

## IMPORTANȚA TRATAMENTULUI ȘI SEVERITĂȚII OBEZITĂȚII ÎN SINDROMUL METABOLIC

Lavinia Codruța GLIGOR<sup>1</sup>, Șerban GLIGOR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Emergency Clinic Hospital, Timișoara, Romania

<sup>2</sup> Western University, Timișoara, Romania

**IMPORTANCE OF TREATMENT AND SEVERITY OF OBESITY IN METABOLIC SYNDROME.** “American National Guide Cholesterol Education Program” – Panel III – identified metabolic syndrome as a constellation of clinical factors associated with an increased risk of type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease developing. Metabolic syndrome is basically the result of complex interactions between several factors and genetic gain determinants, related to lifestyle. Metabolic syndrome treatment should vary, depending on the prevalence of its various components. Besides insulin resistance increasing importance is given in the last period to obesity. Pathogenesis of obesity consists in the fatty acids metabolism abnormalities, which adds an increase of de novo lipogenesis and a decrease of fatty acids oxidation. Abnormal metabolism and fatty acids lipotoxicity are linked to a number of metabolic syndrome components such as insulin resistance, diabetes type 2, dyslipidemia and nonalcoholic steatohepatitis. Although there is no clinical data indicating that the fatty acids metabolic pathways may be important for the treatment of obesity and metabolic syndrome, a number of enzymes involved in these pathways can be considered as therapeutic targets. Thus, inhibition of enzymes ACC1 and ACC2 (acetyl CoA carboxylases 1 and 2), may be useful in the treatment of obesity and hyperlipidemia. Medical treatment with pioglitazon and rosiglitazon reduces liver steatosis and achieves a reduction of hepatic insulin resistance. These drugs act as agonists of PPAR- $\gamma$  receptor (a transcriptional factor in differentiating preadypocytes in adipocytes). Another treatment is with thiazolidindione, which improves insulin resistance and hepatic steatosis, having a role in increasing subcutaneous fat and decreasing visceral fat. A possible treatment that may mitigate the metabolic syndrome symptoms and atherosclerosis is that with carbenoxolon, an inhibitor of the 11  $\beta$  - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11  $\beta$  HSD1) enzyme.

**Keywords:** treatment, severity, metabolic syndrome

### INTRODUCERE

Conceptul de sindrom metabolic, deși controversat, continuă să câștige în acceptare, el constituind o problemă majoră de sănătate pe plan mondial. Sindromul metabolic este definit prin următoarele aspecte: creșterea circumferinței abdominale peste 94 cm la băbați și peste 80 cm la femei, împreună cu două din următoarele elemente – hipertrigliceridemie (sau tratament specific pentru această dislipidemie), scăderea HDLC (sau tratament specific pentru această dislipidemie), hipertensiune arterială (sau tratament pentru hipertensiune arterială

diagnosticată anterior) și glicemie a jeun crescută (sau diabet zaharat tip 2 diagnosticat anterior). Ghidul de educație american „National Cholesterol Education Program Adult Treatment – Panel III” identifică sindromul metabolic ca fiind o constelație de elemente clinice asociate cu un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat tip 2 și a bolii cardiovasculare aterosclerotice (1).

### DISCUȚII

Un rol cheie în acest sindrom îl are rezistența la insulină și hiperinsulinemia concomitentă. Pe lângă rezistența la insulină,

în ultimul timp se acordă o importanță din ce în ce mai mare obezității, atât în etiologia complicațiilor sindromului, cât și în tratamentul acestuia (2).

Rezistența la insulină, elementul central al sindromului metabolic, pare a se datora creșterii adipozității, în special a celei centrale. Mecanismul exact prin care se realizează această legătură încă nu este bine precizat. În urma unor studii s-a constatat că distribuția centrală a obezității are o importanță mai mare în dezvoltarea sindromului metabolic, decât distribuția periferică a acesteia. În ultimii ani s-a acordat o importanță crescută așa numitei „teorii a grăsimii ectopice”, care postulează că acumularea excesivă de lipide în câteva țesuturi cu sensibilitate crescută la insulină (ficat, mușchi scheletic) ar avea repercusiuni metabolice sistemice. Un mecanism probabil al acestei acumulări excesive de lipide este creșterea eliberării de acizi grași liberi (AGL) circulanți, rezultați din alterarea reglării lipolizei, prin creșterea adipozității. Un alt mecanism este alterarea intrinsecă a metabolismului din ficat și mușchii scheletici, care reduce capacitatea de metabolizare a fluxului crescut de AGL. În fine, un al treilea mecanism probabil este predispoziția genetică a unor indivizi de a dezvolta rezistență la insulină în ficat și mușchii scheletic, cu o capacitate redusă de a metaboliza fluxul crescut de AGL și cu creșterea acumulării de lipide în țesuturi (2).

Mecanismul prin care creșterea fluxului de AGL determină rezistență la insulină constă în inducerea unei competiții între AGL și oxidarea glucozei, cu inhibiția oxidării glucozei și secundar o inhibiție a glicolizei și a aportului de glucoză.

AGL interferează cu sensibilitatea la insulină prin mecanisme adiționale, cum ar fi întreruperea căii semnalizării intracelulare. Relația dintre nivelurile crescute de AGL și rezistența la insulină s-a explicat prin „ipoteza portală”, care explică corelația dintre adipozitatea viscerală și rezistența la insulină (2).

Conform acestei ipoteze, creșterea adipozității viscerale, determină creșterea

fluxului de AGL în ficat, având drept rezultat supresia lipolizei, cu eliberarea crescută de AGL în circulația portală. De asemenea, se consideră că grăsimea viscerală scade sensibilitatea hepatică la insulină prin eliberarea de adipocitokine în circulația portală, crescând astfel rezistența la insulină.

Această ipoteză nu explică satisfăcător toate elementele rezistenței la insulină și nu ia în calcul rezistența la insulină din mușchii scheletici.

O altă teorie încearcă să explice, într-un concept coerent, implicarea obezității, lipotoxicității și creșterii fluxului de AGL în creșterea rezistenței la insulină. Un aspect comun al acestei teorii este steatoza hepatică fără inflamație, care poate duce la steatohepatită, fibroză hepatică și chiar ciroză hepatică (3, 4).

Această steatoză hepatică este o măsură a rezistenței la insulină și astfel a sindromului metabolic. Prevalența steatozei hepatice la indivizii obezi este estimată a fi între 21% și 78%. Chiar la indivizii cu greutate normală, prezența steatozei hepatice pare a fi un predictor al sindromului metabolic. Patogeneza acumulării de grăsime hepatică constă în creșterea fluxului de AG în ficat și hiperinsulinemie. De asemenea, factorul transcripțional SREBP-1c („sterol regulatory element – binding protein -1) promovează lipogeneza (4).

Dislipidemia din sindromul metabolic este accentuată de steatoza hepatică și constă în creșterea TG serice și scăderea HDLc. Pe calea CETP (proteina de transfer a esterilor de colesterol) se formează și particule mici de LDLc, intens aterogenice (3).

Steatoza hepatică indusă de supraexpresia lipoproteinlipazei specifice hepatice cauzează rezistență la insulină hepatică. La bolnavii cu diabet zaharat tip 2 severitatea steatozei hepatice se asociază cu severitatea rezistenței la insulină hepatice.

Un alt element important al sindromului metabolic este și obezitatea. Patogeneza obezității constă în anormalităților din metabolismul AG, la care se adugă o creștere de novo a lipogenezei și o scădere a oxidăției AG (5).

Metabolismul anormal al AG și lipotoxicitatea (depozitarea ectopică a lipidelor în alte țesuturi decât cel adipos) sunt legate de o serie de componente ale sindromului metabolic, cum ar fi: rezistența la insulină, diabetul zaharat de tip 2, dislipidemia și steatohepatita nonalcoolică (5).

Cu toate că nu există încă date clinice care să indice care dintre căile metabolismului AG pot fi importante pentru tratamentul obezității și sindromului metabolic, o serie de enzime implicate în aceste căi, pot fi considerate ca și ținte terapeutice. Astfel, inhibiția enzimelor ACC1 și ACC2 (acetil CoA carboxilaza 1 și 2), poate fi utilă în tratamentul obezității și hiperlipidemiei. ACC1 se găsește în special în ficat și țesutul adipos, activitatea ei fiind crescută de ingestia importantă de carbohidrați și hiperinsulinemie și având drept rezultat o creștere a adipozității și a secreției de lipoproteine. ACC2 este ancorată la suprafața mitocondriilor (frecvent din ficat, mușchi scheletic și cord) și produce malonil CoA (6).

Astfel, inhibitorii specifici ai ACC1 și ACC2 pot crește oxidarea AG în ficat, mușchi scheletic și posibil în țesutul adipos, având drept rezultat scăderea lipotoxicității și creșterea cheltuielilor energetice ale corpului.

O serie de experimente pe animale de laborator au dovedit efectele inhibitoare ale unor substanțe chimice asupra acestor enzime: TOFO (acidul 5-tetradeciloxil 2-furancarboxilic), MEDICA 16 (acidul b,b,b',b'- tetrametilhexadecanoic), CP-640186 (o peridilcarboxamidă) etc.

TOFA, după conversia în esterul său, inhibă activitatea ACC1 și ACC2, cu scăderea lipogenezei de novo și a secreției de trigliceride (TG), cu reducerea concomitentă a nivelurilor plasmatic de colesterol și TG. MEDICA-16, după conversia în MEDICA-16 CoA, inhibă activitatea ACC, cu efect benefic pe hiperlipidemie și hiperglicemie (6).

CP-640186 este un inhibitor puternic atât al ACC1, cât și al ACC2, scăzând TG hepatice, din musculatura scheletică și țesutul adipos, cu scăderea greutateii, a nivelurilor

plasmatic de leptină și îmbunătățirea sensibilității la insulină (6).

Alte enzime cu rol important în metabolismul AG, și a căror inhibiție are efect benefic pe profilul lipidic sunt: liaza ATP citratului, monoaciltransferaza (MGAT), stearoilCoA desaturaza, diacil-glicerol aciltransferaza 1, AMP-proteinkinaza activată, lipaza hormon dependentă. Un inhibitor puternic al liazei ATP citratului este și SB-204990, care scade semnificativ nivelul plasmatic de colesterol și TG, dependent de doză. Inhibiția MGAT blochează resinteza de TG, prin scăderea absorbției intestinale de grăsimi și a generării de chilomicroni (6).

Un rol important în identificarea copiilor și adolescenților cu risc de sindrom metabolic îl are indicele de masă corporală (IMC) și respectiv scorul IMC, calculat cu „metoda lambda, miu, sigma – LMS”. Scorul IMC poate fi împărțit în 4 categorii (7):

- între 1,65 și 1,99 – asociat cu un risc ușor de sindrom metabolic
- între 2 și 2,49 – asociat cu risc mediu de sindrom metabolic
- între 2,5 și 2,99 – asociat cu risc sever de sindrom metabolic și
- $\geq 3$  – obezitate morbidă

Într-un trial recent, Sen Y. și colab. (7), studiind un lot de copii și adolescenți obezi, au arătat că o creștere de 1 punct a scorului IMC determină o dublare a prevalenței sindromului metabolic. De asemenea, riscul dezvoltării sindromului metabolic a fost de 2,6 ori mai mare la cazurile cu scorul IMC peste 3, comparativ cu cele cu scorul IMC cuprins între 2 și 3.

Pentru diagnosticul precoce al sindromului metabolic se poate folosi drept screening populațional scorul IMC, care trebuie să fie  $\geq 2$ .

Un studiu recent (8), efectuat pe femei de vârstă medie cu obezitate de gradul I, a arătat corelații strânse între rezultatele măsurătorilor antropometrice (circumferința taliei, șoldului, gâtului și raportul circumferință talie/circumferință șold), respectiv distribuția greutateii și sindromul metabolic. Astfel, o circumferință a taliei peste 100 cm, o

circumferință a șoldului sub 115 cm, o circumferință a gâtului de peste 37 cm și un raport circumferință talie/circumferință șold de peste 0,86, se asociază cu un risc crescut de sindrom metabolic. Deci, o circumferință mare a taliei și o circumferință redusă a șoldului, independent una de alta, sunt importante în predispoziția pentru sindromul metabolic (9). De asemenea, circumferința redusă a șoldului și o cantitate mare de grăsime la nivelul membrului inferior, s-a asociat cu dislipidemia din obezitate și sindromul metabolic. La acești pacienți obezi, IMC-ul ajustat la măsurătorile antropometrice, poate prevedea mai bine riscul de sindrom metabolic.

Sindromul metabolic este practic rezultatul interacțiunii complexe dintre o serie de determinanți genetici și factori dobândiți, legați de stilul de viață. Tratamentul sindromului metabolic trebuie să difere, funcție de prevalența diverselor componente ale sale. Astfel, o modificare în sens sanogen a stilului de viață, împreună cu un tratament medicamentos pot reduce prevalența sindromului metabolic cu 25 – 35% (10).

Terapia inițială constă în recomandarea schimbării obiceiurilor alimentare nesănătoase (diete aterogenice), a stilului de viață, precum și combaterea supraponderabilității și a obezității. Aceste modificări sunt necesare pentru a reduce acțiunea factorilor de risc metabolic (10).

O dietă sănătoasă implică o ingestie de grăsimi saturate de sub 7% din totalul kaloriilor, o scădere a aportului acizilor grași trans de sub 1%, un colesterol de sub 200 mg/dL și 25 - 35% grăsimi, cu accent pe cele nesaturate. „American Heart Association” recomandă în 2006 un consum moderat de grăsimi la pacienții cu sindrom metabolic, alături de carbohidrați (50 – 60% din totalul kaloriilor) și proteine (15% din totalul kaloriilor). Dieta care se apropie cel mai mult de acest deziderat, se pare că este cea de tip mediteranean, bogată în cereale integrale, vegetale, fructe, nuci, ulei de măsline și pește. Această dietă conține o cantitate redusă de carbohidrați rafinați, un conținut crescut de fibre, moderat de grăsimi (frecvent nesaturate)

și un conținut moderat spre mare de proteine vegetale (11).

Combaterea supraponderabilității și obezității se poate face și prin metode adjuvante, prin creșterea activității fizice. Pentru aceasta se recomandă o activitate fizică moderată, de exemplu un mers alert timp de 30 minute zilnic, cel puțin 5 zile pe săptămână. Timpul necesar acestei activități fizice poate fi fracționat în perioade mai scurte (de exemplu trei sesiuni, de câte 10 minute fiecare, zilnic) (12).

Un alt scop al tratamentului este ca pacientul să mențină timp îndelungat acest efort fizic mediu, acesta putând crește ulterior la 60 minute zilnic, 5 zile pe săptămână, dar de preferat zilnic. De asemenea, este utilă întreruperea fumatului, dacă pacientul fumează și limitarea consumului de alcool (acesta crescând tensiunea arterială și nivelul seric de TG), recomandându-se consumul a maximum 2 băuturi ce conțin alcool pe zi, la bărbați și respectiv o băutură ce conține alcool, la femei (12).

Tratamentul adjuvant trebuie însoțit și de un tratament medicamentos, cu statine, fibrați, ezetimib și acid nicotinic (10).

Tratamentul medicamentos cu pioglitazonă și rosiglitazonă scade steatoza hepatică, realizând și o reducere a rezistenței la insulină hepatică (13). Aceste medicamente acționează ca și agoniști ai receptorilor PPAR- $\gamma$  (un factor transcripțional în diferențierea preadipocitelor în adipocite).

Un alt tratament este și cel cu tiazolidindione, care ameliorează rezistența la insulină și steatoza hepatică, având rol și în creșterea grăsimii subcutanate și scăderea grăsimii viscerale (14, 15).

## CONCLUZII

Totuși, nu există încă agenți farmacologici care să aibe drept țintă specifică mecanismul fiziopatologic al sindromului metabolic. Actualmente, tratamentul sindromului metabolic constă dintr-o serie de agenți farmacologici utilizați pentru reducerea și menținerea sub control a multiplelor anomalii din cadrul sindromului metabolic (rezistența la insulină, hiperglicemia, hipertensiunea

arterială, dislipidemia aterogenică), rezultând practic o polipragmazie.

Un tratament posibil de atenuare a simptomelor sindromului metabolic și aterosclerozei (care urmează a fi testat pe subiecți umani) este și cel cu carbenoxolon, un inhibitor al enzimei 11  $\beta$  – hidroxisteroid dehidrogenaza tip 1 (11  $\beta$  HSD1) (16). Această enzimă este implicată în regenerarea și creșterea glucocorticoizilor, cu rol probabil în patogenia sindromului metabolic. Glucocorticoizii reglează distribuția masei de țesut adipos, lipoliza adipocitelor, gluconeogeneza hepatică și sinteza hepatică de VLDL.

Nuotro-Antor A.M. și colab. (16) au studiat efectul inhibitor global al carbenoxolon-ului asupra enzimei 11  $\beta$  HSD1, pe șoareci, la care s-a produs obezitate printr-o dietă hiperlipidemică. În urma tratamentului s-a constatat o scădere a greutateii acestora, datorită reducerii grăsimii corporale și scăderea nivelurilor serice de VLDL (prin creșterea ușoară a clearance-ului VLDL și prin scăderea importantă a producției hepatice de TG). De asemenea, s-a produs o reducere a formării de leziuni aterosclerotice. Efectele carbenoxolon-ului au fost mai pronunțate în cazurile cu obezitate severă și hiperlipidemie.

## BIBLIOGRAFIE

1. RAMOS F., BAGLIVO HP, RAMIREZ AJ, SÁNCHEZ R. – The metabolic syndrome and related cardiovascular risk, *Current Hypertension Reports*, 2001, 3: 100-106
2. YUDKIN JS – Insulin resistance and the metabolic syndrome – or the pitfalls of epidemiology, *Diabetologia*, 2007, 50: 1576-1586
3. ERCIN CN, DOGRU T., TASCI I., et al. – Metabolic syndrome is related to nonalcoholic steatohepatitis in severely obese subjects, *Obes. Surg.*, 2008, 18: 1357
4. KHASHAB MA, LIANGPUNSAKUL S., CHALASANI N. – Nonalcoholic fatty liver disease as a component of the metabolic syndrome, *Current Gastroenterology Reports*, 2008, 10: 73-80
5. BRINTON EA – Lipid abnormalities in the metabolic syndrome, *Current Diabetes reports*, 2003, 3: 65-72
6. KUSUNOKI J., KONATANI A., MOLLER DE – Modulation of fatty acid metabolism as a potential approach to the treatment of obesity and the metabolic syndrome, *Endocrine*, 2006, Vol. 29, No. 1, 91-100
7. SEN Y., KANDEMIR N., ALIKASIFOGLU A., et al. – Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in obese children and adolescents: the role of the severity of obesity, *Eur. J. Pediatr.*, 2008, 167: 1183-1189
8. DIXON JB, STRAUSS BJG, LAURIE C., O'BRIEN PE – Smaller hip circumference is associated with dyslipidemia and the metabolic syndrome in obese women, *Obesity Surgery*, 2007, 17: 770-777
9. TIAN H., FANG F., SHAO Y., et al. – Value of waist circumference, body mass index and hyperinsulinaemia in identifying metabolic syndrome, *Front. Med. China*, 2008, 2(4): 400-405
10. DEEDWANIA PC, VOLKOVA N. – Current Treatment options for the metabolic syndrome, *Current Treatment Options in Cardiovascular medicine*, 2005, 7: 61-74
11. JOSSE AR, KENDALL CWC, JENKINS DJA – Dietary management of insulin resistance and the metabolic syndrome, *Current Cardiovascular Risk Reports*, 2007, 1: 24-31
12. ESPOSITO K., CIOTOLA M., MAIORINO MI, GIUGLIANO D. – Lifestyle approach for type 2 diabetes and metabolic syndrome, *Current Atherosclerosis Reports*, 2008, 10: 523-528
13. KIM HJ, KANG ES, KIM DJ, et al. – Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the

- improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus, *Clin. Endocrinol.*, 2007, 66: 282-289
14. DOMINGUEZ LJ, SOWERS JR – Metabolic syndrome therapy: prevention of vascular injury by antidiabetic agents, *Current Hypertension Reports*, 2005, 7: 110-116
  15. RIERA-GUARDIA N., ROTHENBACHER D. – The effect of thiazolidinediones on adiponectin serum level: a meta-analysis, *Diabetes Obes. Metab.*, 2008, 10: 367-375
  16. NUOTRO-ANTOR AM, HACHEY DL, HASTY AH – Carbenoxolone treatment attenuates symptoms of metabolic syndrome and atherogenesis in obese, hyperlipidemic mice, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, 293: E1517-E1528