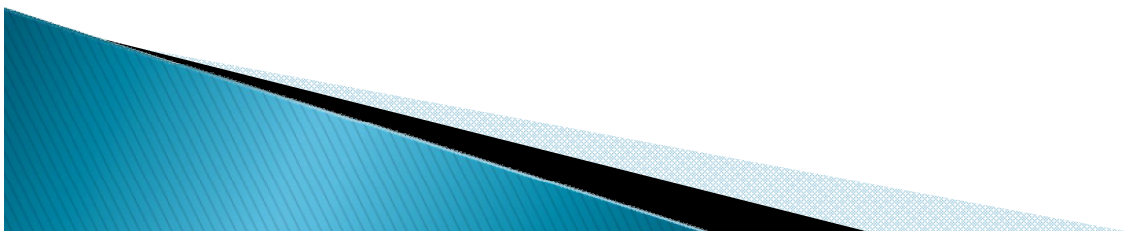


Obesidade subcutânea vs visceral



Circunferência Abdominal

	Risco aumentado	Risco muito aumentado
Homem	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm



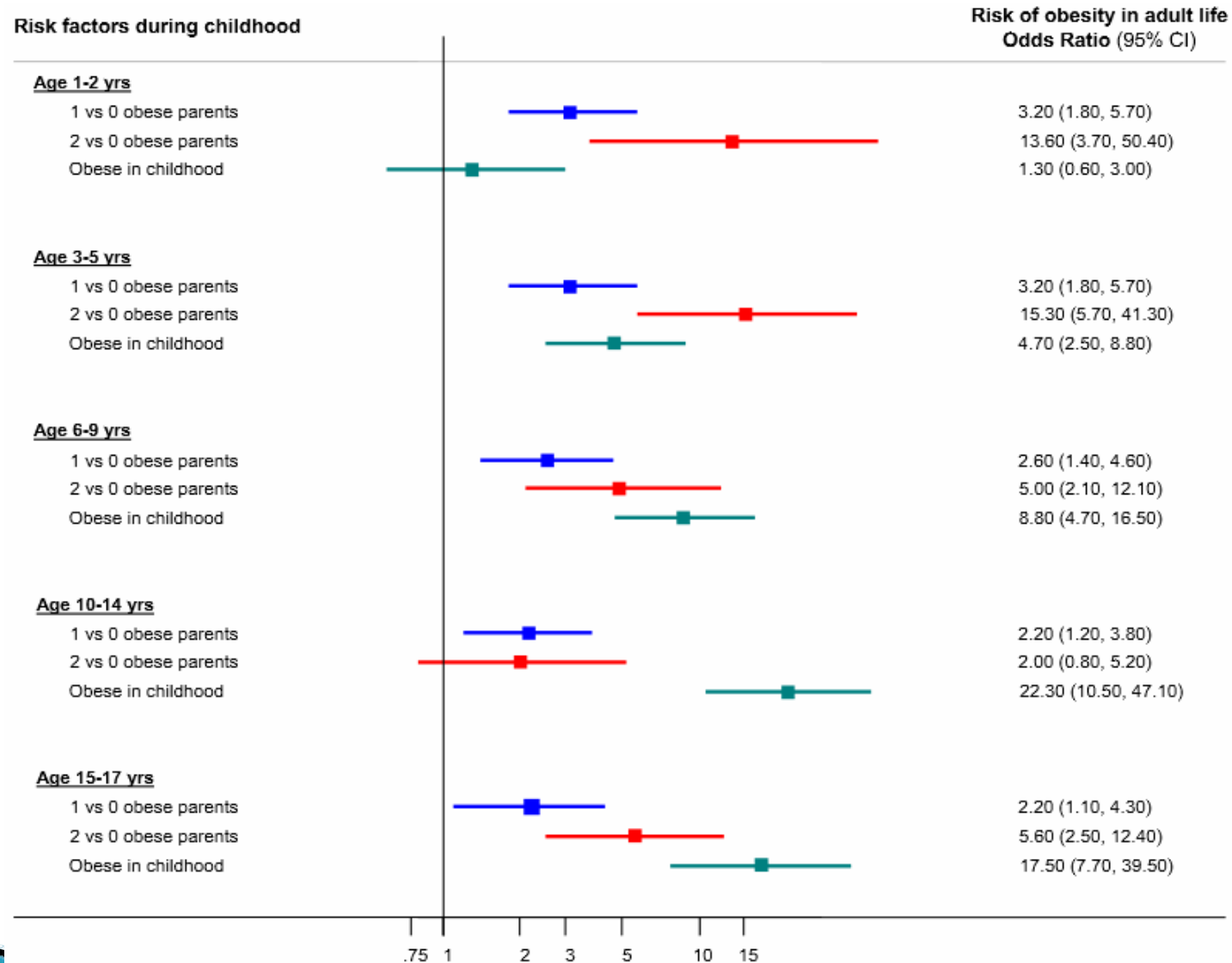
Outros Fatores

- ▶ Condições da Gestação
 - Nutrição materna
 - Excessivo ganho de peso na gravidez
 - Restrição do crescimento intra-uterino
 - Neonatos pequenos para idade gestacional
 - DM Gestacional
 - Tabagismo
 - Reprogramação metabólica

Oken E et al. Am J Obstet Gynecol. 2007;196(4):322.e1

Oken E et al. Int J Obes (Lond). 2008 Feb;32(2):201-10

Risco de Obesidade desde a Infância



Whitaker RC et al. NEJM 1997; 337:869–873

Outros Fatores

▶ Gestação

- Excessivo ganho de peso → Risco de retenção de peso pós-parto

▶ Anticoncepcionais

- Sem relação com os orais
- Possivelmente com injetáveis

▶ Menopausa

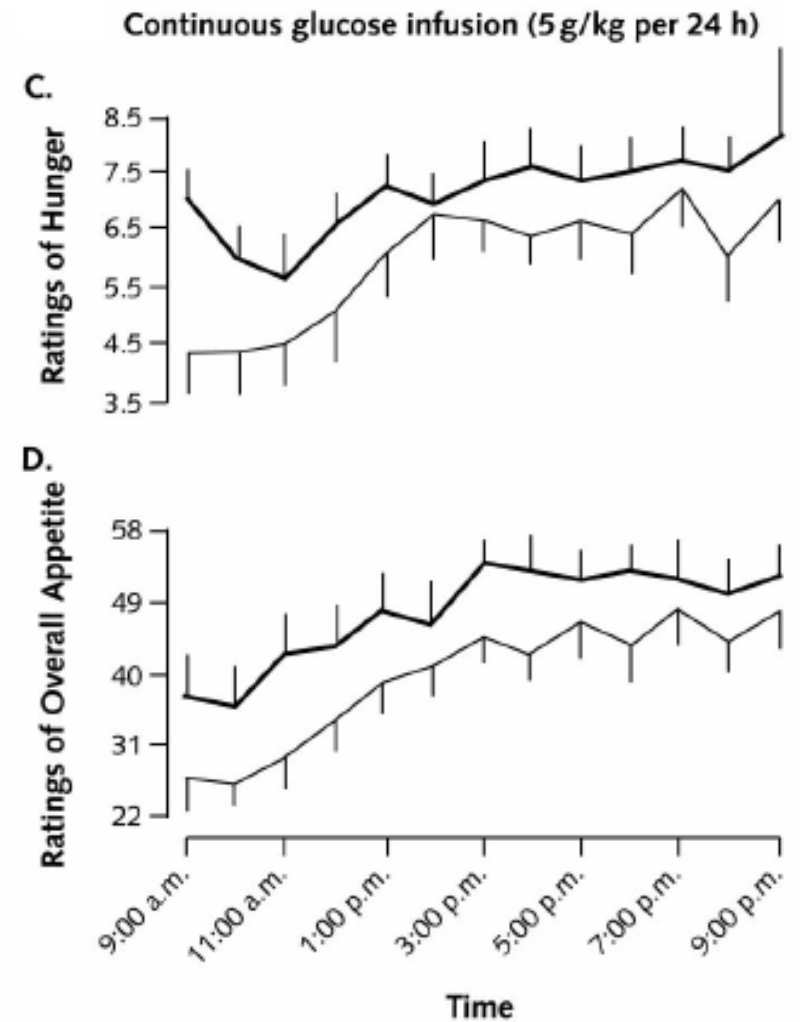
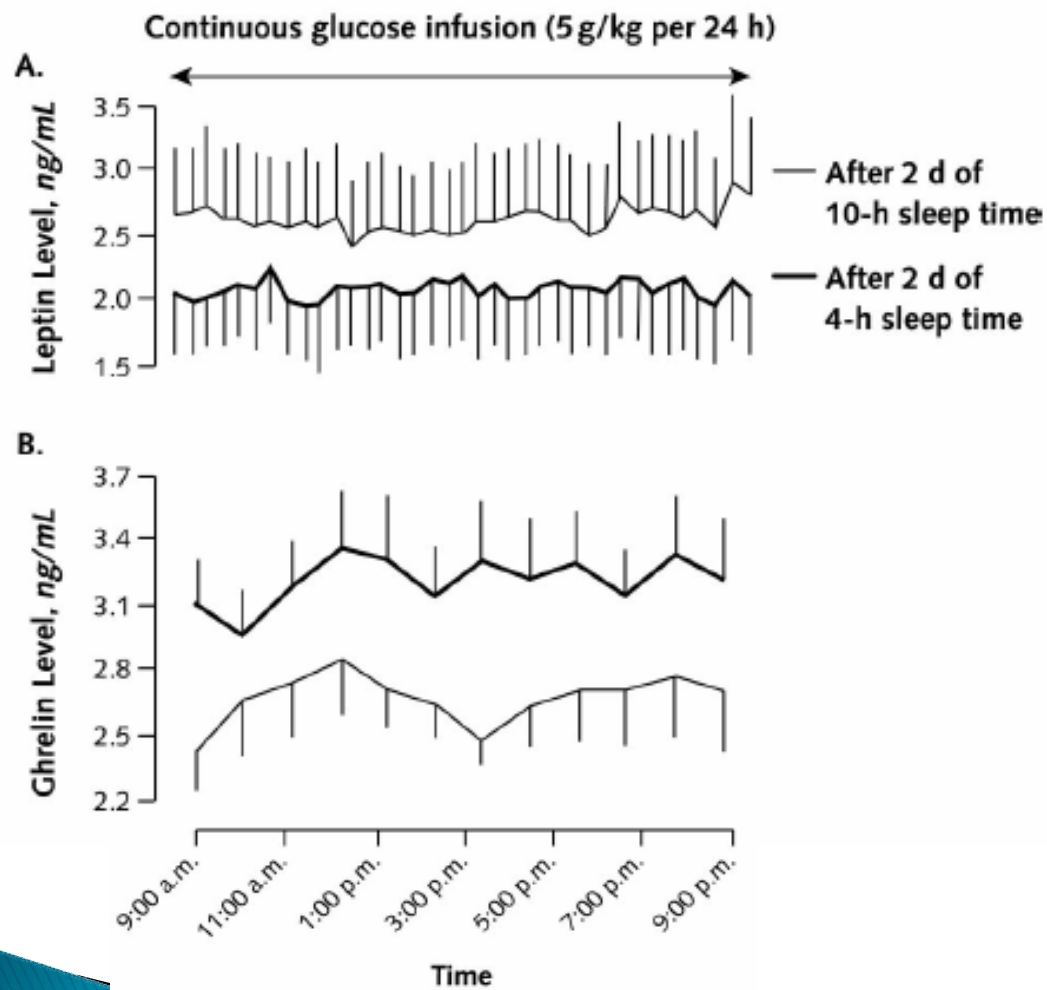
- Ganho de peso e mudança no padrão de distribuição de gordura nos 1ºs anos
 - 2,9 kg e 5,7 cm de CA em 6 anos

Bray GA. UptoDate Online 2014

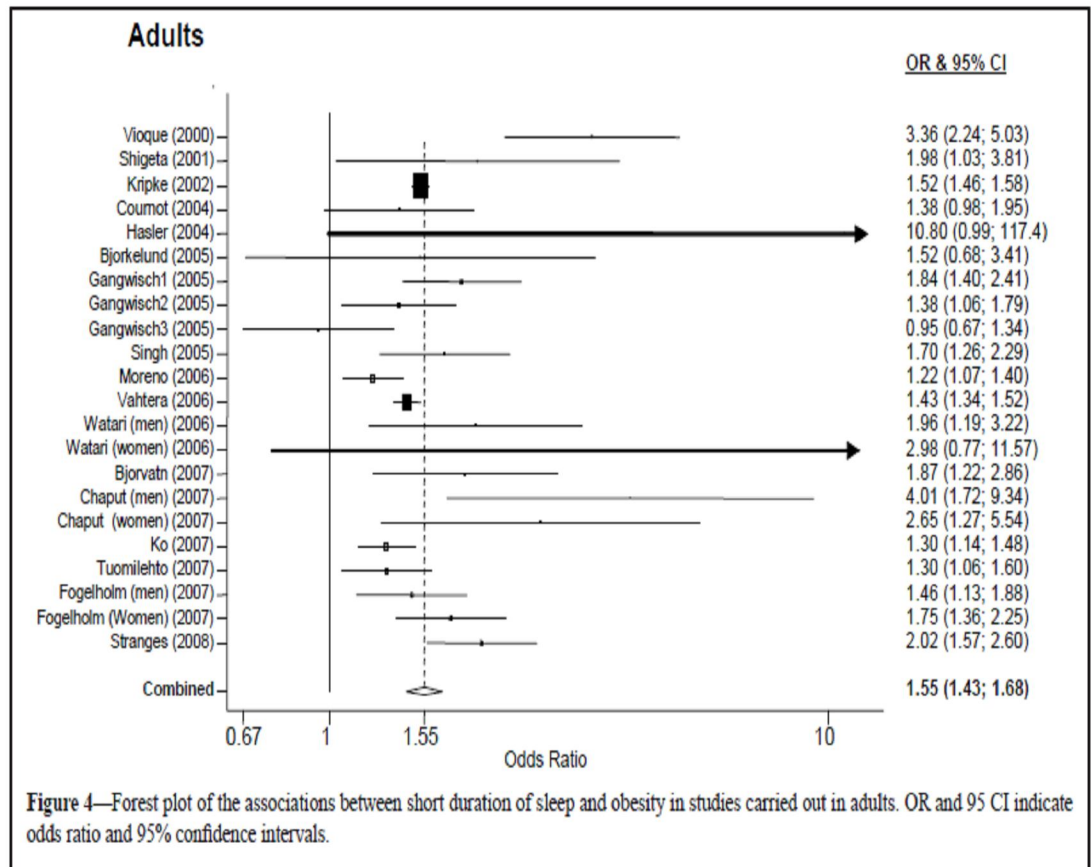
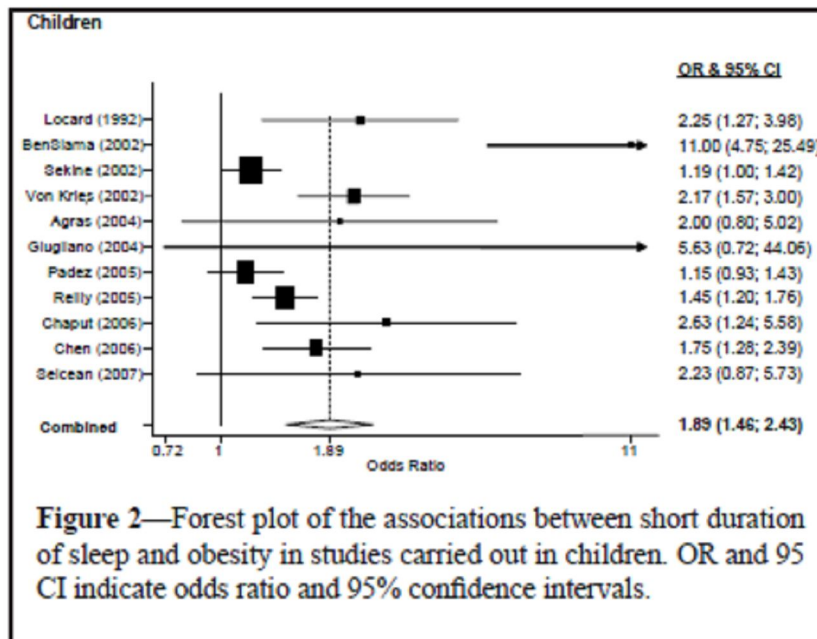
Sowers M et al. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(3):895-901

Mannan M et al. Nutr Rev. 2013 Jun;71(6):343-52

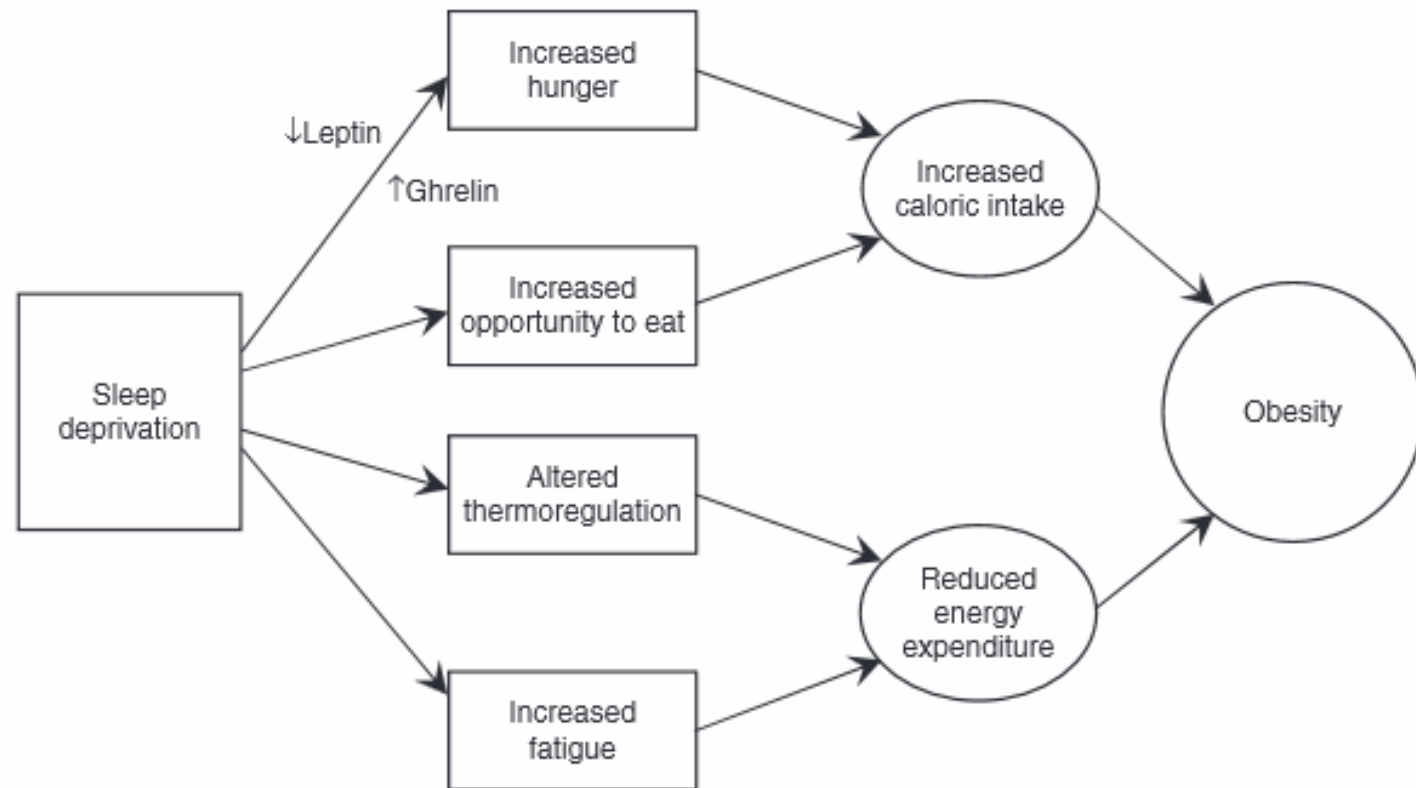
Privação do Sono



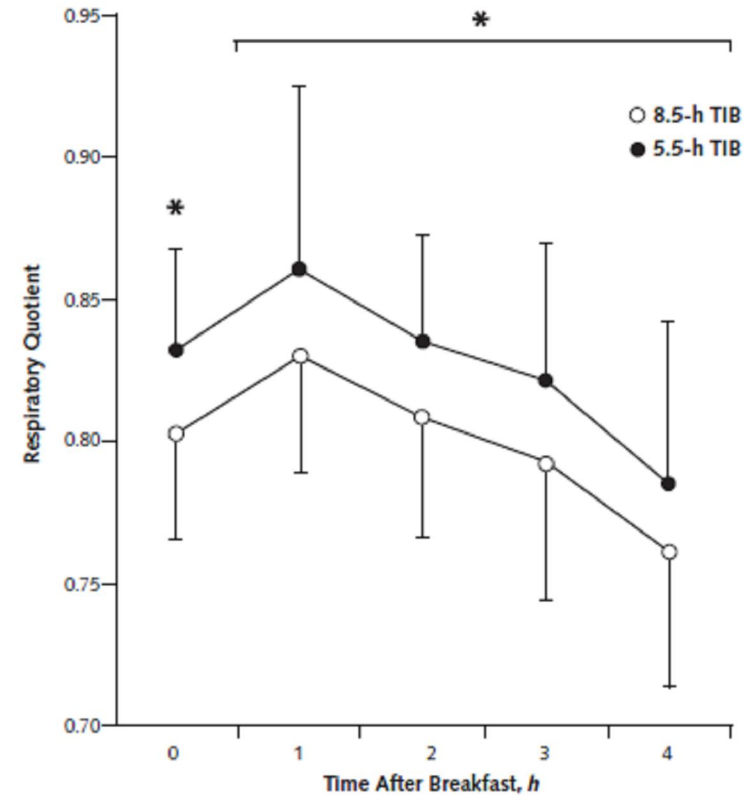
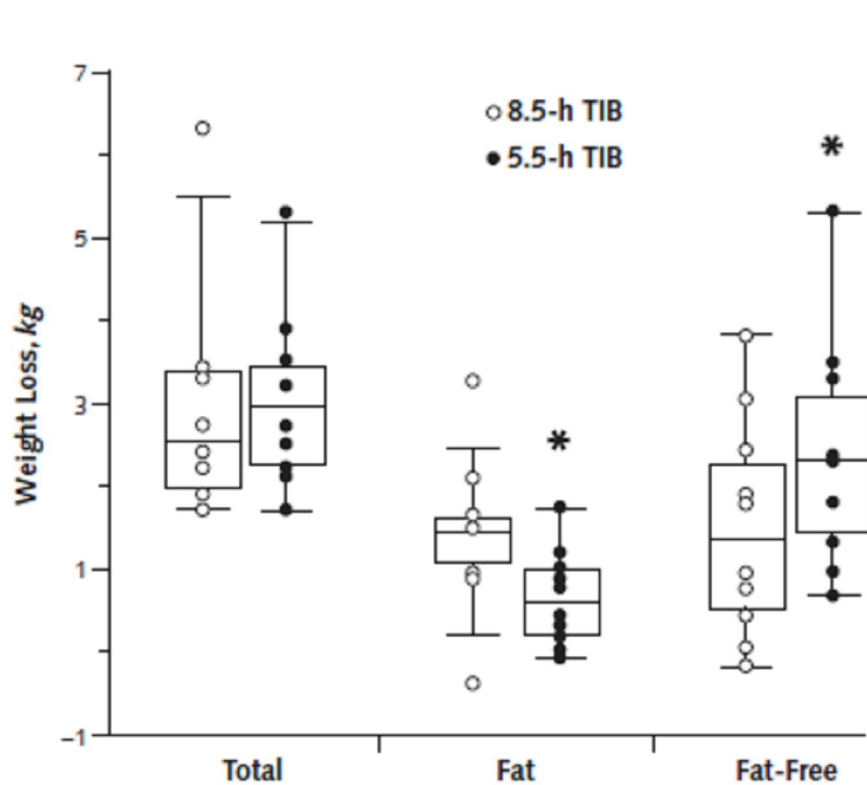
Meta-análise – Privação do Sono e Obesidade



Potential Mechanisms by which Sleep Deprivation May Predispose Obesity



Restrição do Sono Durante o Tratamento de Perda de Peso



Cessação de tabagismo

- ▶ Ganho de 5 kg em média
 - Mas pode ser bem mais
- ▶ Mecanismos:
 - ↑ Ingestão calórica
 - ↓ Gasto energético?
- ▶ Deve ser estimulada MEV

Desordens Alimentares

- ▶ Síndrome do Comer Noturno
 - Consumo de > 25% de calorias (geralmente mais de 50%) entre a ceia e café da manhã
 - Relação com Apneia do Sono
- ▶ Transtorno do Comer Compulsivo + / - Binge Eating Disorder
 - Episódios de compulsão (comer descontroladamente)
 - Geralmente à noite

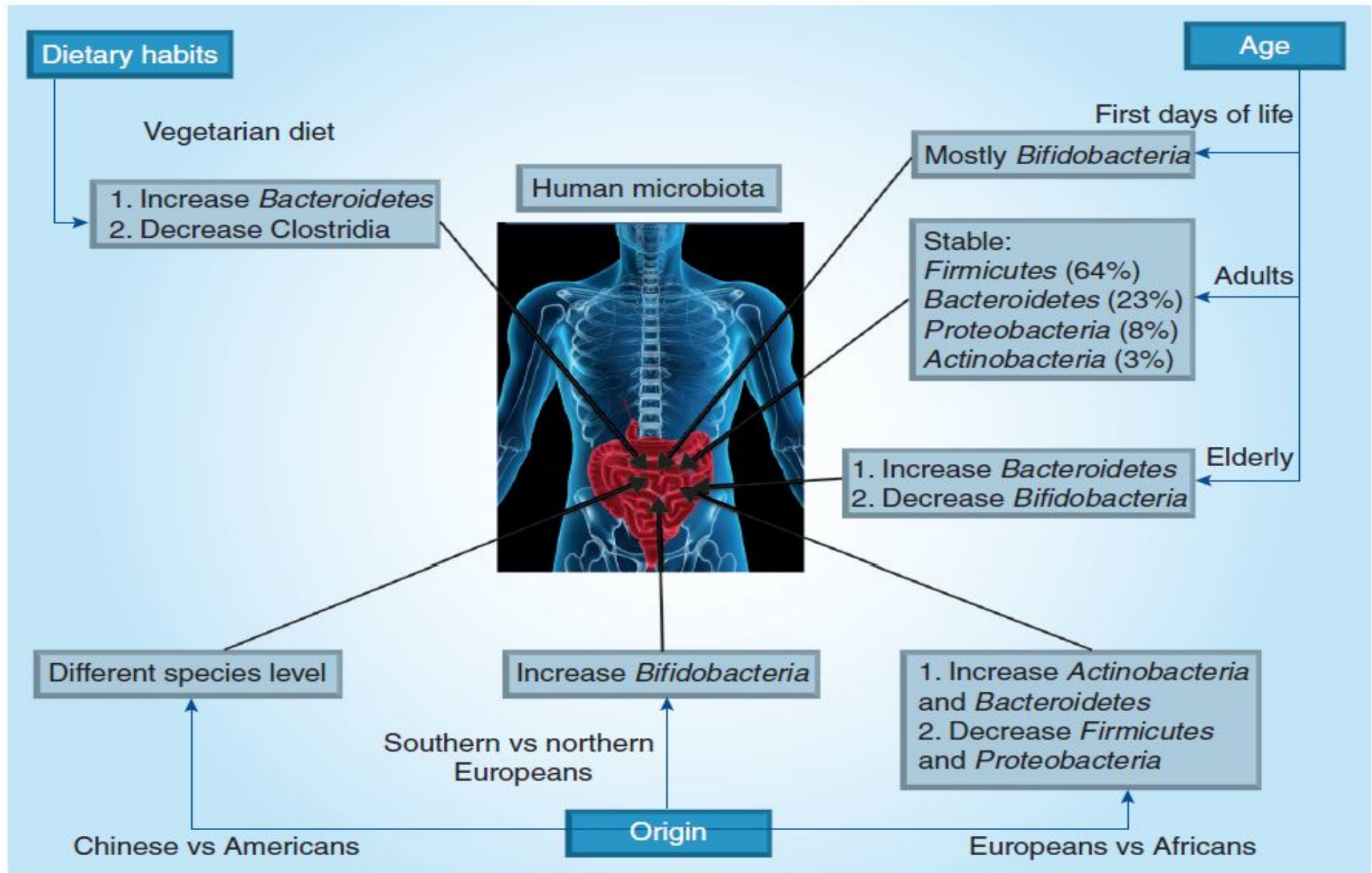
Medicamentos

- ▶ Corticosteroides
- ▶ Antipsicóticos – clorpromazina, olanzapina e clozapina
- ▶ Antidepressivos tricíclicos – amitriptilina, imipramina
- ▶ Outros antidepressivos - paroxetina e mirtazapina
- ▶ Anticonvulsivantes – valproato de sódio, crabamazepina
- ▶ Sulfonilureias – glibenclamida, glimeperida e clorpropamida;
- ▶ Insulina

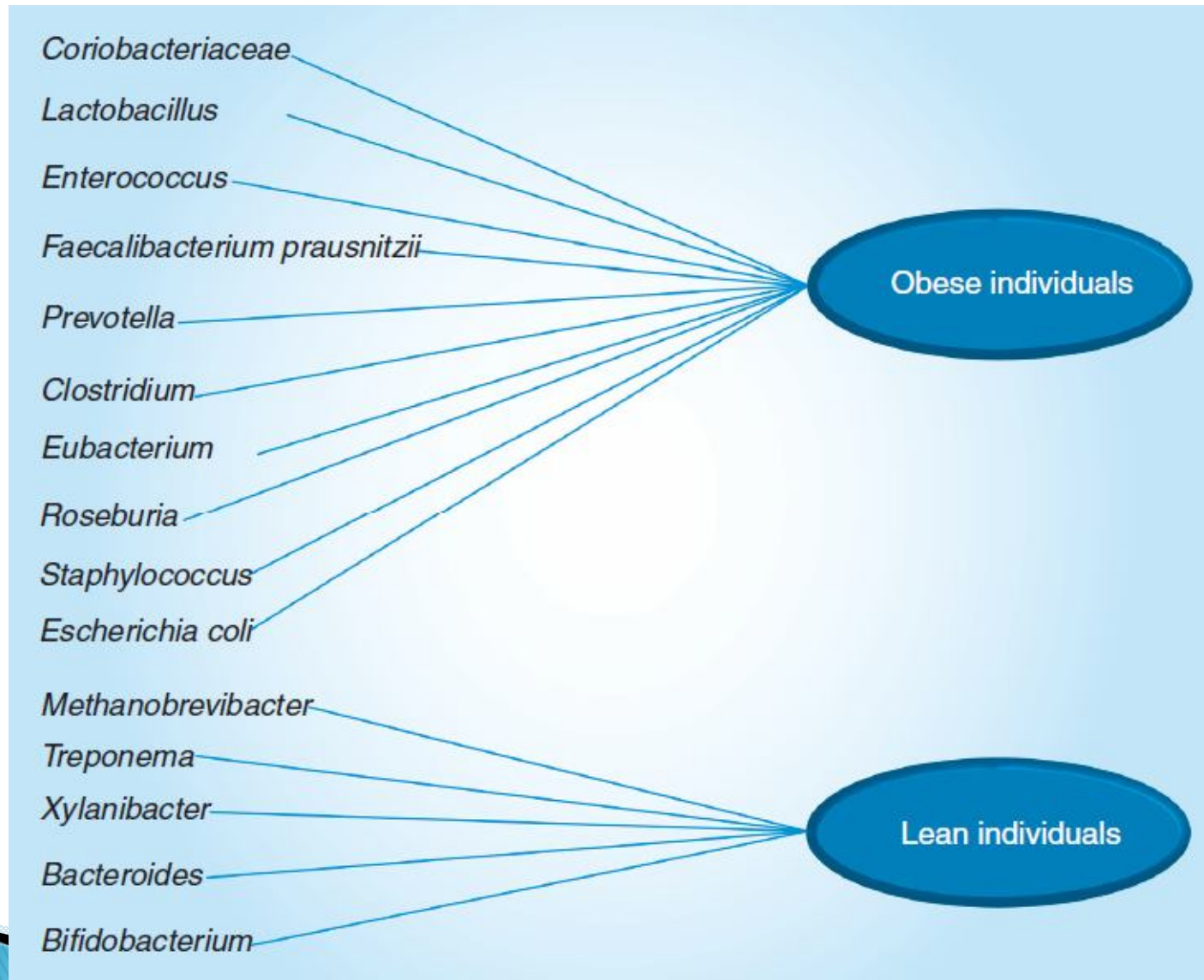
Microbiota Intestinal

- ▶ Influência na extração de calorias da dieta
- ▶ Relação entre ↓Bacteroidetes vs ↑Firmicutes
 - *Bifidobacterium* Vs *Clostridium*
- ▶ Composição aberrante (*S. aureus*)
- ▶ Lipopolissacarídeos → Inflamação

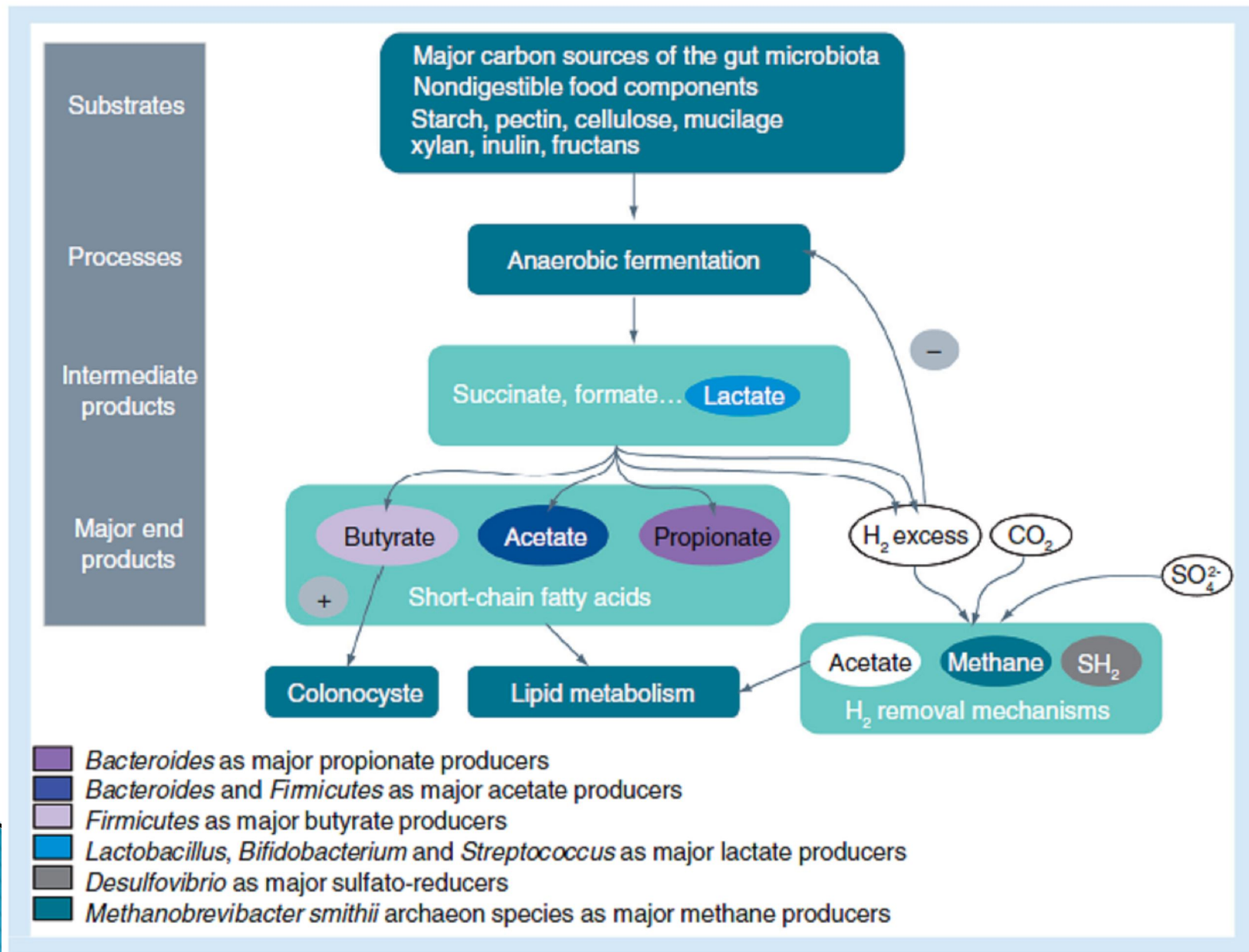
Impact factors for the composition of the human gut microbiota



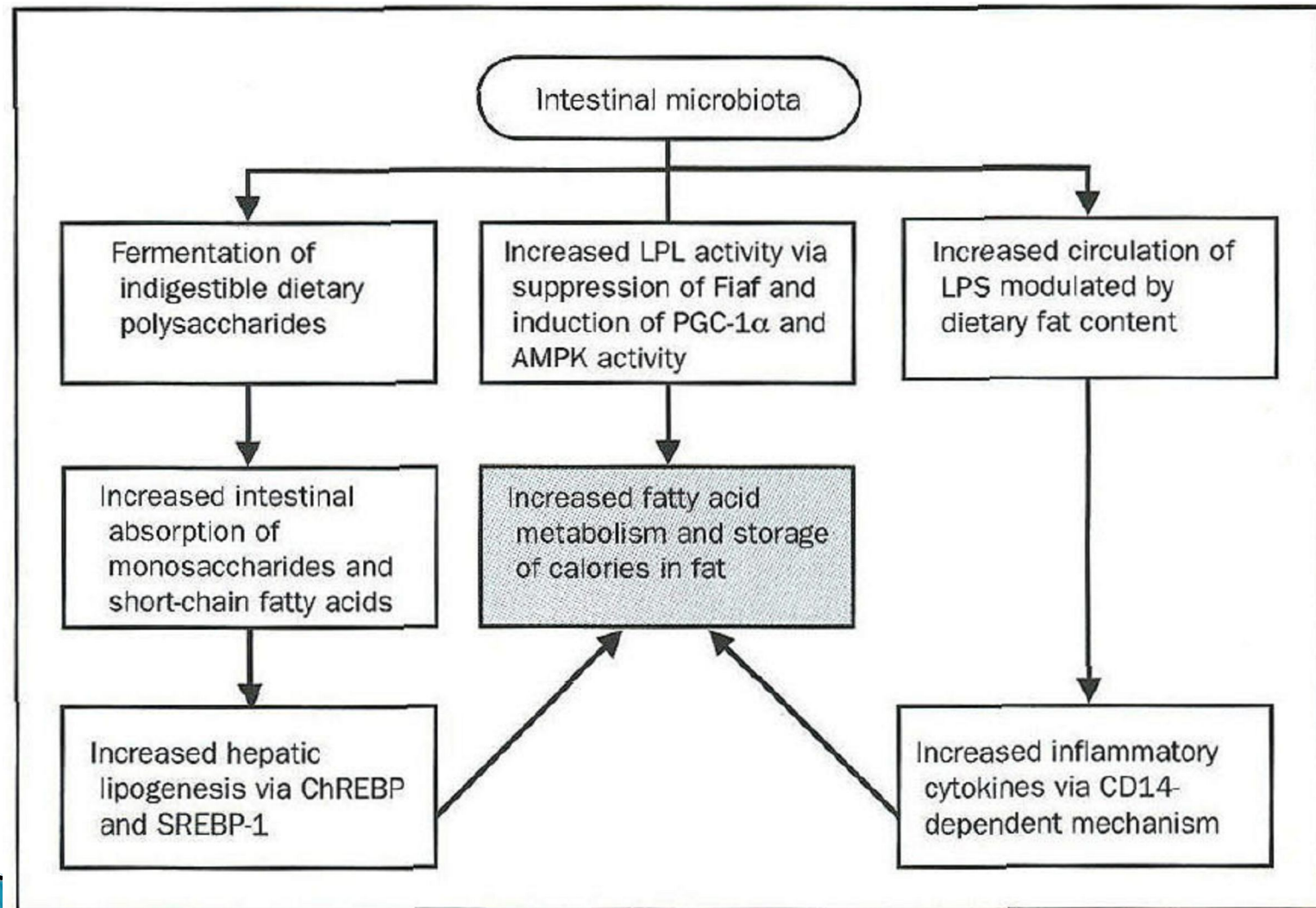
Population of bacteria found to increase in obese and lean individuals



Carbohydrate fermentation by gut microbiota



Microbiota Intestinal



DiBaise JK et al. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):460-9

Síndrome Metabólica

- ▶ Diabetes
- ▶ Hipertensão Arterial
- ▶ Triglicerídeos elevado
- ▶ Colesterol bom (HDL) baixo
- ▶ Obesidade (abdominal)



Síndrome metabólica: Maiores resultados clínicos

```
graph TD; A([Síndrome metabólica]) --> B[Doença cardiovascular]; A --> C[Diabetes tipo 2]; C --> B
```

**Síndrome
metabólica**

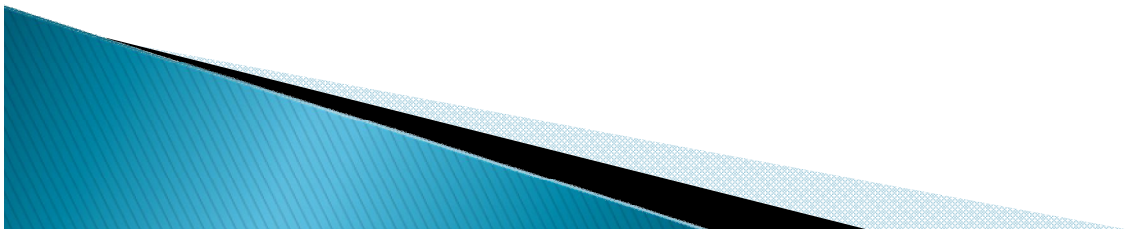
**Doença
cardiovascular**

Diabetes tipo 2

Síndrome Metabólica

Fatores de risco predominantes

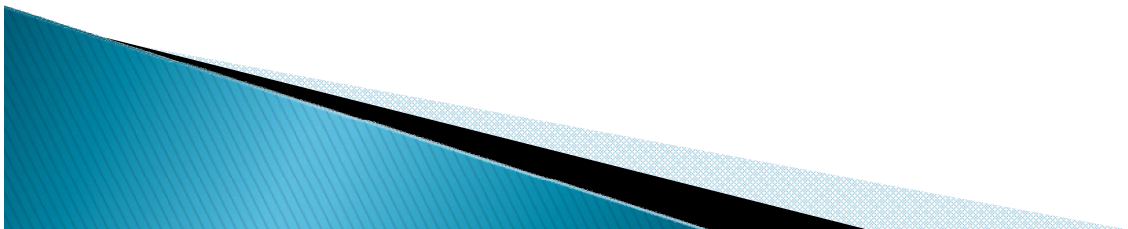
- Obesidade abdominal
- Resistência à insulina
- Outras condições associadas:
sedentarismo, envelhecimento e alterações
hormonais



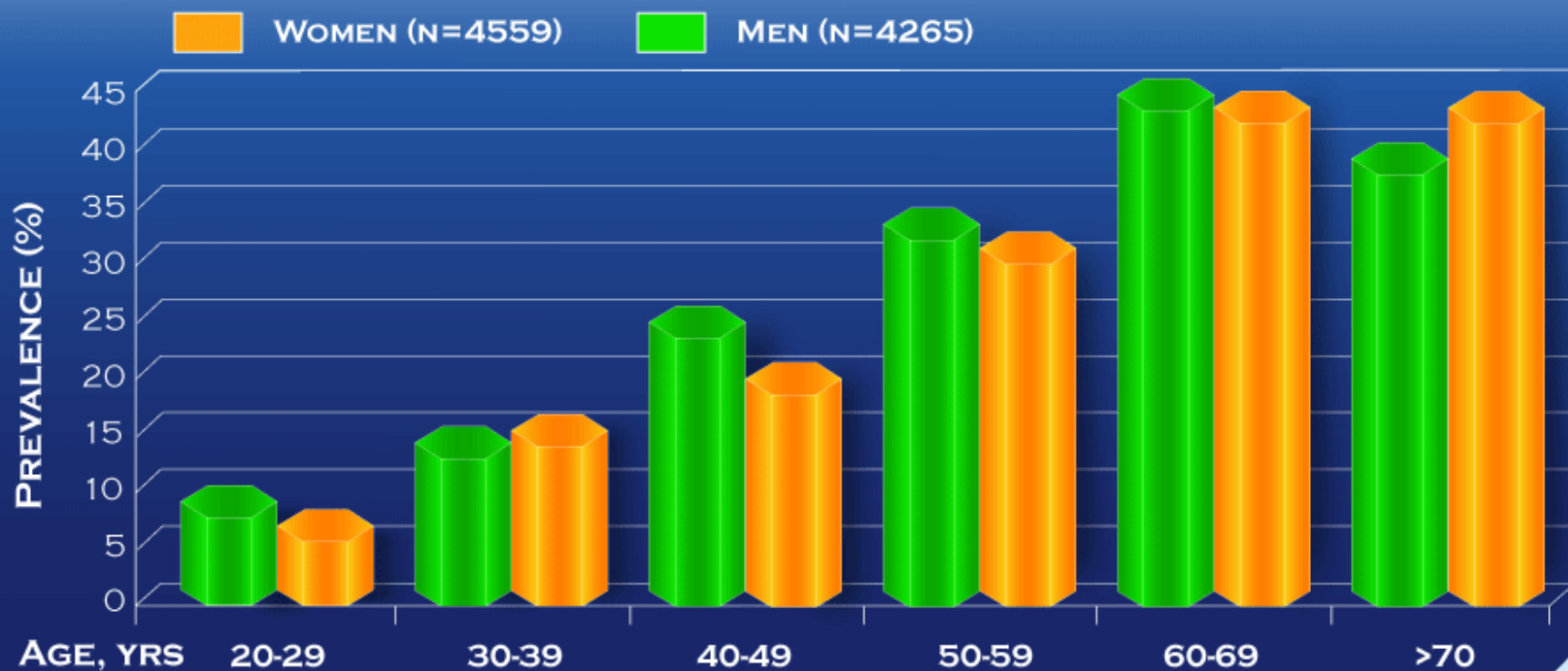
Síndrome Metabólica

Fisiopatologia

- ▶ Mecanismo fisiopatológico comum ainda desconhecido.
 - Obesidade e adipogênese
 - Resistência à insulina
 - Atividade simpática aumentada
 - Inflamação

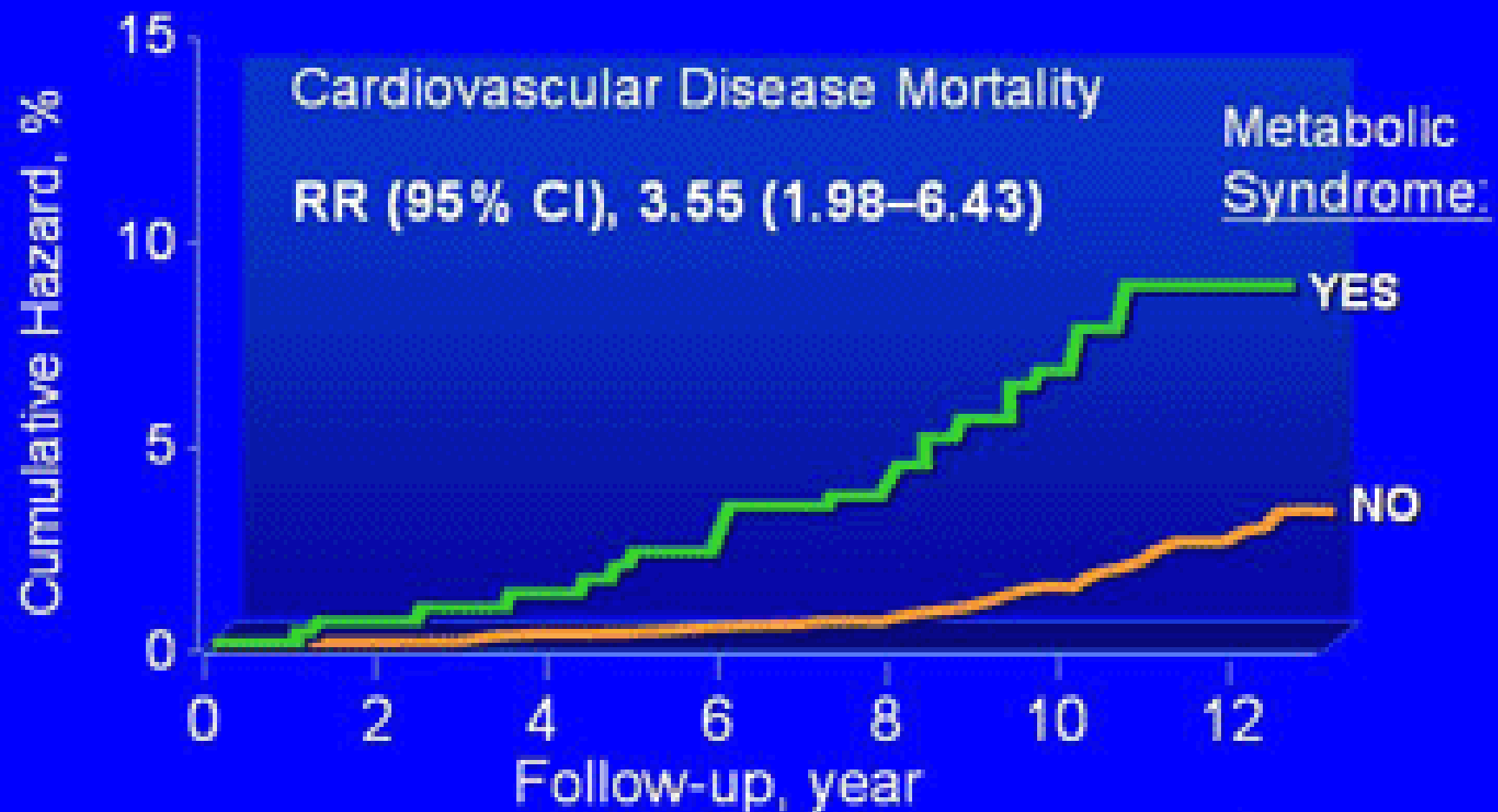


SM: Prevalência aumenta com a idade



Adapted from: Ford ES, et al. JAMA 2002;287:356-359.

Cardiovascular Disease Mortality Increased in the Metabolic Syndrome: *Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study*



Lakka HM et al. JAMA 2002;288:2709-2716.

Source:
Obesity Online Slide Library
www.obesityonline.org

Fatores de risco cardiovascular

Sedentarismo

Sobrepeso/ obesidade/ Aumento da circunferência abdominal

Tabagismo

↑TG; apoB; LDL/↓HDL

↑PCR

↑ PA

↑ Gli

↑ PAI-1

Dislipidemia aterogênica

História familiar

Estado pró-inflamatório

Hiperglicemia

Estado

Sexo

Idade

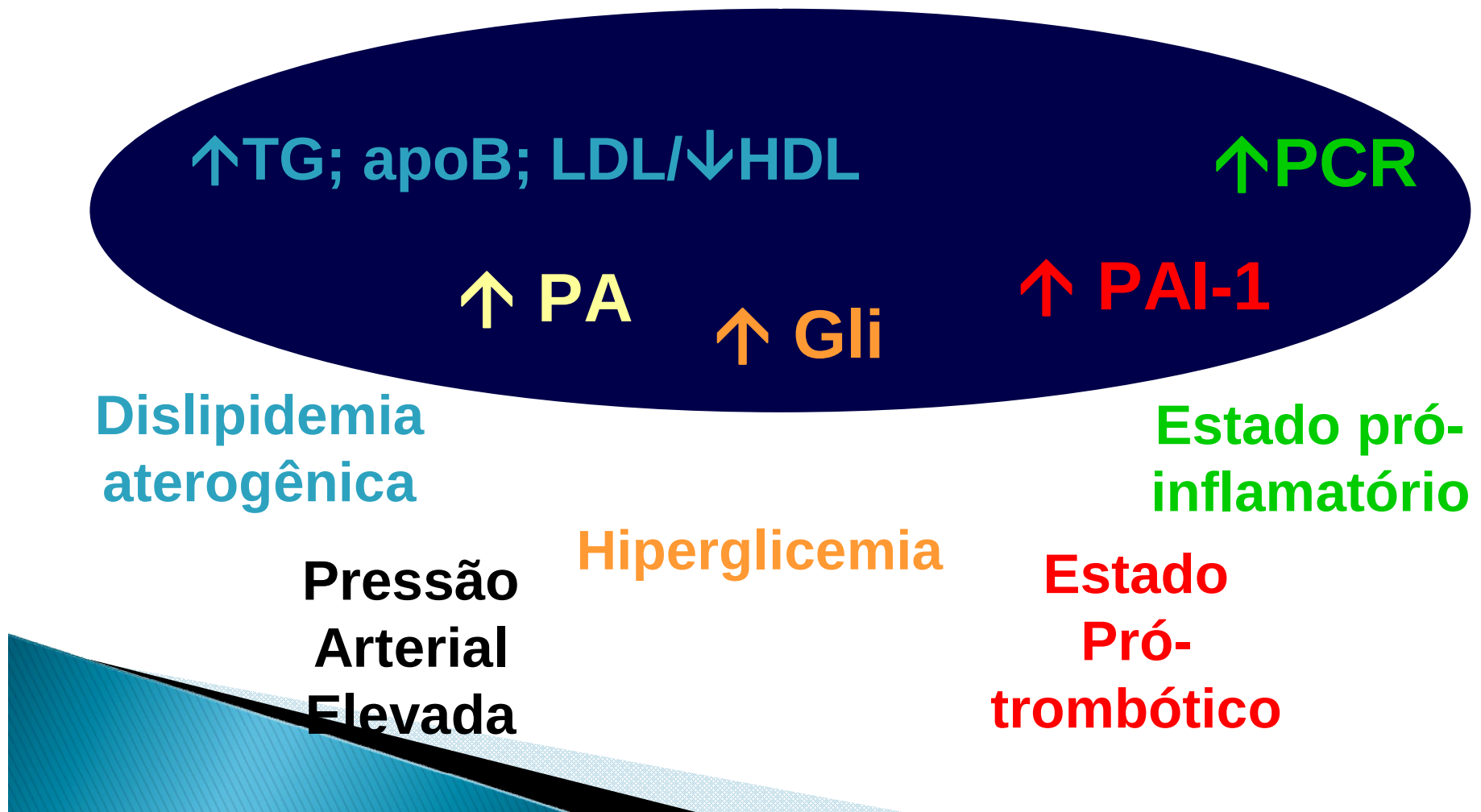
Pressão Arterial Elevada

Microalbuminúria

Pró-trombótico

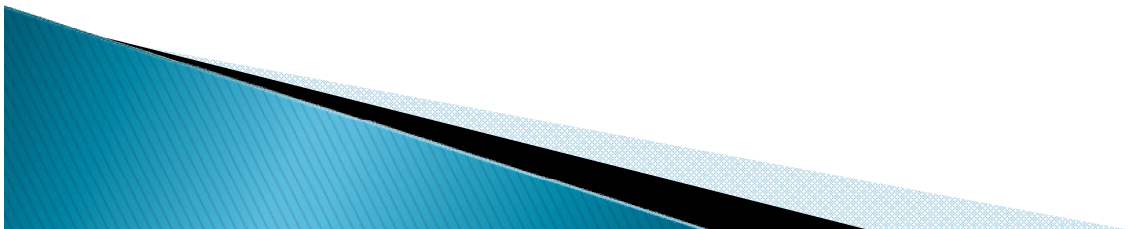


SM: Fatores de risco metabólicos

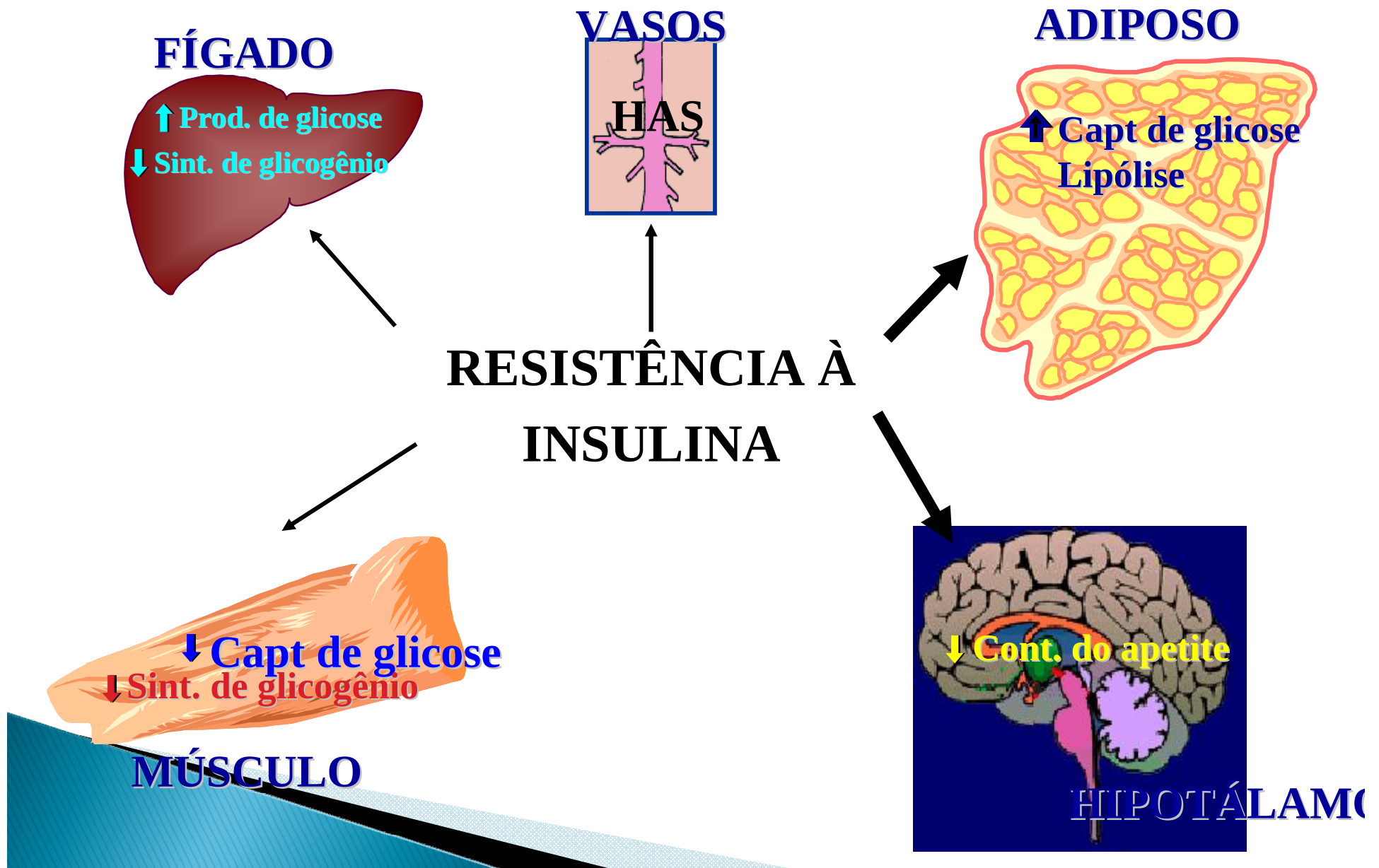


Síndrome Metabólica

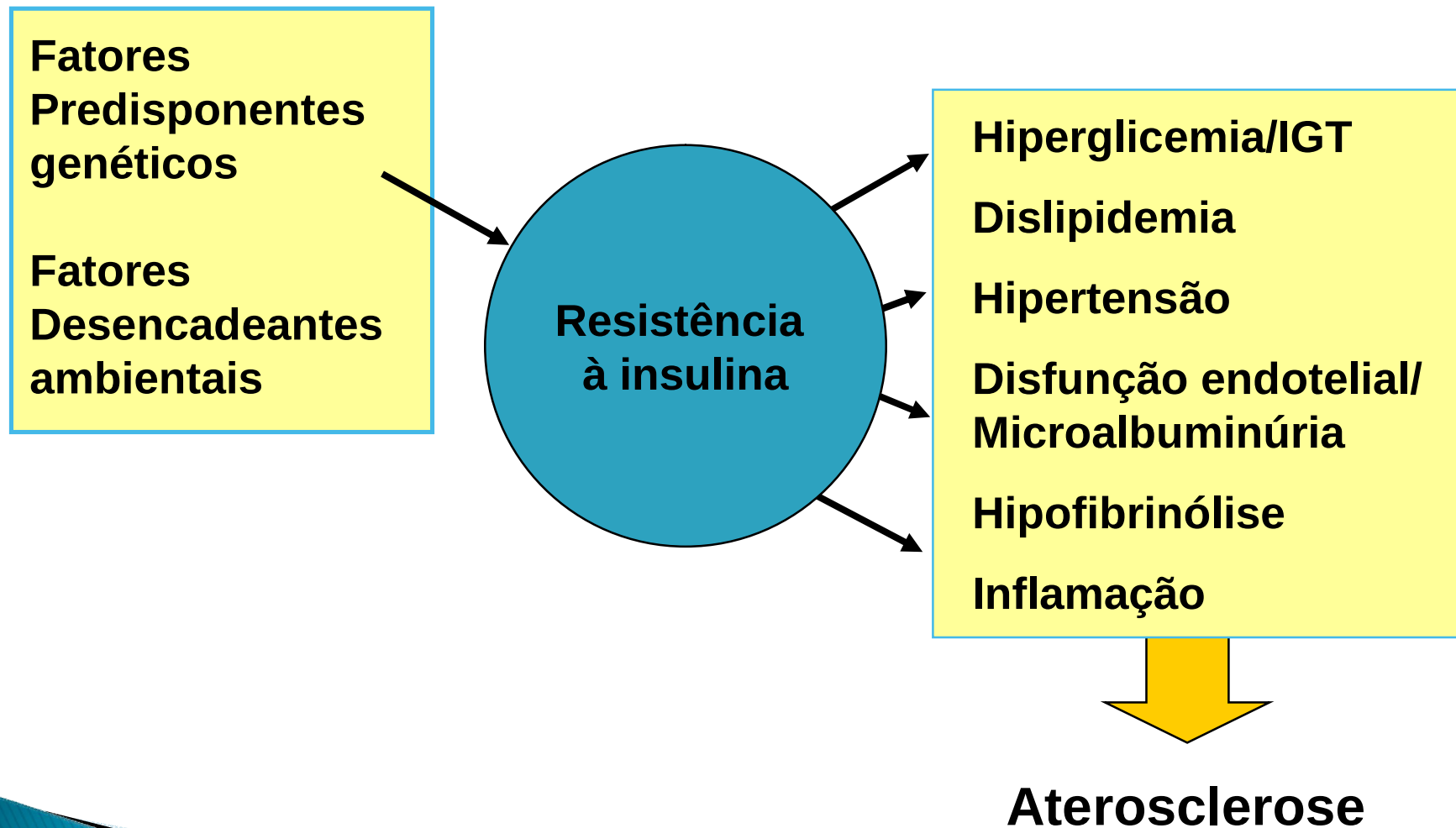
- ▶ Síndrome de prevalência crescente
 - Relação com obesidade
- ▶ Maior risco de diabetes, hipertensão, dislipidemia e doenças cardiovasculares

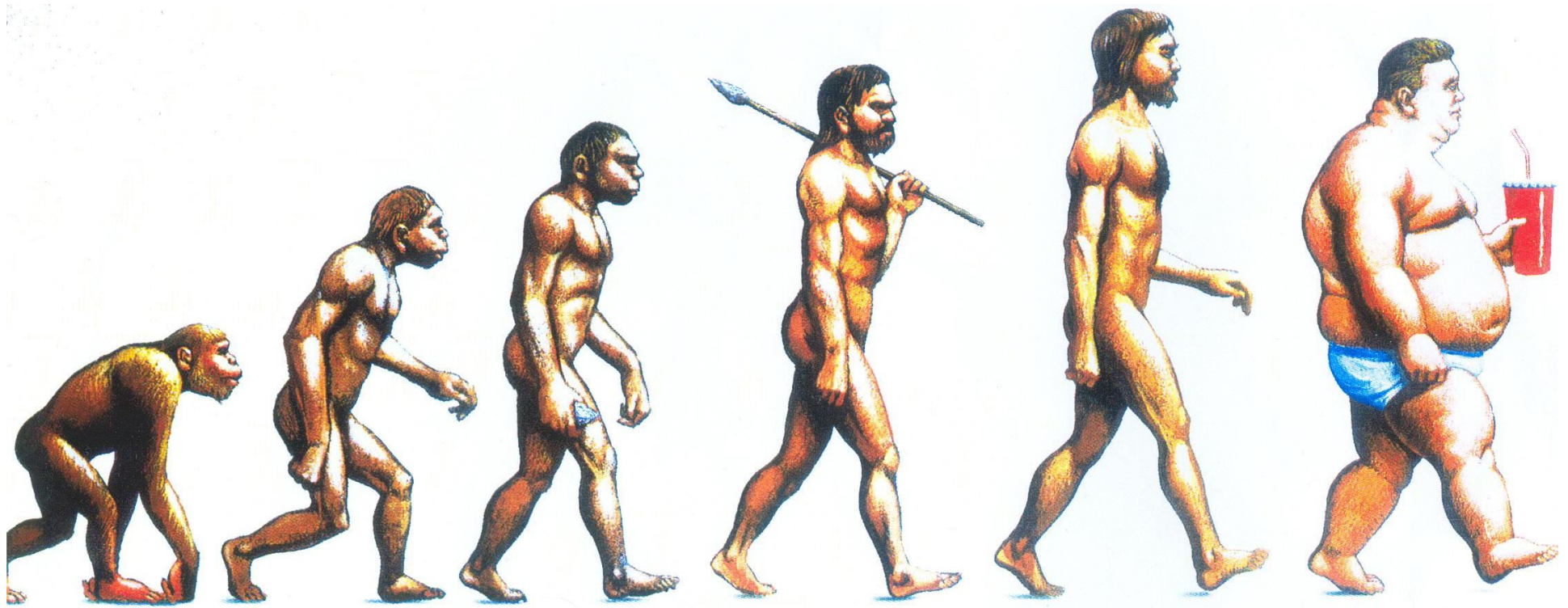


RESISTÊNCIA À INSULINA TECIDO-ESPECÍFICA



Síndrome Metabólica





Possíveis Mecanismos

- ▶ Sobrevivência na era pré-agricultura

CAPACIDADE DE ESTOCAR ENERGIA

SOBREVIVÊNCIA A PERÍODOS PROLONGADOS DE JEJUM E ESCASSEZ

VASOCONSTRIÇÃO E AUMENTO DO DÉBITO CARDÍACO

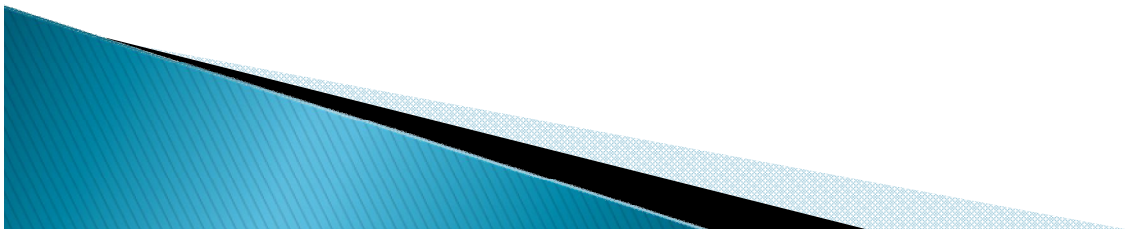
RESPOSTA DE ALERTA MAIS EFICIENTE (ATAQUE OU FUGA)

AUMENTO DA COAGULABILIDADE

PROTEÇÃO CONTRA HEMORRAGIAS

ATIVAÇÃO DE FATORES INFLAMATÓRIOS

DEFESA CONTRA INFECÇÕES



Era de fartura e sedentarismo

CAPACIDADE DE ESTOCAR ENERGIA

SOBREVIVÊNCIA A PERÍODOS PROLONGADOS DE JEJUM E ESCASSEZ

OBESIDADE. HIPERLIPIDEMIA. DIABETES

VASOCONSTRIÇÃO E AUMENTO DO DÉBITO CARDÍACO

RESPOSTA DE ALERTA MAIS EFICIENTE (ATAQUE OU FUGA)

HIPERTENSÃO ARTERIAL

AUMENTO DA COAGULABILIDADE

PROTEÇÃO CONTRA HEMORRAGIAS

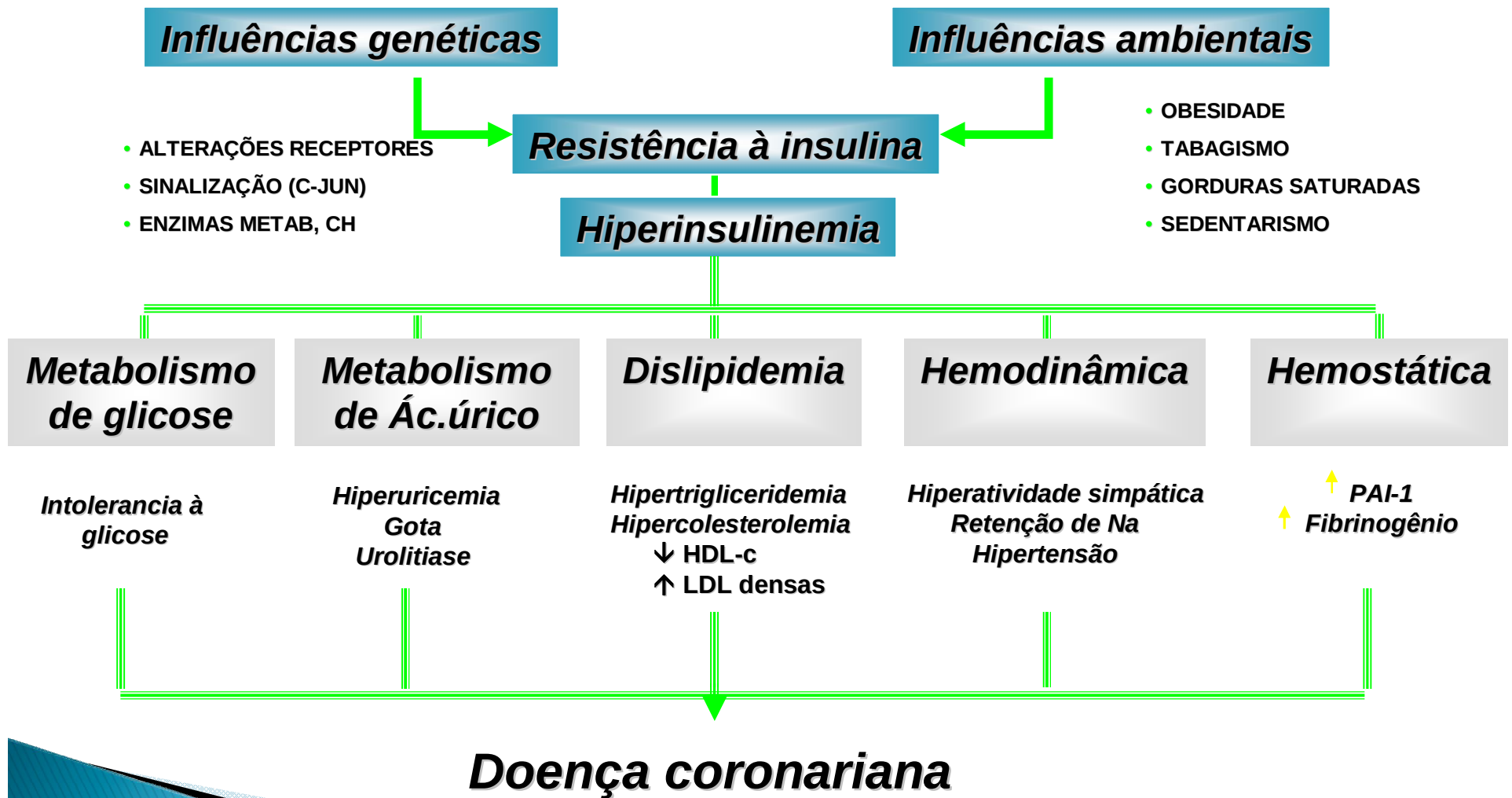
TROMBOSE

ATIVAÇÃO DE FATORES INFLAMATÓRIOS

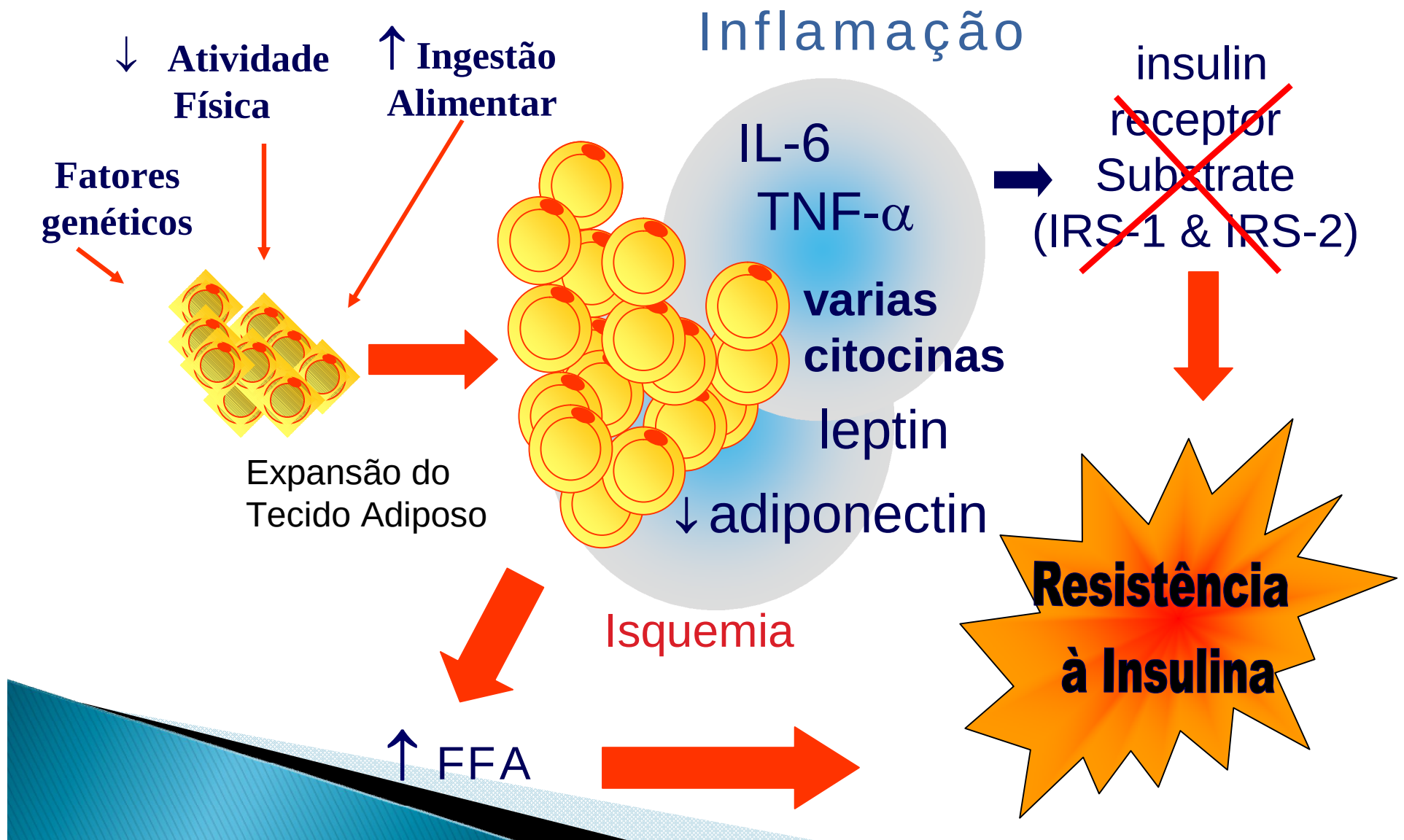
DEFESA CONTRA INFECÇÕES

LESÃO DO ENDOTÉLIO VASCULAR, ATEROSCLEROSE

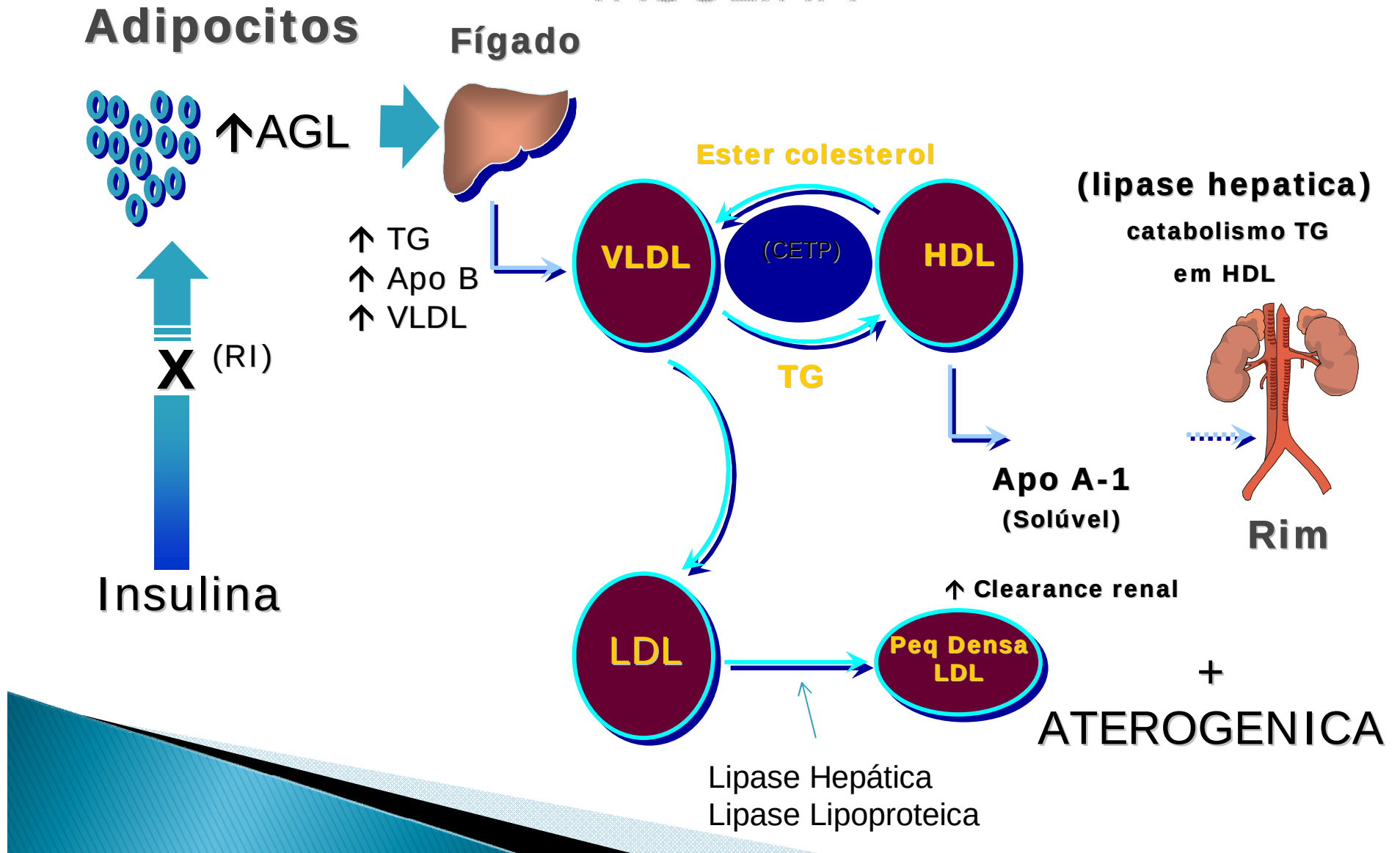
PATOGENIA DA SM



Porque Obesidade Abdominal causa Inflamação

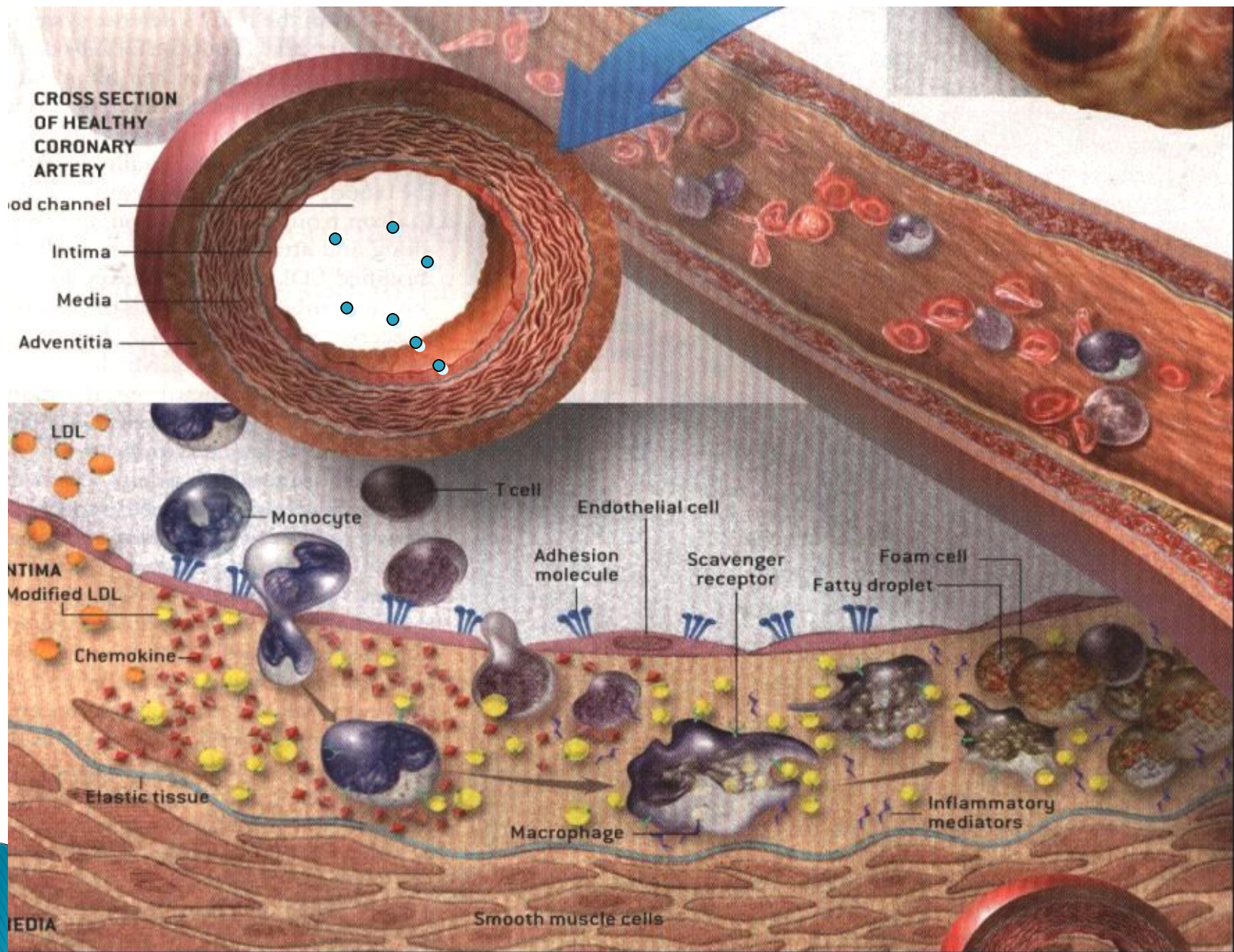


DISLIPIDEMIA LIGADA A RESISTENCIA A INSULINA



LDL PEQUENA E DENSA: POTENCIAL ATEROGÊNICO

- Susceptibilidade aumentada a oxidação
 - Maior permeabilidade vascular
- Mudanças conformacionais de apo B
 - Menor afinidade ao receptor LDL



Síndrome Metabólica

Critérios Diagnósticos (ATP III Modificado)

3 dos 5 critérios:

1. Circunferência Abdominal (CA) ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres
2. Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl
3. HDL < 40 mg/dl em homens e < 50 em mulheres
4. Pressão Arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg ou HAS
5. Glicemia ≥ 100 mg/dl ou diabetes

Síndrome Metabólica

Critérios Diagnósticos (IDF, 2005)

CA Aumentada (população específica)

+ 2 dos seguintes:

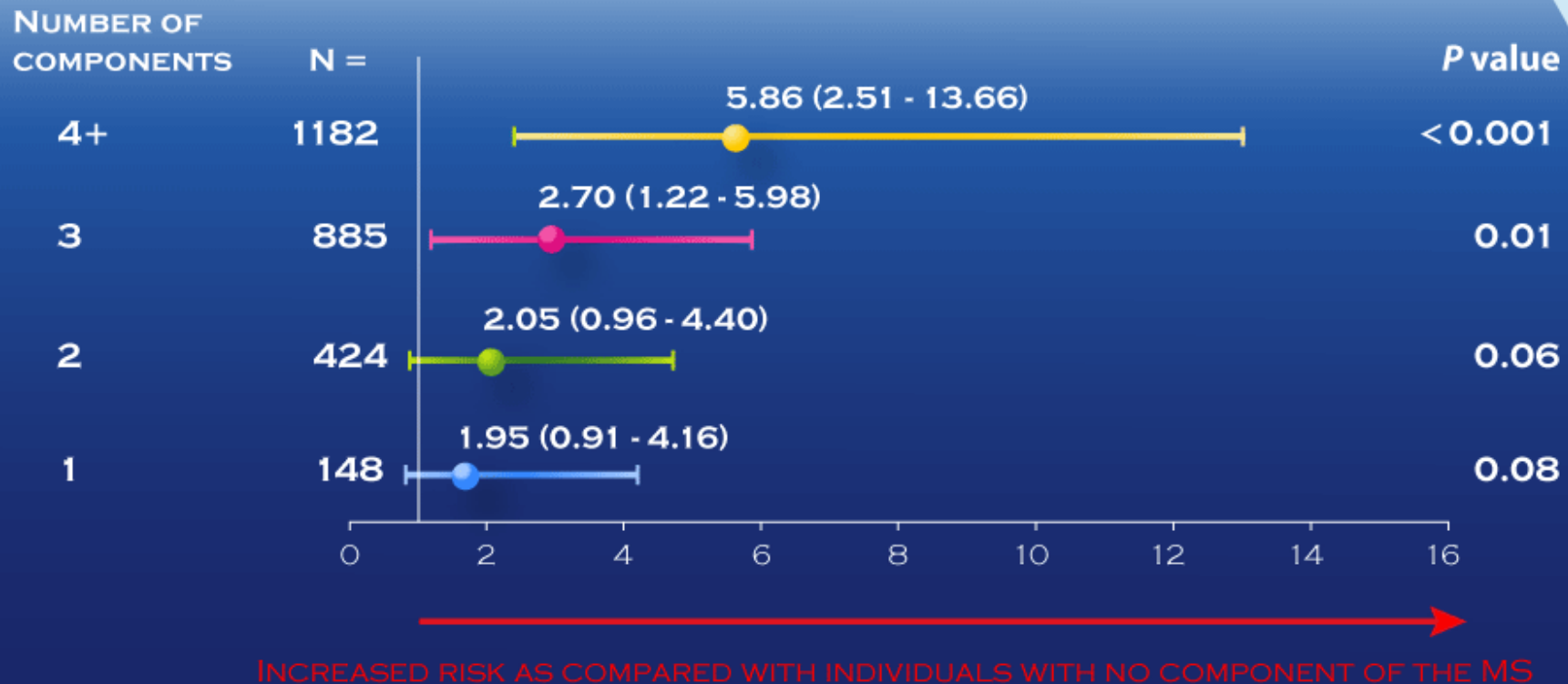
- ▶ Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl (ou tratamento)
- ▶ HDL < 40 mg/dl em homens e < 50 em mulheres (ou tratamento)
- ▶ Pressão Arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg ou HAS
- ▶ Glicemia ≥ 100 mg/dl ou diabetes

Ethnic specific values for waist circumference

Country/Ethnic group		Waist circumference*
Europids <i>In the USA, the ATP III values (102 cm male; 88 cm female) are likely to continue to be used for clinical purposes</i>	Male	≥ 94 cm
	Female	≥ 80 cm
South Asians <i>Based on a Chinese, Malay and Asian-Indian population</i>	Male	≥ 90 cm
	Female	≥ 80 cm
Chinese	Male	≥ 90 cm
	Female	≥ 80 cm
Japanese	Male	≥ 85 cm
	Female	≥ 90 cm
Ethnic South and Central Americans	<i>Use South Asian recommendations until more specific data are available</i>	
Sub-Saharan Africans	<i>Use European data until more specific data are available</i>	
Eastern Mediterranean and Middle East (Arab) populations	<i>Use European data until more specific data are available</i>	

* *In future epidemiological studies of populations of Europid origin, prevalence should be given using both European and North American cut-points to allow better comparisons.*

Association Between The Number of Metabolic Syndrome Components and Incident CVD



Klein BEK, et al. (Beaver Dam Study). Diabetes Care 2002;25:1790-1794.

Síndrome Metabólica

DM2

obesidade

HAS

dislipidemia

↑coagulabilidade

hiperuricemia

SOP

NAFLD

microalbuminúria

doença
aterosclerótica

apnéia do sono

Críticas à SM

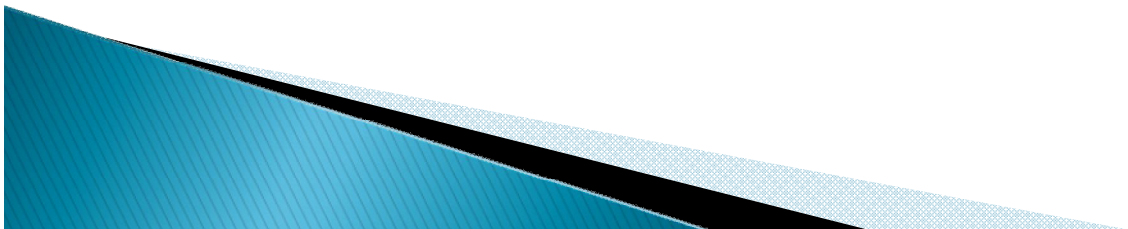
- ▶ A falta de clareza da definição de SM
 - Adult Treatment Panel III (ATP III) , Organização Mundial de Saúde (OMS), IDF
- ▶ Vários fenótipos diferentes incluídos dentro da SM
 - Tratamentos diferentes se:
 - CA, TG e Glicemia
 - PA, HDL e TG
- ▶ A falta de evidências consistentes para a fixação dos limites para os vários componentes
- ▶ Inclusão de pacientes com DCV DM-2 como parte da síndrome
 - Intenção de definir de risco para estas doenças
- ▶ Patogênese imprecisa em unir os componentes da síndrome
 - Resistência à insulina é incompleta
- ▶ O risco cardiovasculares associados com a SM = a soma das suas partes individuais

Kahn R et al. Diabetes Care. 2005;28(9):2289

Pontos Convergentes

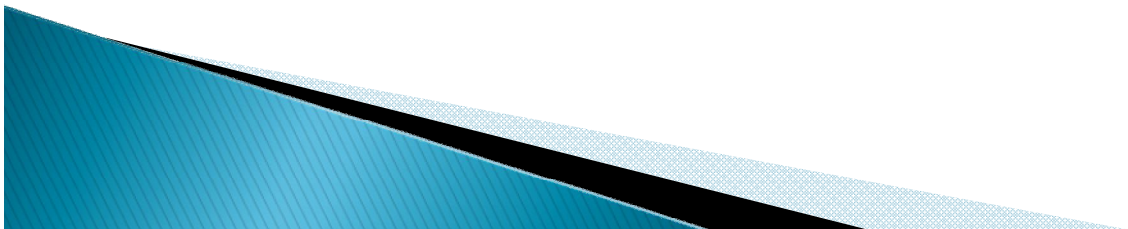
- ▶ Fatores de Risco para DM e DCV frequentemente coexistem
- ▶ O achado de um fator de risco → Pesquisar demais componentes

Mas a pergunta é: o que muda em ser classificado como portador SM ou não?

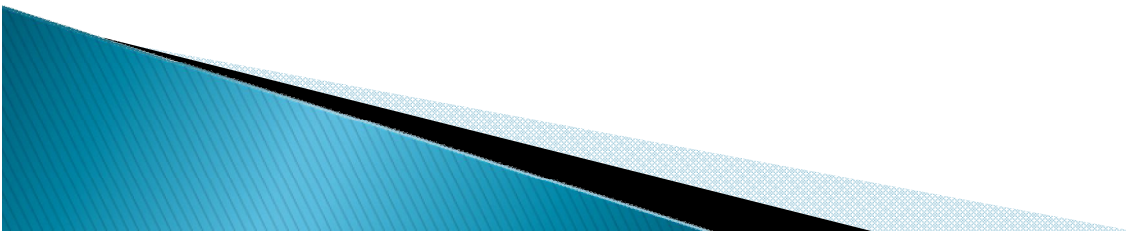


Fatores agravantes ou desencadeantes

- ▶ Depressão, ansiedade, conflitos
- ▶ Transtornos alimentares
 - Compulsão
 - Bulimia
- ▶ Medicamentos
 - Antidepressivos, antipsicóticos, remédios para enxaqueca, corticóides, etc
- ▶ Circulo - vicioso
 - Aumento da obesidade → redução da auto-estima e/ou redução de atividade física → piora das características alimentares → piora da obesidade



AVALIAÇÃO E TRATAMENTO



Avaliação Clínica

- ▶ Determinação da etiologia
 - Início da obesidade
 - Fatores desencadeantes
 - Motivo de perpetuação
 - Histórico de tentativas de tratamento prévias
 - Mudanças no padrão de dieta
 - Realização de Atividade Física

- ▶ Avaliação do risco / prevalência de comorbidades
 - HAS, DM, DCV, SOP, SAOS, Colecistopatia, Artrose

Avaliação Clínica

▶ Exame Físico

- Pesquisar complicações
- Pesquisar sinais de possíveis causas secundárias
 - Bócio, Estrias Violáceas e Fásclies em lua cheia, Acne Hirsutismo

▶ Avaliação laboratorial básica

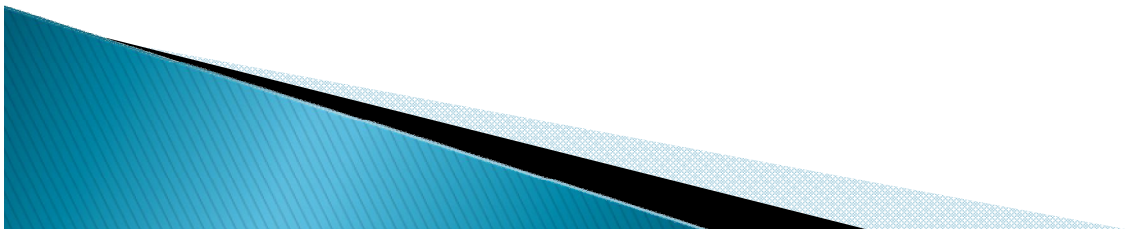
- Glicemia (com ou sem TOTG, Hb Glicada)
- Perfil lipídico
- Enzimas hepáticas
- TSH
- Demais exames de acordo com história e ex. físico

Tratamento Ideal



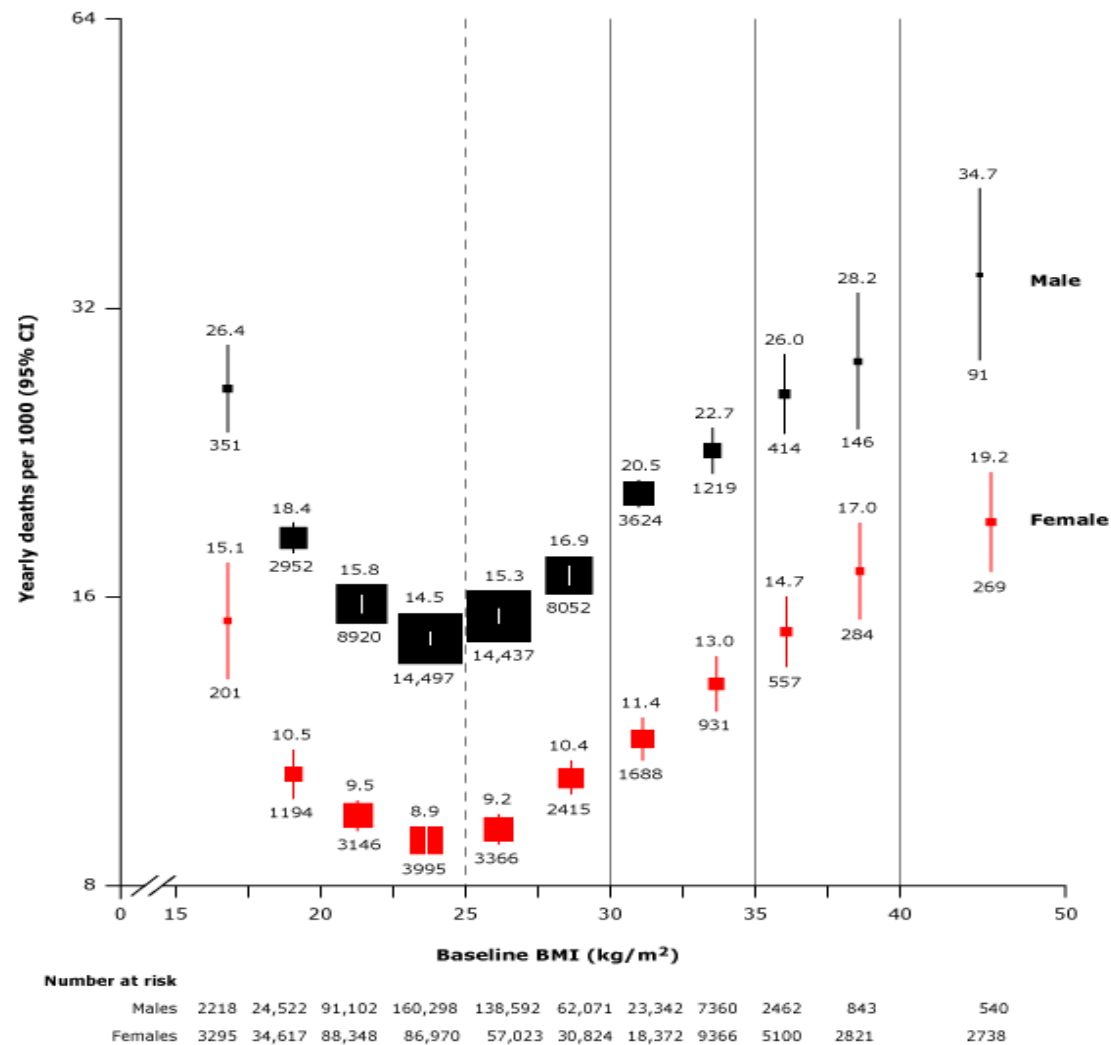
Por que tratar?

- ▶ Paradoxo da Obesidade
- ▶ Implicações na mortalidade
 - IMC > 40 kg/m² → Estudo SOS
 - IMC > 27 - 30 kg/m² → Estudo SCOUT

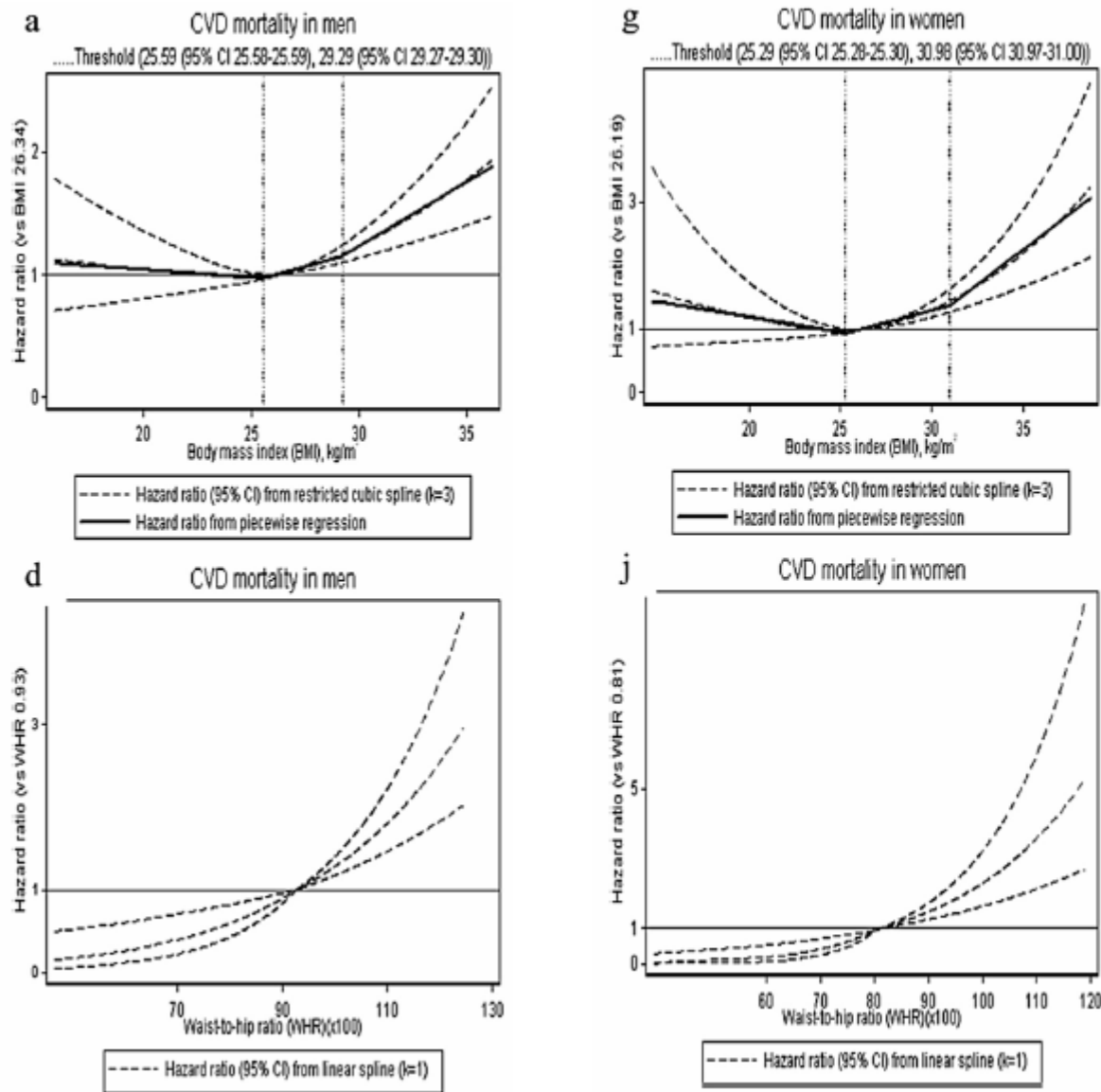


All-cause mortality versus BMI for each sex in the range 15 to 50 kg/m²

(excluding the first five years of follow-up)



Anthropometric measures of obesity and mortality



Song X et al. Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases (2014) . In Press

Desafios

- ▶ Implementar hábitos de vida saudáveis
 - Imposição de “barreiras”
 - “Eu não posso”
 - “Eu não tenho tempo”
 - “Eu não consigo”
 - “Etc..”
- ▶ Perder peso
- ▶ Manter o peso perdido
 - Efeito sanfona



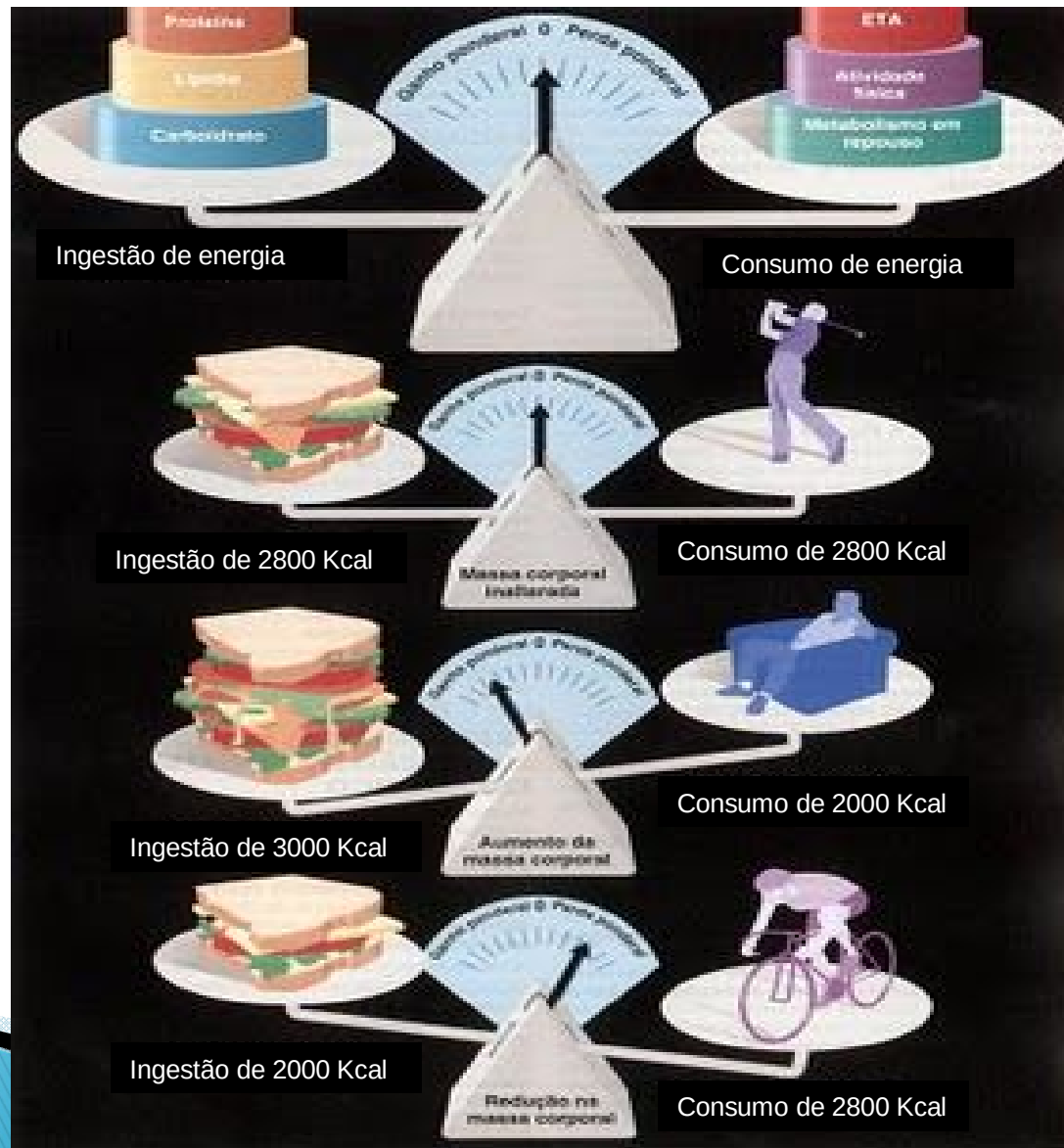
Preseunções sobre obesidade

- ▶ Pequenas mudanças sustentadas no consumo de energia ou no seu gasto irão produzir **grandes** mudanças de peso, mas a longo prazo.
 - Acreditar que uma pessoa que gaste 100 kcal andando 1,6km por dia vai perder mais de 22 kg durante um período de 5 anos é errado, na verdade a perda de peso será de cerca de 5 kg, assumindo que não há aumento compensatório na ingestão de calorias.
- ▶ Definir metas realistas para a perda de peso é importante, porque, caso contrário, os pacientes tornam-se frustrados e perdem menos peso.
- ▶ Grande perda de peso de forma rápida está associada com maiores dificuldades de continuar a perder peso a longo prazo, quando comparado com a perda de peso lenta e gradual.

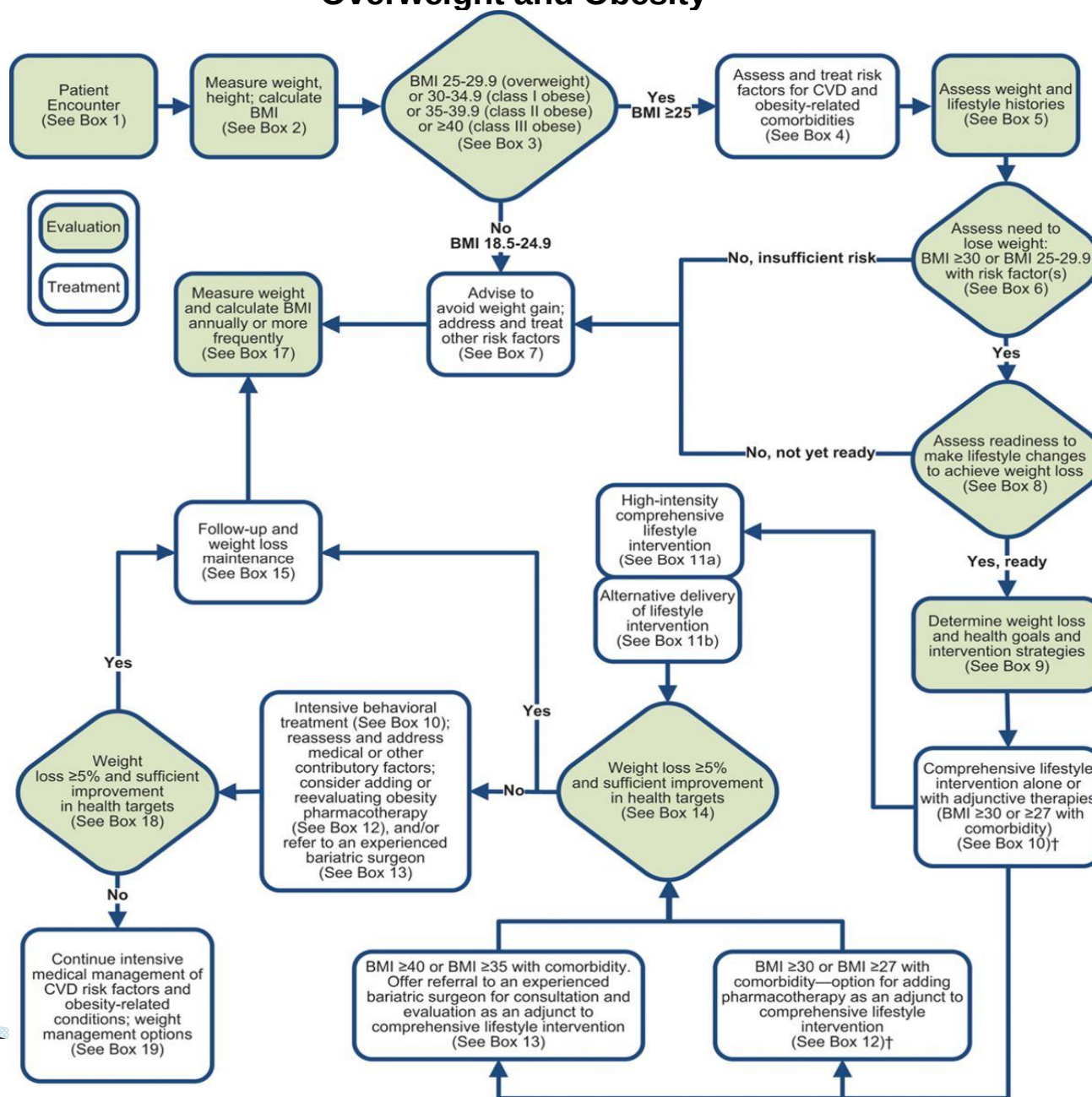
Mitos sobre obesidade

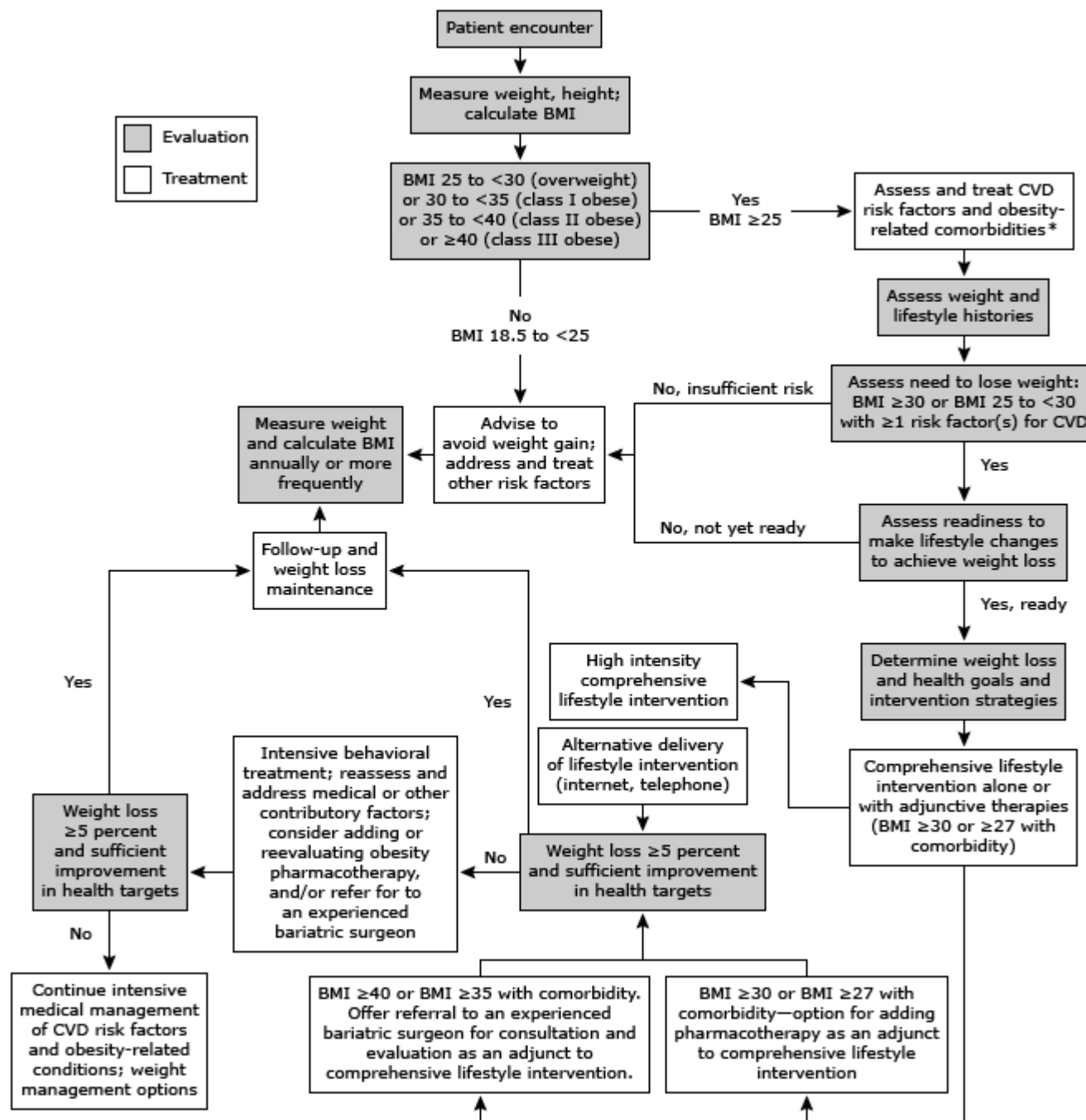
- ▶ É importante avaliar a motivação para mudança no estilo de vida ou dieta, a fim de ajudar os pacientes que solicitam tratamento para perda de peso.
- ▶ Aulas de educação física, em sua forma atual, desempenham um papel importante na redução ou prevenção da obesidade infantil.
- ▶ A relação sexual queima 100-300 kcal.
 - Na verdade, trata-se de cerca de 21 kcal em um homem na casa dos 30 anos.
- ▶ Na maioria dos casos tem uma “causa hormonal”
 - Casos de exceção
- ▶ Uso de artifícios para melhorar o metabolismo

Consequências de variações no balanço energético



Treatment Algorithm—Chronic Disease Management Model for Primary Care of Patients With Overweight and Obesity*

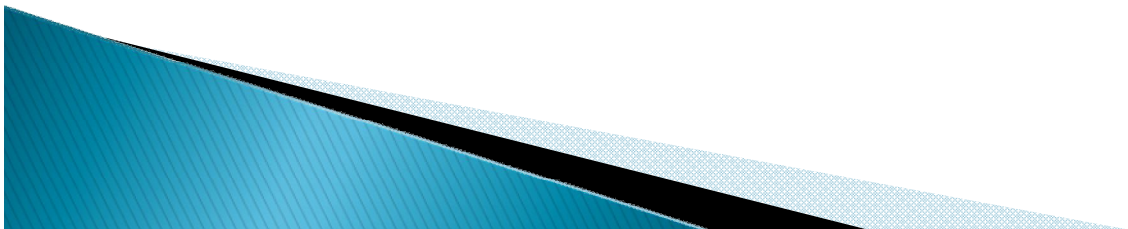




Objetivos de Tratamento

- ▶ Perda de peso sustentada
 - 5-10% do peso inicial
 - Pode ser maior com cirurgia bariátrica
- ▶ Controle de comorbidades
 - Glicemia, perfil lipidico, etc
- ▶ Prevenção de reganho de peso

MUDANÇAS DE COMPORTAMENTO!!!!



Exemplo do Estudo: Diabetes Prevention Program – DPP

- ▶ Mudança de Estilo de Vida
 - Treinamento de autocontrole comportamental
 - Tratamento individualizado a cada caso
 - Sessões individuais ou em grupo
 - Implementação de estratégias de aderência individualizadas
 - Rede de treinamento, feedback e suporte clínico
 - Exercícios programados individualmente

E na Vida (Quase) Real?

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL *of*
MEDICINE®

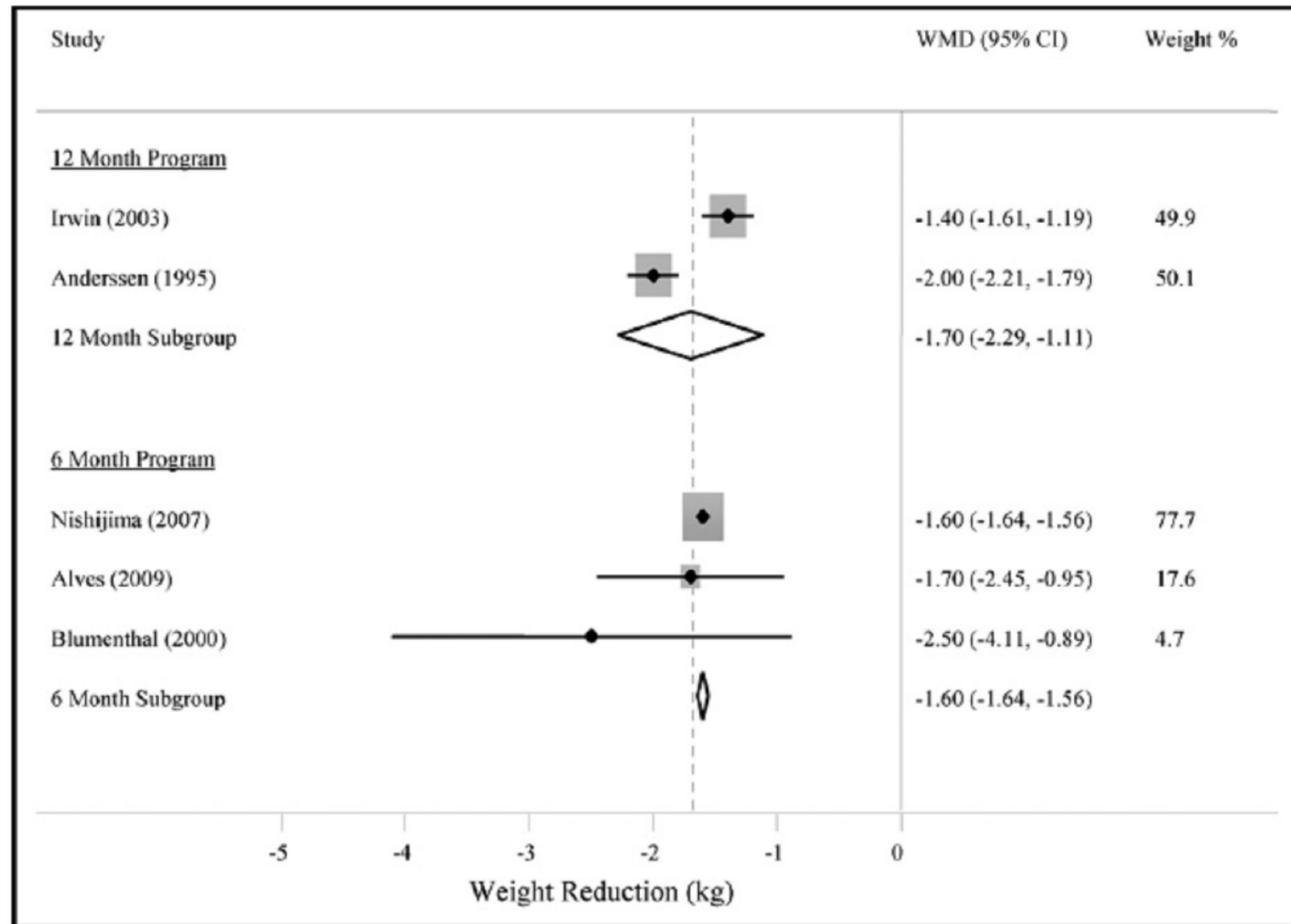
Isolated Aerobic Exercise and Weight Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Adrian Thorogood, BSc,^{a,b} Salvatore Mottillo, BSc,^{a,b,c} Avi Shimony, MD,^{a,b} Kristian B. Fillion, PhD,^d Lawrence Joseph, PhD,^{e,f} Jacques Genest, MD,^g Louise Pilote, MD, MPH, PhD,^{e,f,h} Paul Poirier, MD, PhD,ⁱ Ernesto L. Schiffrin, MD, PhD,^{b,j} and Mark J. Eisenberg, MD, MPH^{a,b,e}

^aDivisions of Cardiology and Clinical Epidemiology, Jewish General Hospital/McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ^bLady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; ^cFaculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada; ^dDivision of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minn; ^eDepartment of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University, Montreal, Quebec, Canada; ^fDivision of Clinical Epidemiology, ^gDivision of Cardiology, and ^hDivision of Internal Medicine, McGill University Health Center, Montreal, Quebec, Canada; ⁱFaculty of Pharmacy, Laval Hospital, Quebec Heart and Lung Institute, Quebec, Quebec, Canada; ^jDepartment of Medicine, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada.

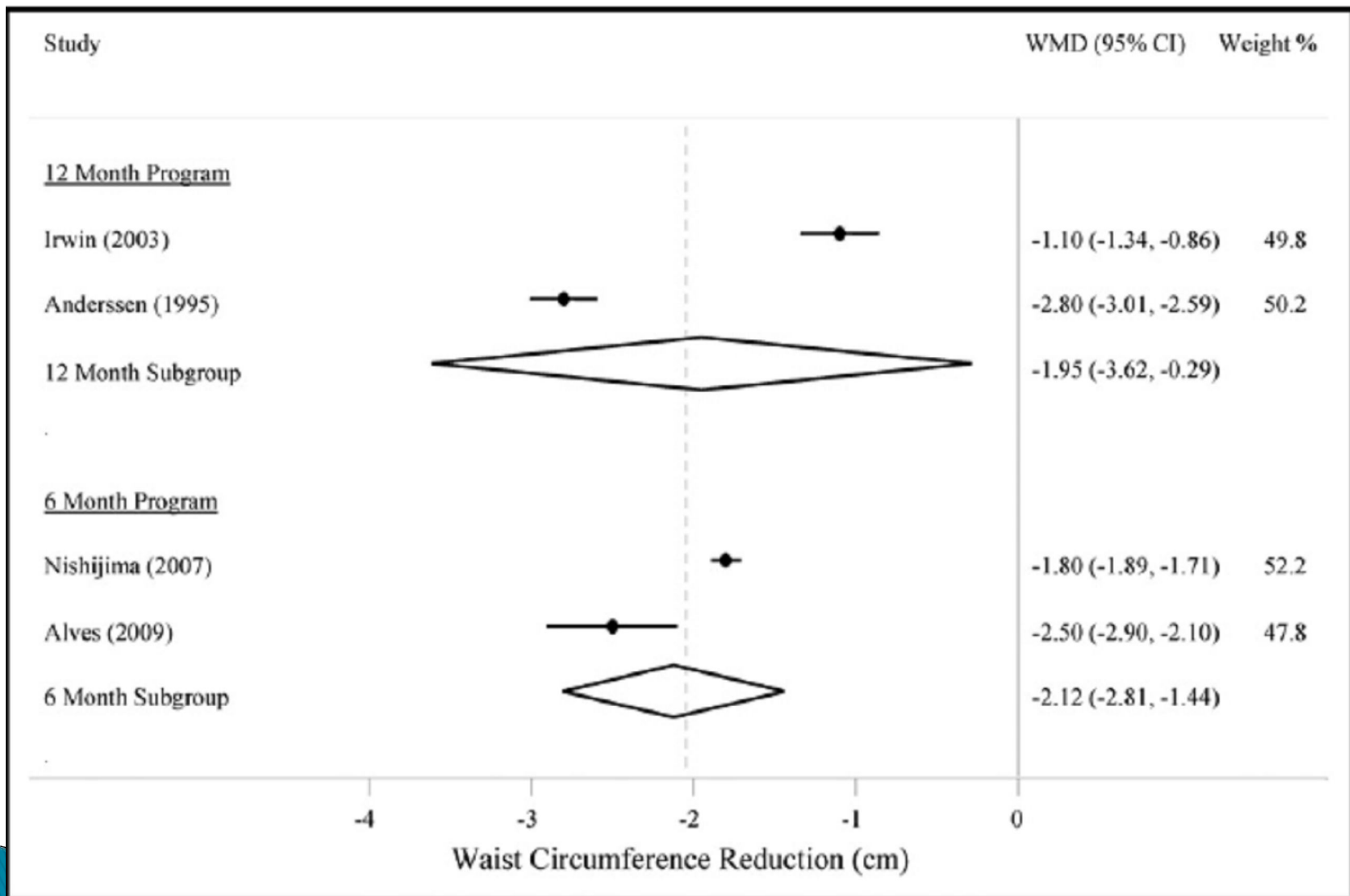
Thorogood A et al. Am J Med. 2011;124(8):747

Meta-analysis of Isolated Aerobic Exercise and Weight Loss



Thorogood A et al. Am J Med. 2011;124(8):747

Meta-analysis of Isolated Aerobic Exercise and Waist Circumference



Thorogood A et al. Am J Med. 2011;124(8):747

E Exercícios associados à Dieta?

REVIEW

www.nature.com/clinicalpractice/endmet

The role of physical activity in producing and maintaining weight loss

Victoria A Catenacci* and Holly R Wyatt

Resultados Principais:

- Discreto aumento da perda de peso implicado ao exercício quando associado à dieta
- Quase sempre menor que a restrição dietética
- Exercícios de alta intensidade foram difíceis de se conseguir e manter
- Resultados mistos na manutenção do peso (duração limitada / aderência prejudicada)
- Análises post-hoc com boa relação entre manutenção do peso e atividade física

Catenacci VA et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(7):518-29

Benefícios do Exercício

- ▶ **Modificação da Composição Corporal**
 - Redução da circunferência abdominal
 - Conteúdo de gordura total
- ▶ **Melhora de parâmetros cardiovasculares independente da perda de peso**
 - Glicemia, sensibilidade à insulina, lipídios
- ▶ **Melhora da funcionalidade (idosos)**



▶ **Vários Outros...**

Tratamento

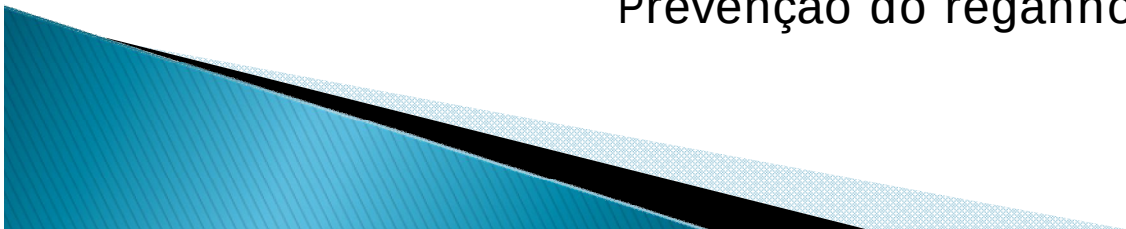
Redução de calorias

+

Prática de exercícios físicos

+ / -

Correção de transtornos agravantes ou perpetuadores
Prevenção do reganho de peso



Exemplos de Calorias Ingeridas

ALIMENTOS	CALORIAS POR UNIDADE
Big Mac	590
Cheddar macmelt	550
Milkshake chocolate médio	465
Quarteirão com queijo	530

Gasto energético estimado – indivíduo de 60 kg em 30 min

ATIVIDADE FÍSICA	Kcal
Alongamento	90
Andar rápido	270
Correr a 12 km/h	445
Ginástica aeróbica	200
Transport	300
Sppining	400
Musculação intensa	240
Dançar	200
Bicicleta ergométrica	250
Hidroginástica	150
Lutar boxe	300
Nadar crawl	255
Remar	280
Subir escadas	310

Tratamento

- ▶ Dieta hipocalórica (calorias)
 - Individualizada
 - Os indivíduos vão precisar de reduções calóricas diferentes
 - Adequada às condições médicas do indivíduo
 - Objetivos pré-definidos
 - Perda de peso
 - Melhora do diabetes, colesterol, pressão, triglicerídeos, etc
 - Várias alternativas
 - Numero de refeições
 - Mastigação
 - Tipos de alimentos usados



Número de Refeições

▶ Estudos Observacionais

- 5 refeições diárias → ↓ Risco de Obesidade

Jääskeläinen A et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23(10):1002

Toschke AM et al. Int J Pediatr Obes. 2009;4(4):242-8

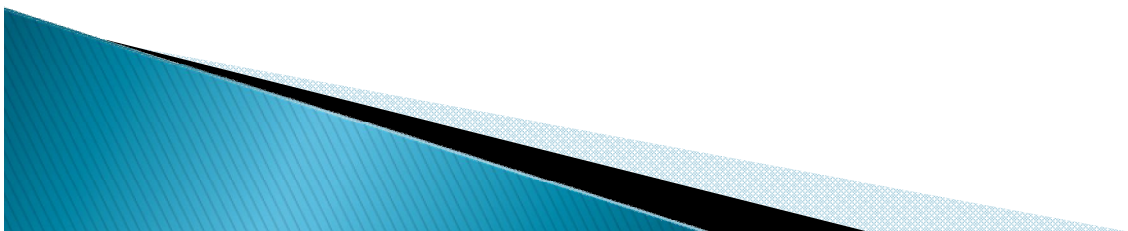
- Consumir café da manhã → ↓ Risco de Obesidade

Rampersaud GC et al. J Am Diet Assoc. 2005;105(5):743

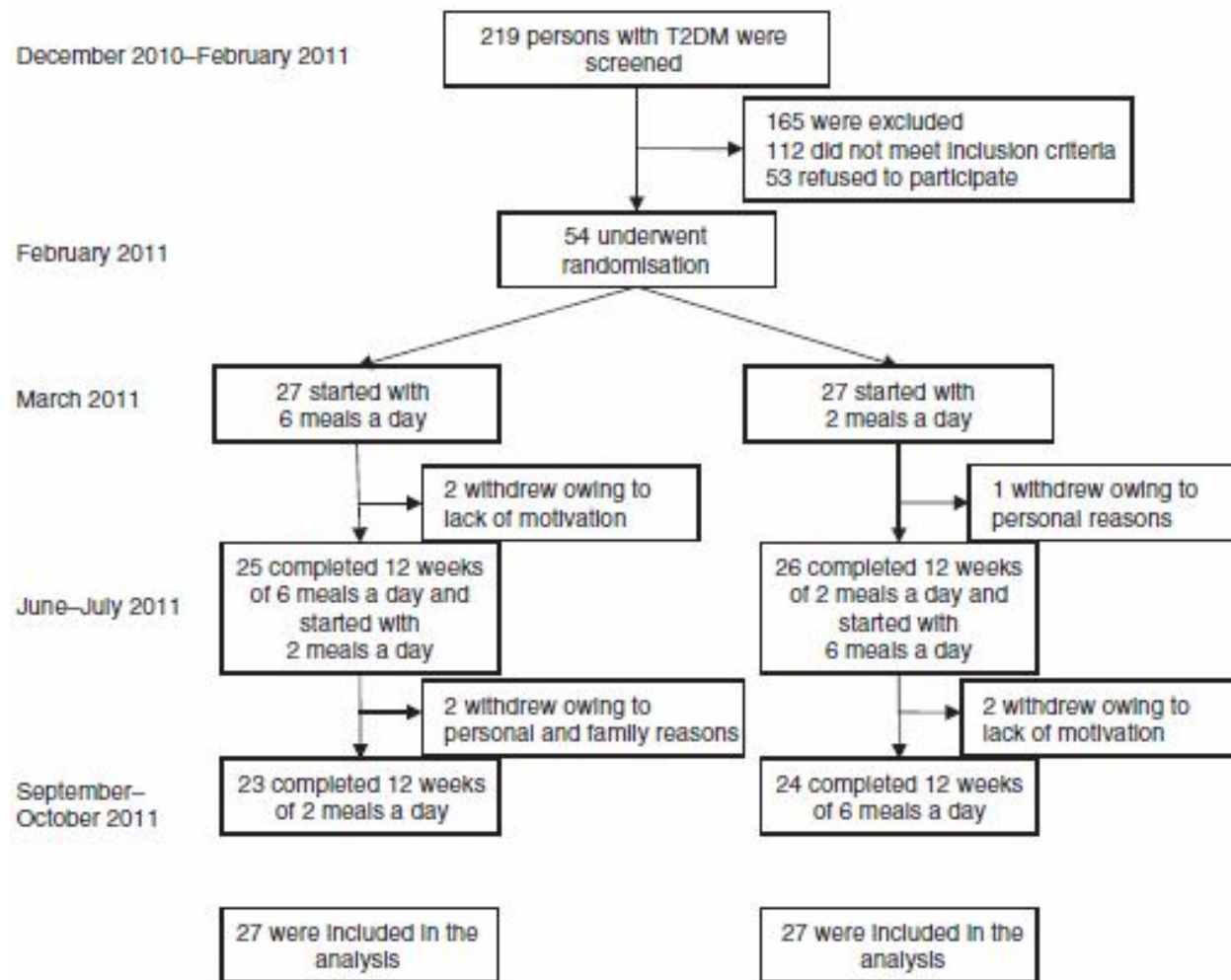
Odegaard AO et al. Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):3100-6

▶ Estudos de Intervenção → Dieta Isocalórica

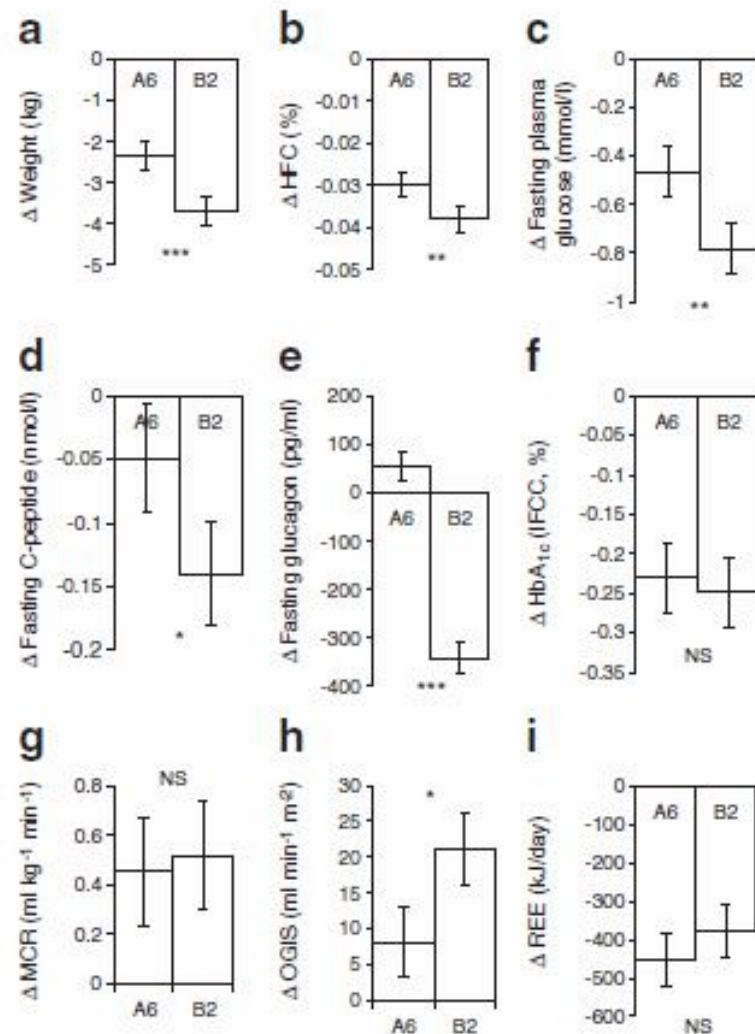
- Resultados contrários



Desenho do Estudo



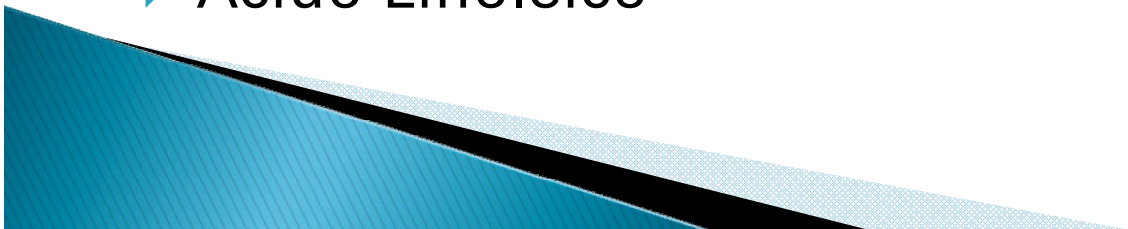
Resultados



Suplementos

- ▶ Quitosana
- ▶ Goma Guar
- ▶ Cromo
- ▶ Ginseng
- ▶ Glucomannan
- ▶ Chá verde
- ▶ Acido Hidroxicítrico (Extrato de Garcínia)
- ▶ L-carnitina
- ▶ Psyllium
- ▶ Piruvato
- ▶ Acido Linoleico

**SEM COMPROVAÇÃO
DE EFICÁCIA ou
SABIDAMENTE SEM
EFEITO!!!**



Avaliação Clínica do Paciente Obeso

▶ Anamnese

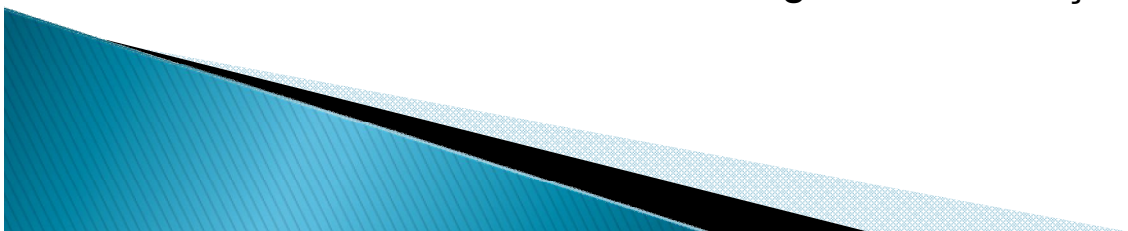
- Histórico da obesidade
 - Quando? Fator desencadeante?
 - Padrão alimentar? Transtorno alimentar?
 - Tratamentos anteriores? Resposta?
- Comorbidades associadas?

▶ Exame físico

- Peso / Altura / IMC / C. Abdominal / C. Cervical
- Acantose? Estrias violáceas? Outras alterações?

▶ Exames laboratorias

- Glicemia / Insulina?? / CT e frações / Triglicerídeos
- TGO / TGP / TSH
- Outros baseados na suspeita clínica
 - Excursão de S. Cushing / Confirmação de SOP / Apnéia do sono, etc



Definição de sucesso na perda de peso (conceito sócio-cultural)

- ▶ Aparência física e conforto
- ▶ Objetivos, não raro, inviáveis

Definição de sucesso na perda de peso (NIH)

- ▶ Redução de 5 - 10% do peso inicial
- ▶ Melhora significativa de co-morbididades

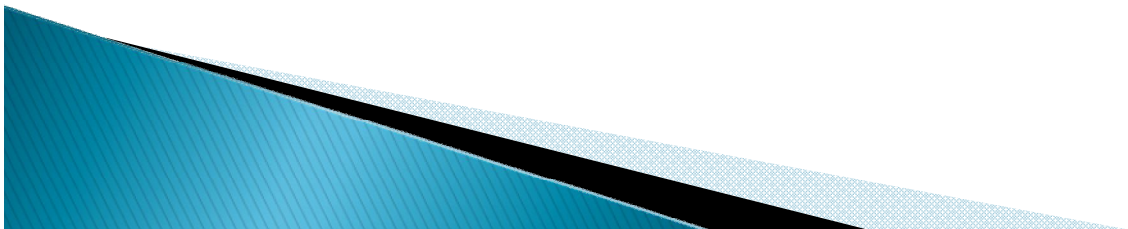
Tratamento

- ▶ Prática de exercícios físicos
- ▶ Maior grau de atividades físicas diárias
 - Subir escada, andar em vez de ir de carro, etc
- ▶ Eventualmente uso de medicações auxiliares
- ▶ Cirurgia bariátrica
 - IMC > 40 kg/m² ou > 35 + condições significativas associadas ao excesso de peso



Indicações de Tratamento Medicamentoso

- ▶ $\text{IMC} \geq 30$
- ▶ $\text{IMC} \geq 25$ e comorbidades
- ▶ Insucesso / ineficácia com dieta, exercício e modificações comportamentais



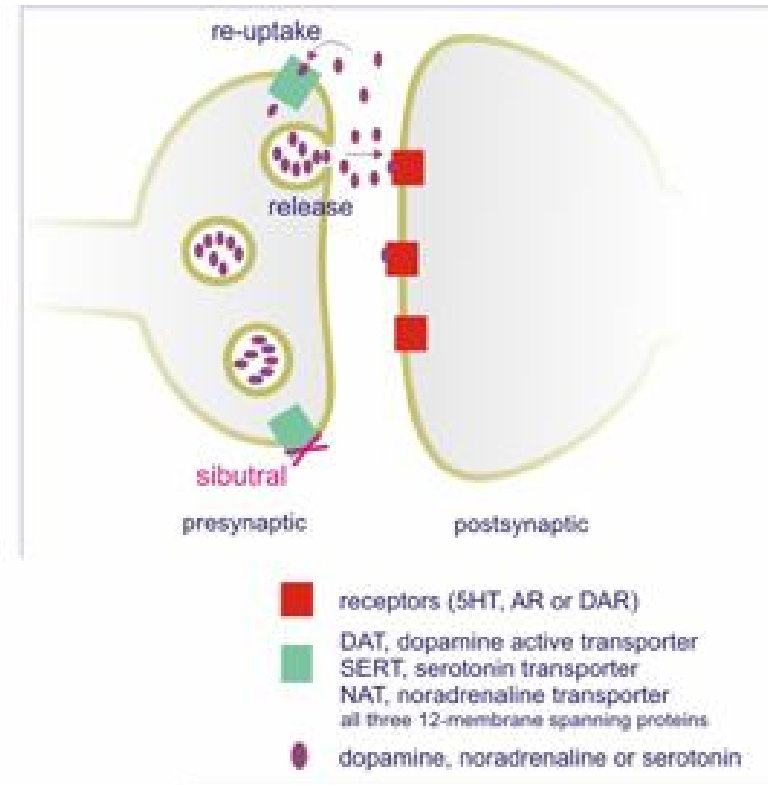
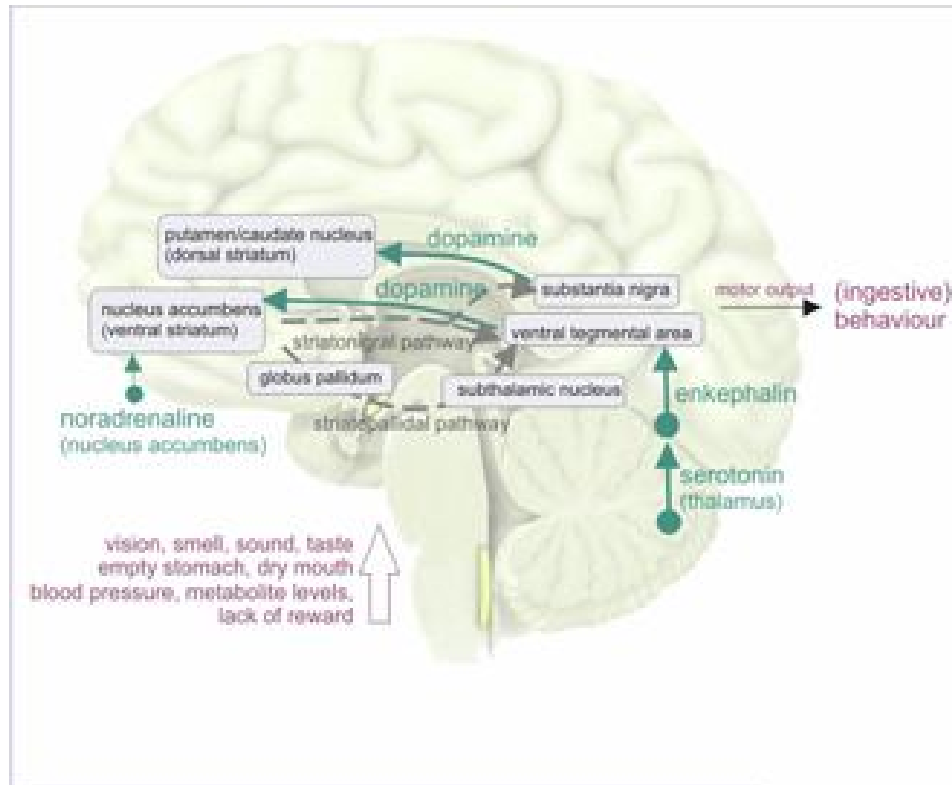
Conceitos importantes

- ▶ Tratamento farmacológico só se justifica em conjunto com dieta e mudança do estilo de vida
- ▶ O tratamento farmacológico não cura a obesidade
- ▶ É necessária a supervisão médica contínua
- ▶ O tratamento e a escolha medicamentosa devem ser individualizados
- ▶ Manter o tratamento apenas se houver segurança e eficácia para o paciente

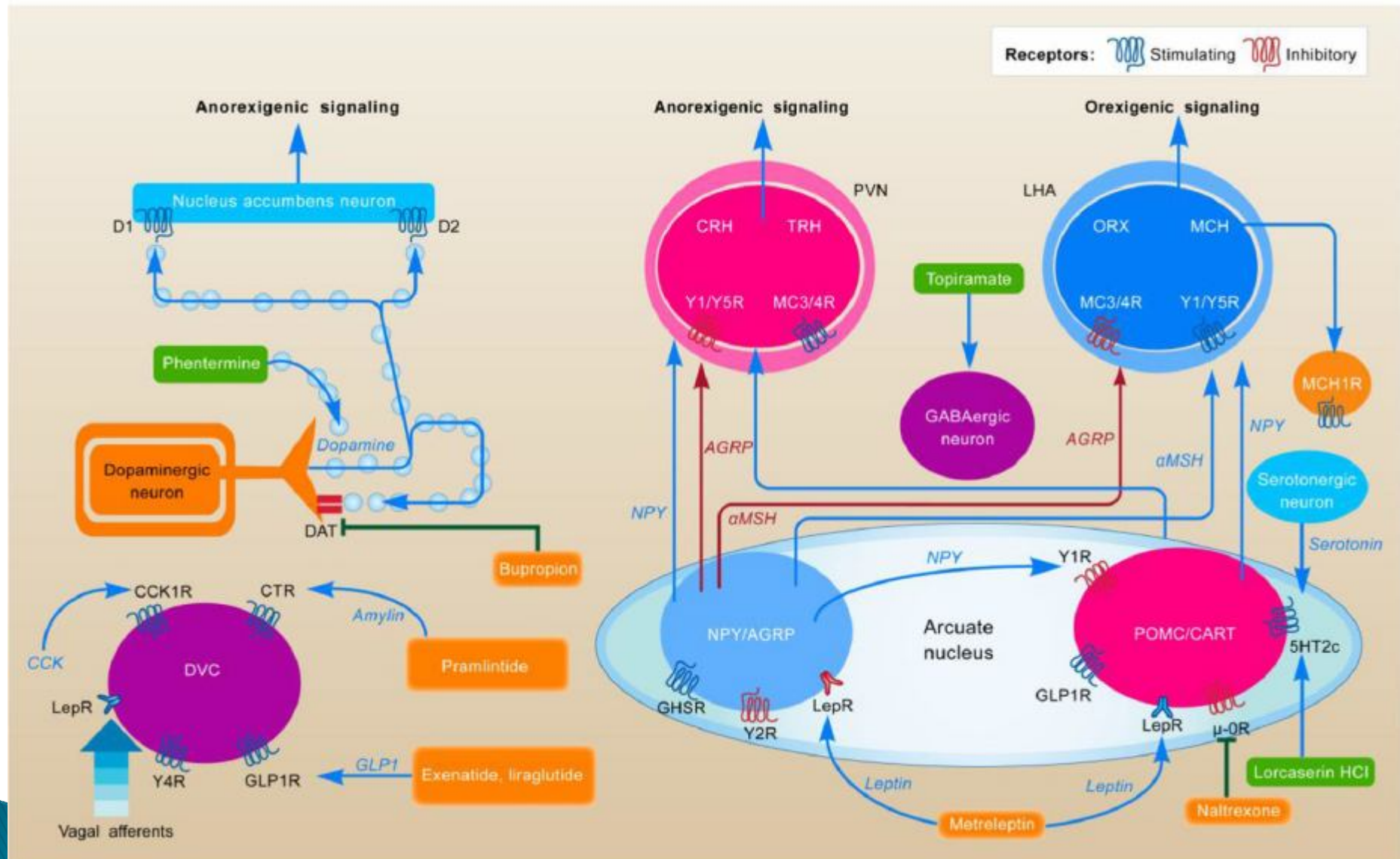
SIBUTRAMINA E EXERCÍCIO?



Mechanism of Action – Sibutramine



Antiobesity agents and mechanisms of action



Apovian CM et al. JCEM 100, 2015

Cirurgia bariátrica

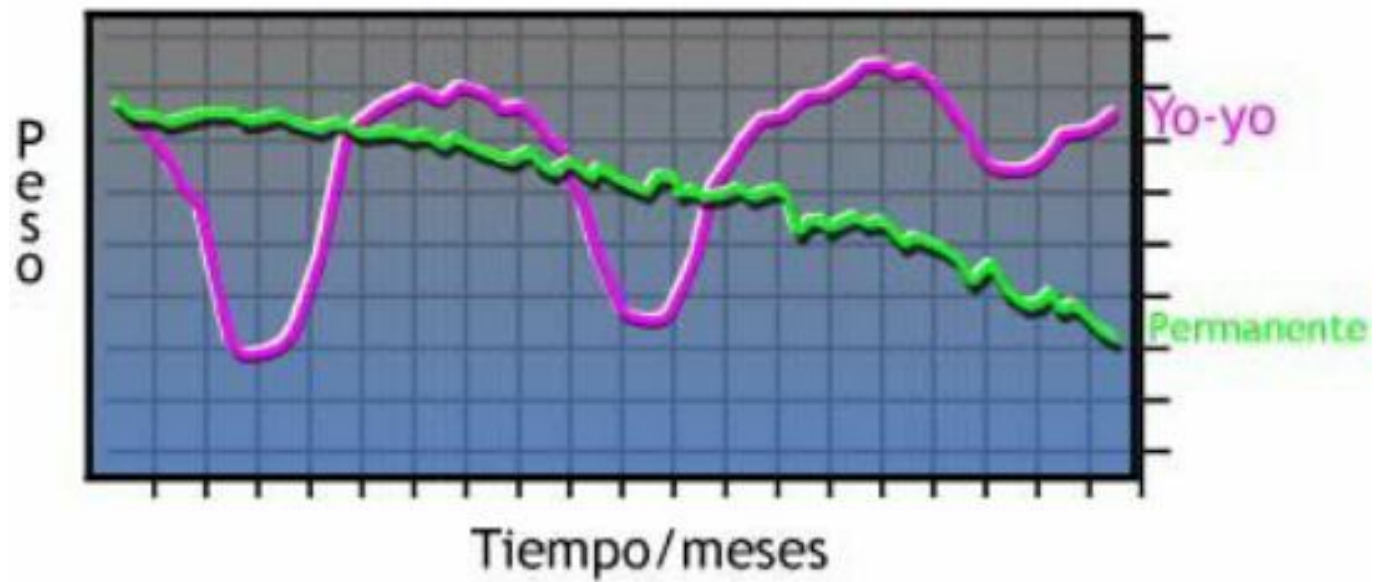
- ▶ Maioria dos obesos graves não alcança e/ou mantém um peso “saudável” com tratamento não cirúrgico (evidência A)
 - Terapia efetiva para obesidade grave
 - Perda de peso durável
 - Melhora importante das comorbidades
 - É apenas uma parte de uma estratégia multidisciplinar para tratar obesidade grave

Indicação

- ▶ IMC – principal critério definidor
 - $\text{IMC} \geq 40\text{kg/m}^2$ ou $\geq 35\text{kg/m}^2$ com comorbidades
- ▶ Falência do tratamento clínico
- ▶ Consciência dos riscos, desconfortos e necessidade de acompanhamento
- ▶ Disponibilidade de equipe especializada

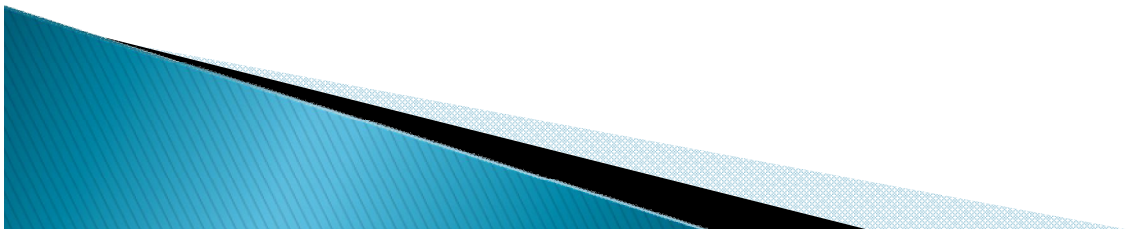


Dieta lo-io



Dietas da moda

- ▶ Como reconhecer uma dieta duvidosa?
 - Promovem perda de peso rápida, não-sustentada
 - Limitam alimentos e exigem rituais específicos (por exemplo, dieta da lua)
 - Utilizam testemunhos de pessoas famosas e que tiveram sucesso
 - Recomendam com frequencia suplementos caros
 - Não tentam mudar de forma permanente os hábitos alimentares
 - Tendem a ser críticos e céticos sobre a comunidade científica
 - Herbalife?

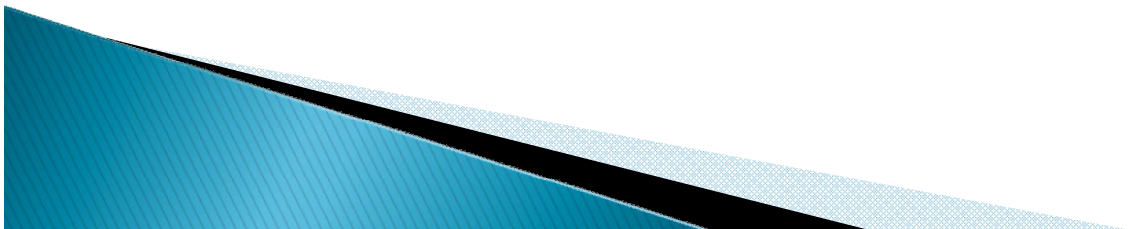


Prevenção do reganho de peso



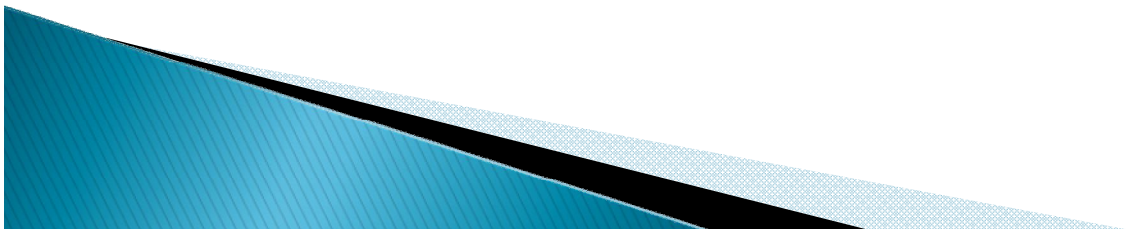
“Efeito sanfona”

- ▶ “Regimes” / “Dietas da moda”
- ▶ Falta da capacidade de seguir uma restrição calórica em longo prazo
- ▶ Defesa espontânea do corpo
- ▶ Potenciais efeitos deletérios sobre o funcionamento do corpo
 - Maior dificuldade de perda de peso posterior



Prevenção

- ▶ Verdadeiras mudanças de hábitos de vida
- ▶ Controle dos estímulos
- ▶ Reestruturação cognitiva
- ▶ Auto-vigilância
- ▶ Prevenção de recaídas



Conclusões

- ▶ A obesidade é uma doença crônica que exige tratamento permanente
 - Minimizar as consequências do excesso de peso
- ▶ Fisiopatologia complexa
 - Tratamentos com única medicação cm resultados às vezes frustrantes
- ▶ Tratamento contínuo
- ▶ Exercício como pilar do tratamento

