

INFLUÊNCIA DA TOPOGRAFIA DA GORDURA CORPORAL NA HOMEOSTASE DA GLICOSE E NOS LÍPIDOS SÉRICOS

JOÃO ANSELMO, FÁTIMA VAZ, LUÍS G. CORREIA, EDNA PEREIRA, F. LIMA E SILVA, M. TERESA PIRES, J.C. NUNES-CORRÊA

Unidade de Endocrinologia. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

A distribuição preferencial da gordura no segmento superior avaliada pelo quociente entre o perímetro abdominal e o perímetro da anca tem sido associada a um excesso de morbidade por diabetes mellitus e doenças cardiovasculares. Com o objectivo de avaliar as alterações metabólicas subjacentes a este excesso de risco, seleccionamos 2 grupos de 10 mulheres obesas, sem história de hipertensão, irregularidades menstruais ou anticoncepção oral, emparelhadas de acordo com a idade: (média \pm SD) 30.5 \pm 5.3 vs 30.6 \pm 5.8 anos e IMC: 35.5 \pm 6.5 vs 35.7 \pm 6.7 Kg/m², divergindo cada par por um valor superior a 0,15 no quociente entre o perímetro abdominal e o perímetro da anca (0.83 \pm 0.04 vs 1.02 \pm 0.05). Determinou-se a glicemia, insulinemia e peptido C durante uma prova de tolerância oral à glucose (75 g), bem como os valores em jejum dos triglicéridos, colesterol total e colesterol HDL e ainda a testosterona total e livre e a *sex-hormone-binding-globulin* (SHBG). Os valores basais não eram significativamente diferentes, contudo foram encontradas diferenças entre os 2 grupos para a glicemia, insulina e peptido C aos 30, 60, 90 e 120 minutos. Os triglicéridos eram no grupo de menor quociente de 103 \pm 48 vs 164 \pm 84 mg/dl no grupo de maior quociente ($p < 0.05$); o colesterol total de 186.5 \pm 31 vs 215.2 \pm 29.4 mg/dl ($p < 0.05$) e a relação colesterol LDL/colesterol HDL de 2.46 \pm 0.89 vs 3.18 \pm 0.96 ($p < 0.05$). Não foram encontradas diferenças significativas na actividade androgénica dos 2 grupos. Concluimos que a distribuição preferencial da gordura no segmento superior é um factor de agravamento das alterações metabólicas associadas à obesidade nomeadamente da dislipidemia e da hiperinsulinemia.

SUMMARY

Influence of body fat topography in glucose homeostasis and serum lipids

Predominant fat distribution in the upper body segment evaluated by waist to hip circumference ratio (WHR) has been associated with diabetes mellitus and cardiovascular morbidity excess. To investigate metabolic alterations underlying this risk excess, we selected 2 groups of 10 obese women without history of hypertension, menstrual irregularities or oral contraceptives, matched according to age (mean \pm SD): 30.5 \pm 5.3 vs 30.6 \pm 5.8 years and BMI 35.5 \pm 6.5 vs 35.7 \pm 6.7 Kg/m². Each matched pair had a difference in WHR superior to 0.15 (0.83 \pm 0.04 vs 1.02 \pm 0.05). Insulin and C peptid were determined during an oral glucose tolerance test (75 g). At 30, 60, 90 and 120 minutes differences were significant for glycaemia, insulinaemia and C peptide. Fasting triglycerides were 103 \pm 48 in the lower WHR group vs 164 \pm 84 mg/dl ($p < 0.05$); total cholesterol 186.5 \pm 31 vs 215.2 \pm 29.4 mg/dl ($p < 0.05$); LDL cholesterol/HDL cholesterol 2.46 \pm 0.89 vs 3.18 \pm 0.96 ($p < 0.05$). No significant differences were found in androgenic activity. We conclude that preferential fat distribution in the upper segment is, by itself, an aggravating factor of metabolic alterations associated with obesity, particularly dyslipidaemia and hyperinsulinaemia.

INTRODUÇÃO

A obesidade é o principal factor de risco da diabetes não-insulino-dependente e ainda um importante factor de risco das doenças cardiovasculares¹⁻⁴. O peso e o índice de massa corporal (IMC, Kg/m²) são os parâmetros clínicos mais vulgarmente utilizados na sua avaliação estando amplamente demonstrado o seu valor preditivo em relação às alterações metabólicas associadas à obesidade^{5,6}. No entanto, já no início dos anos 50 Vague tinha alertado para a influência da topografia da gordura corporal nas repercussões metabólicas da obesidade, definindo, a partir da medição da prega cutânea, uma obesidade do segmento superior ou andróide e uma obesidade do segmento inferior ou ginóide, estando a primeira mais frequentemente associada à diabetes, arteriosclerose e gota⁷. Mas foi somente ao longo dos anos 80 que a importância da topografia da gordura corporal foi amplamente divulgada. Para isso contribuiu a publicação de traba-

lhos prospectivos associando um excesso de morbidade e mortalidade por diabetes e doenças cardiovasculares com o aumento do quociente entre o perímetro abdominal e o perímetro da anca^{8,9}. A acessibilidade e a reproductibilidade deste parâmetro contribuíram decisivamente para a sua popularização e consequentemente para a implementação do conceito de obesidade regional.

A este propósito 2 questões fundamentais se colocam: qual a causa da variação interindividual da topografia da gordura corporal? Que tipo e sequência de alterações metabólicas estão subjacentes a um excesso de risco que tem demonstrado ser independente e aditivo em relação ao grau de obesidade?

O presente trabalho é um estudo comparativo entre 2 grupos de mulheres obesas emparelhadas de acordo com a idade e IMC, mas diferindo no quociente entre perímetro abdominal e o perímetro da anca. A sua estruturação fundamenta-se no seguinte enunciado: uma vez que os perímetros citados se

relacionam respectivamente com o volume da gordura abdominal (visceral e subcutânea) e da gordura glúteo-femural determinados pela tomografia computadorizada¹⁰ e sendo o IMC um indicador muito aproximado da massa gorda global¹¹, as diferenças metabólicas entre cada par traduzirão a influência da topografia da gordura corporal. Os principais objectivos são por um lado avaliar a influência da topografia corporal na homeostase da glucose e dos lípidos e por outro lado determinar a sua relação com a actividade androgénica. Esta última associação é sugerida nos estudos epidemiológicos citados ao demonstrarem que sendo o referido quociente uma variável com distribuição gaussiana, ele é em média mais elevado no sexo masculino de que no sexo feminino, traduzindo assim uma provável influência hormonal na distribuição da gordura corporal.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes

A população global era constituída por mulheres seguidas habitualmente em consulta externa por obesidade ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$) simultaneamente pré-menopáusicas sem evidência de hirsutismo ou virilização, sem história de hipertensão, irregularidades menstruais, anticoncepção oral, diabetes mellitus, doenças cardíacas ou alterações ponderais significativas nos últimos meses. Nesta população seleccionaram-se por emparelhamento adequado à idade e IMC, 2 grupos de 10 mulheres, respectivamente com quociente entre o perímetro abdominal (C) e o perímetro da anca (A), $Q (C/A)$, maior e menor que 0,90 e ainda diferindo cada par por um valor superior a 0,15 no referido $Q (C/A)$. Na ausência de uma uniformização na colheita deste parâmetro, bem como de informação sobre a sua distribuição na população adulta portuguesa, a utilização do limiar de 0,90 como diferenciação entre a obesidade predominante abdominal e o padrão intermédio é fundamentada por diversas referências na literatura nomeadamente aquelas que descrevem a avaliação do $Q (C/A)$ em largas faixas da população¹²⁻¹⁵. Por outro lado o valor de 0,15 é o limite mínimo mais correntemente utilizado com carácter preditivo em relação aos terceis de risco e consequentemente em relação às alterações metabólicas a estudar¹⁶. Todas as medições foram realizadas por um mesmo observador, utilizando para o peso uma balança decimal com graduação até às 100 g; para a altura foi utilizado um aparelho nivelado e graduado até aos milímetros, e finalmente para os perímetros uma fita métrica inextensível graduada até aos milímetros, sendo estes últimos valores arredondados ao centímetro mais próximo. O perímetro abdominal foi medido a nível do umbigo (C) e o perímetro da anca (A) a nível do maior diâmetro da região glútea.

Métodos

Em todas as participantes foi estimulado o cumprimento integral de dieta padronizada com 1500 Kcal/dia na semana anterior às determinações para além da manutenção da actividade física habitual.

Colheita basal: após uma noite de jejum (12-14 horas) as colheitas foram realizadas cerca das 9 horas, simultaneamente nos dois elementos de cada par e programadas para a primeira fase do ciclo menstrual. Foi canalizada uma veia do sangradouro e realizadas 2 colheitas basais no intervalo de 10 a 20 minutos.

Colheita pós-estimulação: executadas respectivamente 30, 60, 90 e 120 minutos após a ingestão de 75 g de glucose dissolvida em 150 ml de água, um intervalo não superior a 5 minutos. Durante as 2 horas de colheitas as doentes perma-

neram em decúbito supino e com um mínimo de actividade física.

Determinações: em cada uma das colheitas basais foram determinados o colesterol total e HDL, trigliceridos, glicemia, ureia, creatinina, ácido úrico, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubina total, gama-glutamyl-transpeptidase (γ -GT) e proteínas totais. Todas as determinações anteriores foram realizadas num analisador semi-automático. Determinou-se ainda o hemograma e a velocidade de sedimentação. A glicemia aos 30, 60, 90 e 120 minutos foi determinada pelo método citado e o mais brevemente possível após a colheita. As restantes amostras colhidas foram centrifugadas e congeladas à temperatura de -20°C . Uma vez concluído o estudo precedeu-se às determinações hormonais num único ensaio.

Insulina e péptido C: determinados por radio-imuno-ensaio (RIA) utilizando Kits DPC o primeiro mono-anticorpo e o segundo duplo-anticorpo.

Péptido C e secreção da insulina: os níveis periféricos de péptido C têm sido utilizados como indicadores semi-quantitativos da secreção pancreática de insulina em várias circunstâncias, como na avaliação da reserva pancreática na diabetes tipo I ou nos insulinomas. Os fundamentos dessa utilização são essencialmente os seguintes: o péptido C e a insulina são segregados pelo pâncreas numa base equimolar sendo a captação hepática do péptido C negligível, contrariamente à da insulina em cerca de 50% é metabolizada pelo fígado durante a primeira passagem^{17,18}. Mas se por um lado os pressupostos anteriores são largamente aceites o mesmo não se passa em relação à cinética e clearance do péptido C cuja constância nas diversas circunstâncias fisiológicas ou com diferentes níveis séricos não é ainda evidente. Por outro lado a diferença entre a semi-vida da insulina (cerca de 5 minutos) e a semi-vida do péptido C (cerca 30 minutos) levanta algumas reservas quanto ao paralelismo entre a secreção e a concentração das duas hormonas¹⁹. Contudo os recentes trabalhos de Peiris et al²⁰ demonstrando que, apesar da variabilidade interindividual, a cinética e clearance do péptido C não são influenciadas pelos diferentes níveis séricos ou por outras circunstâncias nomeadamente a obesidade e a topografia corporal, vieram dar valor à utilização dos níveis séricos do péptido C como indicadores da secreção pancreática de insulina nas circunstâncias do presente trabalho.

Actividade androgénica: no sexo feminino a testosterona é produzida em pequenas quantidades pelo ovário e supra-renal resultando cerca de 50 a 60% da conversão periférica de outras hormonas, nomeadamente da androstenediona. Somente a pequena fracção livre da testosterona é tradicionalmente considerada activa, circulando a restante ligada às proteínas, nomeadamente à albumina e à *sex-hormone-binding-globulin* (SHBG)²¹. Em alternativa a este conceito está a recente demonstração da existência de receptores específicos para o complexo SHBG-testosterona em células humanas²². Esta situação poderá justificar, por um aumento da clearance do complexo SHBG-testosterona, os baixos níveis daquela proteína detectados em circunstâncias tais como o hirsutismo, a obesidade e o ovário poliquístico^{23,24}.

Assim, no presente trabalho, determinados por RIA os valores de SHBG, testosterona total, testosterona livre, androstenediona e estradiol nas duas amostras basais. Calculamos ainda a percentagem de testosterona livre pelo quociente testosterona livre/testosterona total.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Tratando-se de um estudo emparelhado, utilizamos o t Student com 9 graus de liberdade na avaliação das diferen-

QUADRO 1—Principais características dos 2 grupos estudados

Grupo	Q (C/A)	IMC (Kg/m ²)	Idade (anos)
<0,90	0,83±0,04	35,5± 6,5	30,5± 5,3
>0,90	1,02±0,05	35,7± 6,7	30,5± 5,8
Limites	0,77± 1,1	30,5± 53,0	18± 38

Q (C/A)—quociente entre o perímetro abdominal e o perímetro da anca.

IMC—índice de massa corporal.

ças estatísticas entre os 2 grupos. Utilizamos ainda a regressão linear na avaliação das correlações estatísticas entre as variáveis, bem como regressão parcial sempre que necessário o ajustamento em relação a uma ou mais variáveis²⁵. As áreas da insulina e da glicemia foram calculadas pelo método dos trapézios. Os resultados são apresentados como média ± SD.

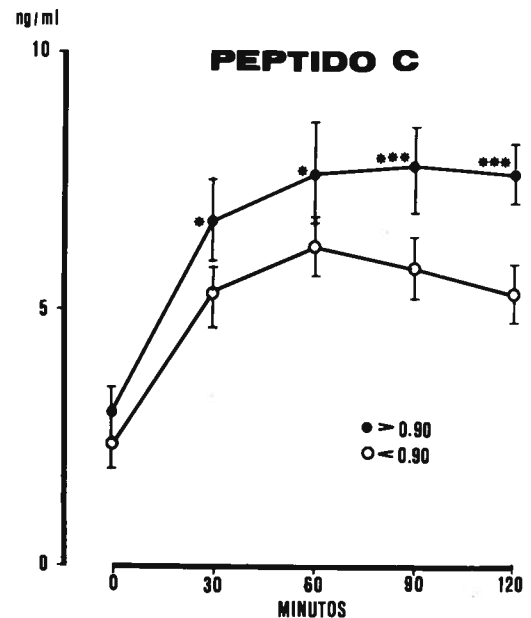
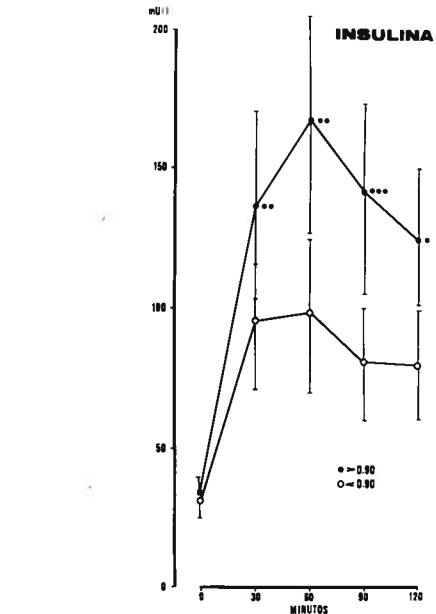
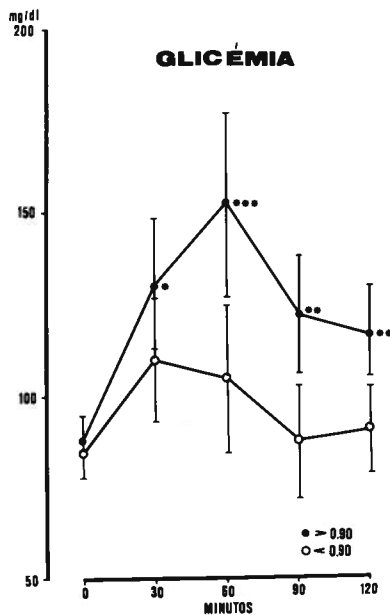
RESULTADOS

O Quadro 1 documenta as principais características dos 2 grupos seleccionados. Do emparelhamento efectuado resulta o grau de homogeneidade verificado quanto à idade e IMC.

As Figuras 1, 2 e 3 demonstram a média dos valores basais (2 determinações) bem como resposta à PTGO nos 2 grupos. Assim, no grupo com Q (C/A) <0,90 a glicemia foi de 75,0± 11; 111,2± 41; 105,5± 36; 87,8± 33 e 91± 25 mg/dl; a insulinemia de 31,6± 14; 95,7± 42; 98,1± 43; 80,4± 40 e 79,0± 40 mU/l; péptido C 2,38± 10; 5,3± 1,7; 6,2± 2,2; 5,8± 1,4; 5,3± 1,3 ng/ml. No grupo >0,90 a glicemia foi de 77,4± 7,5; 130,1± 48; 153± 48; 122± 34 e 116,8± 25 mg/dl; a insulinemia de 34,3± 16; 136,8± 74; 168± 83; 141± 90 e 124± 59 mU/ml; péptido C 2,96± 0,9; 6,7± 1,3; 7,6± 1,1; 7,7± 1,2 e 7,6± 1,2 ng/ml. Não foram encontradas diferenças significativas entre quaisquer dos valores basais. Por outro lado as diferenças aos 30, 60, 90 e 120 minutos foram respectivamente para a glicemia (p<0,05; p<0,01; p<0,02; p<0,02); para a insulina (p<0,02; p<0,02; p<0,01; p<0,05) e péptido C (p<0,02; p<0,02; p<0,01; p<0,05) e péptido C (p<0,05; p<0,05; p<0,01 e p<0,01).

Em relação aos lípidos séricos a Figura 4 resume os resultados obtidos. O colesterol LDL foi calculado pela fórmula: colesterol LDL = colesterol total - (colesterol HDL + triglicéridos/5). Os triglicéridos (média de 2 determinações em jejum) foi de, no grupo <0,90 e >0,90, respectivamente 164,4± 84 vs 103± 49 mg/dl (p<0,05); colesterol total 215,2± 29 vs 186,5± 32 mg/dl (p<0,05); colesterol HDL 46,4± 9,3 vs 51,8± 10 mg/dl (p=NS) e finalmente a relação LDL colesterol/HDL colesterol 3,17± 0,96 vs 2,5± 0,89 (p<0,05).

A actividade androgénica revelou os seguintes resultados: a SHBG foi no grupo >0,90 e <0,90 de respectivamente 59,2± 23 vs 68± 36 mmol/l; a % de testosterona livre (testosterona livres/testosterona total) 0,58± 0,2 % vs 0,52± 0,18%; androstenediona 225± 9,8 vs 251± 12,6 ng/ml



Figs. 1, 2 e 3—Glicemia, insulina e peptido C em jejum e após 75 g de glucose oral nos 2 grupos de obesas com quociente entre o perímetro abdominal e o perímetro da anca, Q (C/A), respectivamente maior que 0,90 e menor que 0,90 (*p<0,05; **p<0,02; ***p<0,001).

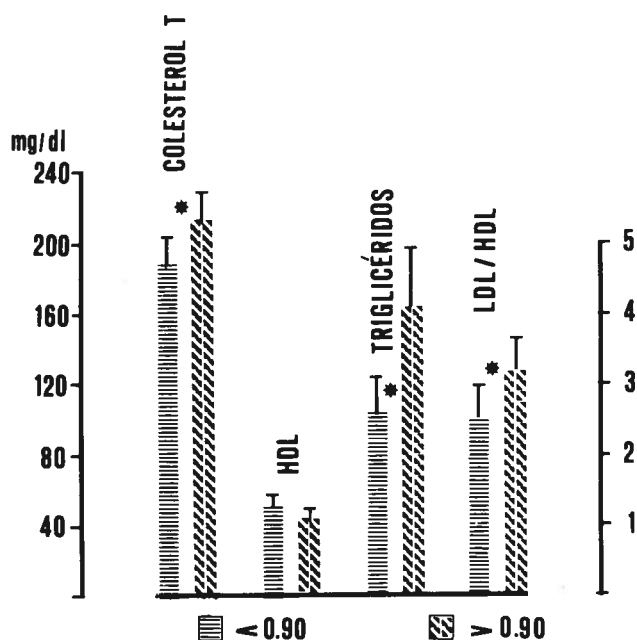


Fig. 4 — Lípidos séricos em jejum nos 2 grupos de obesas (* $p < 0.05$).

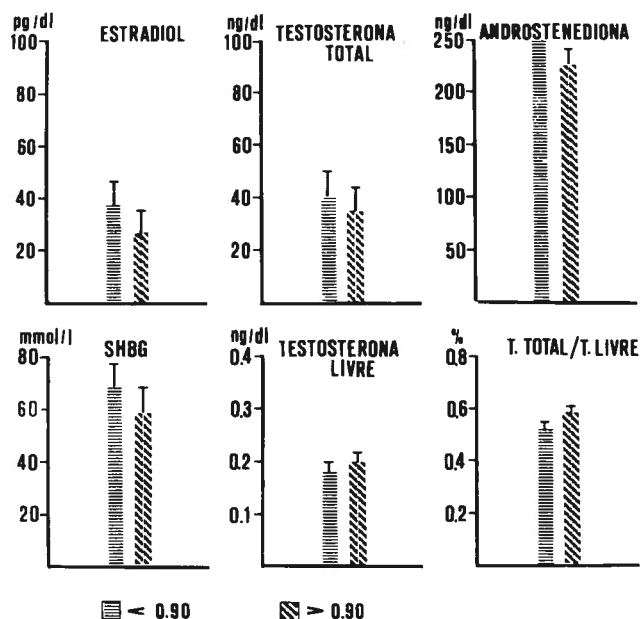


Fig. 5 — Balanço estrogênico/androgênico; Nenhuma das diferenças foi estatisticamente significativa.

e finalmente o estradiol de $28,7 \pm 11$ vs $38,3 \pm 14$ pg/ml, Figura 5. Nenhuma destas diferenças foi estatisticamente significativa. A Figura 6 resume as principais correlações estudadas. Quando ajustadas ao IMC e idade mantiveram o mesmo grau de significatividade.

Todos os restantes valores analíticos determinados estavam dentro dos valores normais para a idade e sexo não se verificando qualquer diferença significativa entre os dois grupos.

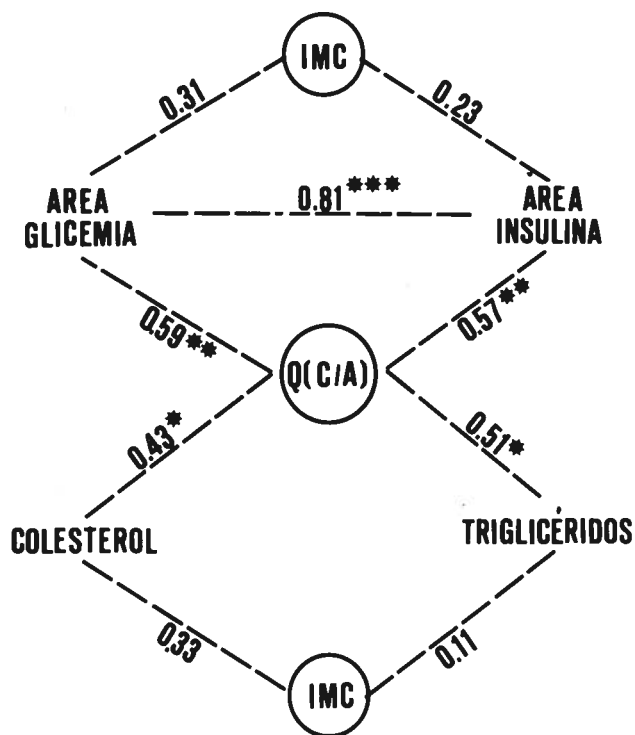


Fig. 6 — Principais correlações estudadas, estando indicado o valor do coeficiente de correlação (r), bem como o grau de significatividade (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$).

DISCUSSÃO

A coexistência de diferenças estatisticamente significativas da glicemia e insulinemia (Fig. 1 e 2), corroborada por uma estreita correlação entre estas duas variáveis (Fig. 6), sugere uma diminuição da sensibilidade periférica à insulina no grupo de mulheres com maior Q (A/C). Por outro lado, e contrariamente ao referido por outros autores^{26,27}, a elevação significativa dos níveis séricos de peptido C no mesmo grupo (Fig. 3) documenta um aumento de secreção de insulina, sendo portanto o hiperinsulinismo não só dependente de uma diminuição da extracção hepática de insulina, mas também de um aumento da secreção pancreática.

Mas se atendermos a que cerca de 70% da glicose durante uma sobrecarga oral é captada e armazenada pelo tecido muscular²⁸ e apenas uma pequena fracção é captada pelo tecido adiposo, como relacionar as alterações detectadas na homeostase da glicose com a topografia da gordura corporal?

A intensa investigação neste domínio e levada a cabo nos últimos anos, demonstrou que os adipocitos abdominais em relação aos gluteo-femorais têm maior diâmetro e exibem diferenças morfológicas a nível ultra-estrutural²⁹. Estas alterações coexistem com uma diferenciação funcional. Assim os adipocitos abdominais libertam uma maior quantidade de ácidos gordos livres (AGL), quer em circunstâncias basais quer após estimulação pela adrenalina³⁰. A subida dos níveis séricos de AGL documentada nas mulheres com elevada Q (C/A)³¹ é um importante mecanismo de resistência periférica à insulina³². Por outro lado o aumento da lipólise determina um acréscimo substancial de substrato à síntese hepática de triglicéridos e colesterol que é ainda facilitada pela presença de hiperinsulinismo^{33,34}.

Mas apesar dessa sequência metabólica estar bem estabelecida subsiste a questão de qual a causa dessa diferenciação topográfica, morfológica e funcional do tecido adiposo? Neste sentido Evans et al³⁵ após demonstrarem uma correlação estreita entre o Q (C/A) e os níveis séricos de testosterona livre e SHBG, formularam a hipótese de que essa assimetria da gordura seria a expressão de diferenças na actividade androgénica. Esta hipótese tem ganho credibilidade nos últimos anos após a demonstração pelos mesmos autores de uma correlação significativa entre os referidos índices de actividade androgénica e a resistência periférica à insulina avaliada quer pela técnica de CLAMP euglicémico, quer pela actividade da enzima glicogeno-sintetase muscular³⁶. Estas alterações foram ainda correlacionáveis com aspectos morfológicos das fibras musculares tradicionalmente atribuídas à actividade androgénica nomeadamente o aumento de fibras tipo II ou brancas³⁷. No entanto, muitas objecções têm sido colocadas das quais citaremos apenas as mais relevantes: Quando ajustadas ao valor de SHBG e testosterona livre as alterações citadas persistem embora reduzidas; mulheres hirsutas com tolerância diminuída à glicose e elevado Q (C/A), quando tratadas por anti-androgéneos nomeadamente a espironolactona apesar da redução de testosterona livre não diminuem proporcionalmente a resistência à insulina³⁸. Assim verificamos no presente trabalho que apesar de se detectarem diferenças significativas na homeostase da glicose e nos lípidos séricos, a SHBG e a % de testosterona livre não foram significativamente diferentes, registando-se contudo um aumento no grupo maior Q (A/C) (Fig. 5). Estes resultados bem como as objecções referidas sugerem que apesar do hiperandrogenismo estar intimamente associado à obesidade abdominal ele não é o seu único determinante. Por outro lado é admissível um *status* de maior sensibilidade à actividade androgénica, fenómeno semelhante ao que se passa com a relação hirsutismo vs androgenismo, em que cerca de 25% das mulheres hirsutas têm níveis normais de androgéneos circulantes apesar do hirsutismo³⁹.

A caracterização do Q (C/A) em cada indivíduo surge em simultâneo com a diferenciação dos caracteres sexuais secundários durante a puberdade, sendo ainda questionável se as variações ponderais e o exercício o podem alterar substancialmente^{40,41}. Por sua vez a semelhança desta característica nos gémeos homozigóticos mesmo quando separados precocemente⁴², faz-nos supor que a obesidade abdominal e a sensibilidade aos androgéneos sejam o resultado de uma predisposição genética comum.

Em relação aos lípidos séricos a alteração mais intimamente associada ao aumento do Q (C/A) é a hipertriglicéridemia⁴³. O colesterol HDL tem também revelado uma estreita correlação, contrariamente ao colesterol total cuja relação com o IMC parece ser mais importante de que com o Q (C/A)⁴⁴. No entanto e como documenta a Figura 4, os resultados obtidos demonstram níveis significativamente mais elevados de colesterol total no grupo com maior Q (C/A), não revelando o colesterol HDL diferenças significativas entre os 2 grupos. Estes resultados aparentemente divergentes dos citados na literatura são por sua vez semelhantes aos obtidos em estudos multicêntricos demonstrando que nas regiões do sul da Europa o colesterol HDL e o Q (C/A) têm uma relação menos consistente⁴⁵. Esta diferença entre as populações do norte e sul da Europa é, aliás, semelhante à verificada entre a população Americana respectivamente de origem Hispânica ou não Hispânica⁴⁶. Curiosamente quer as mulheres do sul da Europa quer as mulheres Americanas de origem Hispânica têm uma maior prevalência de obesidade central ou abdominal, no entanto o significado dessa diferença é ainda mal conhecido.

Finalmente a existência do binómio diminuição da tolerância relativa à glicose e hiperinsulinismo não é, só por si,

sinónimo de evolução para a diabetes não-insulino-dependente. A rotura desse equilíbrio exige a participação de outros factores provavelmente genéticos actuando a nível pancreático, hepático ou periférico⁴⁷, o mesmo se passando em relação à hiperlipidemia e aterosclerose⁴⁸.

Podemos pois concluir que o quociente entre o perímetro abdominal e o perímetro da anca é um parâmetro clínico simples e acessível e com elevado valor preditivo em relação às alterações metabólicas associadas à obesidade.

AGRADECIMENTO

Os autores agradecem a colaboração dos técnicos de Análises Clínicas Amélia Sécio e Angela Cabaço, pela sua disponibilidade na realização dos ensaios hormonais.

BIBLIOGRAFIA

- BRAY G.A.: Complications of obesity. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1052-62.
- LARSSON B., BJORNTROP P., TIBBLIN G.: The health consequences of moderate obesity. *Int J Obes* 1981; 5: 97-103.
- HUBERT H.B., FEINLEIB M., MCNAMARA P.M., CASTELLI W.P.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 1983; 67: 968-77.
- RABIN S.W., MATHEWSON F.A.L., HSU P.: Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period. The Manitoba Study. *Am J Cardiol* 1977; 39: 452-8.
- LEW E.A., GARFINKEL L.: Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. *J Chronic Dis* 1970; 32: 563-76.
- MANSON J.E., STAMPFER M.J., HENNEKENS C.H.: Body weight and longevity: A reassessment. *JAMA* 1987; 257: 353-58.
- VAGUE J.: The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-24.
- LAPIDUS L., BENGTTSSON C., LARSSON B., PENNERT K., RYBO E., SJOSTROM L.: Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death; a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1984; 289: 1257-60.
- LARSSON B., SVARDSUDD K., WELIN L., WILHEIMSEN L., BJORNTROP P., TIBBLIN S.: Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-5.
- KVIST H., SJOSTROM L., TYLEN U.: Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography. Technical considerations. *Int J Obes* 1986; 10: 53-67.
- GARROW J.S., WEBSTER J.: Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness. *Int J Obes* 1985; 9: 147-53.
- CANADIAN STANDARDIZE TESTS OF FITNESS: Operations Manual, Minister of State, fitness and Amateur Sports, FAS 1989; 7378.
- STERN M.P., HAFNER S.M.: Do anthropometric differences between Mexican Americans and Non-Hispanic whites explain ethnic differences in metabolic variables? *Diabetes Care* 1986; 9: 153-61.
- HARTZ A.J., RUPLEV D.C., RIMM A.A.: The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 71-82.
- GILLUM R.F.: The association of body fat distribution with hypertension, hypertensive heart disease, coronary heart disease, diabetes and cardiovascular risk factors in men and women aged 18-79 years. *J Chronic Dis* 1987; 40: 421-28.
- BRAY G.A.: Classification and evaluation of the obesities. *Med Clin N Am* 1989; 73: 161-184.
- HORWITZ D.L., STARR J.I., MAKO M.E., BLACKWARD W.G., ROENSTEIN A.H.: Proinsulin, insulin and C peptide concentrations in human portal and peripheral blood. *J Clin Invest* 1975; 55: 1278-83.
- POLONSKY K.J., JASPAN J., PUGH W., COHEN D., SCHNEIDER M., SCHWARTZ T., MOOSSA A., TAGER H., RUBENSTEIN A.: Metabolism of C-peptide in the dog. *In vivo*

- demonstration of the absence of hepatic extraction. *J Clin Invest* 1983; 72: 1114-23.
19. POLONSKY K.S., RUBENSTEIN A.H.: C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. *Diabetes* 1984; 33: 486-494.
 20. PEIRIS A.N., MUELLER R.A., SMITH G.A., STRUVE M.F., KISSEBAH A.H.: Splanchnic insulin metabolism in obesity. Influence of body fat distribution. *J Clin Invest* 1986; 1648-57.
 21. ABRAHAM G.E.: Ovarian and adrenal contributions to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 340-46.
 22. SITTER P.K., SIMBERG N.H.: Changing concepts of active androgens in blood. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 15: 247-58.
 23. ZUMOFF B.: Hormonal abnormalities in obesity. *Acta Med Scand* 1989; suppl. 723: 153-60.
 24. REBAR R.W.: Hirsutism, Hiperandrogenism and polycystic ovarian syndrome. In: Leslie J DeGroot ed. *Endocrinology*. WB Saunders Company, Philadelphia 1989; vol. 3: 1982-93.
 25. BLALOCK H.M.: Parcial correlation, In: author ed. *Social Statistic 2nd ed.* McGraw-Hill Book Co, Singapore 1981: 455.
 26. PEIRIS A.N., STRUVE M.F., MUELLER R.A., LEE M.B., KISSEBAH A.H.: Glucose metabolism in obesity: Influence of body fat distribution. *J Clin End Metab* 1988; 67: 760-7.
 27. EVANS D.J., HOFFMANN R.G., KALKHOFF R.K., KISSEBAH A.H.: Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women. *J Clin Invest* 1984; 33: 68-74.
 28. KATZ L.D., GLICKMAN M.G., RAPOPORT S., FERRANNINI E., DE FRONZO R.A.: Splanchnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983; 32: 675-9.
 29. GOLDRICK R.B., MCLOUGHLIN G.M.: Lipolysis and lipogenesis from glucose in human fat cells of different sizes. Effects of insulin, epinephrine and theophylline. *J Clin Invest* 1980; 49: 1213-23.
 30. OSTMAN J., ARNER P., ENGFELDT P., KAGER L.: Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism* 1979; 28: 1198-205.
 31. KISSEBAH A.H., VYDELINGUM R., MURRAY R.: Regional differences and effects of weight reduction on human fat cell metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254-60.
 32. FERRANNINI E., BARRET E.J., BEVILACQUA S., DE FRONZO R.A.: Effect of fatty acids on glucose production and utilization in men. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-41.
 33. FUJIOKA S., MATSUZAWA Y., TOKUNAGA K., TARUIS: Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36: 54-9.
 34. KISSEBAH A.H., SCHECTMAN G.: Hormones and lipoprotein metabolism. *Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 699-725.
 35. EVANS D.J., HOFFMANN R.G., KALKHOFF R.K., et al.: Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 304-9.
 36. KISSEBAH A.H., PEIRIS A.N.: Biology of regional fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1989; 5: 83-109.
 37. KROTKIEWSKI M., BJORNTORP P.: Muscle tissue in obesity with different distribution of adipose tissue. Effects of physical training. *Int J Obes* 1986; 10: 331-41.
 38. BARBIERI R.L., HORNSTEIN M.D.: Hyperinsulinemia and ovarian hiperandrogenism. Cause and effect *Med Clin N Am* 1988; 17: 685-703.
 39. RABIN D., MCKENNA T.J.: Idiopathic hirsutism. In authors ed. *Clinical Endocrinology and Metabolism. Principles and Practice*. Gruned Stratton, Inc, New York 1982; 491-500.
 40. GARROW J.S.: Is body fat distribution changed by dieting? *Acta Med Scand* 1988; suppl. 723: 199-203.
 41. KROTKIEWSKI M.: Can body fat patterning be changed? *Acta Med Scand* 1988; 2: 199-203.
 42. POEHLMAN E.T., TREMBLAY A., DESPRÉS J.P., et al.: Genotypecontrolled changes in body composition and fat morphology overfeeding in Twins. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 723-31.
 43. KROTKIEWSKI M., BJORNTORP P., SJOSTROM L., SMITH V.: Impacts of obesity on metabolism in men and women. *J Clin Invest* 1983; 72: 1150-62.
 44. HAFFNER S.M., STERN M.P., HAZUDA A.P., PUGH J., PATTERSON J.K.: Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body fat distribution? Relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus, lipids and lipoprotein. *Diabetes* 1987; 36: 43-51.
 45. SEIDELL J.C., GIGOLINI M., CHARZEWSKA J., ELLSINGER B.M., CONTALDO F.: Regional obesity and serum lipids in European women born 1948. A Multicenter study. *Acta Med Scand* 1988; suppl. 723: 189-97.
 46. HAFFNER S.M., STERN M.P., ROSENTHAL M., KNAPP J.A., MALINA R.M.: Upper body and centralized adiposity in Mexican Americans and non-Hispanic whites: relationship to body mass index and other behavioral and demographic variables. In *J Obes* 1986; 10: 507-16.
 47. KAHN S.E., PORTE D.: Islet dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1988; 85: 4-8.
 48. BABIAK J., RUDEL L.L.: Lipoproteins and atherosclerosis. *Clin Endocrinol Metab* 1987; 1: 515-50.

Pedido de Separatas:
 João Anselmo
 Serviço 2- Medicina
 Hospital Curry Cabral
 Rua da Beneficência
 1600 Lisboa