

Body Composition and Metabolic Syndrome Features in Overweight and Obese Women

RESUMO

Paulo Manuel Espadinha Pinheiro da Rocha

Faculdade de Motricidade Humana
Universidade Técnica de Lisboa

Palavras Chave: Obesidade, Síndrome Metabólica, Composição Corporal, Tecido Adiposo, Factores de Risco, Doenças Cardiovasculares

O aumento generalizado da prevalência da obesidade que temos vindo a assistir nas últimas duas décadas parece estar associado ao aumento da incidência das doenças cardiovasculares (DCV) e da diabetes mellitus tipo II (DM)^{1,2}. Estima-se que ambas as doenças possam vir a ser responsáveis por cerca de três-quartos da mortalidade no ano de 2020³. O reconhecimento que o risco de doença se encontra relacionado não só com a obesidade, mas também com a distribuição regional de tecido adiposo (TA), veio permitir o desenvolvimento de novas áreas de investigação. De facto, sabemos hoje que a obesidade abdominal se encontra relacionada não só com um perfil metabólico aterogénico, mas também com o aumento do risco de DCV de DM tipo II. Neste contexto, a evidência disponível sugere que a resistência à insulina (RI) parece constituir-se como o principal mecanismo fisiopatológico que medeia estas relações⁴.

Para além da necessidade do aprofundamento do conhecimento relativo aos mecanismos biológicos responsáveis pelo aumento do risco em indivíduos com excesso de peso e obesos, parece evidente a necessidade de clarificar as estratégias mais eficientes para prevenir o aumento de peso, bem como para promover a sua manutenção sustentada a longo prazo. Neste sentido, o estudo das associações entre diferentes marcadores de composição corporal com os factores de risco metabólicos das DCV e da DM tipo II em mulheres com excesso de peso e obesas, participantes num programa de controlo de peso, constituiu o principal objectivo deste trabalho de investigação.

Tal como revisto no capítulo da introdução (*Capítulo 1*), a obesidade parece constituir-se como a principal razão que se encontra na base da explosão da prevalência das DCV e da DM tipo II, levando à assumpção da existência de uma crise generalizada de “pat obesidade”⁵.

De facto, ambas parecem constituir-se como as principais comorbilidades responsáveis pelo aumento da mortalidade neste novo século. Por esta razão, a comunidade científica tem desenvolvido nos últimos tempos um notável esforço para, não só perceber os seus mecanismos patofisiológicos, mas também para identificar os factores de risco que lhes estão na base.

Da evidência recolhida dos inúmeros estudos realizados até ao momento, tem-se tornado cada vez mais claro que um conjunto de factores de risco usualmente associados à DCV parece estar também presente no quadro da obesidade, da DM tipo II, da hipertensão arterial e da deslipidemia^{6, 7}. A presença deste conjunto de factores de risco tem sido adicionalmente confirmada por outras observações demonstrando que, quer a RI^{8, 9}, inicialmente descrita por Himsworth¹⁰, quer a hiperinsulinemia, se encontram associadas à deslipidemia^{11, 12}, à hipertensão^{13, 14} e à obesidade^{14, 15}. A constatação destas relações aliada ao reconhecimento do facto de que a maior parte dos indivíduos com este conjunto de factores de risco de DCV apresenta, simultaneamente, algumas destas comorbilidades levou a comunidade científica a propor a existência de um mecanismo patofisiológico comum, inicialmente definido por “insulino-resistência”¹⁵ ou “síndrome metabólica”⁶. Estes conceitos iniciais foram posteriormente unificados por Reaven¹⁶, tendo sido postulado que a RI e a consequente hiperinsulinemia compensatória estava na base do desenvolvimento da hiperlipidemia, hipertensão e DM tipo II¹¹, criando assim as condições para o desenvolvimento de DCV. Porém, apesar da extensa lista perturbações identificadas pela “síndrome X”, a obesidade ainda não se encontrava incluída.

Durante as últimas três décadas, inúmeros estudos têm vindo a documentar a existência de uma ligação estreita entre o agrupamento de factores de risco de DCV com a RI^{17, 18}, criando um corpo de evidência que levou ao desenvolvimento de várias definições de síndrome metabólica¹⁹⁻²¹. Neste contexto, novas definições da síndrome metabólica foram

desenvolvidas com o propósito de, não só clarificar alguns dos conceitos enunciados anteriormente, tais como “síndrome de IR2¹⁵ ou “síndrome X”²², mas também de alargar a definição a outros factores de risco recentemente identificados. Apesar da controvérsia existente acerca de inúmeras questões que ainda se encontram por responder, o termo síndrome metabólica é hoje frequente na literatura clínica, tendo sido definido e institucionalizado, ainda que de forma diferente, por vários organismos internacionais¹⁹⁻²¹. Se porventura, a patogénese da síndrome metabólica ainda está longe de encontrar clarificada, a evidência disponível tem vindo a propor uma nova e mais ampla abordagem a este conceito, apontando a necessidade de reconhecer a existência de uma relação estreita entre várias perturbações metabólicas que também se encontram associadas à obesidade²³. De facto, quer a obesidade, quer a RI têm sido apontadas como os dois principais factores de risco da síndrome metabólica²³. Porém, têm sido ainda incluídas neste grupo a hipertensão e a deslipidemia, definida pela coexistência de concentrações plasmáticas reduzidas de lipoproteínas de alta densidade (HDL) com concentrações aumentadas de triglicéridos (TG), apolipoproteína B (apo B) e lipoproteínas de baixa densidade (LDL), sobretudo da fracção pequenas e densas. Mais recentemente, foi incluídos neste grupo a presença de um estado de inflamação crónica e de um perfil metabólico protrombótico¹⁹.

Apesar do reconhecimento de que a obesidade, definida operacionalmente pelo índice de massa corporal (IMC)^{24, 25}, se encontra associada com a incidência de inúmeras doenças crónicas e com vários factores de risco da síndrome metabólica, apenas algumas destas definições incluem marcadores de obesidade. De entre as várias abordagens existentes, a definição proposta pelo *National Cholesterol Education Program*¹⁹, na qual a síndrome metabólica é identificada pela presença de pelo menos 3 de 5 critérios pré-definidos, parece ser utilizada com maior frequência na literatura. Contudo, baseando-se em recomendações recentes da Associação Americana de Diabetes²⁶, a Federação Internacional de Diabetes

propôs a actualização dos valores de corte da glicemia de 110 mg/dL para 100 mg/dL, reduzindo ainda os valores de corte para o perímetro da cintura (PC)²⁰. Na sua fundamentação teórica, este organismo científico enfatizou a necessidade de desenvolver mais investigação no sentido de determinar a capacidade de predição do risco futuro de DM tipo II e de DCV por parte de alguns componentes da síndrome metabólica, tais como a deslipidemia, a obesidade abdominal, as perturbações vasculares e hormonais, e o estado de inflamação crónica. Neste contexto, um grupo alargado de estudos tem demonstrado que a obesidade, e sobretudo, a adiposidade visceral parecem constituir-se como um dos principais problemas de saúde pública que carecem de intervenção objectiva e agressiva no sentido de reduzir a morbilidade e a consequente mortalidade.

Apesar das inúmeras combinações possíveis que poderão ser obtidas no diagnóstico da síndrome metabólica, bem como da enorme heterogeneidade de fenótipos que pode ser encontrada em indivíduos obesos, valores elevados do PC parecem ser uma das características mais frequentemente observada. De facto, o PC tem vindo a ser sugerido como o indicador antropométrico que melhor reflecte a obesidade abdominal²⁷. Estudos desenvolvidos com métodos imagiológicos, tais como a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância magnética (RM), ambos capazes de discriminar o tecido adiposo subcutâneo abdominal (TASA) do tecido adiposo visceral (TAV), têm demonstrado que o PC se constitui como o indicador que melhor prediz a adiposidade visceral^{28,29}, bem como as suas alterações ao longo do tempo³⁰. A importância do PC tem sido adicionalmente confirmada por outros estudos demonstrando a sua capacidade de predição de algumas perturbações da síndrome metabólica^{31,32}, da hipertensão arterial e de DCV^{28,33}, tais como a doença coronária³⁴. Quando considerado em conjunto com o IMC, parece aumentar a predição do risco futuro de doença³⁵.

Tem sido sugerido que a elevação da taxa lipolítica nos adipócitos viscerais, originando uma maior precipitação de ácidos gordos livres (AGL) para o fígado, induzindo inúmeras perturbações no metabolismo hepático, parece ser um dos principais mecanismos que media estas associações³⁶. Concomitantemente, o músculo esquelético parece reduzir a sua capacidade de oxidação lipídica, contribuindo adicionalmente para a hiperglicemia e deslipidemia normalmente presente em indivíduos com obesidade abdominal. Esta cascata metabólica parece ser complementada pela hipertensão arterial e pelo aparecimento de um estado crónico de inflamação³⁷. Neste contexto, tem sido demonstrada a existência de uma tríade metabólica aterogénica, constituída pela hiperinsulinemia e por concentrações aumentadas de apo B e de LDL pequenas e densas, a qual parece contribuir de forma substancial para o agravamento do risco de DCV e DM tipo II²⁷.

Apesar de ter sido ainda somente avançado em homens o conceito de “cintura hipertrigliceridémica”, tem sido sugerido que um algoritmo simples baseado no PC e na concentração plasmática de TG pode constituir-se como uma ferramenta eficaz no diagnóstico clínico da obesidade abdominal³⁸ e do risco futuro de DCV. Num recente estudo longitudinal com 5 anos de duração foi possível verificar que a presença da tríade aterogénica em indivíduos de meia idade inicialmente assintomáticos promovia um aumento em cerca de 20 vezes do risco futuro de doença coronária³⁹. Porém, importa referir que, apesar deste conceito apresentar resultados promissores na identificação da tríade aterogénica em homens com obesidade abdominal, ainda não foram desenvolvidos estudos prospectivos que permitam perceber a associação entre esta tríade e eventos cardiovasculares sérios em mulheres, facto este que justifica a menor capacidade predictiva deste algoritmo quando aplicado nesta população.

Se, por um lado, o aumento do PC está associado com um risco acrescido de morbidade, tem sido demonstrado que, para um dado PC, um maior perímetro da anca (PA)

se encontra associado a uma maior tolerância à glicose⁴⁰⁻⁴⁴, um melhor perfil lipídico, a um menor risco de DCV^{34, 45-48} e DM tipo II^{40, 41, 49}, bem como uma menor mortalidade^{46, 48}. Estas associações parecem estar presentes não só em indivíduos Caucasianos mas também noutros grupos étnicos^{49, 50}. Neste contexto, tem sido sugerido que quer o tecido adiposo, quer o tecido muscular da coxa parecem mediar este carácter protectorio do PA face aos principais marcadores da síndrome metabólica^{40, 49}. Apesar de este carácter protectorio desaparecer quando o PC não é tido em consideração, de facto, tem sido proposto que ambos os marcadores antropométricos parecem desempenhar diferentes papeis metabólicos⁴³. Porém, muitos dos estudos que identificaram estas associações independentes e opostas quer entre a adiposidade central e periférica, quer mais especificamente entre o PC e do PA com os principais factores de risco da síndrome metabólica, foram desenvolvidos com métodos que não permitem uma quantificação do TAV e do TASA.

O reconhecimento das contribuições independentes e opostas da adiposidade periférica para o risco de doença, quando a adiposidade central é tida em consideração, resulta em larga medida de estudos que determinaram a massa gorda a partir de densitometria radiológica de dupla energia (DXA), incapaz de discriminar os diferentes compartimentos de TA abdominal e da coxa. Este facto assume um carácter de maior relevância, uma vez que têm sido identificadas relações independentes de cada um destes compartimentos de TA com diferentes factores de risco, e conseqüentemente, com o risco de doença⁵¹.

Neste contexto, e dada a existência de algumas questões que se encontravam ainda por responder, procurou-se estudar em mulheres com excesso de peso e obesas, não só as associações entre o PC e o PA com marcadores inflamatórios e aterotrombóticos específicos da síndrome metabólica, mas também a relevância dos diferentes compartimentos de TA abdominal e da coxa, medidos por TAC, para os esses mesmos marcadores (*Capítulo 3*). Até à data, este estudo parece ter sido o primeiro a observar associações independentes e opostas

entre PC e PA não só com os principais factores de risco, mas também com outros marcadores aterotrombóticos específicos da síndrome metabólica, relevantes na assunção do risco aterogénico e diabetogénico^{41, 42, 47}. Para um dado PC, um maior PA estava associado com menores concentrações plasmáticas de insulina, de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) e do inibidor 1 do activador do plasminogénio (PAI-1). Estes resultados vieram reforçar não só o carácter protector do PA sobre as perturbações do metabolismo da glicose e consequentemente, sobre o risco de DM, mas alargaram ainda esta noção a marcadores aterotrombóticos mais específicos.

Como singularidade deste trabalho, foi estudada pela primeira vez a contribuição dos diferentes compartimentos de TA abdominal e da coxa, avaliados por TAC, para as associações referidas anteriormente. Esta necessidade deveu-se ao facto de ser amplamente reconhecido que as variações do PA se podem dever não só à extensão do TA gluteo-femoral, mas também à dimensão do tecido músculo-esquelético e à própria morfologia óssea do esqueleto^{42, 43}. Neste particular contexto, tem sido sugerido que um menor PA, atribuído a uma menor massa de tecido músculo-esquelético, parece estar associado a uma menor *clearance* da insulina no músculo⁵², bem como a reduções na capacidade muscular de oxidação lipídica^{47, 53}. Porém, tem sido afirmado que, em mulheres, o PA parece estar mais intimamente associado com a massa gorda das pernas do que com a massa muscular⁴³.

No presente estudo, contrariamente ao PC, que reflectiu um maior risco de morbidade e uma maior acumulação de adiposidade visceral, um maior PA estava associado de forma independente com menores áreas de TAV e de TASA. Por outro lado, valores mais elevados de PA estavam associados a maiores áreas quer de TA gluteo-femoral, quer de tecido músculo-esquelético da coxa. No sentido de clarificar a contribuição de cada um destes compartimentos para o relativo carácter protector do PA, análises estatísticas complementares revelaram que, para um dado PC, uma maior acumulação de TA total na

coxa, bem como de TA subcutâneo estava associada a menores concentrações de Hb A1c e a uma menor razão LDL/HDL. Adicionalmente, uma maior área de TA subcutâneo da coxa estava ainda inversamente associada às concentrações plasmáticas de insulina. Não foram verificadas quaisquer associações entre o TA subfascial da coxa (muitas vezes também designado por TA intermuscular) com os marcadores metabólicos estudados. Adicionalmente, para um dado PC, uma maior área de tecido muscular da coxa estava por sua vez associada a menores valores de fibrinogénio e PAI-1, ambos considerados importantes marcadores aterotrombóticos.

Estes resultados sugerem que, em mulheres com excesso de peso e obesas, o carácter protectorio do PA na deslipidemia e na IR parecer ser mediado TA subcutâneo glúteo-femoral. Já havia sido observado em estudos prévios que, para uma dada massa gorda abdominal, uma menor massa gorda acumulada nas pernas estava associada a um perfil metabólico mais desfavorável⁵¹. Neste contexto, tem sido sugerido que factores hormonais, tais como a concentração de estrogénios, parecem regular a acumulação preferencial de TA na coxa⁵⁴. Por outro lado, os adipócitos glúteo-femorais parecem ser menos sensíveis à acção lipolítica das catecolaminas, quando comparados com os adipócitos viscerais⁵⁵. Nestes adipócitos da coxa parece existir uma maior actividade da lipoproteína lipase, responsável por uma maior remoção dos AGL da circulação. Esta específica actividade metabólica poderá funcionar como um sistema tampão, o qual tem sido apontado como o principal responsável pelo efeito anti-diabetogénico e aterogénico verificado. Neste quadro, parece claro que este sistema poderá prevenir a acumulação ectópica de gordura no fígado, no músculo-esquelético e no pâncreas⁵⁶.

Apesar da evidência enfatizar a contribuição do tecido muscular para um melhor perfil metabólico⁵⁷, uma maior capacidade de oxidação lipídica^{47, 53} e menores perturbações no metabolismo da insulina⁵², as associações inversas obtidas entre a área de tecido muscular da

coxa e marcadores aterotrombóticos revelam uma contribuição deste tecido para a protecção relativa observada em mulheres com um maior PA. Em nosso entender, estas são observações que merecem investigação adicional de forma a identificar os mecanismos responsáveis por estas associações.

Por outro lado, a evidência disponível tem sugerido que a distribuição da massa gorda parece ter capacidade de prever o risco de DCV, sendo claro que a obesidade abdominal se associa de forma mais estreita com o risco metabólico do que a adiposidade periférica⁴⁰. Como referido anteriormente, a RI parece ser o mecanismo fisiopatológico que liga a adiposidade abdominal com diversos componentes da síndrome metabólica, tais como a hipertensão^{34, 58}, a deslipidemia^{38, 59} e a DM tipo II^{60, 61}. A TAC veio permitir a discriminação de diferentes compartimentos anatómicos e funcionais do TA⁶², levantando novas questões relativas à contribuição independente do TA visceral e do TA subcutâneo abdominal para a etiologia da síndrome metabólica. Apesar dos mecanismos que ligam a RI com ambos os compartimentos de TA ainda se encontrarem longe de estar totalmente elucidados, tem sido sugerido que a infiltração hepática de AGL provenientes dos adipócitos viscerais poderá estar na base da insulino-resistência hepática, acompanhada pela deslipidemia e aumento da gluconeogénese⁶³. Neste quadro, o TA visceral tem sido associado com um risco aumentado de doença^{64, 65}.

Outros estudos têm também demonstrado que os adipócitos subcutâneos abdominais de mulheres com obesidade central, podem também exibir uma taxa lipolítica mais elevada, contribuindo para a elevação dos AGL na circulação sistémica, promovendo, RI periférica⁶⁶. Adicionalmente, dados do nosso laboratório permitiram constatar que a massa gorda subcutânea do tronco se associa com alguns factores de risco de DCV⁶⁷. Contudo, ainda não é totalmente claro se o TA subcutâneo abdominal pode contribuir para um risco aumentado de DCV e de perturbações metabólicas, independentemente do TA visceral⁶⁸. A constatação de

que o TA funciona como um órgão endócrino⁶⁹, capaz de produzir um número cada vez maior de adipoquinas, tais como a interleucina-6 (IL-6), o factor de necrose tumoral- α (TNF- α), o PAI-1, a leptina e a adiponectina vieram aumentar a complexidade da análise neste domínio. Um corpo crescente de evidência sugere que algumas destas adipoquinas são expressas e sintetizadas de forma diferente em cada um dos vários compartimentos do TA⁷⁰. Apesar de alguns estudos terem já demonstrado a contribuição dos adipócitos viscerais e do TA subcutâneo abdominal para a expressão de algumas citocinas^{71, 72}, pouco se sabe acerca da relevância do TA subcutâneo e intermuscular da coxa para a síntese das mesmas. Assim, procurou-se no *capítulo 4*, estudar em mulheres com excesso de peso e obesas, as relações independentes entre os diferentes compartimentos de TA abdominal e da coxa, medidos por TAC, com factores de risco inflamatórios e aterotrombóticos da síndrome metabólica. Adicionalmente, foram ainda analisadas as associações entre o tecido muscular da coxa e os referidos marcadores metabólicos.

Da análise dos resultados foi possível constatar a existência de relações independentes inversas entre as áreas de TA total e subcutâneo da coxa com as concentrações plasmáticas de Hb A1c e de PAI-1, bem como com a razão de colesterol de LDL/HDL. Ambos os compartimentos revelaram ainda uma relação adicional com a leptina, após controlo estatístico para a massa muscular total da coxa. Neste contexto foi recentemente reportado que uma menor acumulação de TA subcutâneo da coxa se encontrava associada a perturbações de metabolismo da glicose e dos lípidos⁵¹. Contudo, as associações verificadas neste estudo entre ambos os compartimentos de TA e o PAI-1 constituem-se como novas observações que não haviam ainda sido reportadas em mulheres com excesso de peso e obesas, sugerindo uma protecção relativa do TA glúteo-femoral contra factores de risco diabetogénicos e aterotrombóticos. Tal como já descrito anteriormente, as características metabólicas destes compartimentos da coxa parecem funcionar como um tampão para os

AGL em circulação⁷³, prevenindo a infiltração ectópica de gordura no músculo esquelético⁵⁶ e desta forma, atenuando algumas perturbações metabólicas, tais como a insulino-resistência muscular, frequentemente observada em indivíduos obesos⁵¹ com ou sem DM tipo II^{74, 75}.

Pelo contrário, uma maior área de TA subfascial estava independentemente associada com maiores concentrações de glicemia, PAI-1 e microalbuminúria. Similarmente, outras observações associaram este depósito de TA com marcadores metabólicos da RI⁷⁵. Os resultados obtidos neste estudo parecem assim indicar que os diferentes depósitos de TA analisados estão efectivamente associados com a expressão de algumas citocinas, podendo funcionar como importantes modeladores do metabolismo energético do músculo esquelético.

Quanto ao tecido muscular a coxa, foram verificadas associações com a glicemia e a Hb A1c, as quais deixaram de ser significativas quando efectuado o controlo estatístico para o peso ou para a massa gorda corporal total, sugerindo que as mesmas parecem ser mediadas pela massa corporal total que se encontra aumentada nesta população.

Estes resultados enfatizam a necessidade de se desenvolverem mais trabalhos de investigação que permitam clarificar a relevância de cada um destes compartimentos da coxa para o risco de doença, uma vez que uma maior acumulação de TA na coxa tem sido associada com inúmeras perturbações metabólicas.

Importa ainda referir que, quer o TA visceral, quer o TA subcutâneo abdominal se associaram, neste estudo, de forma independente com factores de risco pró-inflamatórios e aterotrombóticos, reflectindo um risco acrescido de DCV. Contudo, apenas a adiposidade visceral se consubstanciou com um preditor significativo de RI e deslipidemia, confirmando algumas das observações descritas anteriormente. Contrariamente ao que tem sido sugerido por alguns estudos reportando que o TA subcutâneo profundo abdominal parece contribuir de forma mais estreita para o aumento do risco de doença⁷⁶, foi verificado nesta população de

mulheres com excesso de peso e obesas que o TA subcutâneo superficial abdominal se constituía como um melhor indicador de perturbações metabólicas.

Analisados numa perspectiva global, estes resultados tornam evidente que as comorbilidades associadas à obesidade se relacionam de forma mais estreita com a distribuição regional do TA do que com a quantidade total *per se*⁷⁷. De facto, a obesidade abdominal é hoje considerada como um importante indicador de risco, desempenhando a RI um papel fundamental na ligação entre a adiposidade visceral e a deslipidemia^{38, 59, 78}, a DM tipo II^{60, 61}, a infiltração ectópica de gordura no fígado⁷⁹, a hipertensão³⁴ e inúmeras outras DVC^{34, 80, 81}. Dois grandes mecanismos fisiopatológicos têm vindo a ser descritos como responsáveis por algumas destas associações. Por um lado, tem sido sugerido que perturbações neuro-encócrinas, mediadas pela estimulação do eixo hipotálamo-hipófisário-adrenérgico (também designadas por stress), parecem estar na base da RI e da obesidade abdominal^{82, 83}. Alterações da síntese de cortisol, inibição da produção de algumas hormonas tais como a somatotropina e a estimulação de alguns centros do sistema nervoso simpático são algumas das disfunções que podem precipitar perturbações metabólicas⁸³. Por outro lado, a “teoria portal” tem sido apontada como outro mecanismo responsável pela acumulação hepática de gordura⁸⁴, a qual é normalmente acompanhada por perturbações do metabolismo hepático e por RI^{36, 61, 85}.

De facto, a infiltração de gordura no fígado parece estar associada não só com a obesidade abdominal, mas também com a elevação das concentrações plasmáticas de AGL e com o grau de severidade de RI⁸⁵⁻⁸⁷. A razão entre os coeficientes de atenuação (unidades de Hounsfield) do fígado e do baço (RFB), obtidos por TAC, tem sido apontada como um indicador fiável para caracterizar a infiltração de gordura no fígado⁸⁸. Vários estudos têm demonstrado que, apesar da infiltração hepática de gordura se associar de forma independente com a adiposidade visceral^{79, 89, 90}, a RFB parece predizer a RI hepática^{61, 87, 89, 91}, a

deslipidemia e outras perturbações da síndrome metabólica^{61, 79, 89, 92}, independentemente da adiposidade total e visceral.

Emergindo da combinação de várias perturbações metabólicas, nas quais se incluem o aumento da infiltração de AGL para o fígado bem como da sua própria síntese hepática, a redução da taxa de oxidação lipídica e da sintetização de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), e a manifestação de um estado crónico de inflamação, a esteatose hepática tem sido também igualmente associada à RI e aos principais factores de risco de DCV^{91, 93}. Contudo, apesar da evidência disponível sugerir a existência de contribuições independentes quer da adiposidade visceral, quer da gordura hepática para o aumento do risco metabólico em indivíduos obesos ou com DM tipo 2, ainda não é claro se outras perturbações inflamatórias e aterotrombóticas se encontram relacionadas com a infiltração de gordura hepática. Por outro lado, apesar de se encontrar relativamente estudada a relação entre adiposidade visceral e acumulação ectópica de gordura no fígado, pouco se sabe sobre as relações entre os diferentes compartimentos de TA da coxa, medidos por TAC, e a aquele indicador de composição corporal. De facto, apenas um estudo parece ter examinado estas relações em indivíduos diabéticos não insulino-dependentes⁶¹.

Neste sentido, procurou-se analisar no *capítulo 5* as associações de cada um dos depósitos de TA abdominal e da coxa com a infiltração de gordura hepática, em mulheres com excesso de peso e obesas. Adicionalmente, foram ainda estudadas as relações entre vários factores de risco inflamatórios e ateroscleróticos com a gordura hepática.

Pela primeira vez foi observada uma associação directa e independente entre o TA subfascial da coxa e a RFB, sugerindo que maiores valores de acumulação de gordura neste depósito se associam com uma menor infiltração de gordura hepática. Análises complementares demonstraram ainda que esta relação se mantinha mesmo quando efectuado um controlo estatístico para o PC. A constatação de que, para um dado PC, a acumulação

preferencial de gordura do TA subfascial da coxa pode atenuar a infiltração ectópica de gordura no fígado em mulheres com excesso de peso e obesas reveste-se de particular interesse, na medida em que este depósito poderá indirectamente mediar um carácter protectorio do TA das coxas nas perturbações do metabolismo hepático. De facto, já foi sugerido que a gordura glúteo-femoral pode funcionar como um sistema de tampão para os AGL circulantes, dada a maior actividade da lipoproteína lipase nestes adipócitos⁹⁴. Por outro lado, sendo menos sensíveis à acção lipolítica das catecolaminas, estes adipócitos da coxa poderão ajudar a mediar uma acção preventiva sobre a lipotoxicidade hepática, contrariando desta forma a inevitável cascata metabólica responsável pela RI e por outras complicações secundárias, onde se inclui uma múltipla resposta inflamatória. Ainda neste contexto, importa referir que alguns estudos têm vindo a demonstrar uma associação entre a adiposidade periférica e um menor risco metabólico^{46, 95}, a qual parece ser, pelo menos em parte, suportada pela melhoria da sensibilidade à insulina promovida pela adiponectina⁹⁶. Tem sido sugerido que o TA subcutâneo da coxa, uma das principais fontes de origem desta adipoquina, pode ser o grande responsável por estes efeitos positivos⁹⁷. Contudo, as observações efectuadas nesta investigação, ao invés de suportarem a observação referida anteriormente, sugerem que o TA subfascial parece ser o responsável pela protecção contra a acumulação ectópica de gordura no fígado.

Estudos anteriores que analisaram as associações entre os diferentes compartimentos de TA da coxa com a infiltração de gordura hepática em indivíduos diabéticos tipo II verificaram que o TA subfascial da coxa se relacionava de forma directa não só com a gordura hepática, independentemente do TA visceral e do IMC⁶¹, mas também com a RI^{61, 75}. Mais do que interpretar estes resultados como uma evidência demonstrando uma relação causal entre este compartimento e a fisiopatologia da esteatose hepática, os autores sugeriram que, quer o TA subfascial, quer a infiltração de gordura no fígado podem ser considerados

como marcadores especiais de composição corporal relacionados com a patogenicidade da RI. A observação destes resultados contrários aos verificados em indivíduos com DM tipo II indica a necessidade de se realizarem novos estudos para se clarificarem estas relações.

Contrariamente às relações reportadas anteriormente relativas ao TA subfascial da coxa, foi possível observar neste estudo que, após ajustamento para o PA, um PC mais elevado estava associado a uma menor RFB. Adicionalmente, quando controlado para a idade e IMC, um maior diâmetro sagital, bem como uma maior área de TA visceral estavam associadas a uma maior acumulação de gordura hepática, enfatizando desta maneira a contribuição da obesidade abdominal para a lipotoxicidade do fígado⁸⁴. Esta relevância da adiposidade visceral foi recentemente reforçada após a demonstração clara de que a remoção cirúrgica do TA visceral poderia inverter a insulino-resistência hepática⁹⁸. Assim, parece ganhar relevância neste contexto a hipótese portal, a qual tem vindo a enfatizar a importância da infiltração hepática de AGL, provenientes dos adipócitos viscerais, para a esteatose hepática e, conseqüentemente, para as perturbações metabólicas que se lhe sucedem⁹⁹.

Finalmente, importa ainda referir que concentrações de insulina, TG, transaminases hepáticas, PAI-1 e ácido úrico revelaram associações inversas com a RFB. Associações semelhantes foram encontradas entre as razões de colesterol total/HDL e LDL/HDL e este marcador de composição corporal. Estas associações mantiveram a sua significância mesmo depois de controlo estatístico para o TA visceral. Apesar de algumas observações sugerirem que a infiltração de gordura nos hepatócitos é normalmente precedida pela acumulação de TA visceral, estes resultados parecem confirmar, em mulheres com excesso de peso e obesas, que as relações entre marcadores inflamatórios e aterotrombóticos da síndrome metabólica com a gordura hepática são independentes da adiposidade visceral. De facto, resultados similares têm sido reportados em estudos anteriores^{92, 100}. Outros estudos têm reportado associações claras entre a gordura hepática e a RI⁷⁹, bem como com as concentrações plasmáticas de TG⁶⁰.

⁷⁹. Perante este quadro e face aos resultados obtidos neste estudo, a hiperinsulinemia, a hipertrigliceridemia e a hipercolesterolemia parecem de facto assumir um papel relevante na cascata metabólica que media a lipotoxicidade hepática em mulheres com excesso de peso e obesas.

Conclusões

Perante os resultados obtidos nos três estudos desenvolvidos no âmbito desta tese, podem ser realçadas as seguintes conclusões:

No capítulo 3

- Para um dado PC, maiores PA estão associados a menores concentrações de marcadores inflamatórios e aterotrombóticos da síndrome metabólica, sugerindo um papel protector no risco diabetogénico e aterogénico.
- Este relativo papel protector do PA, observado quando o PC é tido em consideração, parece ser mediado pelo TA glúteo-femoral.
- O PA pode ser utilizado como um indicador adicional na predição do risco de DCV em mulheres com excesso de peso e obesas.

No capítulo 4

- O TA visceral e o TA subcutâneo abdominal revelaram associações independentes com marcadores pró-inflamatórios e ateroscleróticos, reflectindo um maior risco de DCV.
- O TA visceral revelou ainda associações independentes com marcadores de RI e de deslipidemia.

- Após ajustamento para a idade, IMC e VO_{2max} , maiores valores de TA total da coxa e TA subcutâneo da coxa estavam associados a menores concentrações de marcadores aterogénicos de DCV. Por outro lado, uma maior acumulação de TA subfascial reflectiu um maior risco metabólico.
- Os compartimentos de TA da coxa estão relacionados com as adipocinas, devendo por isso ser também considerados como marcadores de composição corporal capazes de predizer marcadores específicos da síndrome metabólica.

No capítulo 5

- Uma maior acumulação de TA subfascial estava associada a uma menor acumulação de gordura hepática, sugerindo um papel protector deste depósito na infiltração ectópica de gordura no fígado.
- Factores de risco pro-inflamatórios e aterotrombóticos incluídos na síndrome metabólica revelaram associações independentes com a gordura hepática.
- Em mulheres com excesso de peso e obesas, a acumulação de TA visceral, quando associada à hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia e hipercolesterolemia, parecem contribuir para a cascata metabólica que media a lipotoxicidade hepática.

Referências

1. Seidell JC. Epidemiology of obesity. *Semin Vasc Med.* Feb 2005;5(1):3-14.
2. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature.* Dec 13 2001;414(6865):782-787.
3. WHO. *Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
4. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetologia.* Sep 2005;48(9):1684-1699.
5. Dulloo AG, Antic V, Montani JP. Ectopic fat stores: housekeepers that can overspill into weapons of lean body mass destruction. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Dec 2004;28 Suppl 4:S1-2.
6. Haller H. [Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia]. *Z Gesamte Inn Med.* Apr 15 1977;32(8):124-128.
7. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesita di medio grado. *Acta Diabetol Lat.* 1967;4:36-41.
8. Bray GA, Bouchard C, James WPT. *Handbook of obesity.* New York: Marcel Dekker; 1998.
9. Meigs JB. Epidemiology of metabolic syndrome. *Am J Manag Care.* 2002;8:S283:S292.
10. Himsworth H. Diabetes mellitus: a differentiation into insuli-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet.* 1936;1:127-130.
11. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquhar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest.* Nov 1967;46(11):1756-1767.
12. Orchard TJ, Becker DJ, Bates M, Kuller LH, Drash AL. Plasma insulin and lipoprotein concentrations: an atherogenic association? *Am J Epidemiol.* Sep 1983;118(3):326-337.
13. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* Aug 6 1987;317(6):350-357.
14. Haffner SM, Fong D, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia, upper body adiposity, and cardiovascular risk factors in non-diabetics. *Metabolism.* Apr 1988;37(4):338-345.
15. Stern MP, Haffner SM. Body fat distribution and hyperinsulinemia as risk factors for diabetes and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis.* Mar-Apr 1986;6(2):123-130.
16. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-1607.
17. Meigs JB, D'Agostino RB, Wilson PWF, Cupples A, Nathan DM, Singer DE. Risk variable clustreing in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes.* 1997;46:1594-1600.
18. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* Jun 1991;34(6):416-422.
19. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* Dec 17 2002;106(25):3143-3421.
20. Federation ID. *The IDF Concensus worldwide definition of metabolic syndrome (article online).* Available from www.idf.org. 2005.
21. WHO. *Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of WHO Consultation.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.

22. Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Int Med.* 1994;236(Supplement 736):13-22.
23. Grundy SM. Metabolic Syndrome: Connecting and Reconciling Cardiovascular and Diabetes World. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1093-1100.
24. National Heart L, and Blood Institute. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res.* 1998;6(Suppl 2):S51-S209.
25. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Weight Cycling. *JAMA.* 1994;272:1196-1202.
26. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26:3160-3167.
27. Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Bmj.* 2001;322(7288):716-720.
28. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73:460-468.
29. Seidell JC, Oosterlee A, Deurenberg P, Hautvast JG, Ruijs JH. Abdominal fat depots measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex, and age. *Eur J Clin Nutr.* Sep 1988;42(9):805-815.
30. Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Despres JP. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Associations with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care.* 1996;19(9):983-991.
31. Lemieux S, Despres JP. Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of type 2 diabetes and implications for prevention and treatment. *Diabetes Metab.* 1994;20(4):375-393.
32. Lemieux I, Pascot A, Tchernof A, et al. Visceral adipose tissue and low-density lipoprotein particle size in middle-aged versus young men. *Metabolism.* Oct 1999;48(10):1322-1327.
33. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men: the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med.* Dec 10-24 2001;161(22):2685-2692.
34. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary artery disease in women. *JAMA.* 1999;281(24):2284-2285.
35. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med.* Oct 14 2002;162(18):2074-2079.
36. Bergman RN. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia.* 2000;43(7):946-952.
37. Pi-Sunyer FX. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutr Rev.* 2004;67(7 Pt 2):S120-126.
38. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B, small, dense LDL) in men? *Circulation.* Jul 11 2000;102(2):179-184.
39. Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA.* 1998;279(24):1955-1961.
40. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and

- dyslipidemia: the AusDiab Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Mar 2004;28(3):402-409.
41. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study. *Obes Res*. Jan 2003;11(1):104-111.
 42. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(5):1192-1197.
 43. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, et al. Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care*. Feb 2004;27(2):372-377.
 44. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Associations between regional body fat distribution, fasting plasma free fatty acid levels and glucose tolerance in premenopausal women. *Int J Obes*. 1990;14(4):293-302.
 45. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Peripheral adiposity exhibits an independent dominant antiatherogenic effect in elderly women. *Circulation*. Apr 1 2003;107(12):1626-1631.
 46. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Larsen PJ, Christiansen C. Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women. *Eur Heart J*. Aug 2003;24(16):1531-1537.
 47. Seidell JC, Perusse L, Despres JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr*. Sep 2001;74(3):315-321.
 48. Lissner L, Bjorkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes Res*. Oct 2001;9(10):644-646.
 49. Snijder MB, Zimmet PZ, Visser M, Dekker JM, Seidell JC, Shaw JE. Independent association of hip circumference with metabolic profile in different ethnic groups. *Obes Res*. 2004;12(9):1370-1374.
 50. Sakai Y, Ito H, Egami Y, et al. Favourable association of leg fat with cardiovascular risk factors. *J Intern med*. Feb 2005;257(2):194-200.
 51. Snijder MB, Visser M, Dekker JM. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC study. *Diabetologia*. 2005;48:301-308.
 52. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA, Karonen SL. Influence of body composition on insulin clearance. *Clin Physiol*. 1985;5:45-52.
 53. Seidell JC, Han TS, Feskens EJ, Lean ME. Narrow hips and broad waist circumferences independently contribute to increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern med*. Nov 1997;242(5):401-406.
 54. Hunter GR, Kekes-Szabo T, Snyder SW, Nicholson C, Nyikos I, Berland L. Fat distribution, physical activity, and cardiovascular risk factors. *Med Sci Spor Exerc*. 1997;29(3):362-369.
 55. Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafstroem L-O, et al. e. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism*. 1986;35:792-797.
 56. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci*. 2002;967:363-378.

57. Chowdhury B, Lantz H, Sjostrom L. Computed tomography-determined body composition in relation to cardiovascular risk factors in Indian and matched Swedish males. *Metabolism*. 1996;45:634-644.
58. Despres JP. Health consequences of visceral obesity. *Ann Med*. Nov 2001;33(8):534-541.
59. Despres JP. The insulin resistance-dyslipidemic syndrome of visceral obesity: effect on patients' risk. *Obes Res*. Apr 1998;6 Suppl 1:8S-17S.
60. Bergstrom RW, Newell-Morris LL, Loenetti DL, Shuman WP, Wahl PW, Fujimoto WY. Association of elevated fasting C-peptide level and increased intra-abdominal fat distribution with development of NIDDM in Japanese-American men. *Diabetes*. 1990;39:104-111.
61. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Oct 2003;285(4):E906-916.
62. Chowdhury B, Sjostrom L, Alpsten M, Kostantjy J, Kvist H, Lofgren R. A multicompartiment body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Apr 1994;18(4):219-234.
63. Arner P. Insulin resistance in type 2 diabetes: role of fatty acids. *Diabetes Metab Res Rev*. Mar-Apr 2002;18 Suppl 2:S5-9.
64. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin, and lipoprotein levels. *Diabetes*. Jul 1992;41(7):826-834.
65. Lamarche B, Lemieux S, Dagenais GR, Despres JP. Visceral obesity and the risk of ischaemic heart disease: insights from the Quebec Cardiovascular Study. *Growth Horm IGF Res*. Apr 1998;8 Suppl B:1-8.
66. Johnson JA, Fried SK, Pi-Sunyer FX, Albu JB. Impaired insulin action in subcutaneous adipocytes from women with visceral obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Jan 2001;280(1):E40-49.
67. Sardinha LB, Teixeira PJ, Guedes DP, Going SB, Lohman TG. Subcutaneous central fat is associated with cardiovascular risk factors in men independently of total fatness and fitness. *Metabolism*. Nov 2000;49(11):1379-1385.
68. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance-causative or correlative? *Br J Nutr*. 2000;83(Suppl 1):S71-S77.
69. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Dec 1998;22(12):1145-1158.
70. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Jun 2001;280(6):E827-847.
71. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar 1998;83(3):847-850.
72. Hube F, Birgel M, Lee YM, Hauner H. Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. Aug 1999;29(8):672-678.
73. Frayn KN. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia*. Sep 2002;45(9):1201-1210.
74. Goodpaster BH, Kelley DE, Thaete FL, He J, Ross R. Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *J Appl Physiol*. Jul 2000;89(1):104-110.

75. Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE. Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* Apr 2000;71(4):885-892.
76. Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE. Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes.* 1997;46:1579-1585.
77. Kelley DE, Thaete FL, Troost F, Huwe T, Goodpaster BH. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(5):E941-948.
78. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *AM J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282:E657-E663.
79. Banerji MA, Buckley MC, Chaiken RL. Liver fat, serum triglycerides and visceral adipose tissue in insulin-sensitive and insulin-resistant black man with NIDDM. *Int J Obes.* 1995;19:846-850.
80. Nicklas BJ, Penninx BW, Ryan AS. Visceral adipose tissue cutoffs associated with metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Diabetes Care.* 2003;26:1413-1420.
81. Lemieux S, Despres JP, Moorjani S, et al. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetologia.* 1994;37(8):757-764.
82. Bjorntorp P, Rosmond R. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* Jun 2000;24 Suppl 2:S80-85.
83. Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev.* May 2001;2(2):73-86.
84. Unger RH. Weapons of lean body mass destruction: The role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2003;144(12):5159-5165.
85. Van Steenberghe W, Lanckmans S. Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. *Int J Obes.* 1995;19(Suppl 3):S27-S36.
86. Smith S, Ravussin E. Emerging paradigms for understanding fatness and diabetes risk. *Curr Diab Rep.* 2002;2:223-239.
87. Knobler H, Schattner A, Zhornicki T. Fatty liver - an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *Q J Med.* 1999;92(73-79).
88. Pierkarski JGHI, Royal SA, Axel L, Moss AA. Difference between liver and spleen CT numbers in the normal adult: its usefulness in predicting the presence of diffuse liver disease. *Radiology.* 1980;137:727-729.
89. Scheen AJ, Luyckx FH. Obesity and liver disease. *Best Pract & Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16(4):703-716.
90. Sabir N, Sermez Y, Kazil S, Zencir M. Correlation of abdominal fat accumulation and liver steatosis: importance of ultrasonographic and anthropometric measurements. *Eur J Ultras.* 2001;14:121-128.
91. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate A, et al. Association of nonalcoholic liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* 1999;107:450-455.
92. Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284:E1065-E1071.
93. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology.* 1994;107:1103-1109.
94. Frayn KN. Insulin resistance, impaired postprandial lipid metabolism and abdominal obesity. A deadly triad. *Med Princ Pract.* 2002;11 Suppl 2:31-40.

95. Tatsukawa M, Kurokawa M, Tamari Y, Yoshimatsu H, Sakata T. Regional fat deposition in the legs is useful as a presumptive marker of antiatherogenesis in Japanese. *Proc Soc Exp Biol Med*. Feb 2000;223(2):156-162.
96. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med*. Nov 2002;8(11):1288-1295.
97. Kirschner MA, Samojlik E. Sex hormone metabolism in upper and lower body obesity. *Int J Obes*. 1991;15(suppl 2):101-108.
98. Barzilai N, Liu BQ, Vuguin P. Surgical removal of visceral fat reverses hepatic insulin resistance. *Diabetes*. 1999;48:94-98.
99. Kabir M, Catalano KJ, Ananthnarayan S, et al. Molecular evidence supporting the portal theory: a causative link between visceral adiposity and hepatic insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. Feb 2005;288(2):E454-461.
100. Tiikainen M, Tamminen M, Hakkinen AM. Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes Res*. 2002;10(859-867).