

SÉRGIO SAN JUAN DERTKIGIL

**AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA DISTRIBUIÇÃO DA
GORDURA CORPORAL EM OBESOS E SUAS
CORRELAÇÕES METABÓLICAS**

CAMPINAS

2006

SÉRGIO SAN JUAN DERTKIGIL

**AVALIAÇÃO POR IMAGEM DA DISTRIBUIÇÃO DA
GORDURA CORPORAL EM OBESOS E SUAS
CORRELAÇÕES METABÓLICAS**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do Título de Mestre
em Fisiopatologia Médica, área de concentração em
Biologia Molecular*

ORIENTADOR: PROF. DR. MÁRIO JOSÉ ABDALLA SAAD

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

D448a	Dertkigil, Sérgio San Juan Avaliação por imagem da distribuição da gordura corporal em obesos e suas correlações metabólicas / Sérgio San Juan Dertkigil. Campinas, SP : [s.n.], 2006. Orientador : Mário José Abdalla Saad Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Obesidade. 2. Obesidade - complicações. 3. Diabetes Mellitus. 4. Doenças metabólicas. 5. Índice de Massa Corporal. I. Saad, Mário José Abdalla. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.
Slp/FCM	

Título em ingles : Computed tomography body fat composition in obese people and its metabolics correlations

Keywords: • Obesity
• Obesity - complications
• Diabetes Mellitus
• Metabolic diseases
• Body Mass Index

Área de concentração : Fisiopatologia Médica

Titulação: Mestrado

Banca examinadora: Prof Dr Mário Jose Abdalla Saad (Orient.)

**Prof Dr Henrique Manoel Lederman
Prof Dr Nelson Marcio Gomes Caserta**

Data da defesa: 22/02/2006

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Mario José Abdalla Saad

Membros:

Prof.(a) Dr.(a) Henrique Manoel Lederman -

Prof.(a) Dr.(a) Nelson Marcio Gomes Caserta -

Prof.(a) Dr.(a) José Mario Abdalla Saad -

Curso de pós-graduação em Fisiopatologia Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 22/02/2006

200823633

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mário José Abdalla Saad, brilhante professor e orientador, cuja presença e apoio constante guiou as diretrizes para a elaboração não só desta dissertação como de parte de nossas vidas, minha eterna admiração.

Aos meus pais Pol e Vera, por todos momentos de incentivo, apoio e dedicação incondicionais.

A Marcia (minha irmã) companheira de uma vida, sem a qual tudo faria menos sentido.

A Rachel Pólo Dertkigil, cuja paixão pela vida me conduz muito além do que eu sempre sonhei ser.

A Daniela Miguel Marin, dedicada colega que obstinadamente auxiliou a coleta dos dados metabólicos, meu especial agradecimento à ajuda pessoal.

Aos residentes do Setor de Cirurgia e Gastro-Cirurgia pela ajuda inestimável na seleção e conhecimento dos pacientes.

Aos amigos do laboratório por toda ajuda e incentivo no desenvolvimento deste trabalho e amizade desinteressada que sempre demonstraram.

À funcionária da secretaria de Fisiopatologia Médica Teresa, pela ajuda nos labirintos burocráticos.

Aos docentes, residentes e funcionários do Setor de Radiologia cujo carinho a mim dispensado, alegria e amizade tornaram o ambiente de trabalho acolhedor.

Aos Drs Caio, Luciano e Dario, responsáveis pelo Setor de Radiologia da Santa Casa de Limeira, por permitirem a utilização de suas instalações em prol do desenvolvimento deste projeto. Exemplos de profissionais dedicados e pessoas excepcionais.

A todos os pacientes, pela interminável contribuição à Medicina, meu carinhoso reconhecimento, profundo respeito e gratidão.

	<i>PÁG.</i>
RESUMO.....	<i>vii</i>
ABSTRACT.....	<i>ix</i>
1- INTRODUÇÃO.....	11
2- JUSTIFICATIVA.....	17
3- OBJETIVOS.....	19
4- SUJEITOS E MÉTODOS.....	21
5- ASPÉCTOS ÉTICOS.....	28
6- RESULTADOS.....	30
7- DISCUSSÃO.....	41
8- CONCLUSÃO.....	45
9- PUBLICAÇÃO.....	47
10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
11- ANEXOS.....	71

LISTAS DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Tomografia computadorizada
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
HC	Hospital das Clínicas
HDL	Colesterol de alta densidade
HOMA-IR	Homeostatic Modeling Assessment – Insulin Resistance
HU	Unidades de Hounsfield
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Colesterol de baixa densidade
RM	Ressonância magnética
SAT	Gordura subcutânea abdominal
TG	Triglicérides
TG/HDL	Índice Triglicérides sobre colesterol de alta densidade
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
US	Ultra-sonografia
VAT	Gordura visceral abdominal
γGT	Gama-glutamil-transferase

RESUMO

Introdução A obesidade tem sido considerada uma das mais importantes doenças da atualidade, tanto pela sua crescente prevalência quanto pela sua alta relevância de morbi-mortalidade. A segmentação da gordura em seus diferentes compartimentos vem ganhando importância na tentativa de explicar e influir no prognóstico das alterações metabólicas envolvidas na obesidade. **Objetivos** Estudar os diferentes tipos de compartimentalização de gordura e correlacionar com suas alterações metabólicas mais frequentes e relevantes. **Material e Métodos** Foram avaliados 64 pacientes obesos do ambulatório de obesidade do HC-UNICAMP, através de tomografia computadorizada, para medição das gorduras subcutânea, visceral, infiltração hepática, pancreática e muscular, e correlacionar esses achados da distribuição regional de gordura com os fatores metabólicos clássicos, entre os quais, glicemia de jejum, insulinemia de jejum, HOMA-IR, frações de colesterol, marcadores hepáticos (γ GT) e medidas antropométricas. **Resultados** Foram analisados 64 pacientes, 30 homens e 34 mulheres, que demonstraram diferença estatística entre a área de gordura visceral, densidade hepática e muscular, e apresentaram alta correlação com fatores metabólicos clássicos (HOMA-IR, TG e TG/HDL). A área de gordura subcutânea e a densidade pancreática não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos ou com os fatores metabólicos. Os pacientes com baixa quantidade de gordura visceral e alta quantidade de gordura subcutânea, apresentaram fatores metabólicos de menor risco cardiovascular. Nesses pacientes com padrão subcutâneo a densidade muscular e não gordura visceral ou gordura hepática se correlacionou mais fortemente com esses fatores de risco metabólico. Dos fatores utilizados aquele com melhor correlação com a gordura visceral, gordura hepática e muscular foi o índice TG/HDL. **Conclusão** A deposição da gordura nos compartimentos visceral e hepático apresentam papel importante na gênese da síndrome metabólica em pacientes obesos viscerais, enquanto em pacientes com deposição subcutânea o depósito muscular apresenta a maior correlação com os fatores metabólicos.

Palavras-chave: Obesidade, gordura visceral, esteatose hepática, diabetes mellitus, gordura muscular.

ABSTRACT

Introduction During past decades obesity is being considered one of the most important disease, both for raising prevalence and high morbi-mortality. The regional distribution of adiposity into different compartments arises as an important marker for the earlier diagnostic of metabolic syndrome. It is well established a strong association between visceral adiposity and several metabolic abnormalities, including type 2 diabetes mellitus, lipid metabolism impairment, hypertension and impaired inflammatory factors that may contribute to increase the risk of cardiovascular disease. **Objective.** Study the different types of regional adipose depots and to correlate these depots and the metabolic risk factors. **Material e Methods** Subjects included sixty four obese volunteers who received medical examination (30 men and 34 women) between 2002 and 2005. Inclusion criteria required the subjects to be nonsmokers, BMI > 30 Kg/m², age between 18 and 60 years. The subjects were evaluated with computed tomography for measurement of visceral adiposity area, subcutaneous area, hepatic density, pancreatic and muscle density, and correlate them with the metabolic risk factors (fasting plasma glucose, fasting serum insulin, HOMA-IR, cholesterol fractions, hepatic marker (□GT) and anthropometric measurements. **Results** Visceral adiposity, hepatic density and muscle density were different in gender and showed high correlation with metabolic factors (HOMA-IR, TG e TG/HDL). Subcutaneous area and pancreatic density did not showed correlation with the metabolic factors. The patients with high subcutaneous depot showed lower metabolic risk factors. In those patients, the muscle depot and not the visceral or liver adiposity had strong correlation with metabolic factors. TG/HDL had the strongest relationship with visceral, liver and muscle depots. **Conclusion** In obese patients, the regional adiposity, in special visceral and liver depots play important roles in the genesis of metabolic syndrome. In subcutaneous obese patients, the muscle depot has the strongest correlation coefficient with metabolic syndrome.

Key-Words: Obesity, visceral adiposity, fatty liver, diabetes mellitus, muscle adiposity.

1- INTRODUÇÃO

A obesidade acompanha a humanidade desde os seus primórdios, tendo sido considerada símbolo de saúde e fertilidade ao longo da história, é hoje caracterizada como uma doença e um dos mais importantes problemas de saúde pública, apresentando nas últimas décadas prevalência crescente não somente em países ricos como também em países pobres e em desenvolvimento (WHO, 1997; MOKDAD, 1999).

Sua prevalência apresenta índices extremamente altos em países ricos como os Estados Unidos e Alemanha, atingindo até 25 % da população, e um pouco menores em países em desenvolvimento como o Brasil, em cerca de 10%. Ao lado do desenvolvimento econômico, muitos outros fatores têm sido apontados na gênese da obesidade. Aceita hoje como uma doença de origem multifatorial, relacionada a fatores ambientais, econômicos, genéticos e socio-culturais, tem sido motivo de intensa pesquisa nas últimas décadas (MONTEIRO, 1998).

Os custos envolvidos com o tratamento das co-morbidades relacionadas a obesidade são altos e crescentes, atingindo cerca de 6% dos custos diretos da saúde nos EUA no ano de 1995 (ARONNE, 2001), sem contabilizar os gastos causados pela redução da produtividade, alterações da auto-estima e da própria imagem corporal (PÓVOA, 1998).

Tem-se avançado rapidamente no conhecimento sobre suas condições, desde quando, no começo do século XX, demonstrou-se estar relacionada com o aumento de eventos mórbidos e sua correlação com a mortalidade precoce destes indivíduos (WOLF, 1999; CALLE, 1990).

O índice de massa corpórea (IMC) tem sido usado para definir clinicamente a obesidade (GARROW e WEBSTER, 1985) e é obtido pela relação entre o peso e o quadrado da altura (Kg/m^2). A Organização Mundial de Saúde (WHO, 1997) classifica como obesas pessoas com IMC maior que 30.

Há relações já bem estabelecidas entre a obesidade e diversos fatores de risco cardiovascular (BRESSLER P, et al, 1996), como hipertensão arterial, intolerância à glicose, alterações do metabolismo dos lipídios (DEFRONZO, 1991), além de diversas doenças respiratórias, músculo-esqueléticas, e aumento da incidência de alguns tipos de

cânceres (CALLE, 1990). Pereira e colaboradores, em 1999, demonstraram um aumento de cerca de 20 % da incidência de doenças coronarianas para cada 10 % de aumento do peso corporal, assim como a prevalência até seis vezes superior de hipertensão arterial em relação a grupos de indivíduos com peso dentro da faixa ideal (JIMENEZ, 1987; LETIEXHE, 1995; PEREIRA, 1999).

Já na década de 1950, Vague discutia as associações de diversos distúrbios endócrino-metabólicos como dislipidemias e alterações glicêmicas em obesos com determinado tipo específico de distribuição da gordura corporal, então chamado de padrão andróide (caracterizado pela concentração da gordura na parte superior e central do corpo) (VAGUE, 1956), em detrimento das pessoas com distribuição periférica da gordura (padrão ginecóide), que tem menor risco de desenvolvimento de alterações metabólicas.

Nesta linha de pensamento, BOUCHARD, em 1990 propôs uma classificação de obesidade que levava em consideração o padrão de distribuição da gordura corporal. Resumia-se em quatro tipos: Tipo I sendo obesidade difusa representada por um aumento generalizado do tecido adiposo; Tipo II sendo obesidade central com aumento do tecido adiposo em região do tronco; Tipo III (padrão andróide) compreendendo obesidade abdomino-visceral e acúmulo de tecido adiposo abdominal; e Tipo IV (padrão ginecóide) caracterizada por excesso de tecido adiposo em região glúteo-femoral.

O padrão de distribuição da gordura corporal tem sido apontado por diversos autores como um fator importante, e até mesmo determinante para o aparecimento de doenças correlatas e para o aumento dos fatores de risco cardiovasculares (NGUYEN-DUY, 2003).

Na década de 80, Reaven introduziu o conceito que aceitamos hoje como síndrome metabólica, descrevendo um conjunto de anormalidades hemodinâmicas e metabólicas freqüentes e comuns aos obesos (TIMAR, 2000), compreendendo hipertensão, dislipidemia, aumento da resistência a insulina, hiperinsulinemia, hiperuricemia (REAVEN, 1988). Discutem-se os critérios diagnósticos para caracterização da síndrome metabólica, com diversos autores sugerindo pequenas variações (MEIGS, 2000). Os critérios diagnósticos atualmente compreendem três ou mais dos seguintes parâmetros:

circunferência abdominal maior que 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres, concentração de triglicerídeos maior que 150 mg/dl, HDL menor que 40 mg/dl nos homens e 50 mg/dl nas mulheres, pressão sanguínea superior a 130/85 mmHg, glicemia superior a 110 mg/dl (MCLAUGHIN, 2003).

Desta forma, nos últimos anos, temos deixado de encarar a gordura corporal como um tecido meramente de armazenamento, e passando a encará-lo como parte de um sistema integrado e dinâmico, com importantes propriedades endócrino-metabólicas (WAJCHENBERG, 2000; MOHAMED-ALI, 1998).

Em termos funcionais, estas teorias se baseiam no fato do tecido adiposo em diferentes localizações corporais apresentar comportamentos fisiológicos e composição estrutural diferenciadas. Diversos autores atuaram no sentido de conseguir uma melhor caracterização destes tecidos. Considerando as diferenças entre os diversos compartimentos de tecido adiposo, foram descritas características fisiológicas particulares de cada uma, sendo que os adipócitos viscerais apresentam maior expressão de certos receptores (glico-corticóides e catecolaminas), que lhe conferem maior susceptibilidade a lipólise e um equilíbrio dinâmico mais instável (WAJCHENBERG, 2000), diferentemente da gordura subcutânea mais estável, com menor número desses receptores, servindo-se melhor ‘a função de compartimento de depósito (HUGES, 1997; OWENS, 1998; BJÖRNTORP, 1987, 1990).

Diversos autores têm descrito estreita relação entre um aumento da gordura visceral, risco cardiovascular e resistência à insulina, mesmo em pacientes sem obesidade generalizada. Considera-se, desta forma, como sendo importante o papel deste tipo em particular de gordura nas vias de controle metabólico do organismo (WAJCHENBERG, 2000).

Entretanto, os mecanismos pelos quais a gordura visceral se associa a síndrome metabólica permanecem controversos. Há autores que acreditam que a relação entre uma maior quantidade de ácidos graxos livres produzidos pela lipólise da gordura visceral e liberadas na circulação portal, tenha papel decisivo na gênese destas anormalidades metabólicas (FIRTH, 1987 EVANS, 1984).

Outros autores sugerem a participação de um mecanismo de ação mecânica direta da gordura sobre os órgãos viscerais. Trabalhos recentes sugerem que um desbalanço dos mediadores inflamatórios possam estar envolvidos (TIMAR, 2000; FERRANNINI, 1999), principalmente na modulação dos fatores aterogênicos.

Visa-se hoje, portanto, a identificação de indicadores cada vez mais precisos para o diagnóstico precoce dos fatores de risco e marcadores confiáveis para o desenvolvimento futuro dessas co-morbidades, objetivando em última análise uma intervenção precoce nestes indivíduos na tentativa de melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbi-mortalidade envolvida.

As medidas antropométricas estão entre os métodos mais amplamente utilizados na avaliação da obesidade e sua distribuição corporal. O Índice de Massa Corporal (IMC) é empregado no diagnóstico e na classificação da amplitude da obesidade, mas não se presta para sua discriminação. Outros índices antropométricos tem sido empregados na tentativa de estimar a gordura visceral, como a medição das pregas cutâneas, circunferência da cintura e a razão Cintura-Quadril (EGGER, 1992). Este último tem sido apontado como o melhor índice de correlação com a distribuição da gordura corporal. Embora estes métodos ofereçam apenas razoável correlação com os fatores de risco metabólicos, são métodos indiretos para se estimar a gordura visceral total (WAJCHENBERG, 2000), que apresentam limitações na sua interpretação, mas cuja simplicidade de aferição os tornam métodos interessantes.

Diante das evidências das diferenças funcionais entre a gordura subcutânea e a gordura visceral, métodos de quantificação confiáveis da gordura visceral e da compartimentalização da gordura se fizeram necessários. A Tomografia Computadorizada (TC) despontou na última década como o “padrão-ouro” para sua avaliação, pois permite com grande segurança e reprodutibilidade a identificação e mensuração objetiva dos diferentes compartimentos gordurosos. Utilizando a densidade absoluta e relativa dos órgãos alvo permite-se uma quantificação não invasiva dos compartimentos gordurosos visceral, subcutâneo, infiltração intra/perí-muscular, pancreática e hepática. Entretanto, as limitações mecânicas dos tomógrafos e o aspecto de utilizarem radiação forçaram o desenvolvimento de outras técnicas de medição destes compartimentos. Nos últimos anos a

ultra-sonografia, densitometria e a ressonância magnética vêm despontando como métodos com boa correlação com a TC (KOO, 1993). Cada um destes métodos apresenta entretanto vantagens e desvantagens.

A densitometria apresenta a singular característica de poder discriminar o percentual de gordura corporal, entretanto não apresenta resolução espacial para diferenciar a gordura intra-abdominal da gordura abdominal subcutânea. A ultra-sonografia apresenta como principais vantagens a não restrição de peso do paciente, alta portabilidade e não utilização de radiação iônica, entretanto sua reprodutibilidade e objetividade da mensuração são altamente discutidas, por ser um método muito dependente da habilidade do operador (ARMELLINI, 1990, 1991). A ressonância magnética consegue estabelecer com alta correlação com a TC a discriminação entre a gordura visceral e subcutânea, e adicionalmente possibilita a mensuração da gordura extra e intra-miocelular (TORRIANI, 2005), apontado por alguns autores como outro importante compartimento de depósito lipídico e de modulação da resistência a insulina (GOODPASTURE, 2000); porém o parque de equipamentos reduzido e seu alto custo por exame dificultam sua realização.

2- JUSTIFICATIVA

O diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica precoce têm se mostrado como a mais eficaz estratégia no combate às repercussões de morbi-mortalidade que a obesidade impõe.

Diante das diversas formas de manejo diagnóstico clínico e laboratorial da obesidade, faz-se necessário o esclarecimento das relações entre a distribuição corporal da gordura e as alterações metabólicas associadas.

Desta forma, a realização de estudos, a formação de profissionais capacitados e a experiência de manejo com os métodos apresentados são imperativos para os contínuos avanços e melhorias diagnósticas, possibilitando melhorias no perfil de morbi-mortalidade, redução dos custos e tempo envolvidos no diagnóstico e tratamento da obesidade, e dos riscos das co-morbidades associadas.

3- OBJETIVOS

Objetivo geral

1. Avaliar a associação da compartimentalização da gordura visceral com as diferentes alterações metabólicas da obesidade.

Objetivos específicos

1. Avaliar a relação entre a quantidade de gordura visceral, muscular, hepática, subcutânea e pancreática e alterações metabólicas.
2. Avaliar a relação entre os diversos compartimentos gordurosos e suas relações metabólicas.

4- SUJEITOS E MÉTODOS

Pacientes obesos de acordo com os critérios da Organização mundial da Saúde (IMC superior a 30), com idades entre 18 e 60 anos, foram selecionados do ambulatório de obesidade do HC/UNICAMP. Participaram do estudo 64 pacientes obesos e 14 voluntários magros como grupo controle.

Os pacientes foram submetidos a Tomografia Computadorizada de abdome superior, compreendendo da face diafragmática até a altura de L4-L5, com espessura de 10 mm em intervalos de 10 mm. Os exames dos pacientes com até 130 Kg foram realizados no serviço de radiologia da UNICAMP (Picker, TwinCAT) e aqueles com mais de 130 Kg por limitação do equipamento foram realizados na Santa Casa de Limeira (GE, Lightspeed), mantidos os parâmetros técnicos.

A área de gordura subcutânea ao corte sobre L4-L5 foi calculada a partir da segmentação manual dos limites anatômicos apropriados (linha da pele e fáscia muscular externa) e realizada a soma das áreas dos pixels com baixa densidade (entre -50 e -250 HU), compreendidos dentro dos limites da área determinada (Imagens 1 e 2), assim como descritos por KELLEY, 2003

A área de gordura visceral ao corte sobre L4-L5 foi calculada a partir da segmentação manual do limite anatômico apropriado (linha peritoneal e face anterior dos músculos psoas e coluna vertebral) e realizada a soma das áreas dos pixels com baixa densidade (entre -50 e -250 HU), compreendidos dentro dos limites da área determinada (Imagens 3 e 4), assim como descritos por KELLEY, 2003.

As medidas realizadas de infiltração de gordura hepática (esteatose hepática) foram calculadas a partir da mensuração manual de uma área de interesse no lobo hepático direito, com cerca de 1-2 cm² de área, com o cuidado se evitar áreas de vasculatura, foram efetuadas duas medidas em regiões diferentes do lobo direito e utilizada a média de suas densidades absolutas (Imagem 6), assim como descritos por KELLEY, 2003.

As medidas realizadas de infiltração de gordura muscular foram calculadas a partir da mensuração manual de uma área de interesse compreendendo ambos os músculos psoas, abrangendo cerca de 50-70% de sua área central, evitando suas bordas para não

causar efeito de volume parcial nas medições, e utilizada a média de suas densidades absolutas (Imagem 5), assim como descritos por TORRIANI, 2003.

As medidas realizadas de infiltração de gordura pancreática foram calculadas a partir da mensuração manual de uma área de interesse compreendendo as regiões do corpo e cabeça do pâncreas, abrangendo cerca de 50-70% de sua área central, evitando suas bordas para não causar efeito de volume parcial nas medições, e utilizada a média de suas densidades absolutas (Imagem 7).

As medições foram feitas como demonstradas a seguir.

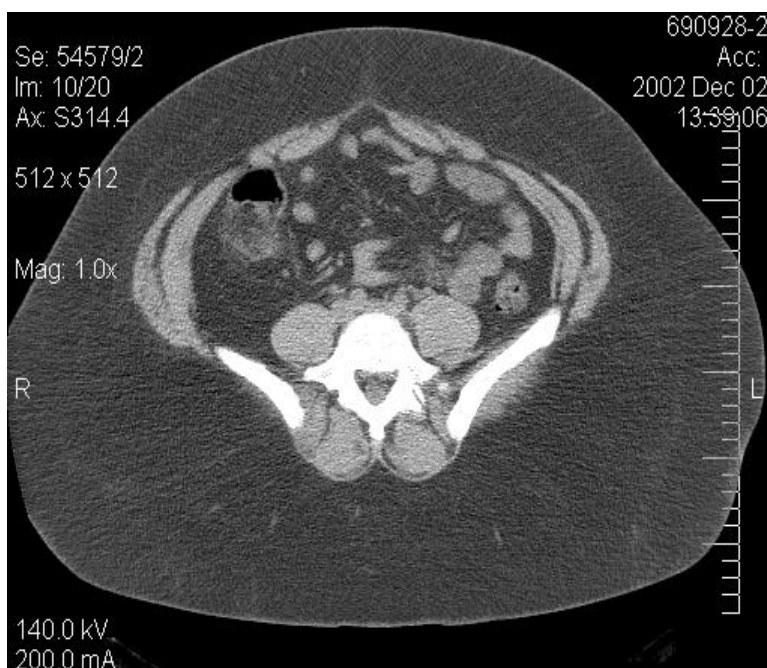


Imagem 1- Imagem de tomografia computadorizada ao nível de L4-L5 utilizada para medição da área de gordura subcutânea.

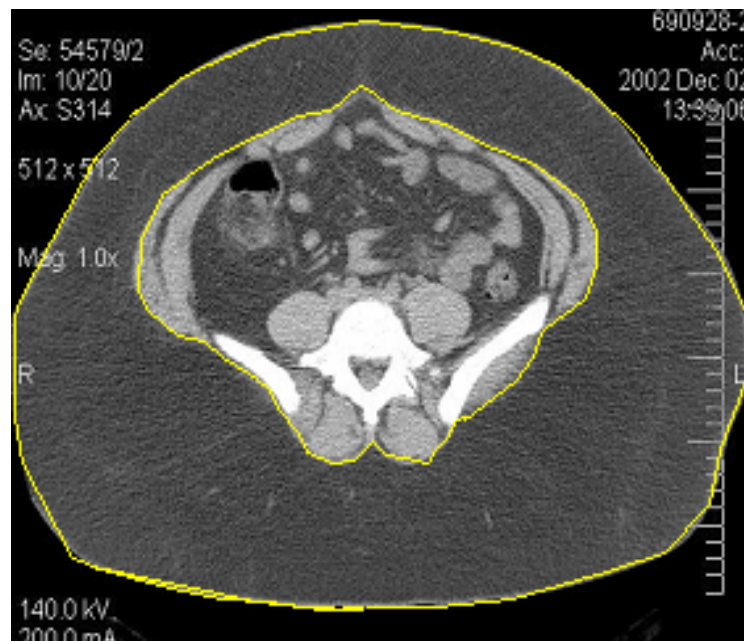


Imagem 2- Mesma imagem anterior após segmentação manual dos limites anatômicos da pele e da fáscia muscular externa.

A somatória das áreas de todos os pixels com densidades variando entre -50 UH e -250 UH, compreendidos entre as linhas demarcadas foi considerada a área de gordura subcutânea.



Imagem 3- Imagem de tomografia computadorizada ao nível de L4-L5 utilizada para medição da área de gordura visceral.

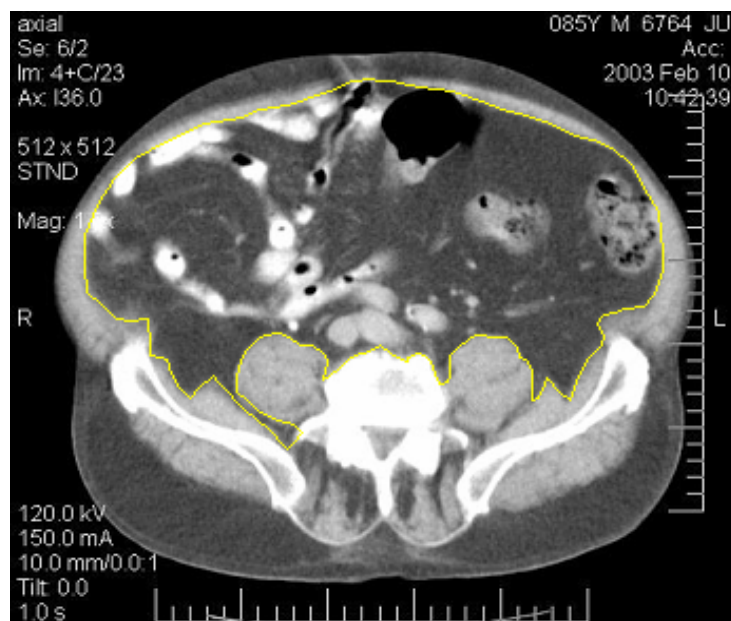


Imagem 4- Mesma imagem anterior após segmentação manual dos limites anatômicos do peritônio e contornos da musculatura dos psoas e coluna, para determinação da área de gordura visceral.

A somatória das áreas de todos os pixels com densidades variando entre -50 UH e -250 UH, compreendidos internamente a linha demarcada foi considerada a área de gordura visceral.

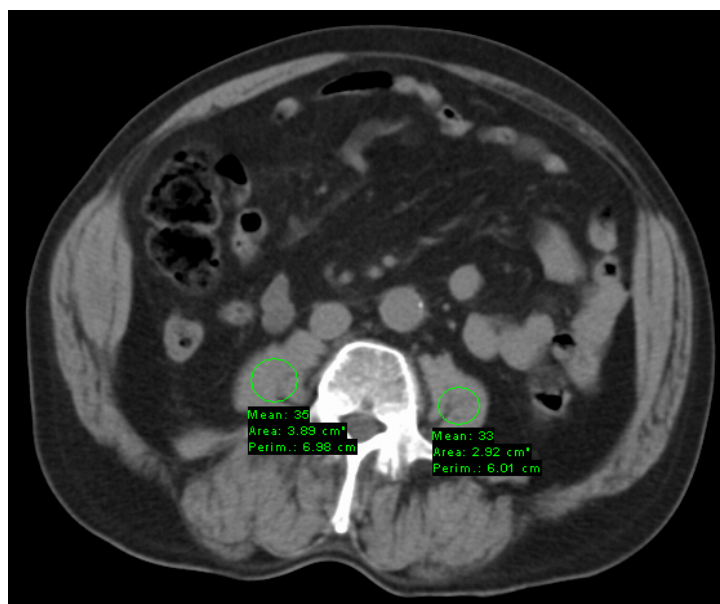


Imagem 5- Imagem de tomografia computadorizada ao nível de L4-L5, usada para medida da densidade muscular (psoas bilateralmente).

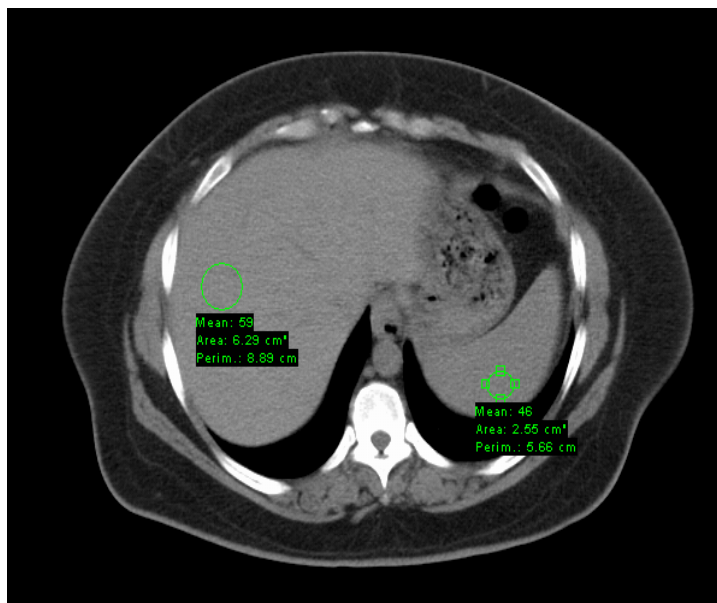


Imagem 6- Imagem de tomografia computadorizada ao nível do fígado e baço, usada para medida das densidades hepática e esplênica.

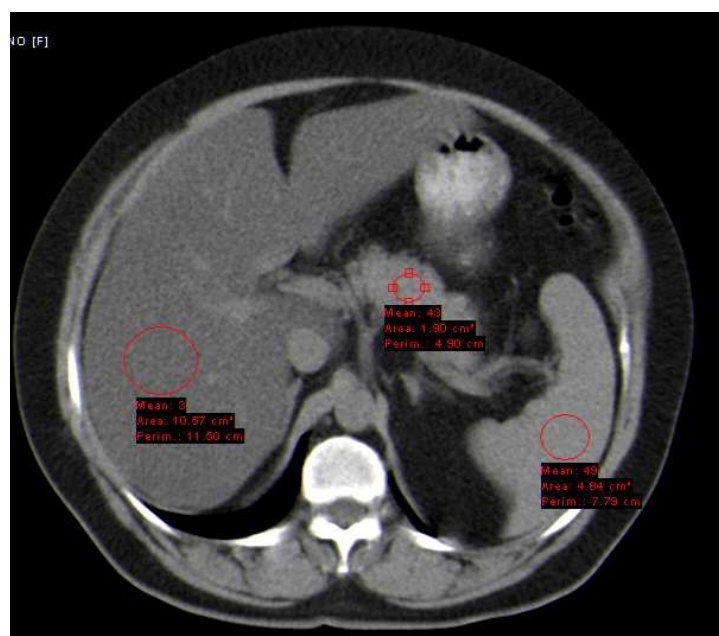


Imagem 7- Imagem de tomografia computadorizada ao nível do pâncreas, usada para medida da densidade pancreática.

A avaliação clínica compreendeu a medida da circunferência da cintura (em seu menor ponto entre a última costela e a crista ilíaca) e do quadril, o índice cintura/quadril, medição do peso e altura para cálculo do IMC, e a pressão arterial medida após 5 minutos de repouso.

A avaliação laboratorial compreendeu a realização de dosagens com métodos comerciais de marcadores hepáticos, Alanina-amino-transferase (ALT), Aspartato-amino-transferase (AST) e Gama-glutamil-transferase (γ GT), sorologias para hepatite A, B e C, glicemia e insulina de jejum, triglicérides, frações de colesterol (HDL, LDL e VLDL), após jejum de 12 horas.

Os critérios de exclusão observaram alterações de tireóide, uso abusivo de álcool ou medicamentos, hábito de fumar, e uso de medicação para diabetes ou colesterol.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e pós-informado para participação da pesquisa.

Processamento e análise dos dados

Todos os dados foram coletados através de fichas de avaliação e questionários, elaborados especialmente para esta pesquisa, pelo pesquisador principal. As respectivas fichas foram então revisadas e corrigidas para verificação de seu preenchimento, legibilidade, correção de possíveis erros de preenchimento e inconsistências. As informações nela contidas foram incluídas em um arquivo de dados de um software específico (SPSS 10.0).

Análise estatística foi realizada pelo teste t de Student para comparação dos grupos laboratoriais estratificados pelo IMC e os índices de gordura visceral. Associações independentes das variáveis medidas foram analisadas por regressão logística. Nível de significância de $p < 0,05$ foi considerado.

5- ASPECTOS ÉTICOS

A dose de radiação iônica a qual o paciente foi exposto para a realização dos exames de tomografia computadorizada mantém-se dentro dos níveis de segurança sugeridos pelo American College of Radiology e pela Colégio Brasileiro de Radiologia.

Os pacientes participantes do estudo tiveram como único benefício potencial de sua participação a vigilância restrita ao seguimento de alterações abdominais possíveis. Não tiveram gastos adicionais ou perdas eventuais.

Na realização desta pesquisa serão cumpridos os princípios enunciados na Declaração de Helsinque e da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (HELSINQUE, 1964; BIOÉTICA,1996). Ao mesmo tempo, é assegurada a confidencialidade da fonte de informações e a utilização dos resultados obtidos, bem como as conclusões dele tiradas unicamente para fins científicos.

6- RESULTADOS

Fizeram parte deste estudo 64 obesos, sendo 30 homens e 34 mulheres, e 14 voluntários com Índice de massa corpórea normal (grupo controle) .

Idade, peso e IMC não se mostraram diferentes entre os sexos.

A área de gordura subcutânea abdominal e a densidade pancreática também não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre homens e mulheres.

A área de gordura visceral, índice cintura/quadril, infiltração muscular, infiltração hepática de gordura e TG/HDL apresentaram-se significativamente maiores em homens que nas mulheres.

Tabela 1- Características antropométricas e distribuição regional de gordura por gênero.

	Homens	Mulheres
Idade	41,7 +/- 2,6	39,4 +/- 2,3
Peso (Kg)	126 +/- 11,7	117,2 +/- 10,1
Cintura / Quadril *	1,19 +/- 0,09*	0,97 +/- 0,07*
Pressão arterial	152/92	146/88
IMC	43,6 +/- 2,1	42,2 +/- 3,5
Área Visceral *	257 +/- 31,1*	136 +/- 25,2*
Área Subcutânea	315 +/- 48,3	382 +/- 77,4
Densidade Muscular*	41,8 +/- 2,1*	49,1 +/- 3,7*
Densidade Hepática *	40,4 +/- 2,7*	52,3 +/- 2,9*
Densidade Pancreática	50,1 +/- 0,9	50,5 +/- 0,8
TG/HDL *	4,9 +/- 0,9*	2,7 +/- 0,7*

Quanto aos resultados da distribuição corporal da gordura, a densidade pancreática não apresentou diferença ou correlação significativa, com os outros compartimentos gordurosos estudados, ou com a insulinemia de jejum ou qualquer outro marcador metabólico usado, mas apresentou pequena diferença comparada ao grupo de controles não obesos.

A gordura subcutânea, medida como um único compartimento, não apresentou correlação significativa com outros compartimentos gordurosos, ou marcadores metabólicos.

A área de gordura visceral mostrou forte correlação com a densidade muscular, e em magnitude similar a densidade hepática.

Quando estudamos isoladamente o grupo de obesos subcutâneos, a correlação entre gordura visceral e a densidade hepática, mostra-se significativa porém fraca. Entretanto, neste mesmo grupo, o coeficiente de correlação entre gordura visceral e densidade muscular permaneceu bastante elevado.

O índice Cintura/quadril foi o único marcador antropométrico que apresentou correlação significativa com a gordura visceral, gordura muscular, hepática e TG/HDL.

Insulina de jejum não apresentou diferença estatística com nenhum dos compartimentos ou marcadores metabólicos estudados.

A glicemia de jejum, HOMA-IR, TG, apresentaram coeficientes de correlação médios com as área de gordura visceral, e negativa com a densidade hepática e muscular.

O índice TG/HDL foi que apresentou melhor correlação com a gordura visceral e muscular no grupo total de obesos, e isoladamente com a densidade muscular isoladamente no grupo de obesos subcutâneos.

Tabela 2- Características antropométricas e distribuição regional de gordura por status glicêmico.

	Glicemia < 100	Glicemia 101-125	Glicemia > 126
Idade	41,2 +/- 3,6	42,5 +/- 3,6	45,6 +/- 4,3
Peso (Kg)	109 +/- 8,5	111 +/- 11,7	114 +/- 13,1
Cintura / Quadril *	0,92 +/- 0,07*	1,08 +/- 0,08*	1,29 +/- 0,08*
Pressão arterial	142/87	147/90	152/94
IMC	42,2 +/- 3,5	43,7 +/- 4,4	43,6 +/- 3,2
Área Visceral *	129 +/- 24*	216 +/- 32*	309 +/- 39*
Área Subcutânea	371 +/- 117	345 +/- 88	306 +/- 66
Densidade Muscular*	51,1 +/- 3,2*	43,9 +/- 2,0*	36,8 +/- 1,9*
Densidade Hepática *	51,3 +/- 3,1*	44,7 +/- 2,7*	39,3 +/- 2,4*
Densidade Pancreática	50,5 +/- 0,8	50,4 +/- 0,9	50,1 +/- 1,0
TG/HDL*	2,9 +/- 1,1*	5,1 +/- 1,3*	6,7 +/- 1,3*
Glicemia	87,1 +/- 7,1*	111,2 +/- 6,1*	144,8 +/- 9,4*
HOMA-IR	2,7 +/- 1,1*	4,7 +/- 1,6*	8,3 +/- 1,9*
□GT	28 +/- 8,4*	39 +/- 9,6*	69 +/- 10,3*
HDL	44,2 +/- 8,3	37,5 +/- 8,1	32,3 +/- 6,4
TG	113 +/- 14*	176 +/- 19*	217 +/- 24*
TG/HDL*	2,9 +/- 1,2*	5,1 +/- 1,3*	6,7 +/- 1,5*

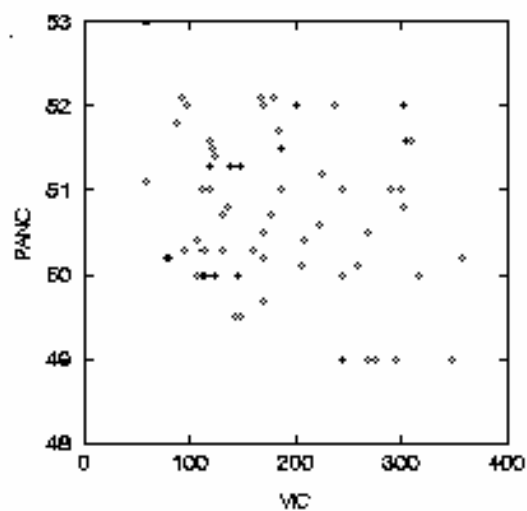
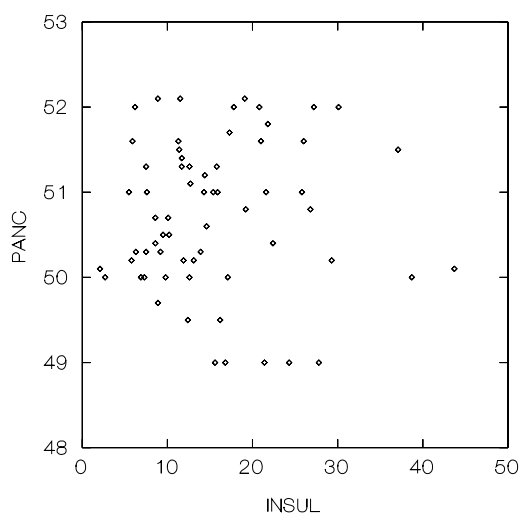
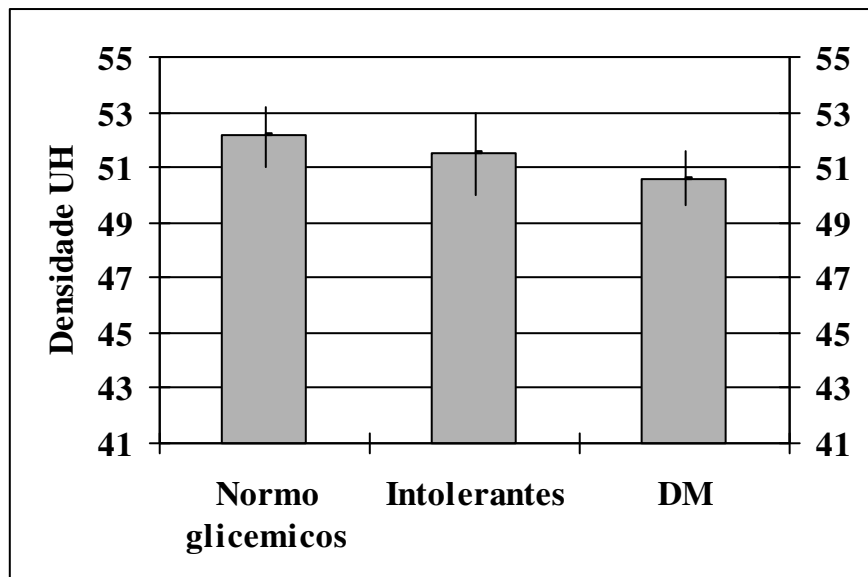


Fig 1,2,3- Densidade pancreática entre os grupos divididos pela glicemia de jejum. Correlações da densidade pancreática com insulina de jejum ($p=0.74$) e gordura visceral ($p=0.75$)

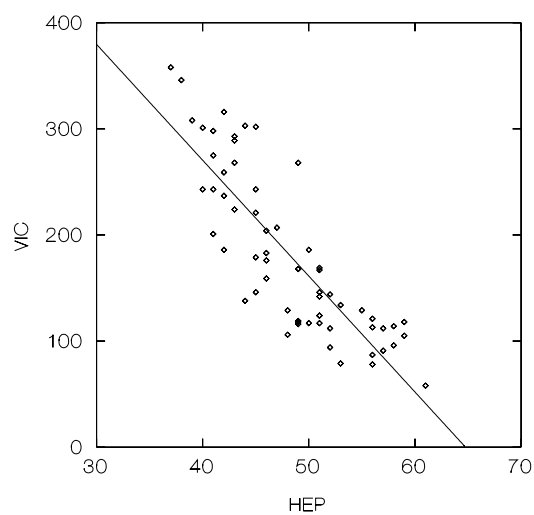
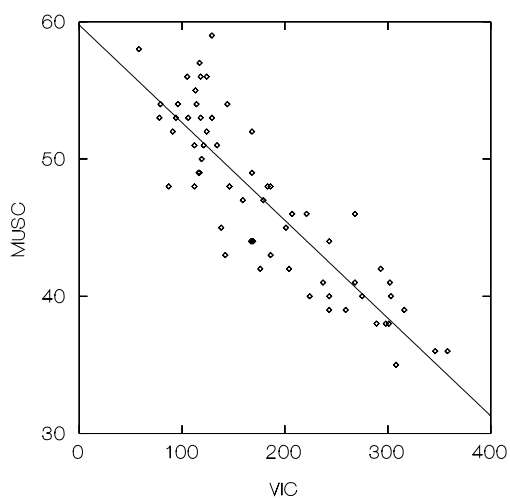
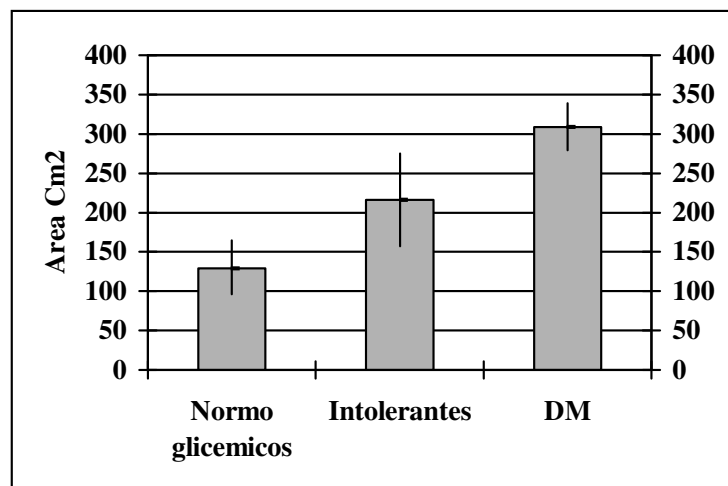


Fig 4,5,6,7- Área de gordura visceral entre os grupos divididos pela glicemia de jejum. Correlações da área de gordura visceral com densidade muscular ($r = -0,81$ $p < 0,01$) e gordura hepática ($r = -0,84$, $p < 0,01$)

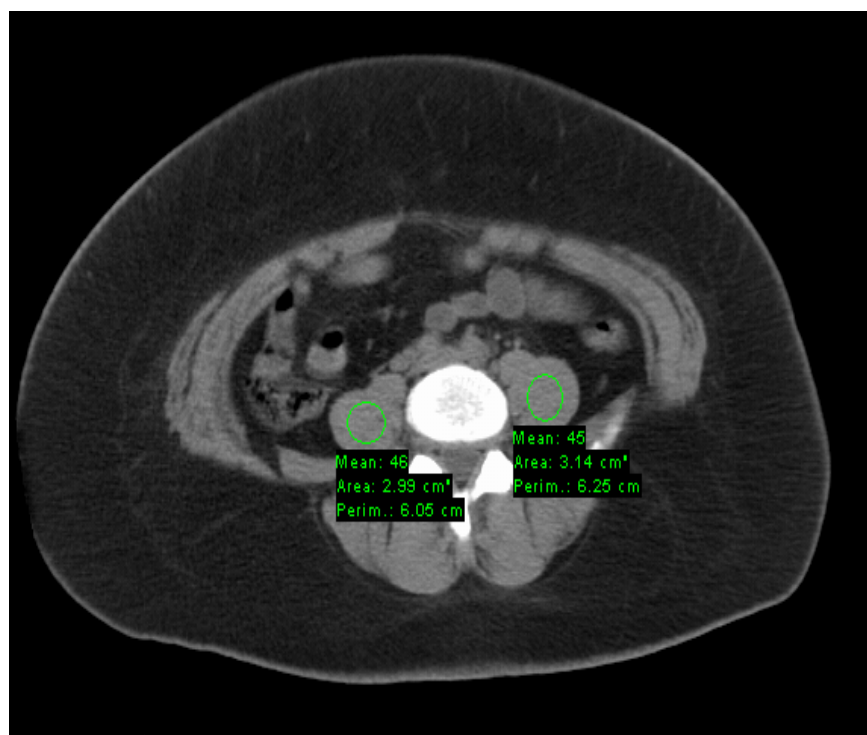
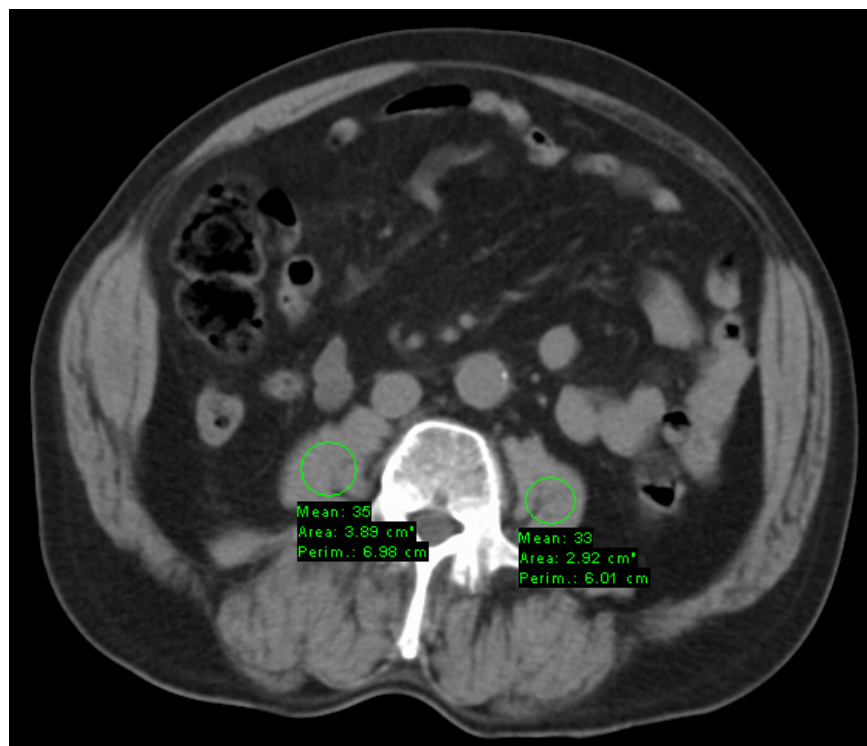


Foto 1,2- Obesos com padrão de distribuição de gordura corporal visceral e depósito muscular (D 34 UH), e abaixo com padrão subcutâneo (D 45 UH).

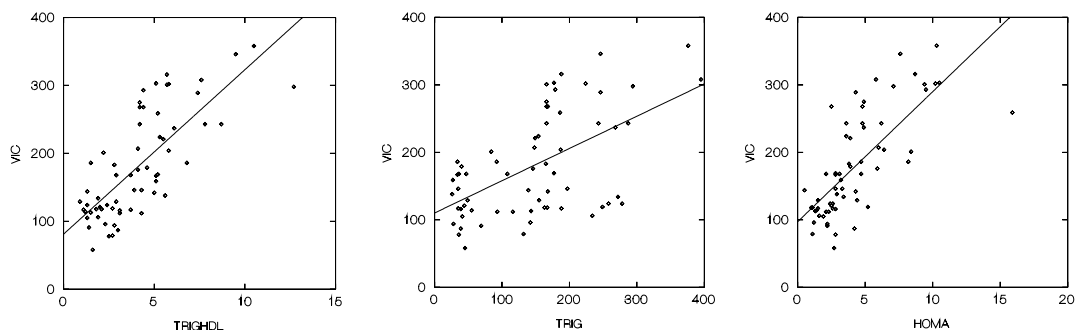


Fig 8,9,10- Correlações da área de gordura visceral com TG/HDL ($r= 0,72$ $p<0,01$) e triglicérides ($r= 0,70$, $p<0,01$) e HOMA-IR ($r= 0,59$, $p<0,05$)

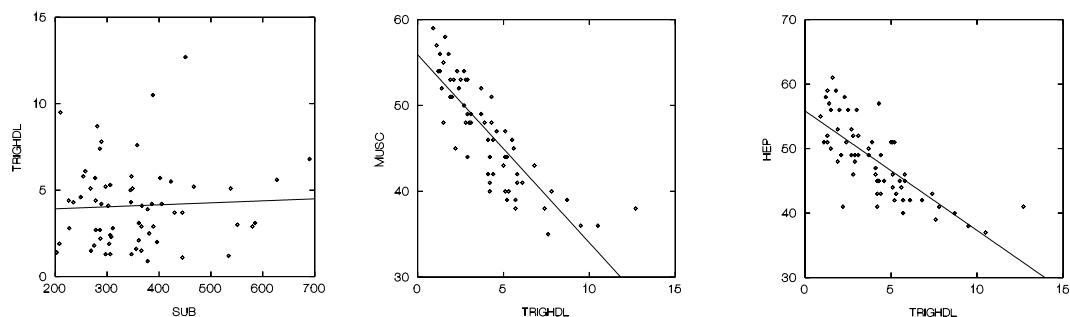


Fig 11,12,13- Correlações da área de gordura subcutânea com TG/HDL ($r= 0,15$ $p= 0,35$), gordura muscular e TG/HDL ($r= -0,70$, $p<0,01$) e gordura hepática e TG/HDL ($r= -0,71$, $p<0,01$)

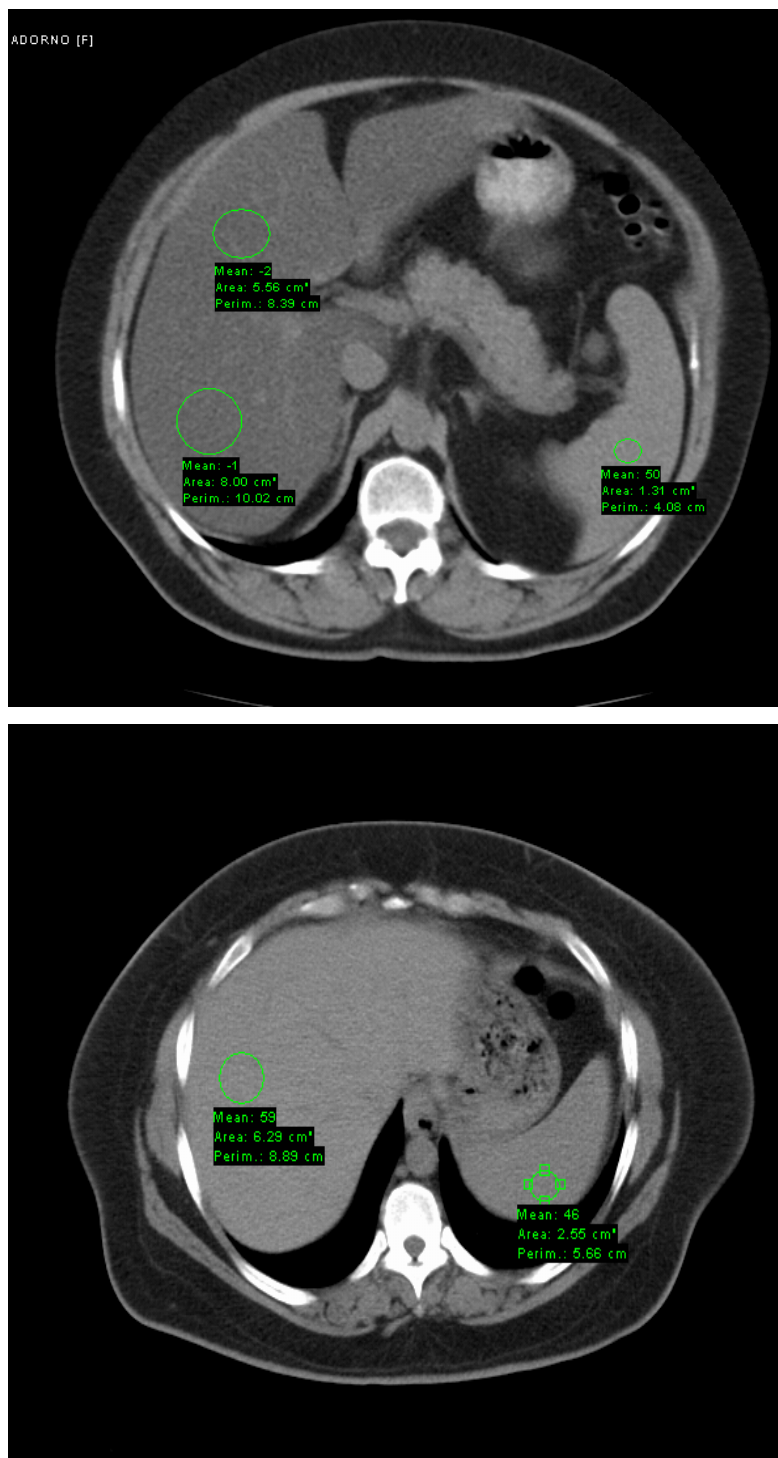


Foto 3,4- Obeso com esteatose e padrão de distribuição corporal visceral (Densidade hepática – 2 UH), e abaixo outro paciente com padrão subcutâneo e densidade hepática normal (59 UH).

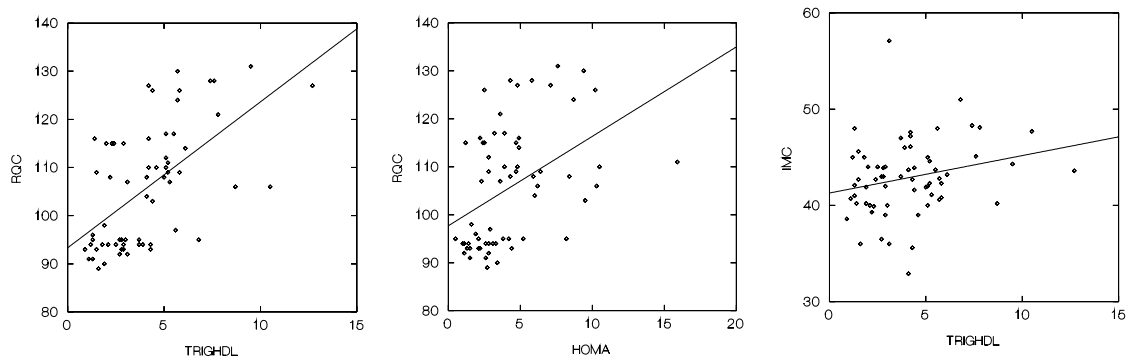


Fig 14,15,16- Correlações da relação Cintura/Quadril com TG/HDL ($r= 0,56$ $p<0,01$) e HOMA-IR ($r= 0,45$, $p<0,05$) e IMC com TG/HDL ($r= 0,21$, $p=0,08$)

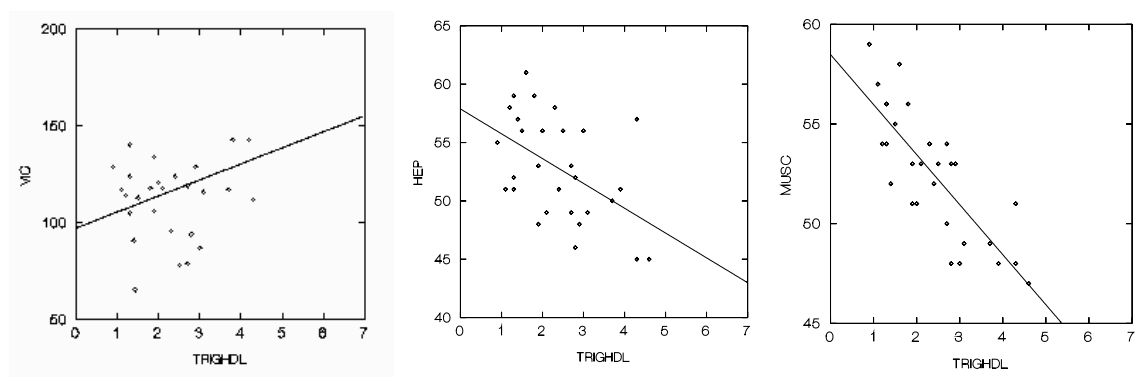


Fig 17,18,19- Correlações da área de gordura visceral com TG/HDL ($r= 0,32$ $P<0,05$), gordura hepática e TG/HDL ($r= - 0,51$, $p<0,01$) e gordura muscular e TG/HDL ($r= - 0,73$, $p<0,01$), no grupo de obesos subcutâneos

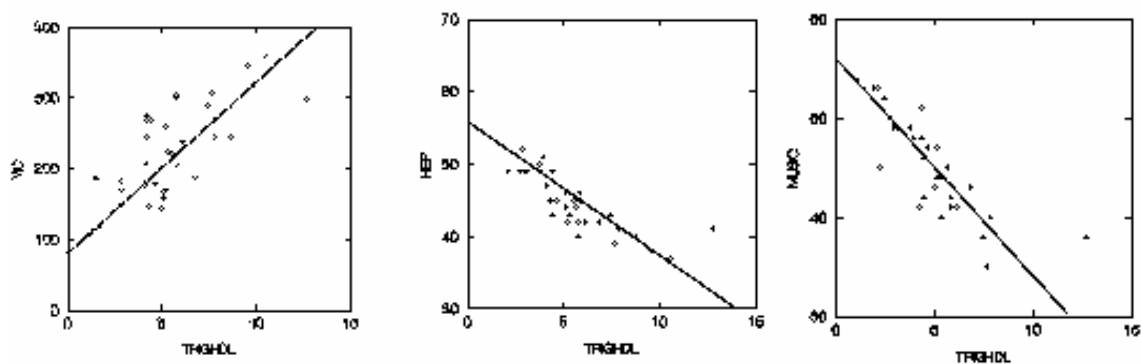


Fig 20,21,22- Correlações da área de gordura visceral com TG/HDL ($r= 0.71$ $p<0.01$), gordura hepática e TG/HDL ($r= -0.63$ $p<0.01$) e gordura muscular e TG/HDL ($r= -0.59$ $p <0.01$), no grupo de obesos viscerais

Tabela 3- Características antropométricas e distribuição regional de gordura distribuídas por tipo de obesidade e grupo controle.

	Obeso Subcutâneo (n=34)	Obeso Visceral (n=30)	Magro (n=14)
Idade	40,2 +/- 7,3	41,6 +/- 6,9	39,4 +/- 6,1
Peso (Kg)	103 +/- 10,4	119,4 +/- 11,7	78,3 +/- 7,6
Cintura / Quadril *	0,98 +/- 0,07*	1,26 +/- 0,09*	0,86 +/- 0,05*
Pressão arterial	142/86	148/94	122/76
IMC	41,4 +/- 2,3	44,2 +/- 3,5	22,4 +/- 1,2
Área Visceral *	137 +/- 28,1*	276 +/- 34,2*	76 +/- 23,3
Área Subcutânea	395 +/- 61,2	232 +/- 46,3	134 +/- 35,6
Densidade Muscular*	40,4 +/- 2,6*	31,3 +/- 2,7*	54,1 +/- 3,2*
Densidade Hepática *	57,5 +/- 2,8*	41,4 +/- 3,2*	63,4 +/- 3,1*
Densidade Pancreática	51,1 +/- 1,1	49,7 +/- 1,0	53,4 +/- 1,2*
TG/HDL *	2,3 +/- 0,6*	5,2 +/- 0,9	1,9 +/- 0,6*

7- DISCUSSÃO

Com os avanços recentes sobre as alterações metabólicas associadas a obesidade, suas particularidades e os fatores envolvidos na sua gênese, tende-se a considerar os diversos e amplos espectros da obesidade, tendendo a encará-la como uma doença multifacetada (WOLF, 1999).

Há relações já bem estabelecidas entre a obesidade e diversos fatores de risco cardiovascular (BRESSLER P, et al, 1996), como hipertensão arterial, intolerância à glicose, alterações do metabolismo dos lipídios (DEFRONZO, 1991), além de diversas doenças respiratórias, músculo-esqueléticas, e aumento da incidência de alguns tipos de cânceres (CALLE, 1990).

A compartimentalização da gordura tem sido apontada como um dos mais promissores aspectos relacionados a identificação desses diversos comportamentos do paciente obeso (WAJCHENBERG, 2000; KELLEY, 2003)

Estas teorias se baseiam no fato do tecido adiposo em diferentes localizações corporais apresentar comportamentos fisiológicos e composição estrutural diferenciadas (KELLEY, 2000; GOODPASTURE, 2001). Foram descritas características fisiológicas particulares de cada uma, sendo que os adipócitos viscerais apresentam maior expressão de certos receptores (glico-corticóides e catecolaminas), que lhe conferem maior susceptibilidade a lipólise e um equilíbrio dinâmico mais instável (WAJCHENBERG, 2000), diferentemente da gordura subcutânea mais estável, com menor número desses receptores, servindo-se melhor a função de compartimento de depósito (HUGES, 1997; OWENS, 1998; BJÖRNTORP, 1987, 1990).

Nossos resultados tendem a confirmar a literatura no sentido da importância da gordura visceral na gênese da síndrome metabólica (KELLEY, 2003; OAKES, 1997). Os pacientes obesos viscerais apresentaram piores parâmetros metabólicos que aqueles pacientes com padrão de gordura subcutânea.

Um dos parâmetros avaliados neste estudo foi o compartimento de infiltração hepática, que apresentou grande correlação com a área da gordura visceral e ambos correlação de magnitude similar com os fatores metabólicos.

Tem sido descrito estreita relação entre um aumento da gordura visceral, risco cardiovascular e resistência à insulina, mesmo em pacientes sem obesidade generalizada. (WAJCHENBERG, 2000).

Entretanto, os mecanismos pelos quais a gordura visceral se associa a síndrome metabólica, permanecem controversos. Há autores que acreditam na relação entre uma maior quantidade de ácidos graxos livres produzidos pela lipólise da gordura visceral e liberadas na circulação portal, tenha papel decisivo na gênese destas anormalidades metabólicas (FIRTH R, 1987; ROSS, 2002)).

Na mesma linha de pensamento, imaginamos no início do projeto, que poderia haver algum grau de infiltração pancreática, e que esta infiltração poderia influenciar a produção ou a secreção de insulina. Entretanto não observamos qualquer diferença entre os níveis de infiltração pancreática nos diversos grupos estudados, ou correlação desta infiltração com insulinemia ou glicemia.

Estes dados indicam uma participação ativa do depósito hepático na gênese e/ou evolução da síndrome metabólica. O nexos causal entre o aumento do depósito visceral, o aparecimento da esteatose e a síndrome metabólica ainda precisa ser melhor estudado para conclusões mais seguras.

A musculatura é o maior utilizador de glicose e lipídeos para obtenção de energia, atuando também como um importante modulador da resistência a insulina (GOODPASTURE, 2000; TORRIANI, 2003 e 2005; ZECCHIN, 2003). Os pacientes obesos independentemente da sua distribuição corporal apresentaram depósito muscular. Aqueles com padrão visceral mostraram níveis de infiltração significativamente maiores (densidade média 31 UH) que os pacientes com padrão de obesidade subcutânea (densidade média 40 UH), em comparação com voluntários de peso normal (densidade média 54 UH).

A infiltração muscular se correlacionou significativamente com os fatores metabólicos em ambos os grupos (obesos viscerais e subcutâneos), porém nos pacientes com padrão subcutâneo o coeficiente de correlação foi muito superior a dos outros

compartimentos gordurosos, indicando que neste grupo o depósito muscular pode apresentar influência na gênese da síndrome metabólica maior que a gordura visceral.

Em resumo, a deposição da gordura nos compartimentos visceral e hepático apresentam papel importante na gênese da síndrome metabólica em pacientes obesos viscerais, enquanto em pacientes com deposição predominantemente subcutânea o depósito muscular assume coeficientes de correlação maiores com os fatores metabólicos.

8- CONCLUSÃO

- Deposição de gordura no compartimento visceral se correlaciona fortemente com depósito hepático e depósito muscular de gordura.
- O depósito subcutâneo de gordura, medido como um único compartimento, não se correlaciona com os fatores metabólicos de risco cardiovascular ou com outros compartimentos corporais.
- A densidade pancreática não se correlaciona com os diferentes compartimentos gordurosos corporais ou com os fatores de risco metabólicos.
- Em pacientes obesos com padrão de depósito visceral, a gordura visceral e o depósito de gordura hepática se correlacionam de forma similar e significativa com os fatores de risco metabólico.
- Em pacientes com padrão de depósito subcutâneo, o depósito muscular se correlaciona mais fortemente com os fatores metabólicos que os outros compartimentos gordurosos.

9- PUBLICAÇÃO

Title: Cardiovascular risk factors in obese subjects with visceral, liver and muscle fat depot measured by computed tomography.

Authors:

Sergio San Juan Dertkigil

Daniela Miguel Marin

Mario Jose Abdalla Saad

Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

São Paulo, Brasil

Correspondence and reprint request:

Prof Dr Mario José Abdalla Saad

Depto Clínica Médica – Faculdade de Ciências Médicas

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

CEP 13081-970, Campinas, Brasil

Mail to: msaad@fcm.unicamp.br

Abstract

Introduction During the past decades obesity is being considered one of the most important disease, both for raising prevalence and high morbi-mortality. The regional distribution of adiposity into different compartments arises as an important marker for the earlier diagnostic of metabolic syndrome. It is well known a strong association between visceral adiposity and several metabolic abnormalities, including type 2 diabetes mellitus, lipid metabolism impairment, hypertension and impaired inflammatory factors that may contribute to increase the risk of cardiovascular disease. **Objective.** Study the different types of regional adipose depots and the metabolic risk factors. **Material e Methods** Subjects included sixty four obese volunteers. The subjects were evaluated with computed tomography for measurement of visceral adiposity area, subcutaneous area, hepatic density, pancreatic and muscle density, and correlate them with the metabolic risk factors (fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, cholesterol fractions, hepatic marker (γ GT) and anthropometric measurements. **Results** Visceral adiposity, hepatic density and muscle density were different in gender and showed high correlation with metabolic factors (HOMA-IR, TG e TG/HDL). Subcutaneous area and pancreatic density did not showed correlation of the metabolic factors. In the patients with high subcutaneous depot showed lower metabolic risk factors. In those patients, the muscle depot and not the visceral or liver adiposity had strong correlation of metabolic factors. TG/HDL had the strongest relationship with visceral, liver and muscle depots. **Conclusion** In obese patients, the regional adiposity, in special visceral and liver depots play important roles in the genesis of metabolic syndrome. In subcutaneous obese patients, the muscle depot has the strongest correlation coefficient with metabolic syndrome.

INTRODUCTION

During the past decade, several studies established that not only the total amount but the distribution of adipose tissue affects insulin resistance and other metabolic factors^{1,2,3}. It is well known a strong association between visceral adiposity and several metabolic abnormalities, including type 2 diabetes mellitus, lipid metabolism impairment, hypertension and impaired inflammatory factors that may contribute to increase the risk of cardiovascular disease^{4,5}.

However, a debate has arisen concerning the singular importance of visceral adiposity compared with others compartments such as subcutaneous and muscular depots^{8,11,14}. Toth et al. reported that visceral adiposity does not remain a significant correlate of glucose disposal in a cohort of lean premenopausal women²⁵. Kelley et al. proposed a subdivision of subcutaneous adipose tissue into superficial and deep compartment²⁴, separated by a fascia, with different behavior, and that deep subcutaneous adipose tissue may have a strong correlation to insulin resistance. More recently Torriani et al demonstrate that a muscular fat accumulation may contribute significantly to hyperinsulinemia and insulin resistance in HIV-lipodystrophy patients²⁷.

The relationship between the different adipose compartments and the lipid metabolism is still not clear. Hepatic esteatosis, another feature of body fat distribution, is strongly associated with metabolic syndrome in obese²² and normal-weight subjects^{14,16,18}. This strong association and direct exposure of free fatty acid in the portal circulation, may suggest a primary role of visceral fat.

This study was undertaken to investigate the relationships among visceral fat, liver fat, muscle adipose depot and lipid profile. To evaluate these relationships we examined a group of obese subjects.

METHODS

Subjects included sixty four obese volunteers who received medical examination at the Campinas' State University (30 men and 34 women) between 2002 and 2005. Inclusion criteria required the subjects to be caucasian, nonsmokers, have BMI > 30 Kg/m², age between 18 and 60 years. Exclusion criteria included thyroid disorders, alcohol or medication abuse intake history, and use of medication for diabetes mellitus or cholesterol.

All subjects gave their full informed written consent to participate in the study.

Study participants completed medical examinations in the morning after an overnight fast 12 h. The evaluation included a self-reported personal health history (alcohol and medication use and smoking habits).

Anthropometric assessment was used to measure height and weight using a standard physician's scale, Body Mass Index was calculated (weight in Kg/height in meters squared). Waist and hip circumference was measured at the level of the umbilicus with a plastic tape.

Axial images of the abdominal region were obtained with computed tomography scanner (General Electric, Milwaukee, WI). For each subject 30 images (10 mm- slice thickness) were obtained to cover all the abdomen until the iliac crest. Images were obtained using 120 kV and 280 mA, with a 48 cm field of view and 512 x 512 matrix.

Single slice corresponding to the L4-L5 level was used as an anatomic landmark for visceral and subcutaneous area, and muscle density measurement. Adipose tissue was measured using attenuation values ranging from -50 to -250 Hounsfield Units. Visceral adiposity area (VAT) was determined by delineating the intra-abdominal cavity at the peritoneum, and subcutaneous abdominal area (SAT) was determined as the area between the skin and the external border of the abdominal muscles.

Bilateral psoas muscle attenuation values were evaluated using equipment available software, and a circular region of interest was placed in the center of each side, average was calculated and expressed in Hounsfield Units (HU), as described by Torriani, *et al* (2003).

Liver and spleen attenuation values were evaluated as described previously, a single circular region of interest was placed in the parenchyma of the hepatic right lobe and similar region of spleen, avoiding vessels and other landmark structures, and expressed in Hounsfield units (HU). A ratio of mean liver-to-spleen attenuation values was used as an index of liver fat infiltration. This index was validated as an index of hepatic lipid infiltration and is currently used to diagnose fatty liver. Pancreas attenuation considered the area under the central portion of the organ.

Intra-observer error was determined by analysis of the same image on two different occasions separated by at least 1 week. Coefficient of variation for repeated liver, spleen, pancreas, muscle density and visceral and subcutaneous areas were 2.8%, 2.2%, 0.9%, 0.8%, 1.5% and 1.3%.

Serological assessment was obtained from venous blood samples and analyzed by automated methods at the Hospital's laboratory. Measures included plasma Triglycerides, low density, high-density lipoprotein, total cholesterol, fasting glucose and insulin, and γ GT. HOMA-IR was calculated as described by Mathews *et al*, $((\text{Fasting plasma insulin} \times \text{Fasting plasma Glucose})/22,5)$. Index TG/HDL was also calculated as described by McLaughlin in order to test this metabolic marker of insulin resistance.

All statistical analysis were performed with SPSS for Windows 10.0 (chicago, IL). Pearson coefficient was used to determine univariate associations. Partial correlations analyses was used to determine the independent relationships among measures of abdominal obesity, liver fat, muscle and pancreas infiltration and lipid and glucose variables. Data that were not normally distributed were Log transformed. Values of $p < 0.05$ were taken as significant.

RESULTS

Subject's characteristics, body composition and metabolic characteristics are shown in table 1.

Age, weight and BMI did not differ between any of the groups.

Visceral AT, fatty liver infiltration, triglycerides, TG/HDL and γ GT were higher in men than women. SAT, HDL, HOMA-IR and muscle density did not differ between genders, as showed in table 1.

Liver absolute density and relative liver-to-spleen index did not differ significantly.

Pancreatic density and SAT did not differ between any of the groups, neither showed significant correlation between any of the metabolic parameters ($p > 0,05$).

Table 1- Subjects characteristics, body composition and metabolic characteristic by gender.

	Men	Women
Age (yr)	41,7 +/- 2,6	39,4 +/- 2,3
Weight (Kg)	126 +/- 11,7	117,2 +/- 10,1
Waist / Hip *	1,19 +/- 0,09*	0,97 +/- 0,07*
Blood pressure	152/92	146/88
BMI	43,6 +/- 2,1	42,2 +/- 3,5
Visceral area *	257 +/- 31,1*	136 +/- 25,2*
Subcutaneous area	315 +/- 48,3	382 +/- 77,4
Muscular density*	41,8 +/- 2,1*	49,1 +/- 3,7*
Hepatic density *	40,4 +/- 2,7*	52,3 +/- 2,9*
Pancreatic density	50,1 +/- 0,9	50,5 +/- 0,8
TG/HDL*	4,9 +/- 0,9*	2,7 +/- 0,7*

* $p < 0,05$

When analyzed by regional fat depot type, the two groups showed significant difference concerning muscle depot, which presented much higher infiltration in the visceral group, and the metabolic factors TG/HDL, fasting glucose, HOMA-IR, γ GT, and TG. Insulin and HDL did not differ between the groups.

Table 2- Subjects characteristics, body composition and metabolic characteristic by distributed for visceral and subcutaneous obesity.

	Subcutaneous Obese (n=34)	Visceral Obese (n=30)	Lean (n=14)
Age (yr)	40,2 +/- 7,3	41,6 +/- 6,9	39,4 +/- 6,1
Weight (Kg)	103 +/- 10,4	119,4 +/- 11,7	78,3 +/- 7,6
Waist / Hip *	0,98 +/- 0,07*	1,26 +/- 0,09*	0,86 +/- 0,05
Blood pressure	142/86	148/94	122/76
BMI	41,4 +/- 2,3	44,2 +/- 3,5	22,4 +/- 1,2
Visceral area *	137 +/- 28,1*	276 +/- 34,2*	76 +/- 23,3
Subcutaneous area	395 +/- 61,2	232 +/- 46,3	134 +/- 35,6
Muscular density*	40,4 +/- 2,6*	31,3 +/- 2,7*	54,1 +/- 3,2
Hepatic density *	57,5 +/- 2,8*	41,4 +/- 3,2*	63,4 +/- 3,1
Pancreatic density	51,1 +/- 1,1	49,7 +/- 1,0	53,2 +/- 1,2*
TG/HDL*	2,3 +/- 0,6*	5,2 +/- 0,9	1,9 +/- 0,6
Fasting Glucose	89,1 +/- 7,8*	119,2 +/- 11,3*	82,2 +/- 6,5
HOMA-IR	2,3 +/- 1,0*	5,7 +/- 1,8*	2,1 +/- 1,1
γ GT	24 +/- 6,4*	43 +/- 9,6*	22 +/- 6,5
HDL	45,2 +/- 8,3	36,5 +/- 7,1	51 +/- 6,3
TG	101 +/- 13*	176 +/- 21*	76 +/- 09

* p< 0,05. Areas given in cm²; density given in HU (Hounsfield Units)

The univariate correlations between regional fat distribution, and metabolic risk factors are given in table 3 and table 4.

The visceral fat was the strongly correlated with liver fatty infiltration ($r = -0,84$; $p < 0,01$). VAT showed also similar correlation with muscle infiltration ($r = -0,81$; $p < 0,01$), and lower but significant correlation with HOMA-IR ($r = 0,69$; $p < 0,01$) and, TG/HDL ($r = 0,72$; $p < 0,01$), as shown in Fig 2.

Waist to hip index was correlated with visceral AT ($r = 0,56$; $p < 0,05$), TG/HDL ($r = 0,45$; $p < 0,05$) and muscle density ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Subcutaneous fat did not correlate with liver fat ($r = 0,02$; $p = 0,34$), visceral fat ($r = 0,14$; $p = 0,11$), muscle infiltration ($r = 0,19$; $p = 0,21$), or any of the metabolic variables ($p > 0,05$), as shown in Fig 1.

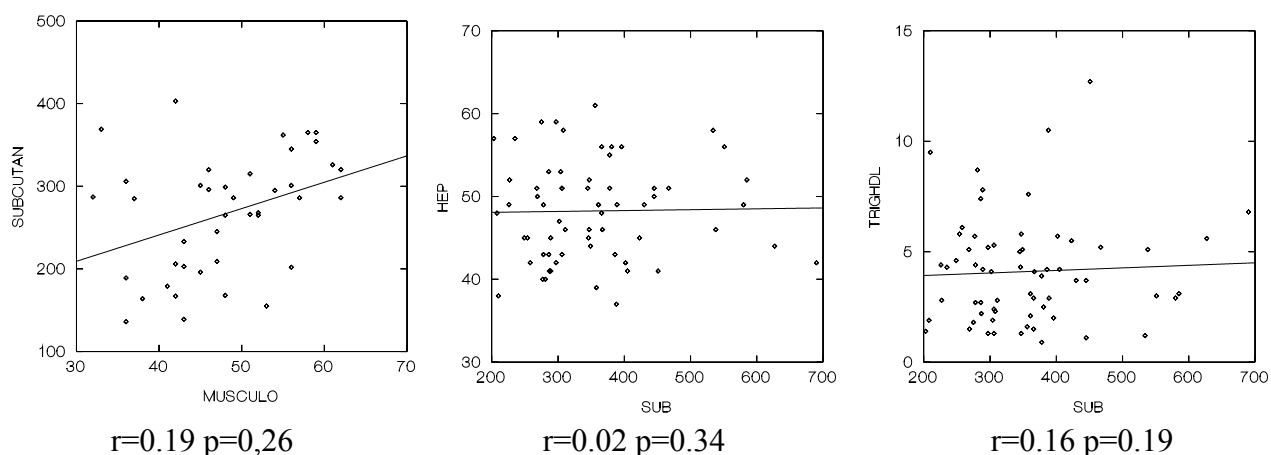


Fig 1- Relationship between Subcutaneous adipose area and muscle density (right), liver density (middle) and TG/HDL (left) in obese subjects.

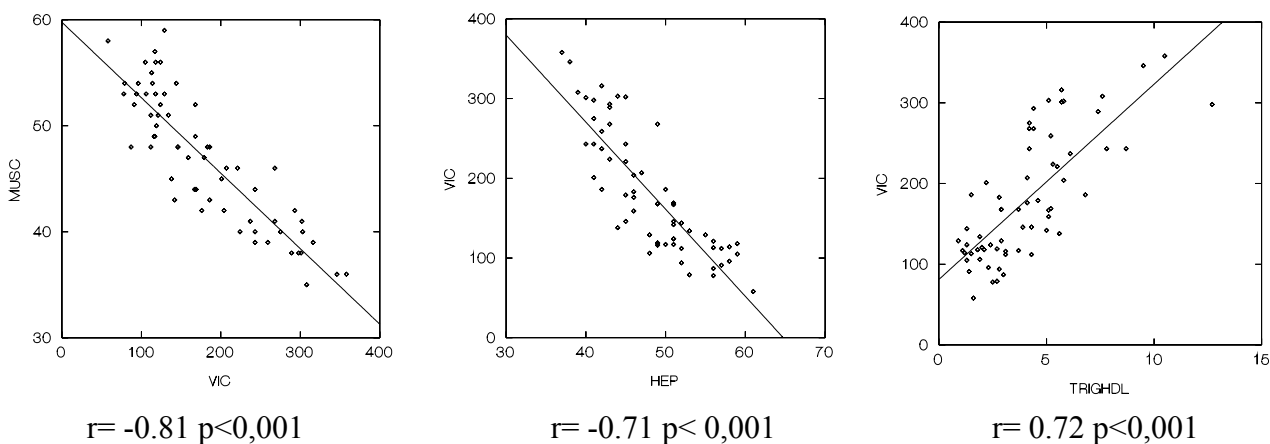


Fig 2- Relationship between Visceral adipose area and muscle density (right), liver density (middle) and TG/HDL (left) in obese subjects.

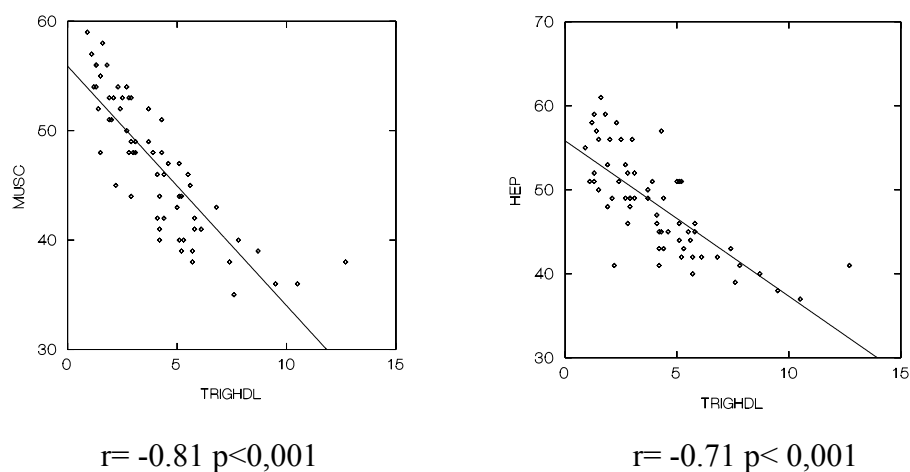


Fig 3- Relationship between TG/HDL and muscle density (right) and liver density (left) in obese subjects.

Metabolically, the index TG/HDL showed better correlation with visceral AT and muscle density (Fig 3) than any other isolated metabolic measurements, including HDL, LDL, total cholesterol, TG, insulin, fasting glucose and even HOMA-IR .

Liver fat was the strongest correlate of γ GT ($r = 0.67$, $p < 0.01$).

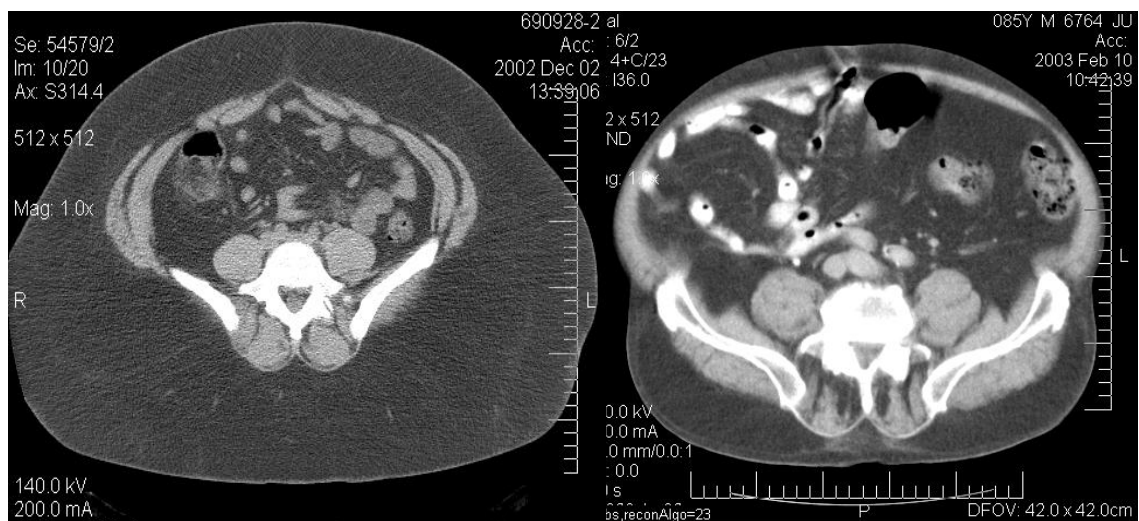


Fig 4- Computed tomography slices used for measurements of visceral, muscle and subcutaneous depot

Table 3-Correlations coefficients between body composition and metabolic variables.

	TG/HDL	HOMA-IR	Fasting Glucose	HDL	γ GT
Visceral Area	0.72	0.70	0.41	0.49	0.54
Subcutaneous Area	0.16	0.08	0.06	0.10	0.14
Muscle density	-0.70	-0.66	0.20	0.19	0.26
Hepatic density	-0.71	-0.62	-0.44	-0.26	-0.67
Pancreatic density	0.09	0.06	-0.04	0.10	0.08
Waist/Hip	0.51	0.42	0,22	0.15	0.23

Significant correlation in bold type. $P < 0.05$

Table 4- Correlations coefficients between regional adiposity.

	Visceral Area	Subcutaneous Area	Muscle Density	Hepatic Density	Waist/Hip
Visceral Area	-	-0.14	-0.81	-0.84	0.55
Subcutaneous Area	0.14	-	0.19	0.02	0.21
Muscle density	-0.81	-0.22	-	-0.71	-0.42
Hepatic density	-0.84	0.02	0.02	-	-0.67
Pancreatic density	0.10	0.02	-0.06	0.09	0.03

Significant correlation in bold type. P<0.05

To further explore the differences of regional fat distribution we also analyzed the subjects in two groups divided by the amount of visceral tissue using 160 cm² as a cutoff point. In the visceral obese group visceral adiposity and liver fat infiltration were the stronger correlation with metabolic risk factor. On the other side, in the subcutaneous obese group muscle infiltration showed the strongest correlation coefficient with metabolic risk factors, as shown in fig 5 and Fig 6.

Age, BMI, pancreatic density and SAT did not differ significantly. Visceral AT, TG/HDL and HOMA-IR were greater in visceral obese group and muscle density and liver density were lower in the visceral obese group, indicating a higher fat infiltration.

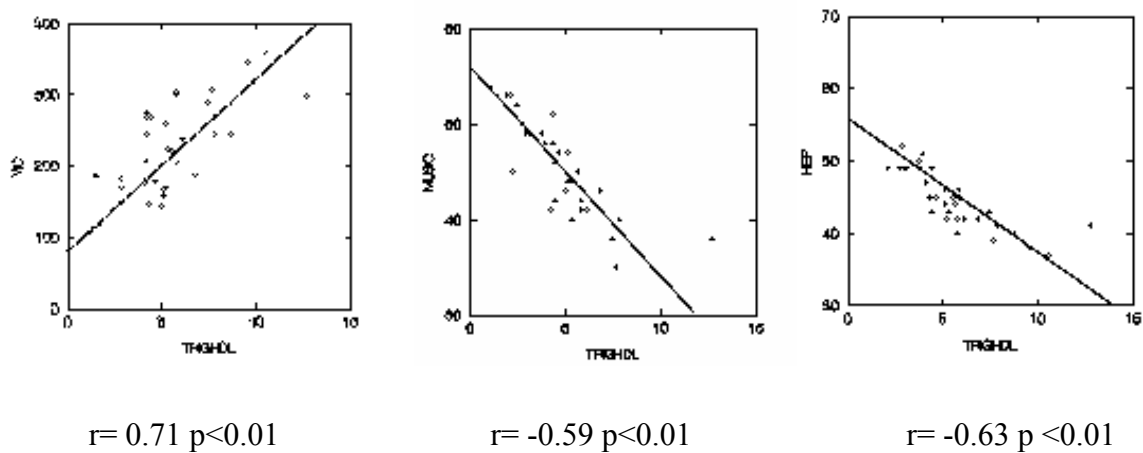


Fig 5- Relationship between TG/HDL and visceral adiposity (right) muscle density (middle) and liver density (left) in visceral obese group .

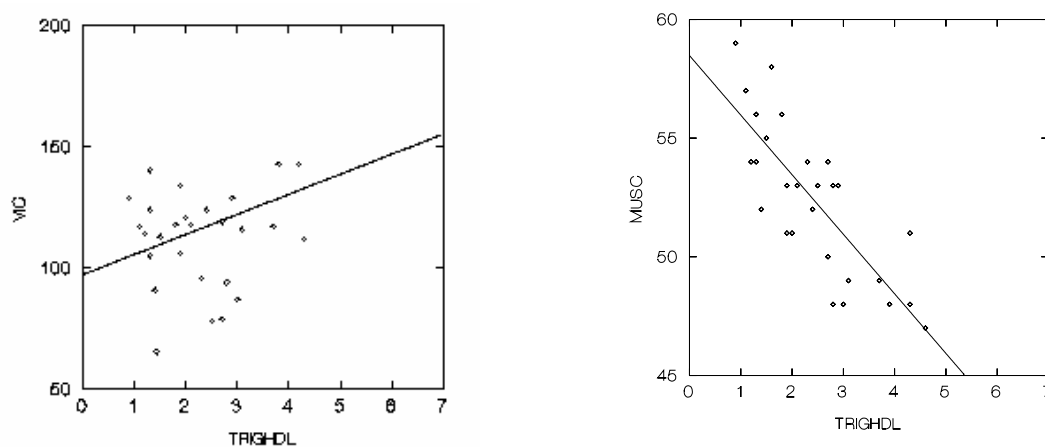


Fig 6- Relationship between TG/HDL and visceral adiposity (right) and muscle fat infiltration in the subcutaneous obese group.

DISCUSSION

The current study was undertaken to examine the correlation between visceral AT, subcutaneous AT, pancreatic fat, liver fat and muscle fat infiltration and the metabolic risk factors.

The pancreatic fat infiltration is currently associated with aging and nonspecified obesity. The results of our study indicates no correlation between the insulin level or any other metabolic factor and pancreatic density.

The index TG/HDL was reported as a simple approach that used metabolic markers associated to insulin resistance and cardiovascular disease risk (McLaughlin et al), to identify obese people who are insulin resistant²⁰. Our results indicate a better correlation of this index with visceral fat, liver fat and muscle infiltration, than any other metabolic marker alone in this specific population.

Subcutaneous adiposity showed no association of metabolic risk factors when measured as a singular depot, in partial contradiction to studies in which segmented measurements of subcutaneous (anterior vs posterior or deep vs superficial) may be associated to metabolic impairment as well as visceral adiposity^{23,26}. Those discrepancies in the literature regarding the influence of subcutaneous adiposity may be resolved by its subdivision into metabolic different divisions, such as superficial and deep compartments which appears to have more active adipocytes.

Our results indicate a strong correlation between VAT and liver fat infiltration, as previously described by many authors^{11,12,13,19}. Björntorp hypothesized that the importance of visceral adiposity may be due to the excess delivery of free fatty acid into the portal system. Other authors established that plasma free fatty acid is a modulator of hepatic insulin resistance. Although it is not possible to access the portal circulation in vivo, it is expected that the increased metabolic activity of visceral adipose tissue sustains the inflow of free fatty acid into the portal system^{17,18}, partially explaining the liver fatty infiltration. Inflammatory factors may also play an important role in its genesis yet to be elucidated.

Fatty liver infiltration also correlates strongly with $\square$ GT, an unspecific marker of liver impairment, and TG/HDL, an index that may indicate the role of liver fat infiltration in the evolution of insulin resistance.

Previous investigations indicated the independent relationships between visceral adiposity and metabolic risk factors^{6,7,9,15}, and in those patients whose visceral accumulation is predominant, the contribution of this depot toward the variation of insulin resistance overwhelms that of subcutaneous adiposity²².

Muscle density measured by CT reflects the amount of intra and extra-myocellular lipid deposition. Although CT cannot distinguish their separate concentrations, some authors reported direct relationship between muscle density and intra-myocellular lipid, which appears to be related to insulin resistance^{21,22,23,24}.

In obese subjects, the visceral depot is strongly associated with fatty liver infiltration and muscle fat infiltration. Although it is still unclear how each of these depots is involved in the metabolic regulation, it is reasonable to consider the fat accumulation in those three compartments.

In subcutaneous obese subjects, visceral adiposity and fatty liver infiltration did not show strong correlations. However, in this group, muscle fat infiltration showed higher correlation with metabolic factors, especially TG/HDL, what may suggest that in subjects which the visceral components are not exuberant, muscle infiltration may assume a more important role in the genesis of metabolic syndrome.

In conclusion obese patients, the regional adiposity, in special visceral and liver depots play important roles in the genesis of metabolic syndrome. In subcutaneous obese patients, the muscle depot has the strongest correlation coefficient with metabolic syndrome.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneve, World Health Organization, 1997.
2. MOKDAD AH, SERDULA MK, DIETZ WH, BOWMAN BA, MARKS JS, KOPLAN JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. JAMA, 1999, 282: 1519-1522.
3. CALLE EE, THUN MJ, PETRELLI JM, RODRIGUEZ C, HEATH CW Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med, 1990, 341: 1097-1105.
4. MOHAMED-ALI V, PINKEY JH, COPPACK SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. Int J Obes, 1998, 22: 1145-1158.
5. VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric acid calculus diseases. Am J Clin Nutr, 1956, 4: 20-34.
6. REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, 37: 1595-1607.
7. TIMAR O, SESTIER F, LEVY E. Metabolic Syndrome X: A review. Can J Cardiol, 2000, 16: 779-789.
8. WAJCHENBERG BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endoc Rev, 2000, 21:697-738.
9. EGGER G. The case for using waist to hip ratio measurement in routine in medical checks. Med J Aust, 1992, 156: 280-285.
10. BJÖRNTORP P. Adipose tissue distribution, plasma insulin, and cardiovascular disease. Diabete et metabolisme (Paris), 1987, 13: 381-385.

11. BJÖRNTORP P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 1990, 10 (4): 493-496.
12. OWENS S. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *The Journal of Pediatrics*, 1998, 133: 41-45.
13. KELLEY DE, MCKOLANIS TM, HEGAZI RAF, KULLER LH, KALHAN SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol End Metab*, 2003, 285: E906-E916.
14. BRESSLER P, BAILEY SR, MATSUDA M et al. Insulin resistance and coronary arterial disease. *Diabetologia*, 1996, 39: 1345-1350.
15. DEFRONZO RA, FERRANNINI E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14:173-194.
16. EVANS DJ, MURRAY R, KISSEBAH AH. Relationship between skeletal muscle insulin resistances, insulin mediated glucose disposal and insulin binding: effects of obesity and body fat topography. *J Clin Invest*, 1984, 74:1515-1525.
17. MEIGS JB. Invited Commentary: Insulin Resistance Syndrome? Syndrome X? Multiple Metabolic Syndromes? A Syndrome at All? Factor Analysis Reveals Patterns in the Fabric of Correlated Metabolic Risk Factors. *Am J Epidemiol*, 2000, 152: 908-911.
18. OAKES ND, COONEY GJ, CAMILLERI S, CHISHOLM DJ, KRAEGEN EW. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes*, 1997b, 46: 1768-1777.
19. MCLAUGHLIN T, ABBASI F, CHEAL K, CHU J, LAMENDOLA C, REAVEN G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 802-809.

20. 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*, 2000, 89: 104-110.
21. NGUYEN-DUY T, NICHAMAN MZ, CHURCH TS, BLAIR SN, ROSS R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284: E1065-E1071.
22. 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: E941-E948.
23. GOODPASTER BH, THAETE FL, KELLEY DE. Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography. *Annals of New York Academy of Sciences*, 2000, 904: 18-24.
24. ROSS R, FREEMAN J, HUDSON R, JANSSEN I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87(11): 5044-5051.
25. KELLEY DE, WILLIAMS KV, PRICE JC, MCKOLANIS TM, GOODPASTER BH, THAETE FL. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86(11): 5412-5419.
26. TORRIANI M, HADIGAN C, JENSEN ME, GRINSPOON S. Psoas muscle attenuation measurement with computed tomography indicates intramuscular fat accumulation in patients with the HIV-lipodystrophy syndrome. *J Appl Physiol*, 2003, 95: 1005-1010.

10- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARMELLINI F, ZAMBONI M, RIGO L, BERGAMO-ANDREIS IA, ROBBI R, DE MARCHI M, BOSELLO O. Sonography detection of small intra-abdominal fat variations. *Int J Obes*, 1991 Dec; 15(12):847-852.

ARMELLINI F, ZAMBONI M, RIGO L, TODESCO T, BERGAMO-ANDREIS IA, PROCACCI C, BOSELLO O. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound*, 1990 Sep; 18(7):563-567.

ARONNE LJ. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2001, 62 (Sup.): 13-22.

BJÖRNTORP P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis*, 1990, 10 (4): 493-496.

BJÖRNTORP P. Adipose tissue distribution, plasma insulin, and cardiovascular disease. *Diabete et metabolisme (Paris)*, 1987, 13: 381-385.

BOUCHARD C. Genetic and enviromental influences on regional fat distribution. In Omura et al. (eds). *Progress in Obesity Research*. John Libbey and Company Ltd, 1990.

BRESSLER P, BAILEY SR, MATSUDA M et al. Insulin resistance and coronary arterial disease. *Diabetologia*, 1996, 39: 1345-1350.

CALLE EE, THUN MJ, PETRELLI JM, RODRIGUEZ C, HEATH CW Jr. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med*, 1990, 341: 1097-1105.

DEFRONZO RA, FERRANNINI E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14:173-194.

EGGER G. The case for using waist to hip ratio measurement in routine in medical checks. *Med J Aust*, 1992, 156: 280-285.

EVANS DJ, MURRAY R, KISSEBAH AH. Relationship between skeletal muscle insulin resistance, insulin mediated glucose disposal and insulin binding: effects of obesity and body fat topography. *J Clin Invest*, 1984, 74:1515-1525.

FERRANNINI, E. Insulin resistance and hyperinsulinemia: why are they important? *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 1999, 6(11): S13-S16.

FIRTH R, RIZZA R. Insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extra hepatic insulin resistance and obesity, *Metabolism*, 1987, 36: 1091-1095.

GARROW JS, WEBSTER JD. Quetelet's index (W/H^2) as measure of fatness. *Int J Obes Metab Disord*, 1985, 9: 147-153.

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*, 2000, 89: 104-110.

GOODPASTER BH, THAETE FL, KELLEY DE. Composition of skeletal muscle evaluated with computed tomography. *Annals of New York Academy of Sciences*, 2000, 904: 18-24.

JIMENEZ J, ZUNIGA-GUAJARDO S, ZINMAN B, ANGEL A. Effects of weight loss in massive obesity on insulin and C-peptide dynamics: sequential changes in insulin production, clearance, and sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, 64:661-668.

KELLEY DE, MCKOLANIS TM, HEGAZI RAF, KULLER LH, KALHAN SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol End Metab*, 2003, 285: E906-E916.

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: E941-E948.

KELLEY DE, WILLIAMS KV, PRICE JC, MCKOLANIS TM, GOODPASTER BH, THAETE FL. Plasma fatty acids, adiposity, and variance of skeletal muscle insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 86(11): 5412-5419.

KOO K, SEIDELL JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes*, 1993, 17: 187-196.

- LETIEXHE MR, SCHEEN AJ, GÉRARD PL, DESAIVE C, LEFÈBVRE PJ. Postgastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(2): 364-369.
- MCLAUGHLIN T, ABBASI F, CHEAL K, CHU J, LAMENDOLA C, REAVEN G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*, 2003, 139: 802-809.
- MEIGS JB. Invited Commentary: Insulin Resistance Syndrome? Syndrome X? Multiple Metabolic Syndromes? A Syndrome at All? Factor Analysis Reveals Patterns in the Fabric of Correlated Metabolic Risk Factors. *Am J Epidemiol*, 2000, 152: 908-911.
- MOHAMED-ALI V, PINKEY JH, COPPACK SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes*, 1998, 22: 1145-1158.
- MOKDAD AH, SERDULA MK, DIETZ WH, BOWMAN BA, MARKS JS, KOPLAN JP. The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*, 1999, 282: 1519-1522.
- MONTEIRO CA, Epidemiologia da Obesidade. In: HALPERN A, MATOS AFG, SUPPLY HL, MANCINI MC, ZANELLA MT. Obesidade. São Paulo, Lemos Editora, 1998 pp 15-30.
- MUSCELLI E, PEREIRA JA, LAZARIN MA, DA SILVA CA, PAREJA JC, SAAD MJ. L Lack of insulin inhibition on insulin secretion in non-diabetic morbidly obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 Jun;25(6):798-804.
- NGUYEN-DUY T, NICHAMAN MZ, CHURCH TS, BLAIR SN, ROSS R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284: E1065-E1071.
- OAKES ND, COONEY GJ, CAMILLERI S, CHISHOLM DJ, KRAEGEN EW. Mechanisms of liver and muscle insulin resistance induced by chronic high-fat feeding. *Diabetes*, 1997b, 46: 1768-1777.
- OWENS S et al. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *The Journal of Pediatrics*, 1998, 133: 41-45.

PEREIRA LO, FRANCISCHI RP, KLOPFER M, SAWADA LA, SANTOS R, VIEIRA P, CAMPOS PL, LANCH A AH. Obesidade e suas implicações – ação da atividade física e controle nutricional. Ver Bras Nutr Clin, 1999, 14: 9-17.

POVOA LC, Custo da obesidade. In: In: HALPERN A, MATOS AFG, SUPPLY HL, MANCINI MC, ZANELLA MT Obesidade. São Paulo, Lemos Editora, 1998 pp 15-30.

REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, 37: 1595-1607.

ROSS R, FREEMAN J, HUDSON R, JANSSEN I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002, 87(11): 5044-5051.

TIMAR O, SESTIER F, LEVY E. Metabolic Syndrome X: A review. Can J Cardiol, 2000, 16: 779-789.

TORRIANI M, GRINSPOON S. Racial differences in fat distribution: the importance of intermuscular fat. Am J Clin Nutr. 2005 Apr;81(4):731-2.

TORRIANI M, HADIGAN C, JENSEN ME, GRINSPOON S. Psoas muscle attenuation measurement with computed tomography indicates intramuscular fat accumulation in patients with the HIV-lipodystrophy syndrome. J Appl Physiol, 2003, 95: 1005-1010.

TORRIANI M, THOMAS BJ, HALPERN EF, JENSEN ME, ROSENTHAL DI, PALMER WE. Intramyocellular lipid quantification: repeatability with ¹H MR spectroscopy. Radiology. 2005 Aug;236(2):609-14.

VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesity: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric acid calculus diseases. Am J Clin Nutr, 1956, 4: 20-34.

WAJCHENBERG BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. Endoc Rev, 2000, 21:697-738.

WALLACE TM, LEVY JC, MATTHEWS DR. Use and abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care, 2004, 27: 1487-1495.

WOLF AM, COLDDITZ GA. Social and economic effects of body mass weight in the United States. Am J Clin Nutr, 1996, 63 (Suppl 3): 466S-469S.

World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on Obesity. Geneve, World Health Organization, 1997.

ZECCHIN HG, BEZERRA RM, CARVALHEIRA JB, CARVALHO-FILHO MA, METZE K, FRANCHINI KG, SAAD MJ. Insulin signaling pathways in aorta and muscle from two animal models of insulin resistance--the obese middle-aged and the spontaneously hypertensive rats. *Diabetologia*. 2003 Apr;46(4):479-91. Epub 2003 Apr 5.

BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A. – **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^aed., Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2002).

11- ANEXOS

Anexo 1- Ficha de coleta de dados

Protocolo da Ficha Clínica

Nome: _____ Idade: _____

HC: _____ - ____

Exame físico: _____

Parâmetro	Medidas
IMC	
Circunferência Cintura	
Circunferência Quadril	
Cintura/Quadril	
Pressão arterial	
Área Subcutânea	
Área Gordura Visceral	
Área	
Densidade muscular	
Densidade Hepática	
Relação Hepática/Baco	
Densidade Pancreática	
γ GT	
Sorologias hepatites	
Colesterol total	
HDL	
LDL	
Triglicérides	
Insulina Jejum	
Glicemia Jejum	
HOMA-IR	

Anexo 2- Consentimento livre pós-informado

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: “Avaliação por imagem da gordura intra-abdominal e suas correlações metabólico-inflamatórias”.

Nome: _____

Endereço: _____

RH _____ RG _____ Data de nascimento ____/____/____

Sei que este estudo sobre a medição de gordura intra-abdominal tem como objetivo comparar a associação entre gordura visceral e parâmetros metabólicos de risco para diversas doenças.

Sei que irei fazer uma avaliação médica clínica, onde será verificado se existe alguma contra-indicação em participar deste estudo e, somente após essa etapa, participarei do mesmo.

Sei que neste estudo vão fazer exames de ultra-som, tomografia computadorizada, ou ambos e a critério clínico dos pesquisadores (médicos), coleta de materiais biológicos (sangue e urina) para análise laboratorial.

Sei que não obterei benefício algum em participar como voluntária deste estudo, e me comprometo a realizar o seguimento clínico sugerido pelos médicos envolvidos no meu tratamento.

Sei também que não sofrerei nenhum malefício participando como voluntária deste estudo, em todas as fases deste estudo, serei sempre acompanhada pelos pesquisadores do grupo, que estarão atentos a qualquer sintoma por mim apresentado, me atendendo adequadamente para a situação .

Sei que poderei sempre perguntar todas as dúvidas que eu tenha em qualquer momento do estudo e estou ainda ciente que poderei deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem prejuízo de meu atendimento no HC/UNICAMP.

Sei que não haverá gasto de minha parte ao participar do estudo.

Sei que será mantido o sigilo e o caráter confidencial das informações pela equipe profissional, garantindo que minha identificação não seja exposta sob nenhuma condição. Estou ciente de que as dúvidas futuras, que possam vir a ocorrer, poderão ser esclarecidas, bem como poderei saber dos resultados por mim apresentados durante a coleta de dados.