



semana do
nutricionista

CAUSAS ENDÓCRINAS DA OBESIDADE

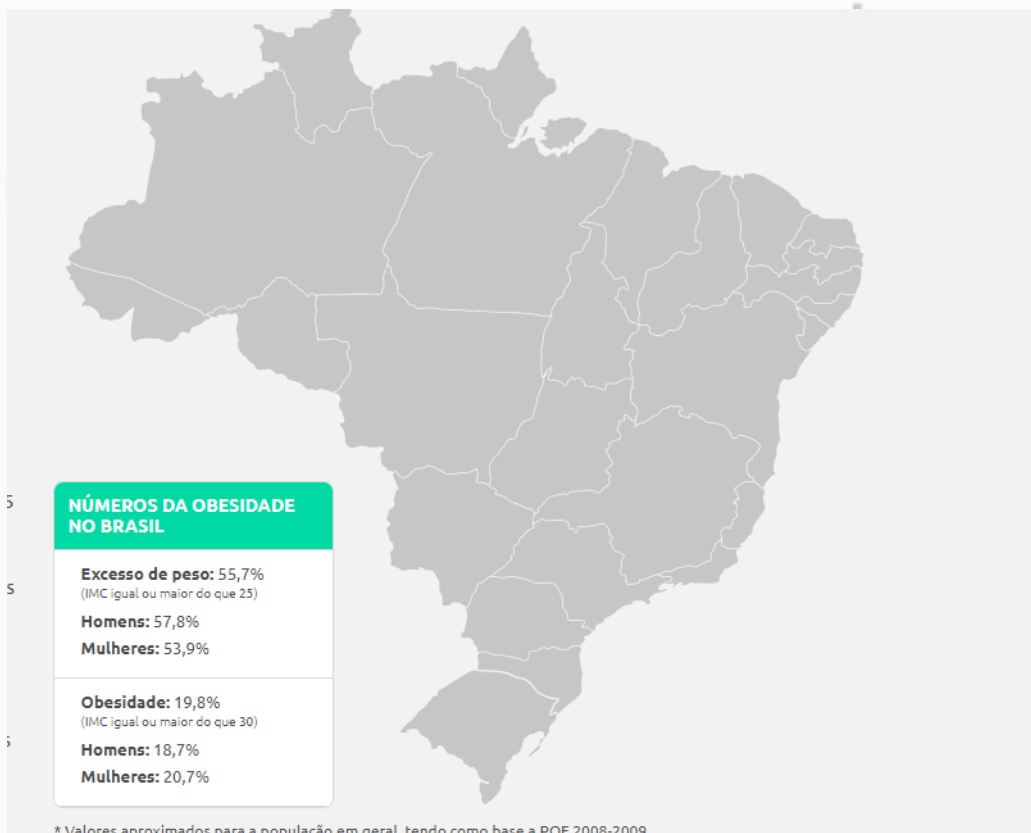
Quando o problema vai além da dieta.

A Organização Mundial de Saúde afirma:

- “A obesidade é um dos mais graves problemas de saúde que temos para enfrentar.”



s e
nu



Em relação à obesidade infantil

OBESIDADE INFANTIL NO BRASIL



O índice de meninos obesos alcança 16,6%



1 a cada 3 crianças está acima do peso ou obesa

Dentre as meninas a taxa chega a 11,8%



1975

A obesidade infantil mundial era de 11 milhões, com 5 milhões de meninas e 6 milhões de meninos



2022

Haverá mais crianças e adolescentes com obesidade do que com desnutrição moderada

124 milhões de crianças e jovens no mundo sofrem de obesidade

Fonte: Organização Mundial da Saúde

Afinal o que leva a obesidade?

Causes of Obesity



Seria culpa da genética?

- Diversas investigações, utilizando diferentes protocolos e metodologias, identificaram mais de **430 genes** e diversos marcadores genéticos implicados na obesidade



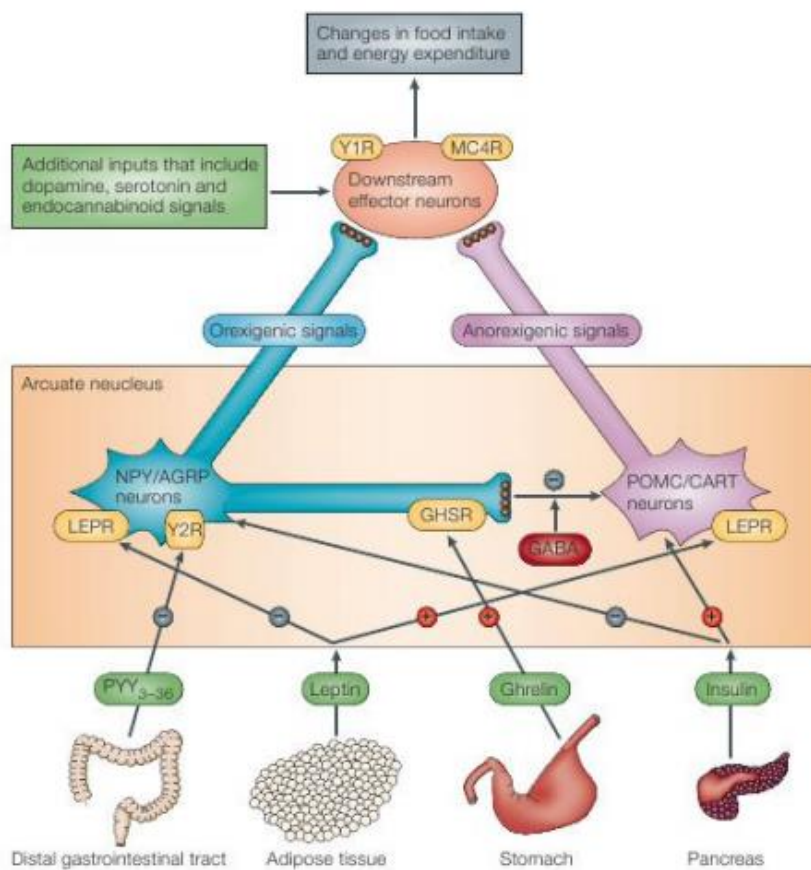


Figura 1 - Regulação fisiológica do balanço energético.

Obesidade não sindrômica

□ Monogênica

- Deficiência do MC4R : causa mais frequente
- Deficiência da POMC
- Deficiência da Leptina ou receptor da leptina



Obesidade não sindrômica

□ Poligênica

- **Gene FTO** : associado com o controle de índice de massa corporal.
- 16 % dos adultos que são homozigotos para o alelo de risco pesavam cerca de 3 kg a mais.
- Risco 1,6 x maior de obesidade.

Obesidade sindrômica

□ Síndrome de Prader-Willi

- É a causa mais frequente (deleção paterna do cromossomo 15).

- Hiperfagia , obesidade, baixa estatura, hipogonadismo, deficiência intelectual.



Então a culpa é dos nossos pais?



**DUPLO
BIG MAC**

**#É
Big
Mac**

**#Não
é Big
Mac**

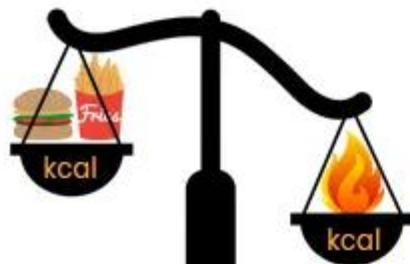


amo muito tudo isso™

FOTO MERAMENTE ILUSTRATIVA. Disponível por tempo limitado nos Restaurantes McDonald's. Mais informações em www.mcdonalds.com.br



BALANÇO ENERGÉTICO



NEGATIVO

INGERIDAS < GASTAS

↓
DÉFICE CALÓRICO

↓
PERDA DE PESO



NEUTRO

INGERIDAS = GASTAS

↓
MANUTENÇÃO CALÓRICA

↓
MANTER O PESO



POSITIVO

INGERIDAS > GASTAS

↓
EXCESSO CALÓRICO

↓
GANHO DE PESO



E quando o problema vai além da dieta ?

semana do
nutricionista

**“ Dr, acho que eu tenho
algum problema
hormonal!”**

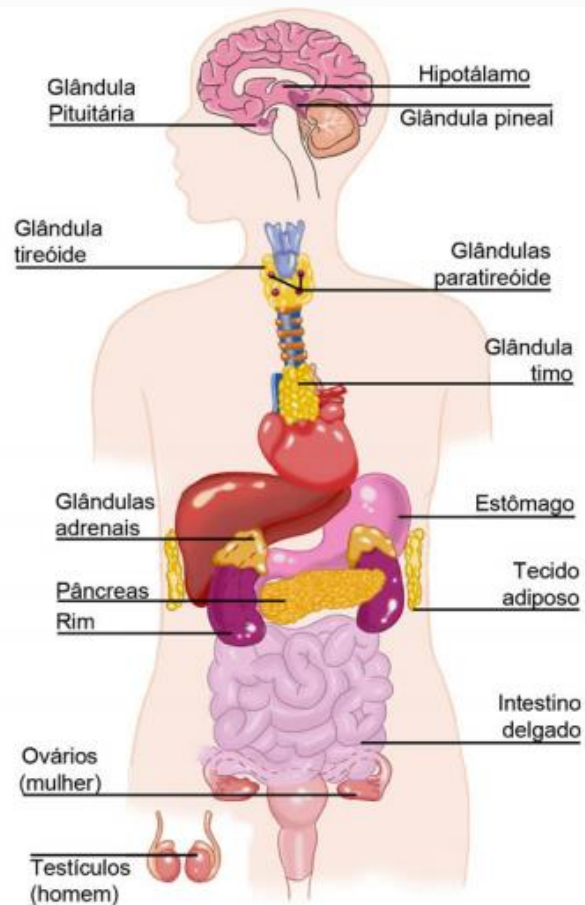
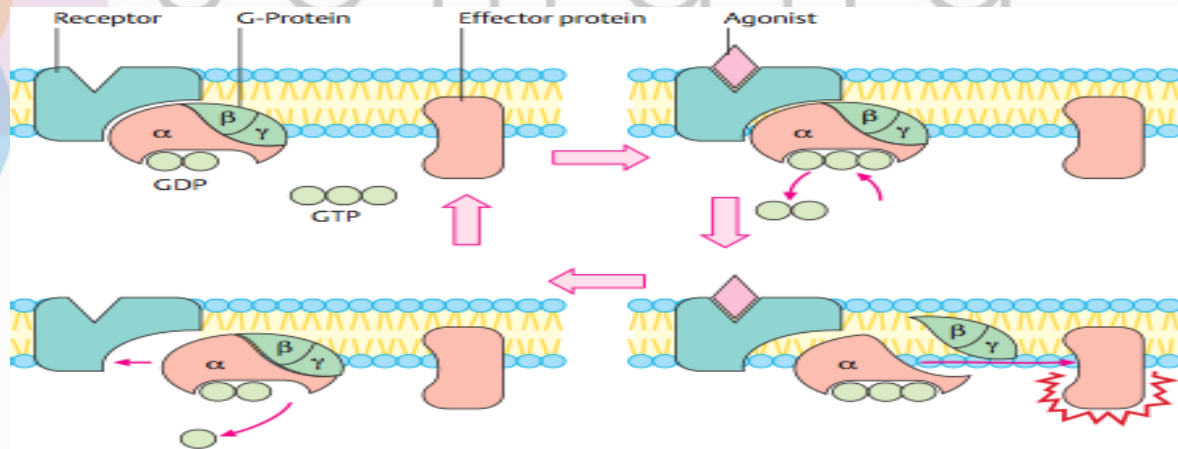


Figura 7.1: Glândulas do organismo.

d o
sta

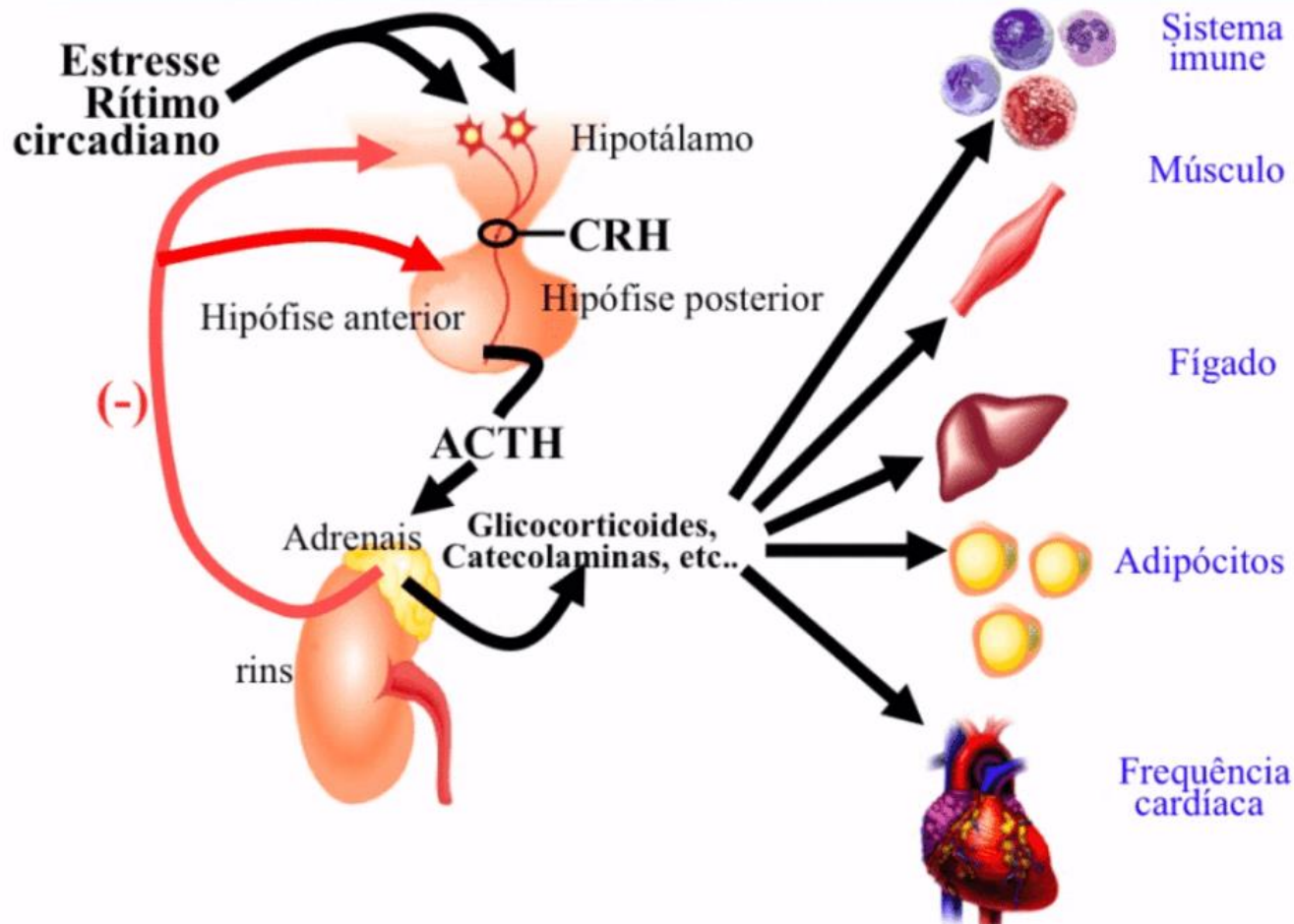
Receptores hormonais

- De membrana
 - Acoplados à proteína G
 - Tirosina-quinase



- Nuclear

EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL



EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

- Hiper-responsividade nos indivíduos obesos .
- Distribuição central de gordura.
 - ▣ Os adipócitos viscerais possuem maior densidade de receptores de GC que os adipócitos do tecido adiposo periférico.
 - ▣ Super-expressão da enzima 11 beta -HSD tipo 1
- Aumento do clearance de cortisol.

Aumento do *clearance* de cortisol

Densidade dos receptores periféricos
de GCC ↑
Diminuição da CBG



Aumento da produção de cortisol

Hiperativação do eixo a estímulos
Hiperresponsividade ao ACTH
Superexpressão 11 β HSD tipo 1 na gordura
abdominal



Cortisol sérico aumentado

Alterações do cortisol na obesidade.

Fonte: Adaptado de Romanholi, et al; 2007.³

Quando suspeitar ?

- Segundo o consenso da Endocrine Society :
 - ▣ indivíduos com achados incomuns para a idade (como hipertensão e osteoporose);
 - ▣ indivíduos com achados evolutivamente progressivos mais específicos de SC;
 - ▣ crianças com redução da velocidade de crescimento e aumento do peso;
 - ▣ Incidetaloma adrenal.

Síndrome de Cushing



do
ista

Lembre-se !

- Sempre questionar o **uso exógeno** de corticoides : principal causa de Síndrome de Cushing.
- O tempo necessário para a supressão do eixo HHA, assim como o desenvolvimento de SC exógena, varia em cada indivíduo e está relacionado com a dose, horário de administração, tipo (inclusive , inalatórios e tópicos) e a duração da corticoterapia.

Testes de rastreamento

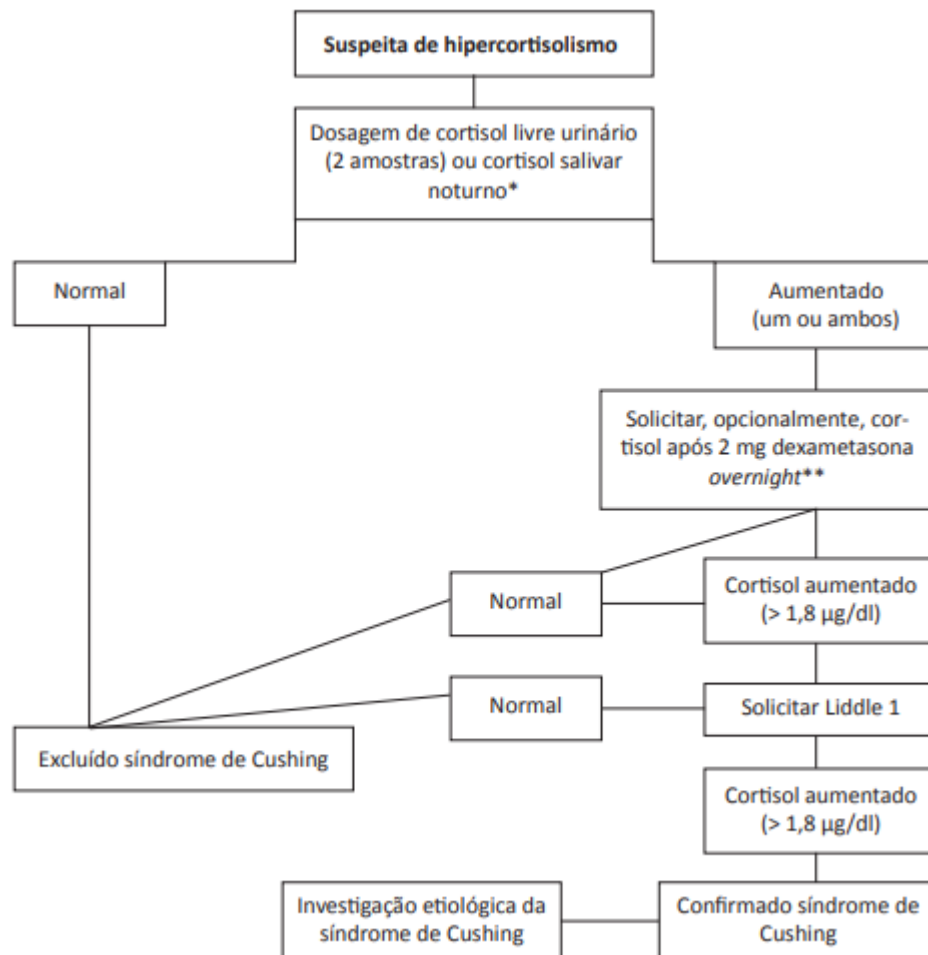
- CLU* (mínimo de duas amostras).
- cortisol salivar noturno (mínimo de duas amostras)
- cortisol após supressão noturna com 1 miligrama de dexametasona.
- teste de Liddle 1 (cortisol após 0,5 miligrama de dexametasona de 6 em 6 horas por 48 horas)

* Cortisol livre urinário

Drogas que aceleram o metabolismo da dexametasona por indução de CYP3A4, podendo causar resultados falsos negativos (falso negativo).	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, primidona, rifampicina, etossuximida, mepobramato, aminoglutetimida, metaqualona, pioglitazona.
Outras condições de falso negativo no OST 1 mg.	IRC (CICr < 15ml/min), hipometabolismo da dexametasona (ex.: insuficiência hepática).
Drogas que reduzem o metabolismo da dexametasona por inibição de CYP 3A4 (falso positivo).	Aprepitam/fosaprepitant, itraconazol, ritonavir, fluoxetina, diltiazem, cimetidina.
Drogas e condições que aumentam a CBG podendo elevar falsamente o valor do cortisol (falso positivo).	Gravidez, estrogênio terapia, hipertireoidismo, resistência aos glicocorticoides, mitotano.
Drogas e condições clínicas que aumentam os valores de CLU (falso positivo).	Carbamazepina, fenofibrato, digoxina (se medido por HPLC), glicocorticoides sintéticos (imunoenaios), drogas que inibem a enzima 11βHSD2 (alcaçuz – ácido glicirrizínico, carbenexolona), alta ingestão hídrica (> 5 l/dia), condições que aumentam o cortisol sérico.
Condições clínicas que reduzem o CLU (falso negativo).	Insuficiência renal (CICr < 30-60 ml/min), Cushing cíclico (fase de remissão), coleta incompleta.

Fonte: Modificado de Nieman, et al; 2008 e Castro.^{5,21}

CYP: citocromo P; OST: teste de supressão noturna com dexametasona; CBG: globulina ligadora do cortisol; CLU: cortisol livre urinário; CICr: *clearance* de creatinina; HPLC: cromatografia líquida de alta performance; 11-beta-HSD2: 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase isoforma 2.



do
sta

Rastreamento positivo

- Próximo passo :
 - ▣ Definir etiologia

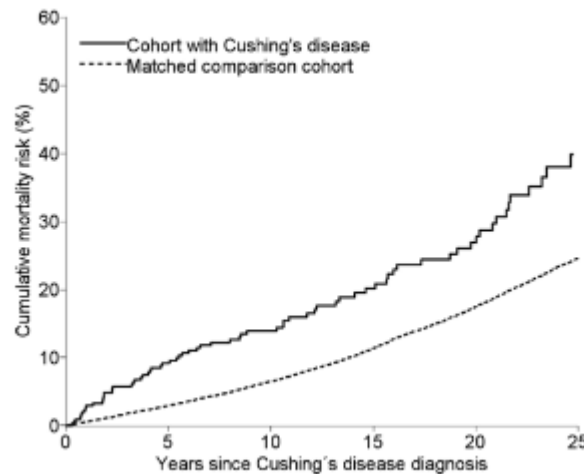


ACTH (2 DOSAGENS)

- ▣ Independente (níveis baixos) ➔ origem adrenal
- ▣ Dependente (níveis elevados) ➔ origem hipofisária

□ Mortalidade 1,7 a 4,8 vezes a da população geral.

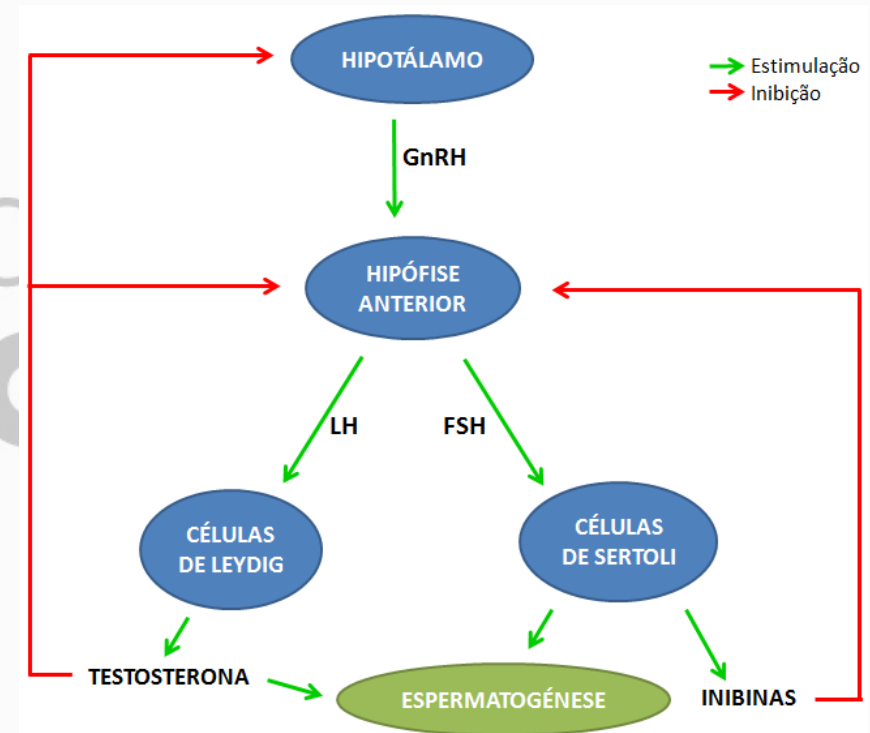
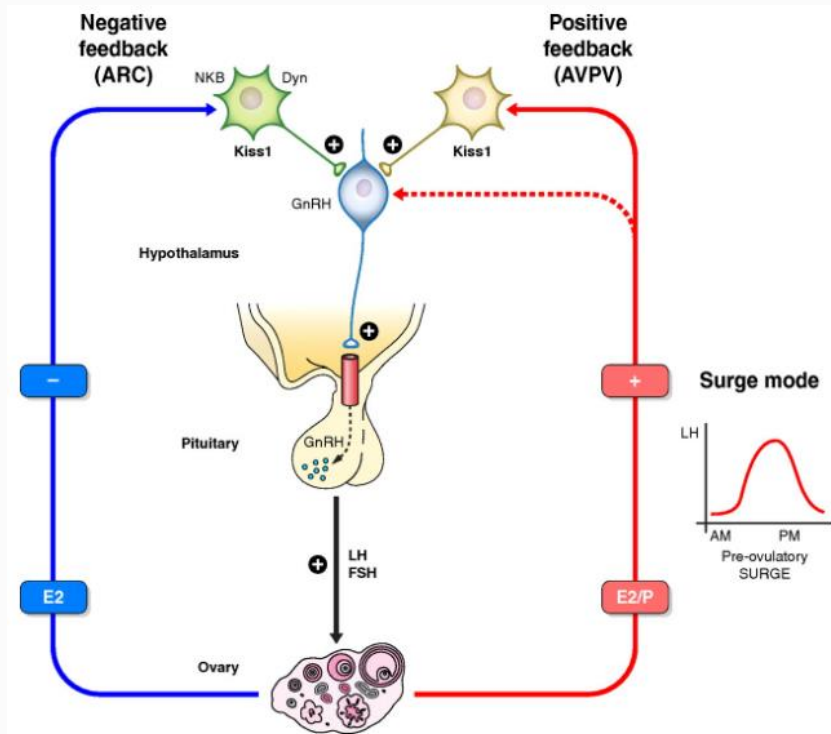
□ Risco de Obesidade , HAS , Diabetes, etc.



Tratamento

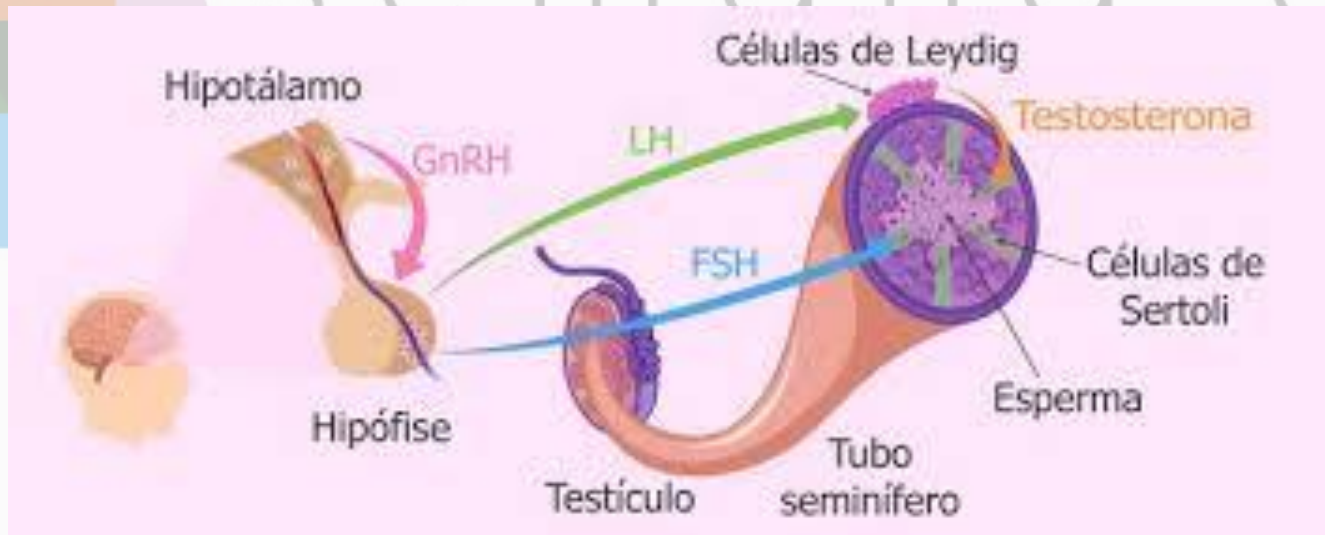
- Causa exógena : desmame da terapia esteróide.
- Doença de Cushing : adenoma hipofisário
 - ▣ Cirurgia transfeinodal
 - ▣ Casos recorrentes ou contra-indicação de cirurgia : farmacológico

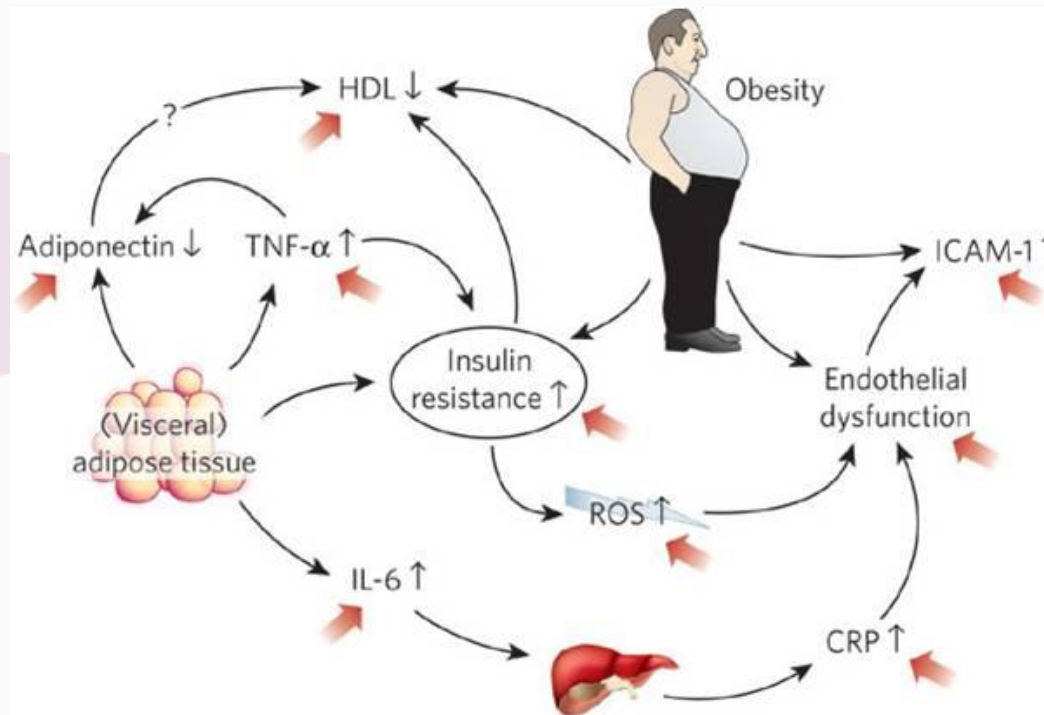
EIXO-HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL



Sexo masculino

- LH → células de Leydig → testosterona
- FSH → células de Sertoli → espermatogênese.





do
ista

Causa ou efeito?

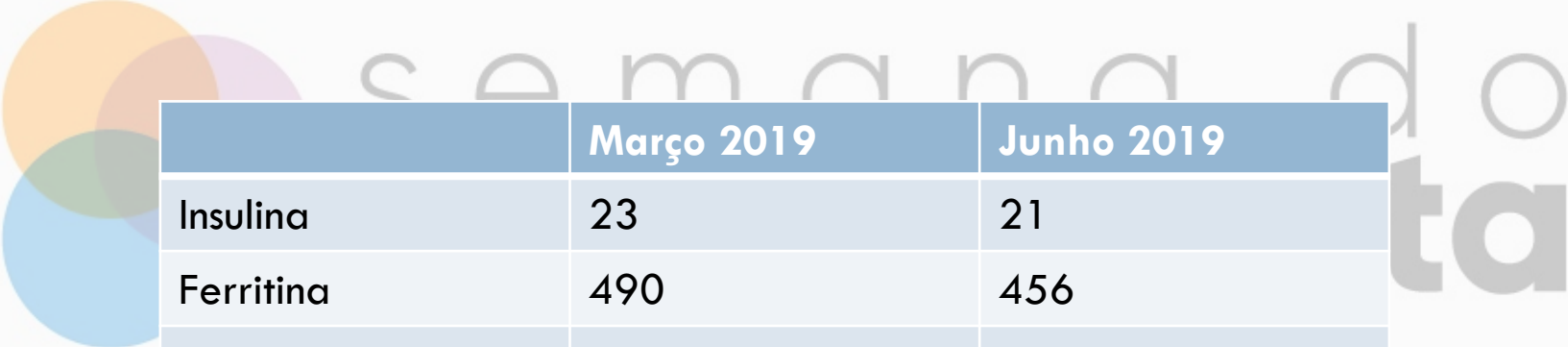
- Tanto a Síndrome Metabólica como a Resistência insulínica estão implicadas na **gênese** fisiopatológica para a deficiência androgênica como este próprio estado hormonal é considerado **fator de risco** em homens.

Hipogonadismo & Obesidade

- **Leptina** : relação com a testosterona.
- **Estado pró- inflamatório:** obesidade visceral
 - Níveis elevados de interleucinas , TNF-alfa, IFN-gama.
 - Circunferência abdominal : preditor de risco.
- **Redução dos níveis de SHBG:** níveis baixos de testosterona.
- **Aumento da aromatase** : aumento dos níveis de estrogênio.

Caso clínico

- Paciente , sexo masculino , 30 anos, obeso.
- ▣ Dados iniciais (março 2019) :



	Março 2019	Junho 2019
Insulina	23	21
Ferritina	490	456
Testosterona total	172	223
Peso	98	96

Paciente aderiu parcialmente à dieta e não iniciou os exercícios físicos. Porém, fez a reposição de testosterona.

Caso clínico

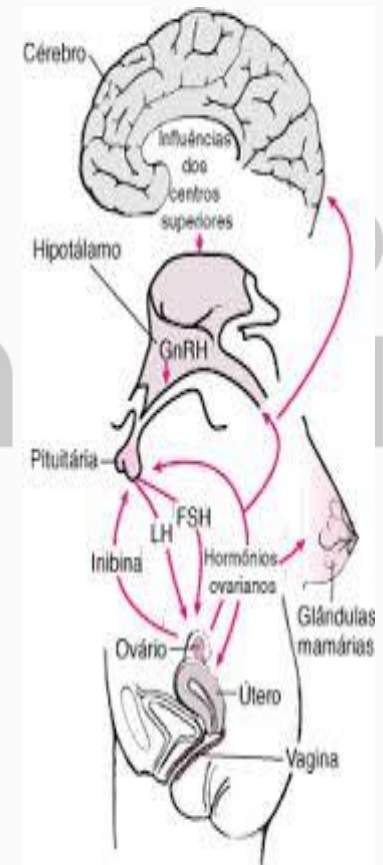
- Após adaptação da dieta , mudança de estratégia farmacológica e adesão ao treino (musculação 4 x semana).

	Novembro 2019
Insulina	9
Ferritina	233
Testosterona total	490
Peso	88

✓ Melhora da fadiga , sono e libido.

Sexo feminino

- FSH (hormônio folículo-estimulante)
 - ▣ Proliferação das células foliculares
 - ▣ Secreção de estrogênio
- LH (hormônio luteinizante)
 - ▣ Estimula a ovulação



Hiperestrogenismo

- A obesidade é uma condição de **hiperestrogenismo**, associada a aumento de risco para **hiperplasia endometrial** e **carcinoma hormônio-sensível** em mulheres.
 - ▣ Aromatização no tecido adiposo ~ peso corporal
 - ▣ Aumento estrona/ estradiol
 - ▣ Níveis baixos de SHBG

SOP : desafio diagnóstico

“Tenho ovários policísticos e
por isso
Não emagreço”



Diagnóstico de exclusão

- ❑ Descartar causas secundárias

- ❑ Gravidez
- ❑ Hiperprolactinemia
- ❑ Hipotioridismo
- ❑ Hiperplasia Adrenal Congênita
- ❑ Tumores ovarianos /adrenais
- ❑ Síndrome de Cushing

Consenso de Roterdã

- Presença de dois dos três critérios :
 - ▣ Disfunção ovulatória (amenorréia , oligomenorréia)
 - ▣ Hiperandrogenismo ou hiperandrogenemia
 - ▣ Critérios ultrassonográficos sugestivos de ovários policísticos (≥ 20 folículos 2-9 mm ; ovário $> 10 \text{ cm}^3$; ausência de folículo dominante) *

*não deve ser utilizado em mulheres com menos de 8 anos da menarca.

Na adolescência

- Ovários aumentados com padrão micropolicístico **são habituais na adolescência**, sem associação a qualquer doença, portanto, **o ultrassom não deve ser critério de diagnóstico de síndrome do ovário policístico (SOP) nesta fase**, e não se recomenda sua solicitação **até oito anos após a primeira menstruação** com a finalidade desse diagnóstico.

O papel da hiperinsulinemia

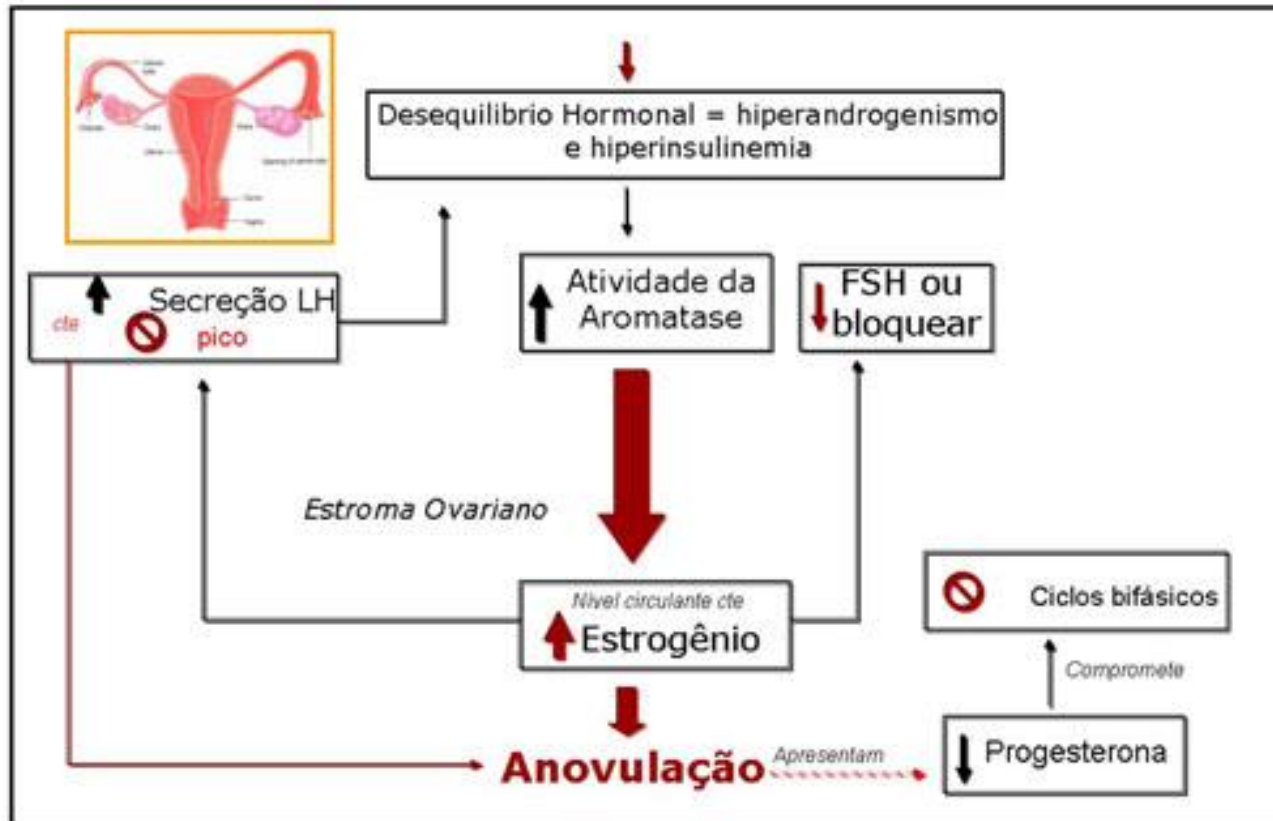

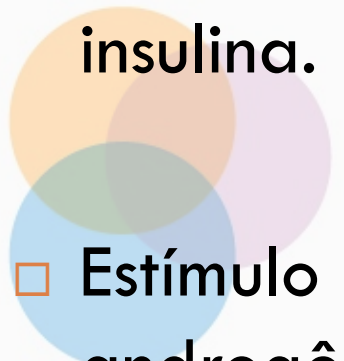


Figura 3 Fisiologia da síndrome do ovário policístico (Nacul e Spritzer, 2003).

- 
- 
- 50 a 70% das mulheres com síndrome dos ovários policísticos (SOP) tem resistência periférica à insulina.
 - Estímulo direto pela insulina na síntese de androgênios nos ovários e nas supra-renais.
- semana do
nutricionista

Análise da resistência insulínica

- Métodos diretos:

- “clamp” glicêmico (padrão ouro)

- Métodos indiretos:

- Insulina de jejum
 - HOMA-IR
 - Teste oral de tolerância à glicose

Hiperandrogenemia

- Níveis elevados de andrógenos são encontrados em aproximadamente 60 a 80% das pacientes com SOP.
- Testosterona total
- Testosterona livre
- Dehidroepiandrosterona (DHEA) : causa adrenal

Hiperandrogenismo

- Hirsutismo
- Acne seborréia
- alopecia
- sinais de virilização (casos mais graves)



Infertilidade

- ❑ **SOP causa infertilidade em até 40% das pacientes.**
- ❑ A perda de peso está associada com restauração da ovulação em boa parcela das pacientes.



Tratamento

❑ **Mudança do estilo de vida**

- ❑ Uma perda de peso modesta (2–7%) com modificações de estilo de vida promove redução do nível de andrógenos e melhora função ovulatória.

❑ **Metformina 1,5 a 2 g /dia**

- ❑ Aumenta sensibilidade a insulina
- ❑ Regulariza ciclos e ovulação

Benefícios dos exercícios físicos

- Após **seis meses de exercício e dieta**, mulheres obesas com SOP obtiveram **alteração positiva na composição corporal**, com redução da circunferência da cintura, melhora na sensibilidade à insulina, diminuição da insulina basal e redução do nível de hormônio luteinizante (LH), mesmo com baixo nível de perda da massa corporal total (2 a 5%).

Tratamento direcionado

□ Drogas antiandrogênicas

- Ciproterona

- Espironolactona

- Finasterida

□ Anticoncepcionais hormonais

- bloqueio do eixo HHO

- Aumento as SHBG

- Progestagênios antiandrogênicos

semana do
nutricionista

Deseja engravidar ?

□ Além da MEV + Metformina

□ Indução da ovulação

□ Letrozol : inibidor da aromatase

□ Clomifeno

□ Gonadotrofinas

ADJUVANTES NA INDUÇÃO DA OVULAÇÃO

- MIO-INOSITOL E D-CHIRO-INOSITOL

- VITAMINA D

- COENZIMA Q10

- N-ACETILCISTEÍNA

Mais uma vez a importância dos exercícios

- Um grupo de mulheres que perdeu 3% ou mais de massa corporal apresentou **nove vezes mais chance de ovular regularmente**, quando comparado ao grupo que não atingiu essa perda relativa mínima de massa corporal.
 - Associando essa abordagem ao uso de metformina, esse índice sobe para 16 vezes.



Hoeger et al

EIXO SOMATOTRÓFICO

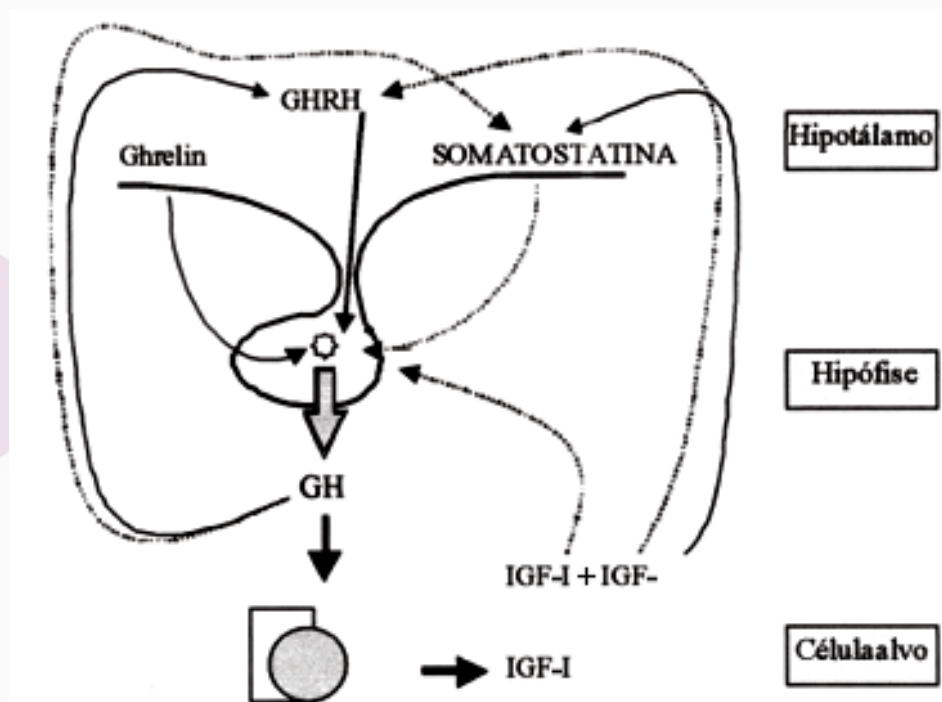


Figura 1. Esquema representativo da regulação intrínseca do eixo GH-IGF. Setas contínuas representam ação estimuladora e setas pontilhadas ações inibidoras dos hormônios representados. O GHRH é o mais importante fator estimulatório na secreção de GH.


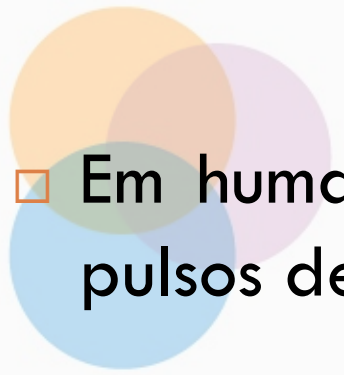
- 
- 
- semana do
nutricionista
- Nível reduzido de GH e baixa resposta de GH a estímulos são características da obesidade.
 - Em humanos, constata-se diminuição do número de pulsos de GH e maior depuração.
 - Influência da leptina.



Figura 2. Hipótese para redução de GH na obesidade: mecanismo periférico.

Síndrome de apnéia obstrutiva do sono

- Em obesos, maior redução de resposta do GH em testes provocativos.
- Níveis mais reduzidos de IGF1.
- SAOS possa prejudicar o eixo somatotrófico independentemente da adiposidade.

Diagnóstico de SAOS

- história clínica
- exame físico
- testes de registro do sono
 - ▣ polissonografia
 - ▣ testes simplificados



Figura 1 - Paciente realizando polissonografia.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos de SAOS no adulto.

Critérios (A + B + D) ou (C + D):
diagnóstico de SAOS

A) No mínimo uma queixa:

- Episódios de sono não intencionais durante a vigília, sonolência excessiva diurna, sono não reparador, fadiga ou insônia
- Acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia
- Companheiro relatar ronco alto e/ou pausas respiratórias no sono

B) Polissonografia: ≥ 5 eventos respiratórios/h de sono (apneias, hipopneias e despertares relacionados ao esforço respiratório). Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

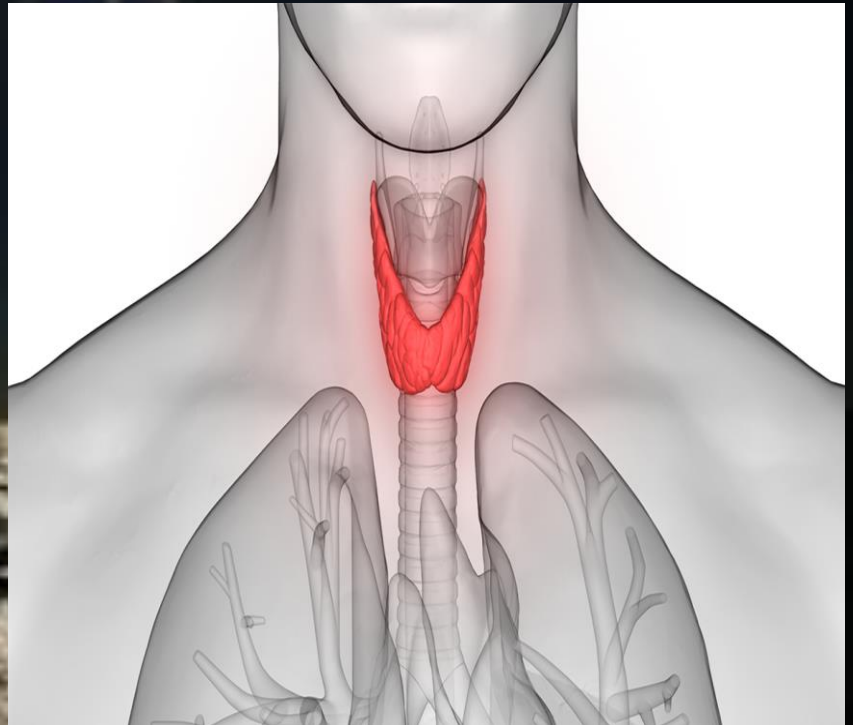
C) Polissonografia: ≥ 15 eventos respiratórios/h de sono (apneias, hipopneias e despertares relacionados ao esforço respiratório). Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

D) O distúrbio não pode ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.

Seria indicado reposição de GH ?

- Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, em 40 homens não diabéticos de 20 a 50 anos com distribuição visceral de gordura, tratados com GH:
 - ▣ avaliar os efeitos do GH sobre composição corporal e fatores de risco cardiovascular na obesidade visceral.
 - ▣ Observou-se redução de peso , IMC , relação cintura/quadril e massa adiposa.
- ▣ **Porém, uso exógeno de GH com objetivo de perda de peso não é recomendado !**

E a grande estrela
da noite ...



Será que eu tenho problema de tireoide?



Eixo tireoidiano

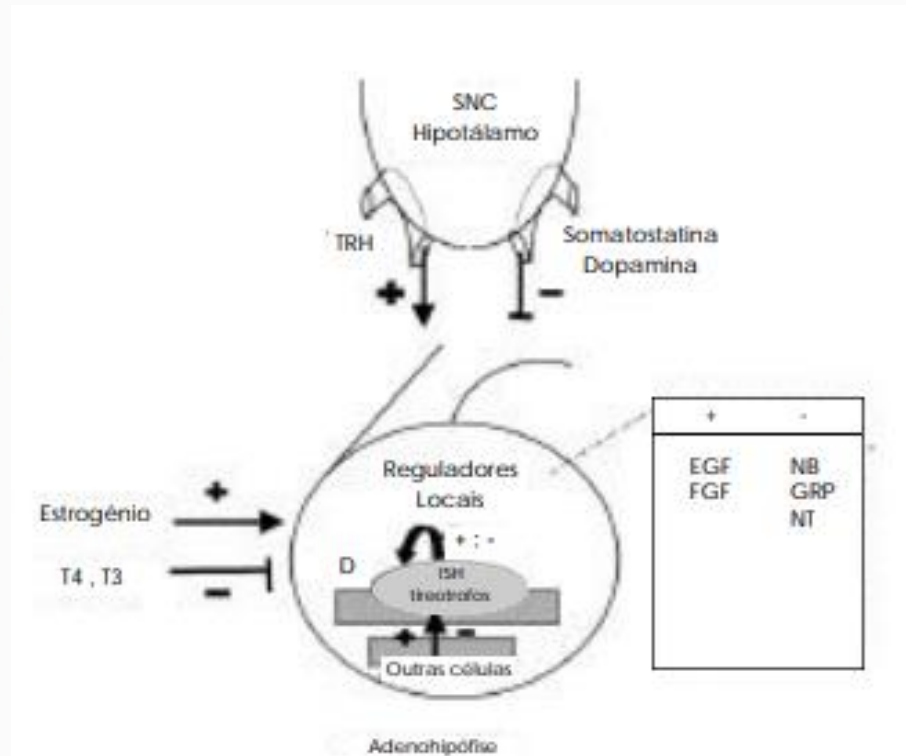
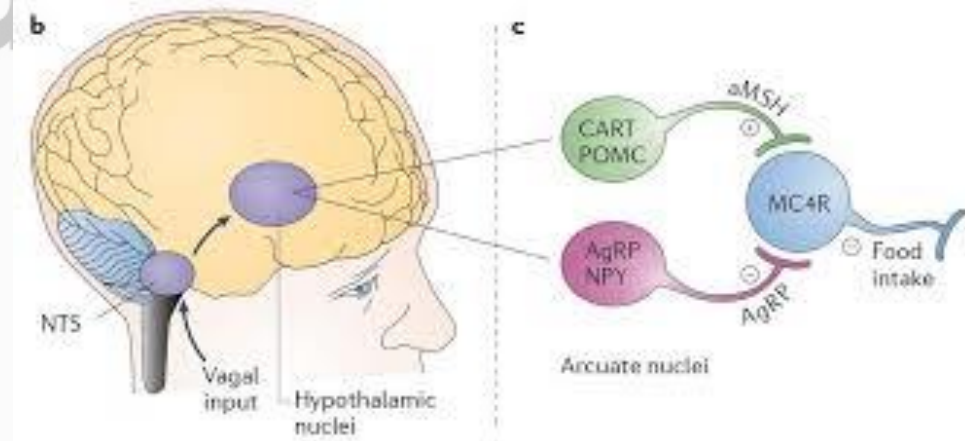


Figura 1. Principais reguladores endócrinos e autócrinos ou parácrinos da secreção de tireotrofina. SNC: Sistema nervoso central; EGF: fator de crescimento epidermal; FGF: fator de crescimento de fibroblastos; SP: Substância P; NB: Neuromedina B; GRP: peptideo liberador de gastrina; NT: neurotensina; D2: desiodase do tipo 2.

do
ista

Hormônios tireoidianos

- Regulação do metabolismo.
- Papel da leptina.
- Neuropeptídeo Y (NPY)
- CART





□ Em obesos em estado neutro de balanço energético, **os níveis de TSH, T4 e T3 são normais.**



□ Deve-se considerar os efeitos do balanço energético atual :

▣ dieta restrita : redução da taxa metabólica basal (TMB).

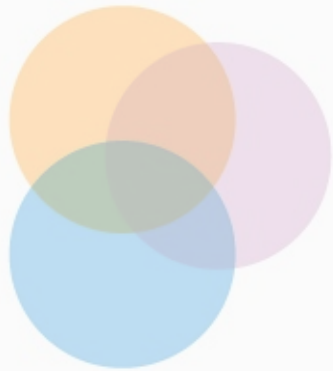
▣ Reposição de T3?

Disfunções tireoidianas

□ Hipotireoidismo

- queda na produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina).
- Mais comum em mulheres.
- Causa mais comum é a Tireoidite de Hashimoto (auto-imune).

Sinais e sintomas



do
sta

Diagnóstico

□ Rastreamento :

- História familiar
- Radiação prévia
- Doença auto-imune
- Uso de fármacos (amiodarona , lítio)
- Baixa ingestão de iodo
- Desordens psiquiátricas
- Síndrome de Down
- Anemia crônica

□ Dosagem do TSH sérico

- Valores acima do valor de referência

- Dosar T4 fração livre :  = HIPOTIROIDISMO

- Quando a fração T4 encontra-se normal :
Hipotireoidismo subclínico → repetir TSH !!!!

- Avaliar idade e comorbidades para considerar tratamento.

Fármacos que interferem nos exames

- ❑ AAS : aumenta a fração livre do T4
- ❑ Amiodarona : inibe a conversão do T4 em T3
- ❑ Litio : inibe a secreção de T4 e T3
- ❑ Corticoides : diminui o TSH
- ❑ Biotina : diminui o TSH



E o ganho de peso?

- Em geral, **2,5 a 3 kg** podem ser atribuídos ao hipotireoidismo, dependendo da gravidade do caso.
- Decorrente acúmulo de substâncias como as glicosaminas no espaço intersticial dos tecidos (retenção).
- O **gasto energético** nos pacientes hipotireoideos é em média 35% menor do que em controles normais.

Tratamento

- Reposição com levotiroxina : dose individualizada.
 - Jejum
 - Aguardar 30 a 60 minutos para a ingestão do café.
 - Orientar o intervalo para o uso de outros fármacos.
 - Sulfato ferroso ; carbonato de cálcio ; inibidores da bomba de próton ; orlistate.



Uma vez com hipotireoidismo...

- Mediante diagnóstico e início do tratamento : normalização dos níveis hormonais e restauração do peso.
- Reavaliação periódica para avaliar sintomas e exames.
- Nunca alterar a dose apenas baseado em sintomas!

Take home message

- O preconceito do tratamento do paciente obeso muitas vezes é presente no comportamento dos profissionais de saúde.
- É fundamental o acompanhamento da equipe multidisciplinar : médico , nutricionista , educador físico , psicólogo, etc.
- A anamnese deve ser detalhada e individualizada: atenção para as particularidades dos pacientes refratários ao tratamento .



Obrigada !



@natashavilanova



@dranatahavilanova



dranatahavilanova@gmail.com