

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC: OBESIDADE, DIABETES E FENÓTIPOS

SEMINÁRIO FOCADO DO JACC

Manejo da obesidade na prática cardiovascular

Seminário Focado do JACC



Jean-Pierre Després, CQ, PHD,^{a,b,c} André C. Carpentier, MD,^{d,e} André Tchernof, PHD,^{b,f} Ian J. Neeland, MD,^g Paul Poirier, MD, PHD^{b,h}

RESUMO

A obesidade contribui para a redução da expectativa de vida devido à sua ligação com o diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares. No entanto, continua sendo um desafio lidar com esse fator de risco modificável mal diagnosticado, mal definido e pouco abordado. Nesta revisão, enfatizamos que a tendência dos profissionais de saúde de reunir todas as formas de obesidade como uma única entidade pode contribuir para essas dificuldades e discrepâncias. A obesidade é um distúrbio heterogêneo tanto em termos de causas quanto de consequências para a saúde. Deve-se dar atenção a dois subgrupos prevalentes de indivíduos: 1) pacientes com sobrepeso ou moderadamente obesos com excesso de tecido adiposo visceral; e 2) pacientes com obesidade grave, já que esse grupo tem problemas de saúde adicionais distintos relacionados à sua grande massa de gordura corporal. O desafio de enfrentar as formas de obesidade de alto risco cardiovascular por meio de uma combinação de abordagens clínicas personalizadas e soluções de base populacional é agravado pelo ambiente e economia obesogênicos atuais. (J Am Coll Cardiol 2021;78:513-31) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

INTRODUÇÃO: VINHETAS CLÍNICAS

CASO N.º 1. Um homem sedentário de 49 anos com dor torácica aguda é encaminhado ao laboratório de cateterismo coronário devido a angina debilitante progressiva (Figura 1). A angiografia revela a lesão culpada responsável por seus sintomas: estenose significativa da porção média da artéria descendente anterior. Uma endoprótese de eluição de medicamentos é colocada, e o paciente se recupera completamente. O prontuário do paciente não revela alterações importantes nos fatores de risco tradicionais para doenças cardiovasculares (DCV). Além de ser sedentário e estressado por um trabalho

executivo exigente, o paciente pesa 83,9 kg, mede 1,73 m, não é obeso (índice de massa corporal [IMC] de 28 kg/m²) e tem uma circunferência da cintura de 125 cm. Não fuma (tabaco, maconha), sua pressão arterial é de 135/85 mmHg, tem colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) de 125 mg/dL (3,2 mmol/L) e não é diabético. Como o acesso radial foi usado e o procedimento foi realizado sem complicações, o paciente tem alta hospitalar em 24 horas com estatina, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e tratamentos antitrombóticos de acordo com as diretrizes clínicas. O paciente sai com recomendações sobre como melhorar a dieta e os exercícios, mas nenhum aconselhamento



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aVITAM—Centre de recherche en santé durable, CIUSSS de la Capitale-Nationale, Quebec, Quebec, Canadá; ^bCentre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec—Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá; ^cDepartamento de Cinesiologia, Faculdade de Medicina, Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá; ^dCentre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canadá; ^eDepartamento de Medicina, Divisão de Endocrinologia, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Quebec, Canadá; ^fFaculdade de Nutrição, Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá; ^gUniversity Hospitals Harrington Heart and Vascular Institute and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, EUA; e ^hFaculdade de Farmácia, Université Laval, Quebec, Quebec, Canadá.

Os autores informam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e com os regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 6 de outubro de 2020; manuscrito revisado em 21 de maio de 2021 e aceito em 24 de maio de 2021.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****ARGLP-1** = agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon**DAC** = doença arterial coronariana**DCV** = doenças cardiovasculares**DM2** = diabetes melito tipo 2**ECAM** = eventos cardiovasculares adversos maiores**HDL-C** = colesterol da lipoproteína de alta densidade**IMC** = índice de massa corporal**LDL-C** = colesterol de lipoproteína de baixa densidade**PCE** = equações de coorte agrupadas**TAV** = tecido adiposo visceral

específico ou acompanhamento de seus hábitos de vida é oferecido.

CASO N.º 2. Uma programadora de computador de 41 anos de idade procura seu médico de atenção primária com sintomas de dispneia ao esforço, tosse noturna e edema de pedal nos últimos 4 meses (Figura 2). Ela tem 1,57 m de altura e pesa 129,3 kg; portanto, ela tem um IMC de 52 kg/m². Também sente falta de ar quando se inclina para amarrar os sapatos. A pressão arterial é 147/91 mmHg. O exame físico é significativo para obesidade grave, estertores leves em ambos os campos pulmonares, presença de S₄ e edema leve com cacifo nos membros inferiores. O ecocardiograma mostra hipertrofia ventricular esquerda grave concêntrica e fração de ejeção ventricular

esquerda de 56%. Os parâmetros diastólicos são sugestivos de disfunção diastólica de grau 2 com átrio esquerdo aumentado, pressão de enchimento elevada e hipertensão pulmonar leve. Não há doença valvar significativa. Ela apresenta disglucemia, bem como colesterol de lipoproteína de alta densidade baixo (HDL-C) (39 mg/dL; 1,0 mmol/L) e níveis elevados de triglicérides (204 mg/dL; 2,3 mmol/L), com LDL-C de 148 mg/dL (3,8 mmol/L). É colocada em terapia anti-hipertensiva e diurético de alça de baixa dose, com recomendações de como melhorar a dieta e a prática de exercícios, mas sem acompanhamento de hábitos de vida, avaliação para cirurgia bariátrica ou tratamento farmacológico.

**POR QUE OS CARDIOLOGISTAS DEVEM
PRESTAR ATENÇÃO À OBESIDADE**

O presente trabalho se baseia na constatação de que o número de casos semelhantes aos das vinhetas está aumentando nos centros terciários de cardiologia. Essa é uma situação alarmante, porque esses pacientes muitas vezes são jovens e nem sempre apresentam alterações importantes em seus fatores de risco para DCV tradicionais. Em relação ao Caso n.º 1, a variação aparentemente inofensiva nos fatores de risco de DCV tradicionais observados esconde um quadro pouco reconhecido e não diagnosticado que o coloca em maior risco de doença arterial coronariana (DAC) prematura: excesso de tecido adiposo visceral (TAV) e gordura ectópica. Conforme discutido posteriormente, devido a seu IMC comum e aparentemente inofensivo, ele não foi diagnosticado com a presença de gordura corporal “interna” excessiva. Esse problema foi bem documentado há mais de 10 anos (1). Como essa forma amplamente não reconhecida de sobrepeso/obesidade está associada a anormalidades metabólicas que aumentam o risco de DAC prematura e

DESTAQUES

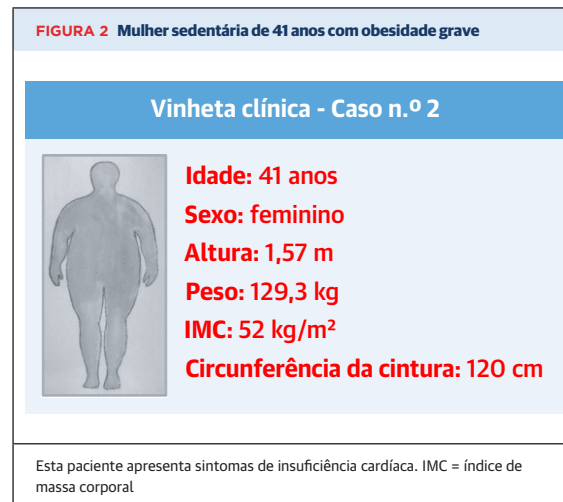
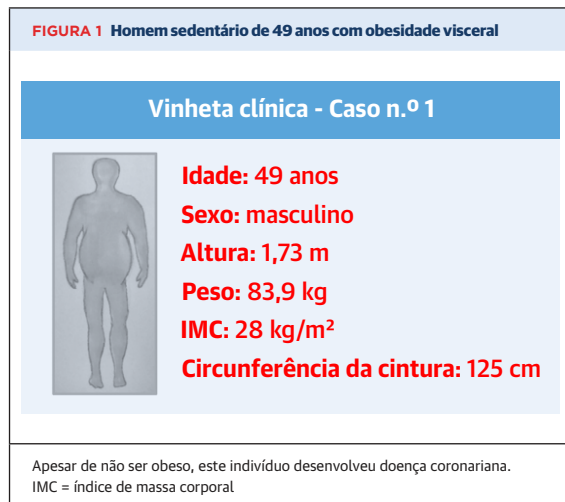
- As diferenças individuais na distribuição regional da gordura corporal são um fator importante na determinação dos riscos de saúde associados.
- O armazenamento excessivo de gordura visceral costuma ser acompanhado pelo acúmulo de gordura em tecidos normalmente magros, como coração, fígado, rins, pâncreas e músculo esquelético.
- A circunferência da cintura aumentada está associada a riscos à saúde em qualquer nível do índice de massa corporal e deve ser monitorada rotineiramente na prática clínica.
- Pacientes com risco cardiovascular se beneficiam de intervenções no estilo de vida que reduzem a circunferência da cintura, mesmo sem perda de peso.

de outros resultados cardiovasculares adversos, revisaremos as evidências que sustentam a noção de que os cardiologistas devem prestar mais atenção a essa forma de sobrepeso/obesidade de alto risco.

Para o Caso n.º 2, a obesidade grave (classe III da Organização Mundial da Saúde, IMC ≥ 40 kg/m²) e um estilo de vida sedentário contribuem para o início precoce do estágio B e, subsequentemente, a insuficiência cardíaca do estágio C (2), muitas vezes com fração de ejeção ventricular esquerda preservada em vez de reduzida, mas com disfunção diastólica, juntamente com evidências de dano ao órgão-alvo e estresse hemodinâmico acentuado. Abordamos questões relevantes para esse grupo de pacientes em rápida expansão que apresenta alto risco de insuficiência cardíaca e outras comorbidades relacionadas à obesidade, devendo ser uma área de foco principal para os cardiologistas.

**DA OBESIDADE PARA OBESIDADES: CAUSAS
E CONSEQUÊNCIAS HETEROGÊNICAS**

A prevalência da obesidade, definida pelo excesso de gordura corporal que causa prejuízos à saúde (3), aumentou globalmente nas últimas décadas (4). Dados do *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (Figura 3) confirmaram, na última década, o crescimento contínuo da prevalência de obesidade (definida por um IMC ≥ 30 kg/m²) nos Estados Unidos, com 12 estados mostrando uma prevalência ≥ 35% (5). Usando medidas diretas de altura e peso, a *National Health and Nutrition Examination Survey* documentou que a prevalência de obesidade ajustada por idade foi ainda maior, atingindo 42,4% da população adulta dos EUA em 2017-2018 (6). Apesar



desses números surpreendentes, a obesidade continua sendo um fator de risco modificável de DCV intrigante e desafiador para os médicos em relação a causas, consequências para a saúde e tratamento (3). Há uma longa lista de fatores ambientais e biológicos que levam ao acúmulo de gordura corporal em excesso, causando prejuízos à saúde, embora uma discussão sobre esse tema complexo esteja fora do escopo desta revisão.

Apesar da relação em forma de J bem documentada entre IMC e mortalidade (3), os pacientes com obesidade são bastante heterogêneos em termos de fatores de risco de DCV e características cardíacas anormais (7). Esse fenômeno levou alguns pesquisadores a propor o termo obesidade “metabolicamente saudável” (8) para descrever um grupo de pacientes com risco de saúde muito menor do que o esperado pelo excesso de gordura corporal. Se existe um subgrupo de indivíduos verdadeiramente “obesos metabolicamente saudáveis” permanece uma questão controversa, sendo provavelmente menos prevalentes do que inicialmente proposto (9,10). Mais importante ainda, pode ser simplesmente uma questão de tempo para que esses indivíduos presumivelmente de baixo risco desenvolvam comorbidades cardiovasculares (11-13). No entanto, esses achados destacam a notável variação individual no perfil de risco de DCV observada mesmo dentro da mesma categoria de IMC ou na mesma quantidade de gordura corporal total. Essa heterogeneidade torna difícil posicionar a obesidade como um todo entre os fatores de risco modificáveis de DCV.

OBESIDADE VISCERAL: UMA FORMA DE ALTO RISCO DE SOBREPESO/OBESIDADE

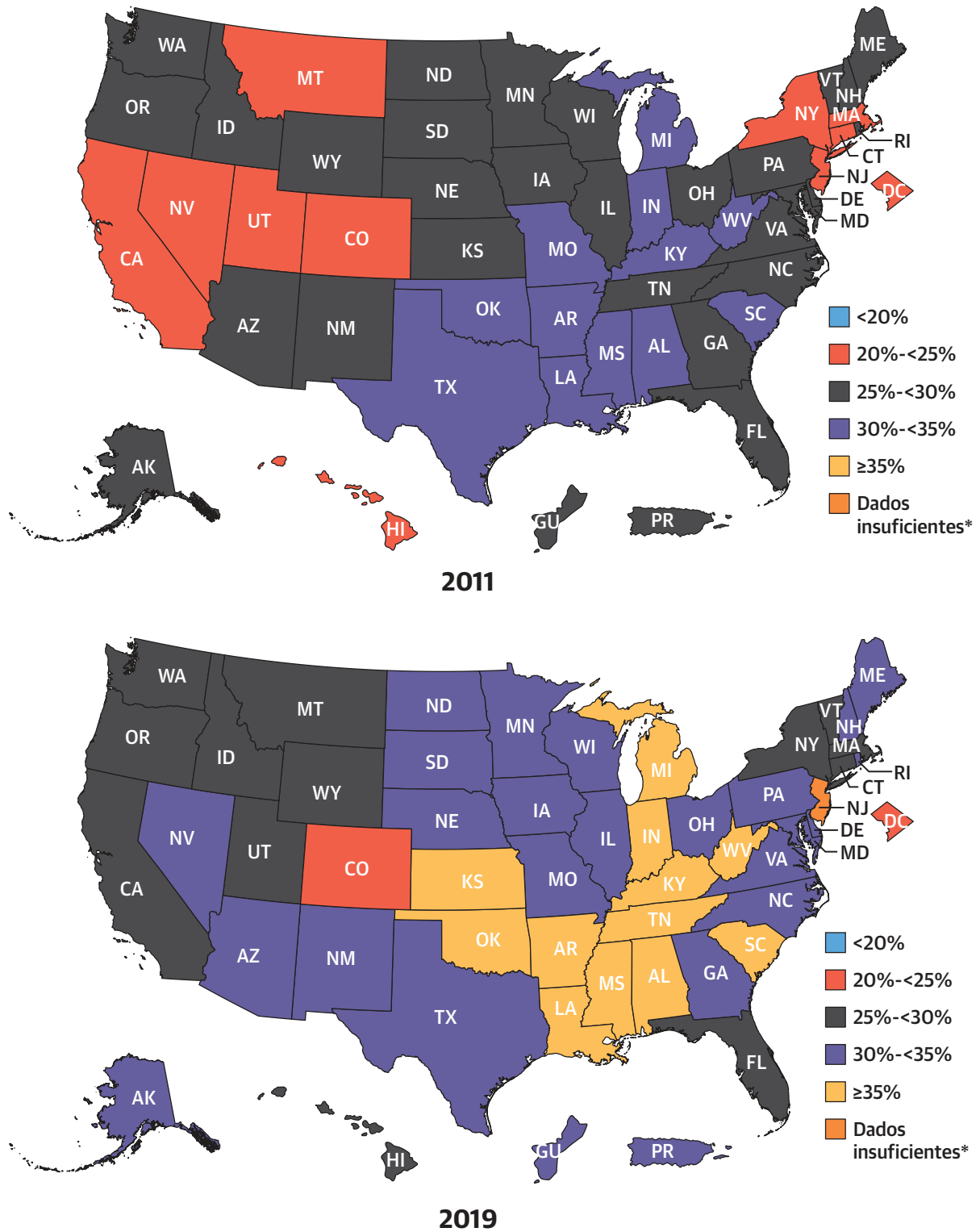
O uso de técnicas de imagem para examinar a composição corporal e avaliar a adiposidade foi um avanço

notável no domínio da pesquisa sobre a obesidade (14-16). Primeiro com a tomografia computadorizada e depois com a ressonância magnética, tornou-se possível visualizar e avaliar o tamanho de vários depósitos de gordura corporal com grande precisão. A revisão do extenso corpo de trabalho realizado com essas técnicas de imagem ultrapassa o escopo deste artigo, e muitos artigos de revisão abrangente já abordaram esse tópico (10,14,17-23). Esses estudos têm mostrado o seguinte de maneira consistente: 1) em qualquer valor de IMC, há variação individual substancial na adiposidade abdominal; e 2) essa variação na topografia da gordura corporal é preditiva de diferenças marcantes no perfil de risco cardiometabólico. Independentemente do IMC, o TAV em excesso tem sido associado à resistência à insulina e diabetes tipo 2 (DM2). O estado dismetabólico geral observado entre indivíduos com obesidade visceral não se limita à resistência à insulina, ao DM2 e à dislipidemia aterogênica. Também inclui alterações no perfil das citocinas inflamatórias, inclusive aquelas secretadas pelo próprio tecido adiposo (adipocinas) (24,25), gerando um estado crônico de inflamação de baixo grau (26).

Embora a obesidade visceral esteja claramente associada a muitas anormalidades metabólicas (17), a causalidade da relação entre o TAV expandido e os resultados clínicos permanece obscura (27) (Ilustração Central). Três cenários não exclusivos foram propostos para explicar o aumento do risco cardiometabólico de obesidade visceral (17-19,22):

1. A massa aumentada do TAV expõe o fígado, através da circulação portal, a altos níveis de ácidos graxos livres que prejudicam o metabolismo de lipídios e carboidratos hepáticos, particularmente no estado pós-prandial (28-30). Esse fluxo aumentado de ácidos graxos pode contribuir para a resistência à

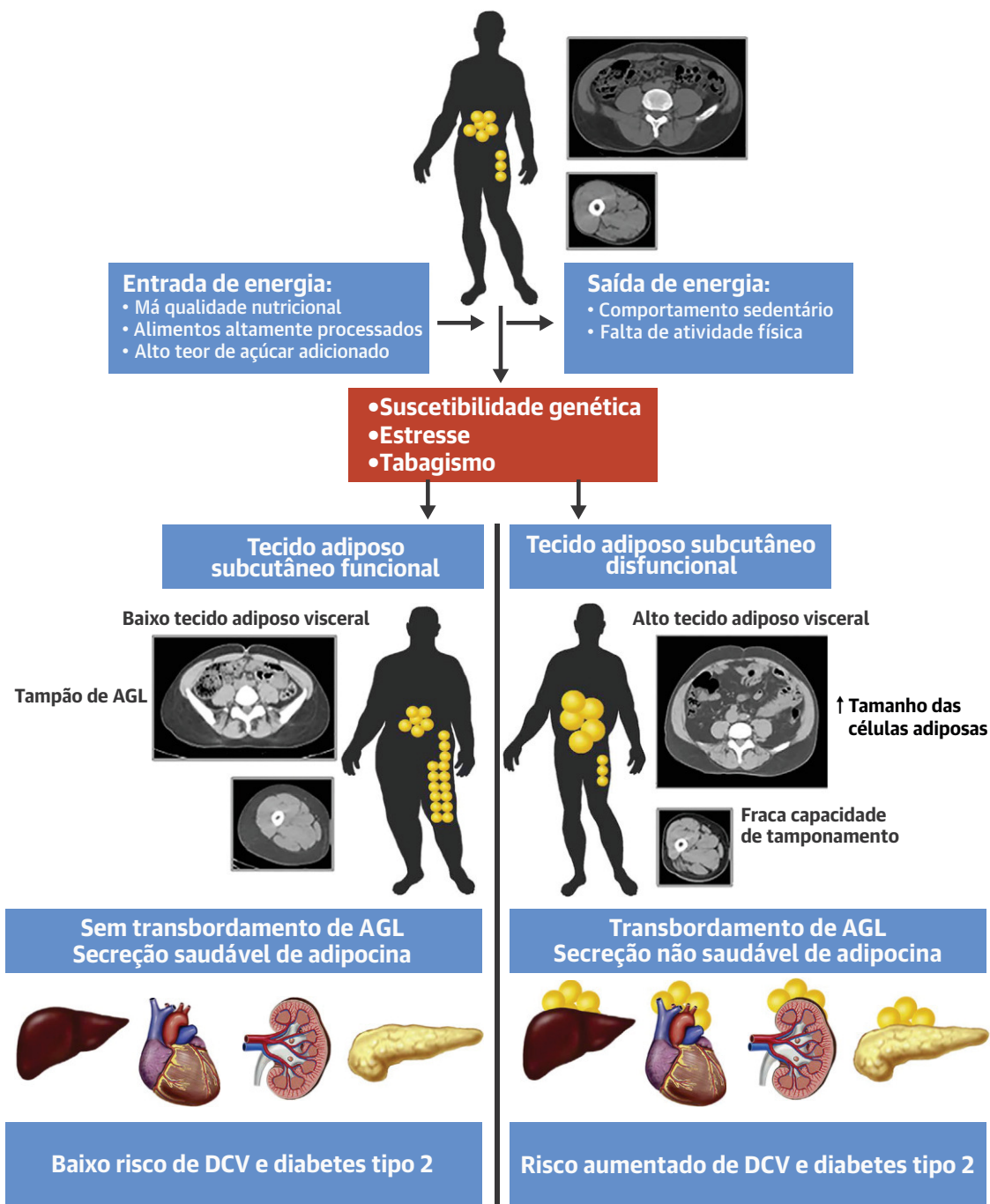
FIGURA 3 Prevalência de obesidade nos Estados Unidos em 2011 e 2019



Os dados são derivados do *Behavioral Risk Factor Surveillance System*, que usou peso e altura relatados. A obesidade é definida por um índice de massa corporal ≥ 30 kg/m².

*Tamanho da amostra < 50, erro padrão relativo (dividindo o erro padrão pela prevalência) $\geq 30\%$ ou nenhum dado em um ano específico. Reproduzido com permissão dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (5)

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Principais fatores envolvidos na obesidade visceral e risco cardiometabólico relacionado



Després, J.-P. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(5):513-31.

O tecido adiposo subcutâneo desempenha um papel importante no armazenamento do excesso de calorías resultantes de um desequilíbrio energético positivo. Diante do excedente calórico, o tecido adiposo subcutâneo funcional se expande para permitir o armazenamento do excesso de energia, processo que também limita o acúmulo de gordura nos depósitos adiposos intra-abdominais (tecido adiposo visceral). Na presença de tecido adiposo subcutâneo disfuncional, o transbordamento de lipídios resultante deve ser armazenado no tecido adiposo visceral, bem como em tecidos normalmente magros (coração, fígado, músculo esquelético, rim, pâncreas), um processo conhecido como deposição de gordura ectópica.

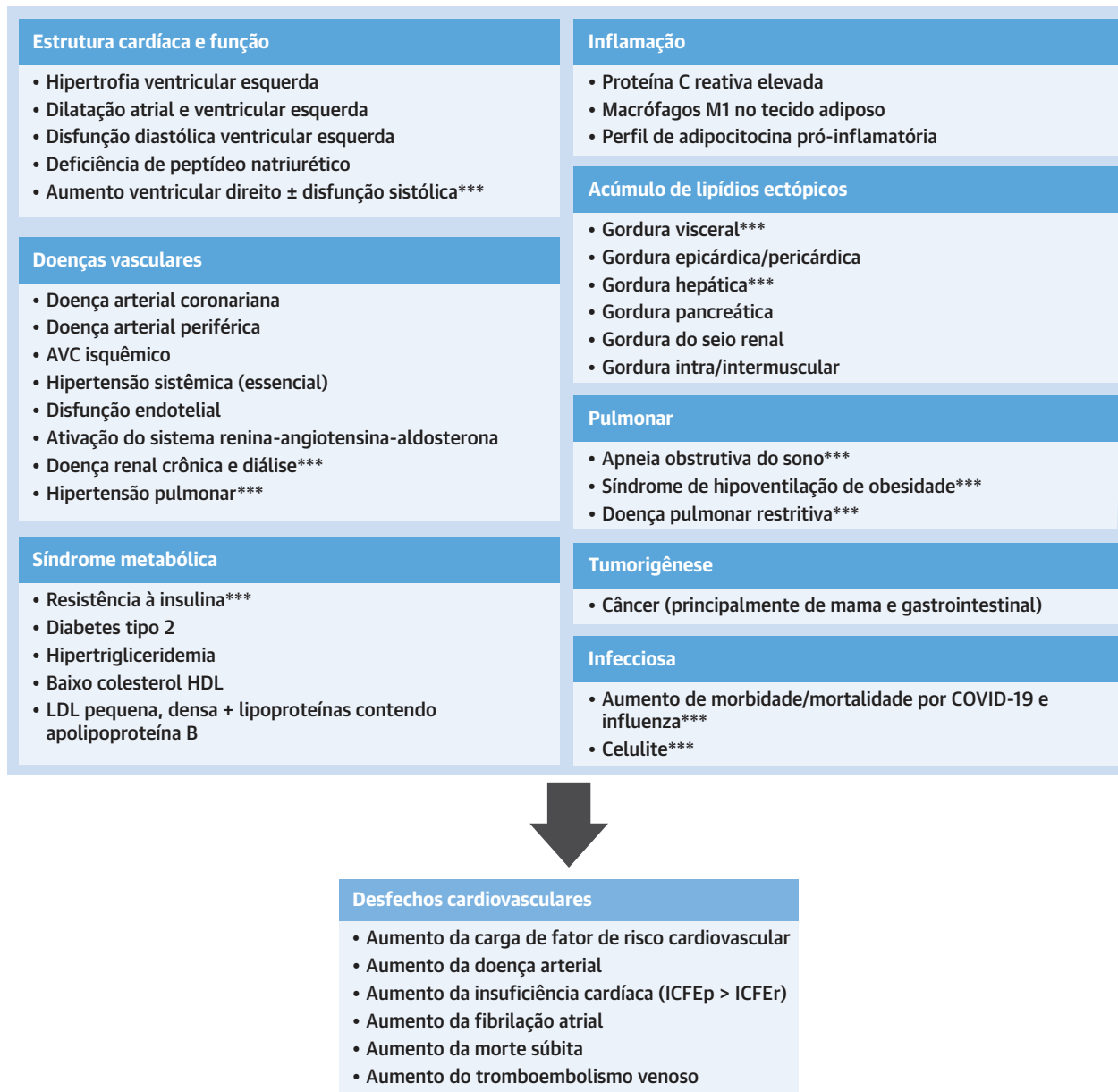
- insulina do tecido, o aumento da produção hepática de glicose e a disfunção das células beta (31,32). Esse alto fluxo de ácidos graxos plasmáticos em face da hiperinsulinemia está associado a esteatose hepática (33), maior risco de desenvolver DM2 (34) e aumento do escore de risco cardiovascular (35). No entanto, o TAV não contribui tanto para os fluxos de ácidos graxos hepáticos ou sistêmicos quanto o tecido adiposo subcutâneo (27).
2. O depósito de gordura visceral expandido torna-se infiltrado por macrófagos pró-inflamatórios, e esse processo é acompanhado por secreção alterada de adipocitocinas (como aumento de interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa e redução de adiponectina), levando a inflamação crônica de baixo grau, com consequências metabólicas locais e sistêmicas, conforme revisado por Grant et al. (36) e Kawai et al. (37).
 3. O excesso de adiposidade visceral é um marcador de tecido adiposo subcutâneo disfuncional, que pode estar ausente ou, mais frequentemente, ser incapaz de cumprir plenamente seu papel de órgão protetor de armazenamento de lipídios. O acúmulo do excesso de gordura visceral pode, portanto, ser consequência da saturação da capacidade do tecido adiposo subcutâneo de atuar como depósito protetor diante do excesso calórico (38). Essa capacidade do tecido adiposo subcutâneo de manipular e armazenar um excesso de energia é muito variável e pode explicar o baixo risco cardiometabólico de alguns indivíduos (39,40). As lipodistrofias genéticas e adquiridas levam à deposição excessiva de lipídios ectópicos em tecidos magros, com alto risco de desenvolver DM2 e DCV (41,42). Da mesma forma, estudos genômicos em grande escala demonstraram que um escore genético ligado a níveis elevados de insulina, triglicérides e HDL circulantes está associado a eventos de DM2 e DCV, sustentado pela redução da massa de tecido adiposo periférico (43).

Estudos de rastreamento e de imagem mostraram redução do armazenamento de gordura dietética por volume de tecido adiposo abdominal em indivíduos com obesidade (44-46). Isso está associado ao aumento da compartimentação de gordura no miocárdio e à redução da fração de ejeção ventricular esquerda em pacientes com pré-diabetes (47). Tanto a redução da captação intra-abdominal quanto o aumento da compartimentação miocárdica da gordura dietética são corrigidos após uma modesta perda de peso por mudanças no estilo de vida em pré-diabetes (48) ou em até 12 dias após a cirurgia bariátrica em pacientes com DM2 e obesidade grave (49). Em contraste, uma

alimentação excessiva de 7 dias em indivíduos saudáveis leva a aumentos rápidos no armazenamento do tecido adiposo subcutâneo de gordura dietética, reduzindo a exposição do coração e músculos esqueléticos a gorduras dietéticas potencialmente tóxicas durante o ganho de peso e o desenvolvimento de resistência à insulina (50). Esses estudos sugerem que a flexibilidade metabólica do tecido adiposo ajuda a lidar com períodos de excessos calóricos. A adaptação metabólica dinâmica para armazenar gorduras dietéticas em diferentes depósitos de tecido adiposo pode variar dependendo do estado dismetabólico: a gordura dietética é preferencialmente retida nos tecidos adiposos subcutâneos no estado saudável, enquanto os tecidos adiposos intra-abdominais desempenham um papel maior no estado dismetabólico. Embora prejudicial a longo prazo, a expansão da gordura visceral pode representar uma resposta de defesa contra a deposição de gordura ectópica.

Um número crescente de estudos apoia a noção de que o acúmulo de lipídios em locais ectópicos é uma consequência de tecidos adiposos disfuncionais (17-20,22) e que tal disfunção está claramente relacionada a resultados clínicos adversos. Em outras palavras, a qualidade da gordura corporal e a localização são importantes (Ilustração Central). Postulou-se que os depósitos de gordura ectópica contribuem para complicações cardiovasculares, tanto indiretamente por meio de fatores de risco de DCV alterados quanto diretamente por meio da lipotoxicidade dos ácidos graxos circulantes; adipocitocinas inflamatórias, biologicamente ativas; e uma série de outros mecanismos moleculares (7,10,17,19,20,51,52). Como essas noções são derivadas de estudos observacionais e epidemiológicos, é importante enfatizar a relevância de realizar ensaios clínicos de desfecho randomizados de DCV, testando o impacto de intervenções que visam à perda de gordura visceral. Enquanto isso, a heterogeneidade da obesidade representa um desafio para os médicos que obviamente precisam de mais do que peso e altura para identificar fenótipos de adiposidade que contribuem para aumentar o risco de DCV. Uma abordagem prática pode ser utilizar as informações de distribuição de gordura incidental que os cardiologistas obtêm por meio de imagens, por exemplo, como uma ferramenta motivacional para educar e aconselhar os pacientes. Assim como o escore de cálcio coronário tem grande probabilidade de levar a terapias preventivas e melhores comportamentos de saúde simplesmente em virtude de fornecer evidências “visuais” concretas de aterosclerose, a imagem da gordura corporal que demonstra um fenótipo de gordura visceral/ectópica pode ser uma ferramenta motivacional poderosa para mudança comportamental e práticas preventivas mais agressiva.

FIGURA 4 Efeitos cardiovasculares e sistêmicos da obesidade



Além dos desfechos cardiovasculares, as formas de obesidade de alto risco estão associadas a várias combinações de anormalidades que prejudicam a saúde e a qualidade de vida dos pacientes. ***Comumente observado em casos de obesidade grave. COVID-19 = doença do coronavírus 2019; HDL = lipoproteína de alta densidade; ICFep = insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada; ICFer = insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

OBESIDADE GRAVE: UMA DOENÇA COM SURGIMENTO RECENTE NA CARDIOLOGIA

Além de indivíduos afetados por obesidade visceral, aqueles com obesidade grave (valores de IMC ≥ 40 kg/m² ou IMC ≥ 35 kg/m² com pelo menos uma comorbidade) (53,54) agora representam 9,2% da população dos EUA, e essa categoria tem crescido

rapidamente (6). As estimativas mostram que até 2030, 25% da população dos EUA viverá com obesidade grave (55). A *NCD Risk Factor Collaboration* forneceu os dados mais extensos sobre a prevalência de obesidade em todo o mundo nos últimos 40 anos (56). Esses números são uma fonte de grande preocupação tanto para a prática clínica quanto para a saúde pública.

TABELA 1 Ferramentas clínicas simples para avaliar/gerenciar a obesidade abdominal

Em subgrupos de pacientes com peso normal, com sobrepeso ou que vivem com obesidade, há um aumento linear no risco de DCV em função do aumento da circunferência da cintura, sem valor de ponto de corte óbvio.
No entanto, simplesmente medir apenas o IMC ou a circunferência da cintura não é suficiente para avaliar de maneira ideal a gordura visceral que está associada ao risco de DCV.
Cintura hipertriglicéridêmica, um fenótipo clínico simples definido por uma cintura elevada (≥ 90 cm em homens e ≥ 85 cm em mulheres) combinada com níveis aumentados de triglicérides (≥ 177 mg/dL [2,0 mmol/L] em homens e ≥ 133 mg/dL [1,5 mmol/L] em mulheres), é preditivo da presença de obesidade visceral.
Uma redução da cintura ≥ 4 cm em pacientes com obesidade visceral está associada a melhorias consideráveis em seu perfil de risco de DCV.
IMC = índice de massa corporal; DCV = doença cardiovascular.

A cirurgia bariátrica é indicada em pacientes adultos com IMC ≥ 35 kg/m² e pelo menos uma complicação importante relacionada à obesidade, como diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, DAC, refluxo grave ou apnéia obstrutiva do sono, entre outras; ou em pacientes com IMC ≥ 40 kg/m² sem doenças relacionadas à obesidade (54). Para o cardiologista, essa recomendação simples significa que todos os pacientes em prevenção secundária — pacientes com insuficiência cardíaca ou com fatores de risco de DCV e um IMC ≥ 35 kg/m² — são candidatos potenciais à cirurgia bariátrica. Como esse quadro é denominado obesidade “maciça”, “mórbida” ou “grave”, os cardiologistas podem pensar que a maioria de seus pacientes não atende a esse critério diagnóstico. Pacientes com IMC ≥ 35 kg/m² são comuns na prática cardiológica diária. Usando o IMC ≥ 40 kg/m² como limite, a obesidade grave pode representar até 19,7% dos pacientes com insuficiência cardíaca (57); usando o IMC ≥ 35 kg/m² como ponto de corte, isso pode representar até 7,5% dos pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio (58). Pacientes com obesidade grave estão entre aqueles com maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. Esse grupo também tende a ser mais jovem, com uma alta proporção de mulheres e indivíduos de minorias (59,60). A obesidade grave está associada a outros problemas de saúde importantes que requerem atenção específica em comparação com as formas menos graves e mais comuns de obesidade (21,55,59,61,62).

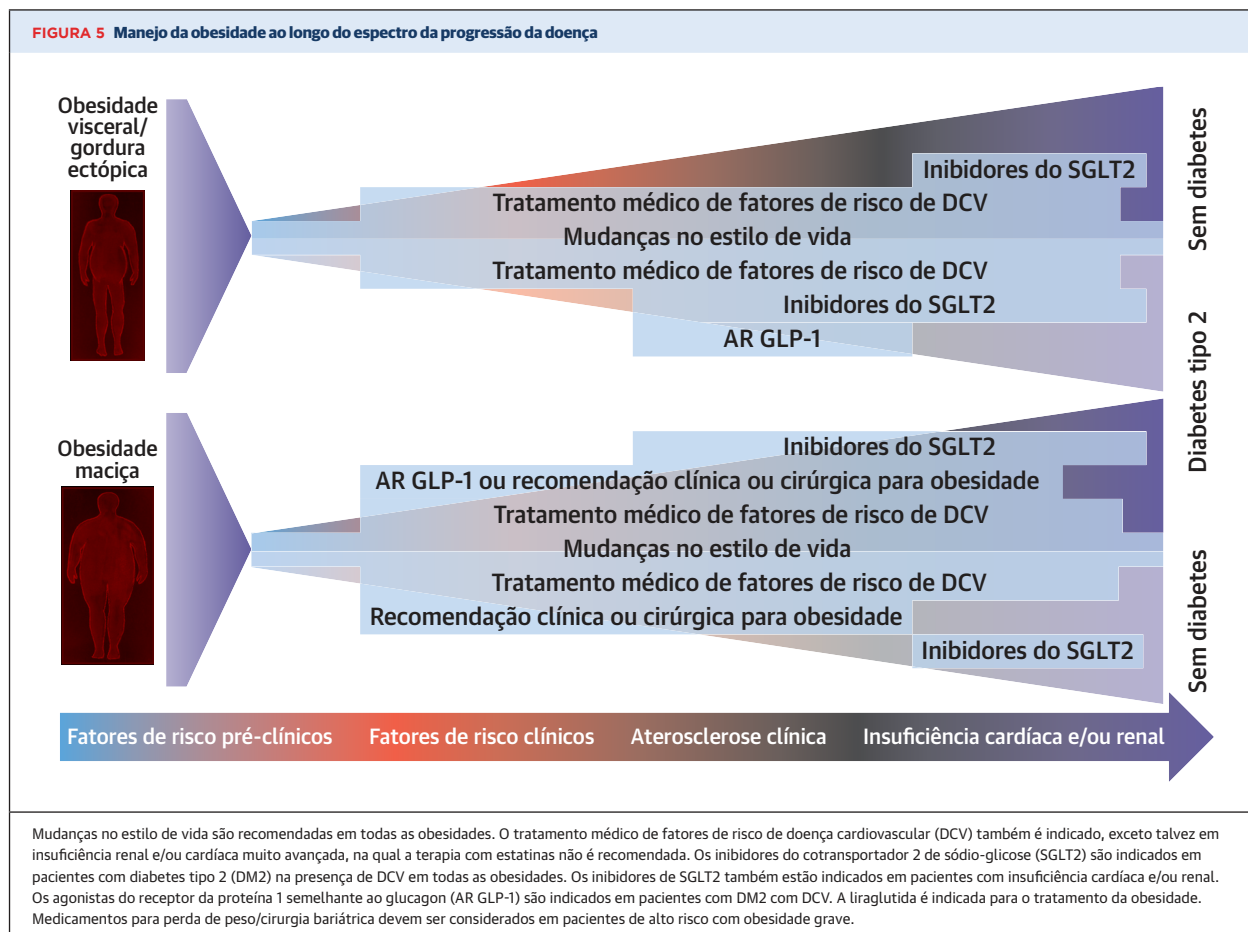
Assim, com base nas diferenças notáveis da expressão fenotípica entre as formas visceral e as formas severas de obesidade, os cardiologistas devem estar cientes de que o risco para a saúde de sobrepeso/obesidade não pode ser diagnosticado unicamente e de modo apropriado com base apenas no excesso de peso ou IMC elevado. Entre os pacientes com sobrepeso e moderadamente obesos, o excesso de acúmulo de TAV e deposição de gordura em locais indesejados são os principais impulsionadores de desfechos de saúde desfavoráveis, independentemente do peso corporal do paciente (7,10,17-20) (Figura 4). A obesidade grave também deve ser reconhecida, porque está associada a

importantes questões de saúde, e é necessário lidar com esse fenótipo de obesidade de alto risco em termos de risco à saúde e manejo clínico (21) (Figura 4).

OBESIDADES: UM DESAFIO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA E MANEJO DE RISCO DE DCV

Embora a base da avaliação de risco de DCV para prevenção primária permaneça a estimativa de risco absoluto de 10 anos usando uma calculadora de risco, o IMC não surgiu como um componente das funções de estimador de risco de Framingham ou equações de coorte agrupadas (PCE, do inglês *pooled cohort equations*) (63), em contraste com a calculadora de risco NICE no Reino Unido. Embora a obesidade esteja associada à piora dos fatores de risco cardiovascular e ao aumento do risco de eventos cardiovasculares, alguns dos eventos podem não ser totalmente explicados pelos fatores de risco de DCV incorporados às PCE (7). Além disso, a taxa de eventos observados entre alguns subconjuntos de indivíduos obesos pode ser menor do que entre aqueles com peso normal, um achado frequentemente referido como o “paradoxo da obesidade” (64). Uma investigação recente incluindo > 37.000 participantes descobriu que as PCE superestimam o risco de DCV em todo o espectro do IMC, com previsão abaixo do ideal nos grupos de maior risco (p. ex., aqueles com IMC > 40 kg/m²). Além disso, as abordagens que consideraram medidas clínicas de obesidade (p. ex., IMC, circunferência da cintura e proteína C reativa de alta sensibilidade) como biomarcadores nas PCE não conseguiram melhorar a estimativa de risco em comparação com as PCE padrão (65). É importante ter em mente o seguinte: 1) As estimativas de risco das PCE podem ser melhoradas com medições de adiposidade visceral e gordura ectópica; e 2) os fenótipos de adiposidade de alto risco são os principais estimuladores de fatores de risco alterados de DCV considerados nas PCE.

Outras ferramentas clínicas além do IMC para estimar a gordura corporal e quantificar os riscos à saúde associados incluem a circunferência da cintura (23), razão cintura-quadril, razão cintura-altura, bioimpedância e absorciometria por duplo raio X, bem como muitos outros índices (66). Todos esses métodos não medem diretamente a adiposidade visceral, portanto, deve-se ter cuidado quando essas ferramentas antropométricas sugerirem apenas um leve aumento na obesidade abdominal e quando os marcadores laboratoriais e outros (como hipertriglicéridemia e excesso de gordura hepática por imagem) forem indicativos de uma grande expansão do depósito de TAV. Na ausência de ferramentas diretas baseadas em imagens, como tomografia computadorizada e ressonância magnética para uso clínico, uma combinação de antropometria



e marcadores laboratoriais pode auxiliar na diferenciação de fenótipos de adiposidade de alto risco. A obesidade visceral costuma ser acompanhada por maior teor de gordura no fígado, levando a um aumento na produção de lipoproteínas de baixíssima densidade ricas em triglicerídeos. A presença combinada de uma circunferência da cintura aumentada e níveis aumentados de triglicerídeos foi associada a uma alta probabilidade (~80%) de grande massa de VAT (67). Desde então, vários estudos confirmaram a noção de que o fenótipo “cintura hipertrigliceridêmica” é uma ferramenta clínica simples e rápida para rastrear a presença de TAV em excesso e gordura ectópica. Dentro de cada categoria de IMC, a presença de circunferência da cintura aumentada (≥ 90 cm em homens e ≥ 85 cm em mulheres) acompanhada por concentrações elevadas de triglicerídeos (≥ 177 mg/dL [2,0 mmol/L] em homens e ≥ 133 mg/dL [1,5 mmol/L] em mulheres) é preditiva de obesidade visceral (Tabela 1). As diretrizes conjuntas da *European Society of Cardiology* (ESC)/*European Atherosclerosis Society* (EAS) categorizaram IMC alto, circunferência da cintura aumentada ou esteatohepatite

não alcoólica como modificadores de risco de DCV (68). Outras ferramentas para estimar a adiposidade visceral foram propostas e incluem a circunferência da cintura e os níveis de triglicerídeos, como o produto de acúmulo de lipídeos (69) e o índice de adiposidade visceral (70).

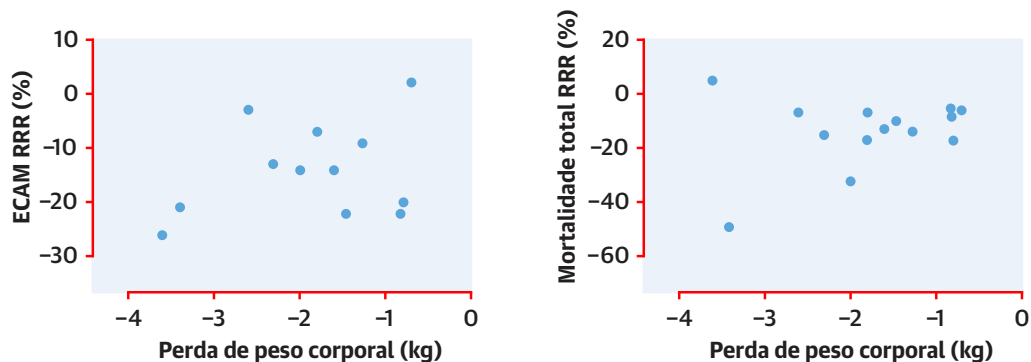
MANEJO CLÍNICO DE FENÓTIPOS DE OBESIDADE DE ALTO RISCO

ESTILO DE VIDA E PREVENÇÃO/REMISSÃO DE DM2 NA OBESIDADE VISCERAL.

Está bem documentado que um esquema diário de exercícios de resistência de intensidade moderada (p. ex., caminhadas de 30 minutos) aumenta agudamente a sensibilidade à insulina (71). O exercício regular de intensidade moderada leva a melhorias da tolerância à glicose e dos níveis de insulina, mesmo na ausência de perda de peso (72,73). Uma caminhada diária de 30-45 minutos é a recomendação mais simples para pacientes com obesidade visceral. Mesmo com peso estável, dados do *EPIC-Norfolk Study* mostraram que indivíduos obesos abdominais fisicamente ativos com características da síndrome

FIGURA 6 Perda de peso induzida por inibidores de SGLT2 e AR GLP-1 e ECAM/mortalidade

Medicação	População	PPC (kg)	ECAM RRR (%)	Mortalidade total RRR (%)
Empaglifozina (PMID: 26378978)	DM2 com DCV	-2,0*†	-14†	-32†
Canaglifozina (PMID: 28605608)	DM2 com DCV	-1,6†	-14†	-13
Dapaglifozina (PMID: 30415602)	DM2 sem DCV	-1,8†		-7
Canaglifozina (PMID: 30990260)	DM2 com DRC	-0,8†	-20†	-17
Ertuglifozina (PMID: 32966714)	DM2 com DCV	-2,6†	-3	-7
Dapaglifozina (PMID: 30415602)	IC sem ou com DM2	-1,8†	-	-17
Empaglifozina (PMID: 32865377)	IC sem ou com DM2	-0,8†	-	-8
Lixisenatida (PMID: 26630143)	DM2 com DCV	-0,7†	2	-6
Exenatida (PMID: 28910237)	DM2 com DCV	-1,3†	-9	-14
Liraglutida (PMID: 27295427)	DM2 com DCV	-2,3†	-13†	-15†
Semaglutida (PMID: 27633186)	DM2 com DCV	-3,6†	-26†	5
Dulaglutida (PMID: 31189511)	DM2 principalmente sem DCV	-1,5†	-22†	-10
Albiglutida (PMID: 30291013)	DM2 com DCV	-0,8†	-22†	-5
Semaglutida oral (PMID: 31185157)	DM2 com DCV	-3,4†	-21†	-49†



Relação entre a diferença relatada da perda média de peso corporal (PPC, em kg) entre o tratamento ativo em comparação com placebo e redução do risco relativo (RRR) de eventos cardiovasculares adversos maiores de 3 pontos (ECAM) (**canto inferior esquerdo**) ou mortalidade total (**canto inferior direito**) dos principais estudos de desfechos cardiovasculares adversos com inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) ou de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1) em pacientes com diabetes tipo 2 (DM2). *Diferença na perda de peso média estimada a partir de dados relatados em um gráfico. †P < 0,05 entre os grupos de tratamento ativo vs. placebo. DRC = doença renal crônica; DCV = doença cardiovascular; IC = insuficiência cardíaca.

metabólica apresentavam risco 50% menor de DAC em comparação com indivíduos obesos abdominais sedentários; isso ocorre em homens e mulheres (74). Além da perda de peso, a atividade física deve ser considerada um importante objetivo terapêutico no manejo da obesidade visceral de alto risco. Estudos de imagem sugeriram que as melhorias na tolerância à glicose e nos níveis de insulina associados aos exercícios regulares de resistência estavam mais intimamente relacionadas à perda concomitante de TAV do que à perda de peso em si (75,76). São esperadas alterações discordantes no peso corporal em comparação com adiposidade visceral com exercícios regulares, com alguns respondedores elevados para a perda de TAV mostrando nenhuma perda de peso ou perda leve. Esse fenômeno pode ser explicado pelo aumento da massa muscular esquelética com exercícios em alguns pacientes sedentários (76,77).

A modificação do estilo de vida deve ser a pedra angular de qualquer estratégia de prevenção de DCV em todas as obesidades e estágios de doenças crônicas (Figura 5). As diretrizes mais recentes do *American College of Cardiology/American Heart Association* e da *ESC/EAS* sobre a prevenção primária de DCV reconhecem especificamente que as dietas à base de plantas e mediterrâneas, juntamente com o aumento do consumo de frutas, nozes, vegetais, legumes e proteína magra vegetal ou animal (de preferência, peixe), com as fibras vegetais solúveis e insolúveis inerentes, têm sido consistentemente associadas a um menor risco de mortalidade por todas as causas do que as dietas padrão (68,78). Essas dietas, juntamente com potenciais benefícios sobre a aterosclerose e função endotelial (79), também podem melhorar a adiposidade visceral, especialmente quando combinadas com restrição calórica (80). Diretrizes recentes também recomendam minimizar a ingestão de bebidas adoçadas com açúcar porque seu consumo aumentado está correlacionado com maior risco de resistência à insulina, ganho de TAV e mortalidade (81,82).

A atividade física é um componente essencial de uma estratégia de estilo de vida para prevenir eventos cardiovasculares adversos (83). Evidências consideráveis apoiam as recomendações de atividade física aeróbia para diminuir o risco de DCV (84-86). Um marcador útil de comportamento sedentário é um baixo nível de aptidão cardiorrespiratória, que tem se mostrado um poderoso preditor de risco de DCV (86). A adesão às diretrizes de atividade física permite que indivíduos com má preparação física aumentem a aptidão cardiorrespiratória, de modo que saiam de uma categoria de alto risco (86). É por isso que a aptidão cardiorrespiratória, que não precisa ser avaliada por um teste de esforço máximo, deve ser considerada como outro sinal vital importante (86). O TAV pode ser reduzido pelo exercício

sem perda significativa de peso (20,87). Uma metanálise recente com 3.602 participantes de 17 ensaios clínicos randomizados demonstrou que as intervenções de exercícios resultaram em maior redução do TAV em relação à perda de peso do que as intervenções farmacológicas, sugerindo que o rastreamento da perda de peso sozinho subestima seus benefícios cardiovasculares (87). Pacientes de alto risco com obesidade visceral devem ser aconselhados a participar de programas abrangentes de estilo de vida, apoiando os participantes na adesão à recalibração quantitativa e qualitativa da dieta e atividade física.

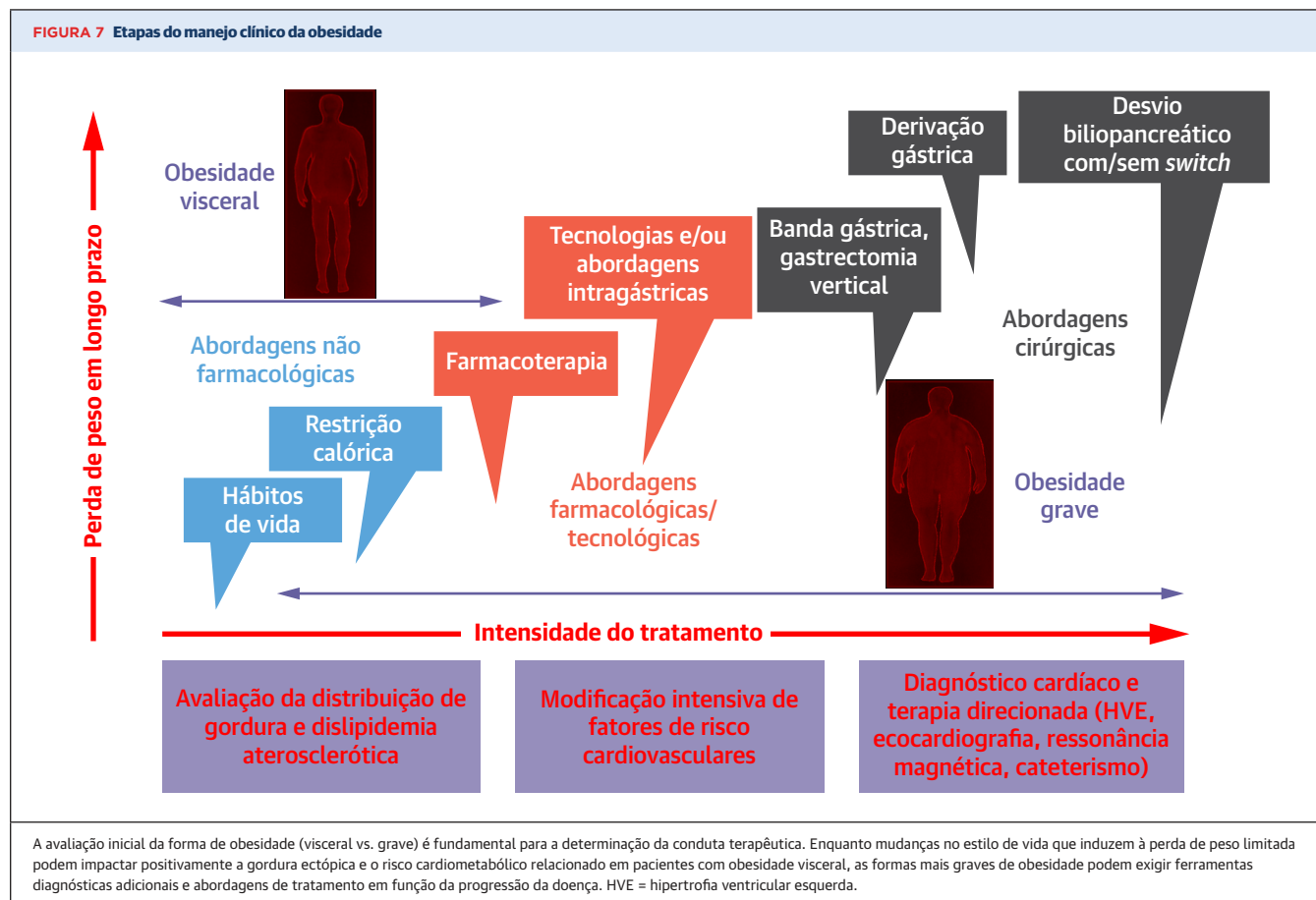
ABORDAGENS CLÍNICAS PARA OBESIDADE GRAVE.

As diretrizes sugerem que as equipes clínicas devem fornecer aconselhamento e promover modificações no estilo de vida antes de considerar a cirurgia para perda de peso (53,54,88,89). No entanto, para a maioria dos pacientes com obesidade grave, essas modificações por si só frequentemente são ineficazes para a manutenção da perda de peso em longo prazo e recuperação metabólica durável. No estudo Look AHEAD (*Action for Health in Diabetes* [Ação para a Saúde no Diabetes]), 74% dos indivíduos que vivem com obesidade grave submetidos a intervenção comportamental intensiva não mantiveram uma perda de peso $\geq 10\%$ do peso corporal inicial após 4 anos. Consequentemente, poucos benefícios foram observados neste subgrupo para fatores de risco de DCV (90).

Algumas opções diferentes estão disponíveis, incluindo cirurgias restritivas ou disabsortivas (61). A cirurgia bariátrica em combinação com modificação do estilo de vida, incluindo exercícios (91), pode resultar em perda significativa de peso em longo prazo (20% a 40% do peso corporal inicial) e melhora ou, em alguns casos, remissão de doenças relacionadas à obesidade, incluindo DM2, apneia do sono, doença hepática gordurosa e hipertensão (92). A idade avançada do paciente por si só não é uma contraindicação para a cirurgia bariátrica. Os desfechos e taxas de complicações para pacientes > 60 anos de idade parecem ser comparáveis aos de uma população mais jovem, independentemente do procedimento cirúrgico realizado (93). As contraindicações para cirurgia bariátrica incluem abuso recente de substâncias, condições psiquiátricas instáveis, diagnóstico de câncer ou expectativa de vida < 5 anos (54).

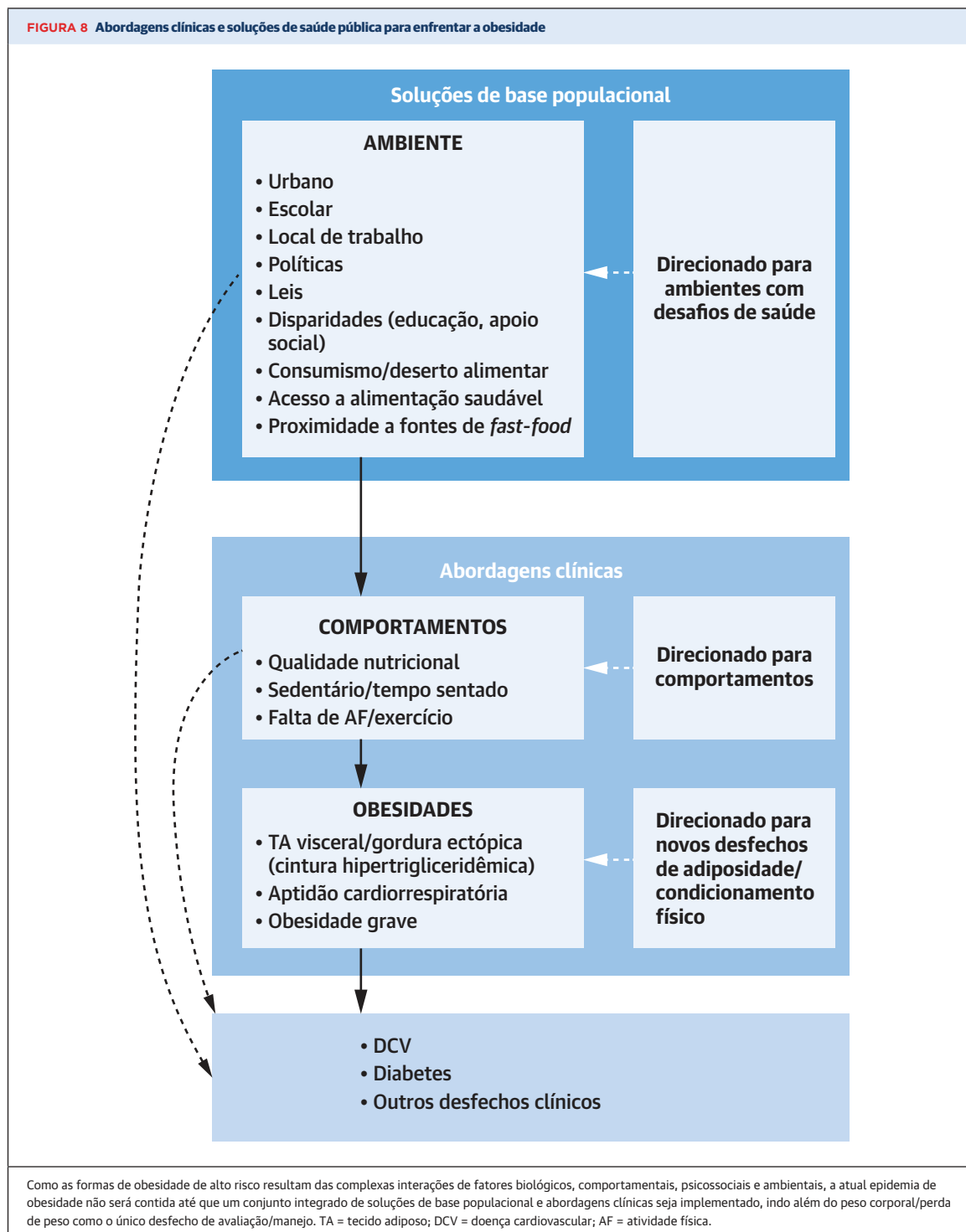
MANEJO FARMACOLÓGICO DE DIABETES E DCV: A CONEXÃO DE ADIPOSIDADE

Apesar de seu efeito neutro sobre o peso e composição corporal, a metformina ainda é a primeira linha de terapia farmacológica na maioria dos pacientes com DM2, devido aos seus possíveis benefícios cardiovasculares,



baixo custo e segurança (94). A metformina exerce seu efeito redutor da glicose por meio da redução da gliconeogênese hepática, mas os mecanismos celulares subjacentes ainda são muito debatidos (95). Entretanto, a metformina não altera o equilíbrio calórico do corpo, e seu valor cardiovascular agregado, se existir, é limitado. Em contraste, os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (AR GLP-1) e os inibidores do cotransportador 2 de sódio-glicose (SGLT2) comprovaram benefícios cardiovasculares pelo menos em algumas populações, sendo agora recomendados como terapia de primeira linha em pacientes com DM2 e DCV evidente (94) (Figura 5). Os AR GLP-1 exercem seu efeito de redução da glicose por meio de uma combinação de mecanismos (96). Eles aumentam a estimulação da secreção de insulina dependente da glicose (ou seja, efeito da incretina), que, ao contrário do tratamento com insulina, não causa hipoglicemia. Eles também retardam o esvaziamento gástrico e inibem a secreção de glucagon. Finalmente, os AR GLP-1 aumentam a saciedade e reduzem a ingestão de alimentos, o que leva à perda de peso e melhora a sensibilidade à insulina ao longo do tempo. Os AR GLP-1 liraglutida (97),

semaglutida (98), dulaglutida (99) e albiglutida (100), exceto lisenatida (101) e exenatida (102), mostraram redução significativa dos eventos cardiovasculares adversos maiores (ECAM) em comparação com placebo em ensaios clínicos randomizados e controlados (Figura 6). Os inibidores de SGLT2 induzem perdas urinárias de glicose e sódio dependentes da glicose sanguínea, levando a uma rápida redução da glicose sanguínea e da pressão arterial, com uma perda calórica levando a uma perda de peso modesta (103). Esses medicamentos também aumentam os níveis de corpos cetônicos e de glucagon, além de estimularem a produção hepática de glicose. Contudo, esses mecanismos ainda não têm uma importância clara em relação aos seus benefícios cardiovasculares. Os inibidores de SGLT2 empagliflozina (104) e canagliflozina (105), exceto ertugliflozina (106), reduziram significativamente os ECAM em comparação com placebo em populações com DM2, principalmente no contexto de prevenção cardiovascular secundária (Figura 6). A dapagliflozina não mostrou uma redução significativa de ECAM em pacientes com DM2 que estavam principalmente em um ambiente de prevenção primária (107) (Figura 6). Todos os inibidores de



SGLT2 testados até agora em grandes ensaios clínicos randomizados relataram redução da hospitalização por insuficiência cardíaca (104-108). A dapagliflozina e a empagliflozina têm eficácia comprovada na redução de eventos clínicos relacionados à insuficiência cardíaca em pacientes com ou sem diabetes e disfunção sistólica

ventricular esquerda, com uma redução de 17% da mortalidade por todas as causas com dapagliflozina, enquanto a empagliflozina não mostrou uma redução significativa da mortalidade (109,110). Os inibidores de SGLT2 demonstraram ser eficazes para retardar a progressão da insuficiência renal em pacientes com doença

renal crônica (108,111). Portanto, são o tratamento de escolha em DM2 com insuficiência cardíaca e/ou renal (Figura 5).

Vários mecanismos foram propostos para explicar os benefícios dos inibidores de AR GLP-1 e SGLT2 para a saúde cardiometabólica (96,103,112,113). Um denominador comum entre essas duas classes é sua capacidade de induzir perda de peso significativa (Figura 6), notadamente perda de TAV. Vários estudos documentaram uma redução de TAV e gordura ectópica com inibidores de SGLT2. O tratamento com dapagliflozina leva à redução do TAV em pacientes com DM2 (114) e perda de gordura intra-hepática em pacientes com DM2 e esteatohepatite não alcoólica (115-117). A dapagliflozina e a canagliflozina também demonstraram reduzir a massa de gordura epicárdica em pacientes com DM2 (118,119). A empagliflozina demonstrou reduzir o fluxo de glicerol derivado do TAV da lipólise intracelular, contribuindo para a gliconeogênese hepática (120), sugerindo uma ligação mecanicista direta entre a redução do TAV e a melhora do controle da glicose. Perdas de TAV e de gorduras ectópicas também foram documentadas com o tratamento com AR GLP-1. O tratamento com liraglutida levou a mais perda de gordura do que o tratamento com estilo de vida em pacientes com pré-diabetes ou DM2, apesar da perda de peso corporal total semelhante (121). A redução do TAV com liraglutida foi associada à redução da gordura intra-hepática, melhora da albuminúria e do controle da glicose (122,123). A liraglutida também reduziu o TAV e a gordura ectópica em participantes sem pré-diabetes ou diabetes que, no entanto, apresentavam alto risco cardiovascular devido à obesidade e à síndrome metabólica. Neste estudo, as perdas de TAV e gordura hepática foram correlacionadas com redução da inflamação e da glicemia de jejum, mesmo entre aqueles com tolerância à glicose basal normal. O tratamento com liraglutida, semaglutida, dulaglutida ou exenatida também induziu uma rápida redução da gordura epicárdica ou intra-hepática (124-128). Outros estudos não conseguiram detectar redução significativa do TAV e de outros depósitos de gordura ectópica com liraglutida em comparação com placebo, apesar do peso e da perda de tecido adiposo subcutâneo (129). A semaglutida e a canagliflozina levaram a uma perda de peso e de TAV semelhante em um raro estudo controlado comparando um AR GLP-1 e um inibidor de SGLT2 (130).

Todos os estudos de resultados cardiovasculares realizados com inibidores de SGLT2 ou AR GLP-1 em pacientes com DM2 mostraram uma redução significativa do peso corporal em comparação com o placebo (Figura 6). No entanto, ainda faltam evidências diretas de que seus benefícios cardiovasculares resultam da perda de TAV. Qualquer perda de peso está associada à redução dos principais fatores de risco

cardiovasculares (131), mas grandes ensaios clínicos randomizados que investigaram o efeito da perda de peso alcançada por mudanças no estilo de vida (Look AHEAD [132]), sibutramina (SCOUT [Sibutramine Cardiovascular Outcomes/Desfechos Cardiovasculares da Sibutramina] [133]) ou lorcaserina (CAMELLIA – TIMI 61 [Cardiovascular and Metabolic Effects of Lorcaserin in Overweight and Obese Patients–Thrombolysis In Myocardial Infarction 61/Efeitos Cardiovasculares e Metabólicos da Lorcaserina em Pacientes com Sobrepeso e Obesos - Trombólise no Infarto do Miocárdio 61] [134]) não conseguiram demonstrar superioridade na redução de eventos cardiovasculares em sua análise de intenção de tratamento primária. Ainda assim, as análises post hoc dos estudos Look AHEAD e SCOUT mostraram uma redução significativa dos eventos cardiovasculares em pacientes que perderam uma quantidade significativa de peso (135,136). Os resultados de estudos de desfecho cardiovascular em andamento e futuros usando AR GLP-1 e/ou inibidores de SGLT2 para o tratamento de indivíduos não diabéticos com obesidade visceral de alto risco podem fornecer essas evidências.

NOVA ANÁLISE DAS VINHETAS CLÍNICAS

CASO N.º 1. Este paciente acabou sendo encaminhado para um exame de imagem cardiometabólico. A investigação de sua adiposidade regional por ressonância magnética e espectroscopia de ressonância magnética revelou que, apesar de estar com sobrepeso e não ser obeso, ele tinha um grande acúmulo de TAV (adiposidade visceral no percentil 95 para sua idade e IMC), que era acompanhado por um alto teor de gordura hepática (25% fração gordura/água) e por um grande acúmulo de tecido adiposo epicárdico/pericárdico (percentil 90 para sua idade e IMC). Sua circunferência de cintura de 125 cm e concentração elevada de triglicerídeos em jejum (248 mg/dL; 2,8 mmol/L) confirmaram que ele tinha o fenótipo “cintura hipertrigliceridêmica” preditivo de obesidade visceral, dislipidemia e resistência à insulina (67,137). Os níveis de apolipoproteína B e proteína C reativa de alta sensibilidade estavam elevados, sugerindo aumento das concentrações de lipoproteínas aterogênicas e um estado de inflamação subclínica crônica. A qualidade nutricional geral foi investigada por meio de um questionário nutricional simples baseado em alimentos (138) e foi considerada ruim. O paciente foi tratado com um programa simples de intervenção no estilo de vida (Figura 7), em que foi acompanhado, a princípio, bimestralmente por nutricionista credenciada e cinesiofisiologista por 6 meses, posteriormente por interações mensais. Recomendações simples baseadas em alimentação foram fornecidas (corte em 50% na frequência de ingestão de *fast-food* de baixa qualidade

com um aumento correspondente de frutas e vegetais e menos alimentos processados). O paciente foi instruído a aumentar gradualmente seu tempo de caminhada diária para atingir atividade de intensidade moderada por pelo menos 150 min/sem e pelo menos 10.000 passos/d. Após a adaptação adequada, o paciente conseguiu caminhar 30-60 min/d a um ritmo de 100 passos/min, 5 d/sem, e suas sessões de caminhada foram confirmadas por gravação em dispositivo portátil. Um ano depois, ele perdeu 5 kg de peso corporal, e sua circunferência da cintura foi reduzida em 8 cm. Imagens de seu abdômen e fígado revelaram que a adiposidade visceral havia sido reduzida em 30%, com uma redução de 60% na gordura do fígado. As características do perfil dislipidêmico aterogênico haviam melhorado (redução das concentrações de triglicerídeos e aumento dos níveis de HDL-C), além da redução esperada do LDL-C alcançada com a terapia concomitante com estatinas. As melhorias substanciais no perfil de risco cardiometabólico do paciente foram muito além das esperadas com a perda de peso bastante pequena.

CASO N.º 2. Infelizmente, apesar da pouca idade, essa paciente já havia desenvolvido insuficiência cardíaca classe funcional III da *New York Heart Association* em estágio C com fração de ejeção ventricular esquerda preservada (ICFEP), provavelmente relacionada à obesidade grave. Seu ecocardiograma sugeriu disfunção diastólica significativa com evidências de hipertensão pulmonar secundária do grupo 2 segundo a Organização Mundial da Saúde (causada por cardiopatia esquerda). Ela também tinha hipertrofia ventricular esquerda grave, apesar de apenas hipertensão estágio 2 leve. Todas essas anormalidades cardíacas são complicações esperadas de sua obesidade grave, resultantes dos estresses hemodinâmicos e metabólicos significativos associados. Um nível de peptídeo natriurético do tipo N-terminal B deve ser obtido, mas interpretado com cautela, dada a conhecida relação inversa entre o IMC e os níveis de peptídeo natriurético: um valor relativamente baixo não indica ausência de insuficiência cardíaca. No entanto, quando elevado, o peptídeo natriurético tipo N-terminal pró-B é um indicador prognóstico útil na presença de obesidade grave (139), mas aumentará após a perda de peso causada por cirurgia bariátrica (140). Antes de iniciar o tratamento para insuficiência cardíaca específico para obesidade, avaliações adicionais devem ser realizadas para descartar causas secundárias de obesidade (hipotireoidismo grave, síndrome de Cushing e assim por diante), além de outras complicações que podem desempenhar um papel no desenvolvimento de disfunção cardíaca (apneia obstrutiva do sono, síndrome de hipoventilação de obesidade, hipertensão pulmonar, DM2, doença renal

crônica). Embora os diuréticos de alça e as terapias anti-hipertensivas sejam a base do tratamento para ICFEP, outros tratamentos podem ser usados para tratar o defeito subjacente da obesidade e suas consequências. A espironolactona deve ser considerada, porque foi associada a uma melhora significativa no risco de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca ou parada cardíaca abortada entre pacientes com ICFEP relacionada à obesidade (141). Um programa de perda de peso direcionado que inclua restrição calórica, aumento da atividade física limitada por sintomas, terapia farmacológica (142) e avaliação para cirurgia bariátrica deve ser iniciado (Figura 7). A cirurgia bariátrica está associada a um risco significativamente menor de ECAM incidentes entre pacientes com DM2 e obesidade (143), estando associada à melhora em vários parâmetros relacionados à insuficiência cardíaca em pacientes com ICFEP (62,144). Os inibidores de SGLT2 devem ser usados em pacientes com DM2 e insuficiência cardíaca. Conforme mencionado, a dapagliflozina reduz a mortalidade total (110), enquanto a empagliflozina reduz as hospitalizações (109) em indivíduos com disfunção sistólica ventricular esquerda. Agora, os inibidores de SGLT2 são recomendados nessas populações (145). Além dos ensaios clínicos em andamento com esses medicamentos em pacientes com diabetes e insuficiência cardíaca, atualmente outros estudos testam seus efeitos nos pacientes com ICFEP (146,147).

O AMBIENTE OBESOGÊNICO COMO BARREIRA AO MANEJO CLÍNICO

Apesar do progresso considerável feito nos últimos 50 anos em nossa compreensão da composição do corpo humano, regulação do balanço energético, metabolismo de lipídios e carboidratos e a biologia geral da adiposidade humana, a prevalência de obesidade ainda está aumentando em todo o mundo (56). As abordagens clínicas direcionadas à perda de peso como desfecho primário tiveram pouco impacto no nível populacional. Devido à ausência de tratamento direcionado ao mecanismo, a abordagem “semelhante à estatina” para controlar formas de obesidade com alto risco de DCV ainda não existe, apesar de alguns resultados promissores obtidos com algumas classes de medicamentos antidiabéticos. Conforme enfatizado nas diretrizes canadenses de obesidade publicadas recentemente (54), controlar a obesidade é muito mais do que uma simples recomendação de comer menos e movimentar-se mais (Figura 8). A avaliação global adequada da história do paciente é necessária para identificar possíveis causas psicossociais (p. ex., baixo nível socioeconômico, insegurança alimentar, ambiente/vizinhança, índices de criminalidade, estabelecimentos de alimentação

locais, acesso a nutrição saudável e vizinhança para caminhar, episódios depressivos, crises pessoais, apoio social e assim por diante) que representam algumas das barreiras na adoção e manutenção de um estilo de vida saudável em longo prazo. Também é óbvio que os ambientes atuais em que vivemos e trabalhamos nem sempre promovem a saúde: proliferação de empregos sedentários, acesso a alimentos altamente processados e com alto teor de energia, altamente comercializados e acessíveis, falta de ambientes que promovam atividade física e alimentação saudável, ambientes urbanos com falta de infraestruturas para passeios, lojas próximas que podem ser acessadas por meio de caminhadas seguras, parques, ciclovias, proliferação de subúrbios, longos deslocamentos por meio de transporte e assim por diante (148,149). As diretrizes europeias (ESC/EAS) recomendam que a privação social ou o estresse psicossocial devem ser levados em consideração na avaliação do risco de DCV (68), enquanto a diretriz de 2019 do *American College of Cardiology/American Heart Association* sobre prevenção primária de DCV também recomenda que os determinantes sociais de saúde sejam considerados (150). A falha em satisfazer às necessidades sociais básicas reduz consideravelmente a probabilidade de sucesso da tentativa da equipe multidisciplinar de recalibrar o estilo de vida em casos de obesidade de alto risco para o manejo ideal do risco cardiometabólico, bem como do bem-estar físico e mental. Como a obtenção dessas informações exige tempo, recursos e especialização adicional, os cardiologistas devem desempenhar um importante papel de liderança na recomendação do desenvolvimento de equipes

clínicas multidisciplinares (nutricionistas, cinesiólogos, psicólogos etc.), bem como na implementação das políticas públicas de saúde necessárias para se ter um impacto de longo prazo nas causas socioeconômicas da obesidade.

APOIO FINANCEIRO E DECLARAÇÕES DOS AUTORES

O Dr. Després é Diretor Científico da Cátedra Internacional de Risco Cardiometabólico, com apoio da Fondation de l'Université Laval. A pesquisa do Dr. Després discutida neste artigo foi e é atualmente apoiada pelo Canadian Institutes of Health Research (bolsa da Fundação: FDN-167278), bem como pela Fundação do Québec Heart and Lung Institute. O Dr. Carpentier detém a Cátedra de Pesquisa do Canadá em Imagem Molecular do Diabetes; e recebeu financiamento para consultoria da Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Novartis Pharmaceuticals Canada e Novo Nordisk Canada. O Dr. Tchernof recebeu financiamento para pesquisa da Johnson & Johnson Medical Companies, Medtronic e Bodynov para estudos não relacionados a este trabalho; tendo recebido honorários de consultoria da Bausch Health e Novo Nordisk. O Dr. Neeland recebeu uma bolsa do National Institutes of Health/NIDDK (K23 DK106520); recebeu honorários por palestras e consultoria da Boehringer Ingelheim, Merck e AMRA Medical; tendo recebido também uma bolsa da Novo Nordisk. O Dr. Poirier recebeu honorários por eventos como CME/consultor/especialista da Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bausch Health, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi e Servier.

CORRESPONDÊNCIA: Dr Jean-Pierre Després, VITAM – Centre de recherche en santé durable, CIUSSS de la Capitale-Nationale, 2525, chemin de la Canardière, Pavillon Landry-Poulin, A-2419, Quebec, Quebec G1J 0A4, Canadá. E-mail: Jean-Pierre.Despres.ciusscn@sss.gouv.qc.ca. Twitter: [@CarpentierAndr3](https://twitter.com/CarpentierAndr3).

REFERÊNCIAS

- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, et al. Diagnostic performance of body mass index to detect obesity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2007;28(17):2087-93.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(16):e147-239.
- Gonzalez-Muniesa P, Martinez-Gonzalez MA, Hu FB, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17034.
- Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. for the GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13-27.
- Centers for Disease Control and Prevention. Adult obesity prevalence maps. <https://www.cdc.gov/obesity/data/prevalence-maps.html#overall>. Accessed September 29, 2020.
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief No. 360 February 2020. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db360.htm>. Accessed September 29, 2020.
- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke L, et al., on behalf of the American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143(21):e984-1010.
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med* 2008;168(15):1617-24.
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019;129(10):3978-89.
- Neeland IJ, Poirier P, Després JP. Cardiovascular and metabolic heterogeneity of obesity: Clinical challenges and implications for management. *Circulation* 2018;137(13):1391-406.
- Camhi SM, Must A, Gona PN, et al. Duration and stability of metabolically healthy obesity over 30 years. *Int J Obes (Lond)* 2019;43(9):1803-10.
- Espinosa De Ycaza AE, Donegan D, Jensen MD. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *Int J Obes (Lond)* 2018;42(3):302-9.
- Hansen L, Netterstrom MK, Johansen NB, et al. Metabolically healthy obesity and ischemic heart disease: a 10-year follow-up of the Inter99 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(6):1934-42.
- Després JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10(4):497-511.
- Ross R, Léger L, Morris D, de Guise J, Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;72(2):787-95.

16. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983;7(5):437-45.
17. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444(7121):881-7.
18. Després JP, Lemieux I, Bergeron J, et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(6):1039-49.
19. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126(10):1301-13.
20. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(9):715-25.
21. Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases. *Circ Res* 2020;126(11):1477-500.
22. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93(1):359-404.
23. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(3):177-89.
24. Hajer GR, van Haeflten TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29(24):2959-71.
25. Neeland IJ, Ayers CR, Rohatgi AK, et al. Associations of visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue with markers of cardiac and metabolic risk in obese adults. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21(9):E439-47.
26. Cartier A, Côté M, Lemieux I, et al. Age-related differences in inflammatory markers in men: contribution of visceral adiposity. *Metabolism* 2009;58(10):1452-8.
27. Jensen MD. Visceral fat: culprit or canary? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49(2):229-37.
28. Goossens GH, Moors CC, Jocken JW, et al. Altered skeletal muscle fatty acid handling in subjects with impaired glucose tolerance as compared to impaired fasting glucose. *Nutrients* 2016;8(3):164.
29. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest* 2004;113(11):1582-8.
30. Normand-Lauzière F, Frisch F, Labbé SM, et al. Increased postprandial nonesterified fatty acid appearance and oxidation in type 2 diabetes is not fully established in offspring of diabetic subjects. *PLoS One* 2010;5(6):e10956.
31. Giacca A, Xiao C, Oprescu AI, Carpentier AC, Lewis GF. Lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction: focus on in vivo studies. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300(2):E255-62.
32. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev* 2018;98(4):2133-223.
33. Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2017;65(4):1132-44.
34. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of adipose tissue insulin resistance in the natural history of type 2 diabetes: results from the San Antonio Metabolism study. *Diabetes* 2017;66(4):815-22.
35. Ryden M, Arner P. Cardiovascular risk score is linked to subcutaneous adipocyte size and lipid metabolism. *J Intern Med* 2017;282(3):220-8.
36. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23(3):512-8.
37. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021;320(3):C375-91.
38. Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002;23(2):201-29.
39. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(2):90-100.
40. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(6):949-59.
41. Hussain I, Patni N, Garg A. Lipodystrophies, dyslipidaemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Pathology* 2019;51(2):202-12.
42. Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019;129(10):4009-21.
43. Lotta LA, Gulati P, Day FR, et al. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 2017;49(1):17-26.
44. Jensen MD, Sarr MG, Dumesic DA, Southorn PA, Levine JA. Regional uptake of meal fatty acids in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(6):E1282-8.
45. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011;60(1):47-55.
46. Mitrou P, Boutati E, Lambadiari V, et al. Rates of lipid fluxes in adipose tissue in vivo after a mixed meal in morbid obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010;34(4):770-4.
47. Labbé SM, Grenier-Larouche T, Noll C, et al. Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans. *Diabetes* 2012;61(11):2701-10.
48. Labbé SM, Noll C, Grenier-Larouche T, et al. Improved cardiac function and dietary fatty acid metabolism after modest weight loss in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(12):E1388-96.
49. Carreau AM, Noll C, Blondin DP, et al. Bariatric surgery rapidly decreases cardiac dietary fatty acid partitioning and hepatic insulin resistance through increased intra-abdominal adipose tissue storage and reduced spillover in type 2 diabetes. *Diabetes* 2020;69(4):567-77.
50. Noll C, Montastier E, Amrani M, et al. Seven-day overfeeding enhances adipose tissue dietary fatty acid storage and decreases myocardial and skeletal muscle dietary fatty acid partitioning in healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(2):E286-96.
51. Sletten AC, Peterson LR, Schaffer JE. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med* 2018;284(5):478-91.
52. Carpentier AC. Abnormal myocardial dietary fatty acid metabolism and diabetic cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018;34(5):605-14.
53. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 Pt B:2985-3023.
54. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192(31):E875-91.
55. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med* 2019;381(25):2440-50.
56. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 2017;390(10113):2627-42.
57. Joyce E, Lala A, Stevens SR, et al. Prevalence, profile, and prognosis of severe obesity in contemporary hospitalized heart failure trial populations. *J Am Coll Cardiol HF* 2016;4(12):923-31.
58. Chassé M, Mathieu P, Voisine P, et al. The underestimated belly factor: Waist circumference is linked to significant morbidity following isolated coronary artery bypass grafting. *Can J Cardiol* 2016;32(3):327-35.
59. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Ogden CL. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age, 2007-2008 to 2015-2016. *JAMA* 2018;319(16):1723-5.
60. Ogden CL, Fryar CD, Martin CB, et al. Trends in obesity prevalence by race and Hispanic origin-1999-2000 to 2017-2018. *JAMA* 2020;324(12):1208-10.
61. Piché ME, Auclair A, Harvey J, Marceau S, Poirier P. How to choose and use bariatric surgery in 2015. *Can J Cardiol* 2015;31(2):153-66.
62. Rodriguez Flores M, Aguilar Salinas C, Piché ME, Auclair A, Poirier P. Effect of bariatric surgery on heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017;15(8):567-79.
63. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 Pt B:2935-59.
64. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1925-32.
65. Khera R, Pandey A, Ayers CR, et al. Performance of the Pooled Cohort Equations to estimate atherosclerotic cardiovascular disease risk by body mass index. *JAMA Netw Open* 2020;3(10):e2023242.

66. Jayedi A, Soltani S, Zargar MS, Khan TA, Shab-Bidar S. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies. *BMJ* 2020;370:m3324.
67. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, et al. Hypertriglyceridemic waist. A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia, hyperapolipoprotein B, small, dense LDL) in men? *Circulation* 2000;102(2):179-84.
68. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88.
69. Kahn HS. The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison. *Diabetes Care* 2006;29(1):151-3.
70. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care* 2010;33(4):920-2.
71. Perseghin G, Price TB, Petersen KF, et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. *N Engl J Med* 1996;335(18):1357-62.
72. Ross R. Does exercise without weight loss improve insulin sensitivity? *Diabetes Care* 2003;26(3):944-5.
73. Goodyear LJ, Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 1998;49:235-61.
74. Broekhuizen LN, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Physical activity, metabolic syndrome, and coronary risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:209-17.
75. Borel AL, Nazare JA, Smith J, et al. Visceral and not subcutaneous abdominal adiposity reduction drives the benefits of a 1-year lifestyle modification program. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1223-33.
76. Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(6):319-25.
77. Després JP. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol* 2015;31(2):216-22.
78. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-350.
79. Torres-Pena JD, Rangel-Zuniga OA, Alcalá-Díaz JF, Lopez-Miranda J, Delgado-Lista J. Mediterranean diet and endothelial function: A review of its effects at different vascular bed levels. *Nutrients* 2020;12(8):2212.
80. Panizza CE, Lim U, Yonemori KM, et al. Effects of intermittent energy restriction combined with a Mediterranean diet on reducing visceral adiposity: A randomized active comparator pilot study. *Nutrients* 2019;11(6):1386.
81. Jenkins DJA, Dehghan M, Mente A, et al. Glycemic index, glycemic load, and cardiovascular disease and mortality. *N Engl J Med* 2021;384(14):1312-22.
82. Ma J, McKeown NM, Hwang SJ, Hoffmann U, Jacques PF, Fox CS. Sugar-sweetened beverage consumption is associated with change of visceral adipose tissue over 6 years of follow-up. *Circulation* 2016;133(4):370-7.
83. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *Lancet* 2017;390(10113):2643-54.
84. Fletcher GF, Landolfo C, Niebauer J, Ozemek C, Arena R, Lavie CJ. Promoting physical activity and exercise: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(14):1622-39.
85. Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Després JP, Arena R, Kokkinos P. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis* 2015;57(4):306-14.
86. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(24):e653-99.
87. Rao S, Pandey A, Garg S, et al. Effect of exercise and pharmacological interventions on visceral adiposity: a systematic review and meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2019;94(2):211-24.
88. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract* 2016;22 Suppl 3:1-203.
89. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39(6):861-77.
90. Unick JL, Beavers D, Bond DS, et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals. *Am J Med* 2013;126(3):236-42. 42 e1-2.
91. Egberts K, Brown WA, Brennan L, O'Brien PE. Does exercise improve weight loss after bariatric surgery? A systematic review. *Obes Surg* 2012;22(2):335-41.
92. Auclair A, Martin J, Bastien M, et al. Is there a role for visceral adiposity in inducing type 2 diabetes remission in severely obese patients following biliopancreatic diversion with duodenal switch surgery? *Obes Surg* 2016;26(8):1717-27.
93. Giordano S, Victorzon M. Bariatric surgery in elderly patients: a systematic review. *Clin Interv Aging* 2015;10:1627-35.
94. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43 Suppl 1:S98-110.
95. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev* 2021;42(1):77-96.
96. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab* 2021;46:101102.
97. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):311-22.
98. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381(9):841-51.
99. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al., for the REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):121-30.
100. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al., for the Harmony Outcomes Committees and Investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392(10157):1519-29.
101. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(23):2247-57.
102. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al., for the EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(13):1228-39.
103. Perry RJ, Shulman GI. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem* 2020;295(42):14379-90.
104. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
105. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al., for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.
106. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al., for the VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383(15):1425-35.
107. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al., for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57.
108. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al., for the CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380(24):2295-306.
109. Packer M, Anker SD, Butler J, et al., for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24.
110. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al., for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008.
111. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al., for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383(15):1436-46.
112. Drucker DJ. The ascending GLP-1 road from clinical safety to reduction of cardiovascular complications. *Diabetes* 2018;67(9):1710-9.
113. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit

- beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(12):761-72.
114. Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):1020-31.
115. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(2):285-92.
116. Arase Y, Shirashi K, Anzai K, et al. Effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on liver fat mass and body composition in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 2019;39(7):631-41.
117. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-week treatment in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 2019;42(5):931-7.
118. Iacobellis G, Gra-Menendez S. Effects of dapagliflozin on epicardial fat thickness in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(6):1068-74.
119. Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2017;9:78.
120. Neeland IJ, de Albuquerque Rocha N, Hughes C, Ayers CR, Malloy CR, Jin ES. Effects of empagliflozin treatment on glycerol-derived hepatic gluconeogenesis in adults with obesity: a randomized clinical trial. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1254-62.
121. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, et al. Effects of liraglutide on weight loss, fat distribution, and beta-cell function in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(11):1556-64.
122. Bouchi R, Nakano Y, Fukuda T, et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial. *Endocr J* 2017;64(3):269-81.
123. van Eyk HJ, Paiman EHM, Bizino MB, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial to assess the effect of liraglutide on ectopic fat accumulation in South Asian type 2 diabetes patients. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18(1):87.
124. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)* 2017;25(2):311-6.
125. Iacobellis G, Villasante Fricke AC. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity. *J Endocr Soc* 2020;4(4):bvz042.
126. Dutour A, Abdesselam I, Ancel P, et al. Exenatide decreases liver fat content and epicardial adipose tissue in patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective randomized clinical trial using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(9):882-91.
127. Yan J, Yao B, Kuang H, et al. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: The effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2019;69(6):2414-26.
128. Neeland IJ, Marso SP, Ayers CR, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight/obesity at high cardiovascular risk: a randomized clinical trial. Paper presented at: American Diabetes Association Scientific Sessions; June 25-29, 2021.
129. Bizino MB, Jazet IM, de Heer P, et al. Placebo-controlled randomised trial with liraglutide on magnetic resonance endpoints in individuals with type 2 diabetes: a pre-specified secondary study on ectopic fat accumulation. *Diabetologia* 2020;63(1):65-74.
130. McCrimmon RJ, Catarig AM, Frias JP, et al. Effects of once-weekly semaglutide vs once-daily canagliflozin on body composition in type 2 diabetes: a substudy of the SUSTAIN 8 randomised controlled clinical trial. *Diabetologia* 2020;63(3):473-85.
131. Zomer E, Gurusamy K, Leach R, et al. Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2016;17(10):1001-11.
132. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al., for the Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(2):145-54.
133. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al., for the SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med* 2010;363(10):905-17.
134. Bohula EA, Wiviott SD, McGuire DK, et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N Engl J Med* 2018;379(12):1107-17.
135. Caterson ID, Finer N, Coutinho W, et al. Maintained intentional weight loss reduces cardiovascular outcomes: results from the Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) trial. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(6):523-30.
136. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al., for the Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(11):913-21.
137. Lemieux I, Poirier P, Bergeron J, et al. Hypertriglyceridemic waist: a useful screening phenotype in preventive cardiology? *Can J Cardiol* 2007;23 Suppl B:23B-31B.
138. Bailey RL, Miller PE, Mitchell DC, et al. Dietary screening tool identifies nutritional risk in older adults. *Am J Clin Nutr* 2009;90(1):177-83.
139. Singh S, Pandey A, Neeland IJ. Diagnostic and prognostic considerations for use of natriuretic peptides in obese patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(5):649-55.
140. Martin J, Bergeron S, Pibarot P, et al. Impact of bariatric surgery on N-terminal fragment of the prohormone brain natriuretic peptide and left ventricular diastolic function. *Can J Cardiol* 2013;29(8):969-75.
141. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: Detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8(3):172-84.
142. Pirllet C, Poirier P, Cieza T, et al. Clinical impact of weight-loss pharmacotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21(3):271-81.
143. Aminian A, Zajchek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019;322:1271-82.
144. McDowell K, Petrie MC, Raihan NA, Logue J. Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review. *Obes Rev* 2018;19(9):1189-204.
145. O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines: clinical trial update on functional mitral regurgitation, SGLT2 inhibitors, ARNI in HFpEF, and tafamidis in amyloidosis. *Can J Cardiol* 2020;36(2):159-69.
146. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al., for the EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21(10):1279-87.
147. Williams DM, Evans M. Dapagliflozin for heart failure with preserved ejection fraction: Will the DELIVER study deliver? *Diabetes Ther* 2020;11(10):2207-19.
148. Blucher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15(5):288-98.
149. Rajan S, McKee M, Rangarajan S, et al. Association of symptoms of depression with cardiovascular disease and mortality in low-, middle-, and high-income countries. *JAMA Psychiatry* 2020;77(10):1052-63.
150. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(10):e177-232.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, deposição de gordura ectópica, obesidade maciça, diabetes tipo 2, obesidade visceral



Accesse <http://www.acc.org/jacc-journals-cme> para realizar o quiz da CME/MOC/ECME sobre este artigo.