

A obesidade visceral como moduladora dos componentes da síndrome metabólica

The visceral obesity as modulator of metabolic syndrome components

Mariana Luiza de Paula PESSOA¹, Marcos Túlio Alves da ROCHA², Raphael Alves ROCHA¹, Marcelo Henrique Silva BARROSO¹.

(1) Curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS). Belo Horizonte – MG, Brasil.

(2) Docente do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS). Belo Horizonte – MG, Brasil.

Recebido: 07/01/2020

Revisado: 07/06/2020

Aceito: 04/07/2020

Editor de Seção:

Dr. Alexandre Aparecido de Almeida

Afiliação do Editor:

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins, Campus Araguatins.

Autor correspondente:

Mariana Luiza de Paula Pessoa

E-mail: marianalrp@hotmail.com

Faculdade de Minas (FAMINAS)

Av. Cristiano Machado, 12001 - Bairro Vila Clóris.

Belo Horizonte – MG. CEP: 31744-007. Brasil

Conflitos de interesses: Os autores deste artigo declaram que não possuem conflito de interesse de ordem financeira, pessoal, política, acadêmica e comercial.

Agradecimentos: Direcionamos um agradecimento especial ao nosso orientador, Marcos Túlio Alves da Rocha, exemplo de docente a quem devemos grande honra e respeito por toda dedicação direcionada à nossa formação e à construção desse trabalho.

Resumo

A Síndrome Metabólica, descrita por sua associação ao Diabetes Mellitus II e o risco cardiovascular, tem sido relatada com grande incidência, tendo em partes sua origem relacionada ao estilo de vida atual que parece favorecer a emergente epidemia da obesidade. Por sua morbimortalidade e relevância, este trabalho objetivou, por meio da revisão literária de 73 artigos publicados em português e inglês, pormenorizar os principais mecanismos bioquímicos e fisiopatológicos capazes de explicar como a obesidade, sobretudo a obesidade visceral, descrita como fomentadora de um estado inflamatório crônico e subclínico, perturba o metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, podendo anteceder e modular a resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial, todos componentes de diagnóstico da Síndrome Metabólica. Dentre as propostas existentes para desvendar esses eventos estão a alta secreção de ácidos graxos livres e adipocinas inflamatórias com aptidão para interferir na sinalização da insulina tanto em nível do receptor como intracelularmente. Discute-se ainda, por fim, os principais mecanismos sugeridos como passíveis de justificar sua associação com a gênese da aterosclerose, além de aspectos preventivos e uma breve exposição sobre as formas de tratamento, sendo elas medicamentosas ou não. Com base em nossos resultados, conclui-se que a deposição de gordura visceral demonstra potencial de anteceder e modular os componentes da Síndrome Metabólica, contribuindo para a resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e aumento no risco cardiovascular. Assim, sendo a obesidade um problema de saúde emergente, torna-se importante a elaboração de políticas que favoreçam a adesão populacional de bons hábitos de vida.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica; obesidade abdominal; resistência à insulina; hipertensão; dislipidemia.

Abstract

The Metabolic Syndrome, described by its association with Diabetes Mellitus II and cardiovascular risk factor, has been reported with great incidence. Its origin is partially related to the current lifestyle that seems to promote the emerging obesity epidemic. Due to its morbimortality and relevance, this study aimed, through a literature review of 73 articles published in portuguese and english, to detail the main biochemical and pathophysiological mechanisms capable of explaining how obesity, especially visceral obesity, disturbs the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins, and may precede and modulate insulin resistance, dyslipidemia and hypertension - all components of Metabolic Syndrome. Among the existing proposals to unravel these events are the high secretion of free fatty acids and inflammatory adipokines with inclination to interfering insulin signaling at both receptor and intracellular levels. Finally, it is still discussed the main mechanisms suggested as susceptible of justifying its association with the genesis of atherosclerosis, besides preventive aspects and a brief exposition on the forms of treatment, with drug or not. Based on our results, it has been concluded that visceral fat deposition demonstrates the potential to precede and modulate the components of metabolic syndrome, contributing to insulin resistance, dyslipidemia, arterial hypertension and increased cardiovascular risk. Thus, since obesity is an emerging health problem, it is important to develop policies that favor the population's adherence to good life habits.

Keywords: Metabolic Syndrome; obesity abdominal; insulin resistance; hypertension; dyslipidemias.

1 Introdução

Diante das mudanças socioculturais e econômicas vivenciadas no último século, os países desenvolvidos e em desenvolvimento experimentaram alterações no estilo de vida que favoreceram o surgimento de fatores ambientais compatíveis com a epidemiologia do sobrepeso e obesidade. Essas alterações incluem a má alimentação, com consumo excessivo de produtos industrializados, baixa prática de atividade física, lazer e estresse (POZZAN et al., 2004).

Por consequência e de forma patológica, a obesidade tem alcançado proporções globais emergindo acompanhada de diversos distúrbios que podem culminar na gênese da Síndrome Metabólica (SM), também conhecida como Síndrome X ou Síndrome de Resistência à insulina, tendo sido descrita inicialmente por Reaven, em 1988, a partir da observação de que hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia eram frequentemente vistas em associação nos indivíduos e que esses fatores conferiam maior risco cardiovascular (REAVEN, 1988).

Essa, por sua vez, contempla um estado inflamatório crônico e subclínico somado a disfunções do metabolismo da glicose, lipídeos e proteínas que ocasionam uma série de problemas metabólicos secundários ao acúmulo de gordura visceral como resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial. Apesar de assintomáticas, essas disfunções estão concatenadas ao aumento no risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus II (STEEMBURGO et al., 2007; PENALVA, 2008).

Tendo em vista a forte relação existente entre a SM, obesidade e o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, assim como suas perspectivas futuras de crescimento epidemiológico, esse artigo tem como propósito demonstrar, através de uma revisão bibliográfica, como a obesidade, sobretudo a obesidade visceral, em seus aspectos bioquímicos e inflamatórios, é capaz de modular e incidir sobre os diversos elementos diagnósticos que compõem a SM.

2 Métodos

Nesta revisão foram analisadas as implicações da obesidade visceral sobre o desenvolvimento da Síndrome Metabólica. Para isso, as buscas foram realizadas em quatro bases de dados bibliográficas, incluindo Scielo, PubMed, Lilacs e Google Acadêmico. Inicialmente fazemos uma breve abordagem conceitual e epidemiológica sobre obesidade e Síndrome Metabólica. Em um segundo momento, discorremos sobre o hormônio insulina e sua importância para a homeostase

do metabolismo da glicose, lipídeos e de proteínas. Finalmente, abordamos as implicações da obesidade visceral sobre o desenvolvimento dos componentes da Síndrome Metabólica, sendo eles a resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão arterial e a formação de placas de aterosclerose. Dessa forma, para dar a devida abordagem, utilizamos de descritores, em inglês e português, de forma isolada, como “Síndrome Metabólica”, “insulina”, “obesidade visceral” e ainda cruzando “Síndrome Metabólica” ou “obesidade visceral” com os demais componentes que analisamos, incluindo “dislipidemia”, “hipertensão arterial”, “resistência à insulina”, “aterosclerose” ou “tratamento”. Os artigos foram, então, selecionados pela análise do título, resumo e através da leitura do texto completo, atendendo aos nossos critérios de elegibilidade quando apresentavam em seu conteúdo as informações inerentes ao tema. Isto é, quando abordavam a relação das características da obesidade visceral com o desenvolvimento dos componentes diagnósticos da Síndrome Metabólica e os outros aspectos importantes à construção do artigo, como dados epidemiológicos e tratamento.

Não impusemos restrição em relação as datas de publicação dos artigos. Assim, chegamos a um total de 73 trabalhos, publicados no período de 1983 e 2019. Desses 73 artigos, o artigo de REAVEN, 1988, foi citado apenas na introdução deste documento, com o objetivo de dar uma breve abordagem histórica sobre o assunto. Os demais foram incorporados em nossos resultados e discussão.

2 Resultados e discussão

2.1 Obesidade e Síndrome Metabólica

A SM é abordada como resultado da confluência de diversos fatores fisiopatológicos com alto grau de interação relacionados a uma disfunção primária do tecido adiposo e que se manifesta em resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. A associação desses elementos constitui um quadro de inflamação crônica e subclínica que aumenta, não apenas o risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus II e doenças cardiovasculares, como também a mortalidade geral e cardiovascular em aproximadamente 1,5 e 2,5 vezes, respectivamente (LAKKA et al., 2002; TRATAMENTO, 2005).

Em termos etiológicos, está diretamente relacionada ao estilo de vida moderno, afetando uma substancial parcela da população de adultos que possuem em sua rotina, dentre outros hábitos, um excedente calórico diário, bem como um elevado

consumo de produtos processados, baixo tempo dedicado à atividade física e lazer e, comumente, um alto nível de estresse (ARAÚJO et al., 2011); problemas de ordem genética e desnutrição fetal, apesar de não serem escopo deste artigo, também estão relacionados a fisiopatologia da SM (FORD et al., 2002; LOTTEENBERG et al., 2007). Esses componentes relacionam a SM à obesidade que, em parâmetros epidemiológicos, tem sido demonstrada como crescente na atualidade, podendo atingir proporções pandêmicas nas próximas décadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Em quesito nacional, dados publicados no relatório VIGITEL Brasil 2016, relacionados ao período compreendido entre 2006 e 2016 demonstraram tendência de evolução desfavorável relacionada tanto ao excesso de peso, como a obesidade. Em 2006 a população brasileira contemplava 11,8% de indivíduos obesos e 42,6% de indivíduos com sobrepeso. Já em 2016 esses valores percentuais subiram para 18,9% e 53,8% respectivamente. Esse mesmo relatório ainda demonstrou um aumento no número de diagnósticos de hipertensão e diabetes mellitus, ou seja, doenças relacionadas à SM (VIGITEL, 2017).

2.2 Critérios de diagnóstico e epidemiologia

Os critérios de diagnóstico para SM mais utilizados no mundo incluem o da Organização Mundial de Saúde (WHO) e do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III). Apesar de diferentes, ambos predizem aumento significativo no risco de doenças cardiovasculares relacionados a Síndrome Metabólica (TRATAMENTO, 2005).

A WHO utiliza como critério clínico para definição da SM a estruturação de um quadro com hiperinsulinemia em jejum ou regulação da glicose alterada somado a mais duas alterações das descritas a seguir: glicemia em jejum ≥ 110 mg/dL; hipertensão arterial sendo demonstrada pela pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg; dislipidemia composta por triglicérides ≥ 150 mg/dl ou HDL < 35 mg/dl para homens ou < 39 mg/dl para mulheres; obesidade central com relação cintura quadril $> 0,90$ para homens ou $> 0,85$ para mulheres e/ou IMC > 30 Kg/m² e microalbuminúria com albumina/creatinina ≥ 30 mg/g (LOPES et al., 2006).

No caso do NCEP-ATP III, o critério de diagnóstico é baseado em parâmetros que são mais bem aceitos e aplicáveis à prática clínica, sendo a definição recomendada pela I Diretriz

Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (TRATAMENTO, 2005).

Nesse contexto, o NCEP-ATP III prediz como critério de definição da SM a inclusão de pelo menos 3 alterações dos 5 fatores de risco descritos: circunferência abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres; pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e/ou diastólica ≥ 85 mmHg; glicose plasmática ≥ 110 mmHg/dL; triglicérides > 150 mg/dL e HDL-Colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres. Recentemente, em virtude da recomendação da *American Diabetes Association*, o ponto de corte proposto para glicemia em jejum foi alterado para 100 mg/dL (TRATAMENTO, 2005; LOPES et al., 2006).

Outros fatores também se relacionam com a Síndrome Metabólica, como alterações no estado pró-trombótico, com elevadas concentrações de fibrinogênio e inibidor do ativador de plasminogênio - 1 (PAI-1); pró-inflamatório, com elevação de proteína C reativa (PCR), preditor de eventos cardiovasculares; diminuição do tamanho das partículas de LDL e nos níveis de apolipoproteína B, além de elevações nos níveis de ácido úrico, entre outros (STEEBURGO et al., 2007; PENALVA, 2008).

Estudos de prevalência sobre o assunto tornam-se dificultados pela ausência de consenso na sua definição e critérios de diagnóstico, no entanto aplicando-se os diferentes critérios em populações distintas observa-se alta prevalência na população adulta e que tende a crescer com o avanço da idade.

À exemplo, o Terceiro Estudo Nacional de Saúde e Nutrição (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES III), usando os critérios do NCEP-ATP III, publicou um estudo de prevalência nos Estados Unidos em que foram analisados 8.814 homens e mulheres com mais de 20 anos de idade no período de 1988 – 1994. Nesse estudo a prevalência ajustada para a idade alcançou 23,7%, sendo que em participantes com idade entre 60 e 69 anos, essa porcentagem foi elevada para 43,5% (FORD et al., 2002).

O Brasil ainda carece de uma análise epidemiológica de abrangência nacional, porém alguns estudos realizados regionalmente foram pontuais em demonstrar uma alta prevalência da SM na população brasileira.

Nesse sentido, uma pesquisa transversal de base populacional foi realizada em comunidades rurais de Virgem das Graças e Caju, Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, adotando o critério de diagnóstico do NCEP-ATP III. Nela a população analisada era composta por 270 homens e 264 mulheres, havendo uma maior prevalência entre as mulheres (23,3%) em

comparação aos homens (6,5%). Essa prevalência foi associada a uma maior adiposidade visceral, baixos níveis de HDL colesterol, hiperinsulinemia e inflamação crônica e subclínica, além de um maior sedentarismo relacionado ao trabalho do sexo feminino nesta população, entre outros fatores (PIMENTA et al., 2011).

Esse mesmo estudo apresentou a prevalência da SM associada ao IMC e ao avanço da idade. Isto é, na população analisada com mais de 60 anos, 27,3% dos indivíduos possuíam SM e, analisando indivíduos com $IMC \geq 30$, a prevalência alcançou 67,9% dos analisados (PIMENTA et al., 2011).

Em outro estudo feito em Vitória, no Espírito Santo, a partir da análise de 1.630 indivíduos, identificou-se 29,8% com SM, sendo que nas idades entre 55 e 64 anos esse valor subiu para 48,3%. Foi proposto que o envelhecimento é naturalmente responsável por um decréscimo da taxa do metabolismo basal, provocando um menor gasto energético com predisposição à obesidade global e visceral, o que, entre outros fatores, ocasiona um estímulo primordial no desenvolvimento da SM (SALAROLI et al., 2007).

Em São Paulo – SP, um estudo transversal realizado em duas Unidades Básicas de Saúde (Jardim Comercial – UBS1 e Jardim Germânia – UBS2) com 452 indivíduos de ambos os sexos igualmente demonstrou alta prevalência de SM chegando a 56,1% na UBS1 e 34% na UBS2 (LEITÃO et al., 2012). Já em São Luís – MA, um outro estudo realizado em ambulatório cardiológico demonstrou uma prevalência da SM de 48,9% em homens e 59% em mulheres também com base nos critérios de diagnóstico do NCEP-ATP III (BARBOSA et al., 2010).

Além das estatísticas de base epidemiológicas, é necessário considerar o significado clínico da Síndrome Metabólica que incide tanto nos índices de mortalidade, como nos gastos públicos relacionados aos seus desdobramentos negativos.

Assim, os custos da obesidade e doenças relacionadas não são limitados apenas aos diretos concatenados aos custos médicos, mas também com as despesas relacionadas à perda de qualidade de vida e produtividade socioeconômica. Com esse enfoque, um estudo realizado em 2001 através dos dados de hospitalização do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS), demonstrou que, além de 3% a 5 % das internações estarem associadas às doenças relacionadas à obesidade, a perda de produtividade relacionada a dias de internação tinha como causa mais comum o Diabetes Mellitus e doenças cardiovasculares (SICHIERI et al., 2010).

Em relação aos desdobramentos sobre a mortalidade, foi demonstrado que as mortes por Diabetes Mellitus II e obesidade aumentaram em todos os estados brasileiros no período entre 1996 e 2014 (FORMIGA et al., 2017). Além do mais, uma pesquisa publicada em 2017, buscando analisar os impactos econômicos das doenças cardiovasculares no Brasil, demonstrou que 28% do total de óbitos que ocorreram no período analisado estavam relacionadas as doenças cardiovasculares e que 38% deles ocorreram em faixa etária produtiva da população (18 a 65 anos de idade). Por fim, estimou-se que os custos relativos as doenças cardiovasculares no ano de 2015 alcançaram R\$37,1 bilhões, havendo um aumento de 17% no período compreendido entre 2010 e 2015 (SIQUEIRA et al., 2017).

Esses valores numéricos tornam-se relevantes considerando que grande parte das mortes causadas por doenças cardiovasculares, principalmente associadas à obesidade, poderiam ser evitadas por meio de hábitos de vida saudáveis que contemplem uma alimentação adequada e prática regular de atividade física (STEEMBURGO et al., 2007; ESPOSITO et al., 2004; TUOMILEHTO et al., 2001; CIOLAC et al., 2004).

2.3 Obesidade visceral

A obesidade visceral, mais do que o excesso de gordura corporal, tem sido demonstrada como um determinante fator no desenvolvimento de alterações relacionadas ao metabolismo, sendo relevante no contexto da Síndrome Metabólica e constituindo um fator de risco para doenças cardiovasculares (WAJCHENBERG, 2000; PREIS et al., 2010). Aparentemente essa afirmação é sustentada por suas peculiares características que, não apenas apresentam uma relação de causa e efeito sobre os componentes que integram a SM, como a resistência à insulina e dislipidemias, mas parece precedê-los sequencialmente (CAMERON et al., 2008; LIN et al., 2008). Os fatores que contribuem para o maior aporte de gordura em determinadas regiões do corpo, assim como o risco cardiometabólico associado são altamente variáveis, mas a etiologia desse fenômeno tem por fatores relevantes a idade, gênero, fatores genéticos e hormonais, excedente calórico, sedentarismo e outros (CASTRO et al., 2014; TCHERNOFE et al., 2013).

Atualmente já se sabe que o tecido adiposo, além de armazenar triglicérides (TAG) e liberá-los na forma de ácidos graxos e glicerol em condições de demanda energética, é um importante órgão endócrino regulador do metabolismo humano

exercendo seu papel por meio da secreção de adipocinas com funções fisiológicas diversas, de atuação local e sistêmica, relacionadas ao nosso comportamento alimentar (leptina), sistema imune (Fator de Necrose Tumoral- α e Interleucina-6), à regulação da pressão arterial (angiotensinogênio), homeostase vascular (Inibidor do Ativador de Plasminogênio - 1), homeostase glicêmica (adiponectina), entre outras (FONSECA et al., 2006). Não obstante, a obesidade visceral, por sua vez, tem favorecido a gênese de adipócitos disfuncionais hipertróficos que, por possuírem características diferenciadas, estão associados a um quadro de inflamação crônica e subclínica e à deposição ectópica de gordura (CASTRO et al., 2014; SHOELSON et al., 2006). Essas características estão relacionadas ao aumento dos Ácidos Graxos Livres (AGL) circulantes, de citocinas inflamatórias, ao prelúdio da resistência à insulina e podem ser explicadas por alguns fatores.

Uma primeira possível explicação relaciona-se ao comportamento metabólico, sendo o tamanho da célula um elemento importante de correlação ao risco cardiometabólico (TCHERNOFE et al., 2013). Isto pois, o crescimento dos adipócitos viscerais por hipertrofia, gera adipócitos disfuncionais, que são mais ativos e menos responsivos a atividade antilipolítica da insulina, tanto por apresentar uma maior quantidade de receptores de catecolaminas e glicocorticoides, como uma menor sensibilidade à insulina por conter menor expressão do substrato do receptor de insulina - 1 (IRS-1) (HERMSDORFF et al., 2004; RIBEIRO FILHO et al., 2006); essa identidade anômala contribui para uma maior mobilização de AGL pela lipólise a partir de depósitos gordurosos intra-abdominais (FONSECA et al., 2006).

Uma segunda explicação é validada por sua maior capacidade inflamatória. Distúrbios metabólicos estão correlacionados a ativação do sistema imune com aumento de marcadores inflamatórios. Assim, tanto os adipócitos viscerais como macrófagos residentes, associam-se a um aumento na secreção de citocinas como o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interleucina-6 (IL-6), Proteína C Reativa (PCR), angiotensinogênio, Inibidor do Ativador do Plasminogênio - 1 (PAI-1) e outras (FONSECA et al., 2006), que interferem no metabolismo da glicose e lipídeos, evidenciando um maior determinante do risco metabólico e aterosclerótico (HERMSDORFF et al., 2004; RIBEIRO FILHO et al., 2006). Outrossim, o adipócito hipertrófico, por secretar substâncias como a proteína de quimioatração de monócitos (MCP-1), é responsável por recrutar monócitos que, no tecido adiposo, se

diferenciam em macrófagos. Estes podem distinguir-se em diferentes subpopulações, sendo o estado pro-inflamatório, M1, o mais importante nesse contexto, pois diferente do perfil M2, anti-inflamatório, contribui para a exacerbação de um estado de inflamação sistêmica e resistência à insulina (RIBEIRO FILHO et al., 2006; BEALE, 2013; XU et al., 2019). Esse perfil inflamatório de macrófagos ainda parece promover esteatose hepática e inibição de adipócitos UCP-1 (SAKLAYEN, 2018).

Por fim, a secreção da adiponectina, de perfil anti-inflamatório e antioxidante, relacionada a melhora na resistência à insulina, diminuição da gliconeogênese hepática e melhor oxidação de ácidos graxo, é diminuída a partir desse tecido. (WAJCHENBERG, 2000; TCHERNOFE et al., 2013; FRANKENBERG et al., 2017).

Além da adiposidade visceral, o depósito ectópico de gordura, como o intramuscular e hepático, também tem representado associação com a redução na captação de glicose pelos tecidos periféricos e da sensibilidade à insulina (CASTRO et al., 2014; RIBEIRO FILHO et al., 2006).

Visivelmente a expressão de marcadores inflamatórios é mais acentuada no tecido adiposo visceral e a isso relaciona-se ao surgimento de anormalidades metabólicas como resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial, demonstrando sua potencial influência na gênese da Síndrome Metabólica (HERMSDORFF et al., 2004; RIBEIRO FILHO et al., 2006).

Deve-se considerar ainda que o tecido adiposo intraperitoneal drena pela veia porta, possui lóbulos grandes e irregulares e, além disso, distinguem-se do tecido adiposo subcutâneo por outras características vasculares e de inervação, o que igualmente associa esse tecido a doença metabólica (TCHERNOFE et al., 2013).

2.4 Ação da Insulina

A insulina é um hormônio peptídico com efeito hipoglicemiante e anabólico sintetizado pelas células β do pâncreas na forma de um precursor inativo, a pré-pró-insulina, a partir da qual é produzida a pró-insulina que é armazenada em grânulos secretores revestidos de clatrina. A secreção da insulina é estimulada por substratos energéticos metabolizáveis pelas células β pancreáticas, sendo a glicose o substrato mais importante (HABER et al., 2001).

A glicose adentra as células β pancreáticas por transportadores de membrana, denominados de GLUT-2, que agem em ambos os sentidos permitindo que a concentração de glicose dentro da célula fique em equilíbrio com o meio

extracelular (MACHADO et al., 2006; MACHADO, 1998). O metabolismo da glicose nas células β pancreáticas começa pela fosforilação em glicose-6-fosfato com a ação de duas enzimas: a glicocquinase (hexoquinase IV) e a hexoquinase I (HABER et al., 2001). Dentro dessas células o destino preferencial da glicose-6-fosfato é a glicólise formando Piruvato que adentrará a mitocôndria sendo convertido em Acetil-CoA para a geração de ATP. O metabolismo da glicose, dessa forma, aumenta a relação ATP/ADP, o que, por diversos mecanismos intracelulares, proporciona a conversão da pró-insulina em peptídeo C e insulina que são liberados no sangue por exocitose (HABER et al., 2001).

Uma vez no sangue, a insulina liga-se a receptores para promover seus efeitos hipoglicemiantes na homeostase da glicose sanguínea agindo diretamente no fígado, além de exercer seu papel anabolizante expresso na síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas nos diferentes tecidos (CARVALHEIRA et al., 2002).

Os receptores de insulina fazem parte de uma família de receptores com atividade quinase. A sinalização começa com a ligação da insulina a esta proteína de membrana heterotetramérica composta por duas subunidades α e duas subunidades β . Uma vez ativado, o receptor fosforila diversos substratos em tirosina para exercer seus efeitos adiante. Dentre os substratos de receptor de insulina que serão abordados diretamente neste artigo, estão os da família IRS com efeitos fisiológicos pertinentes aos mecanismos de transporte de glicose, síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas. Isto é, importantes no tocante aos processos de sensibilidade e resistência à insulina. (CARVALHEIRA et al., 2002).

Nas células hepáticas, a glicose entra, majoritariamente, também pelo transportador de glicose GLUT-2. Esse transportador tem uma baixa afinidade por glicose, garantindo que o influxo de glicose seja aumentando em períodos pós-prandial e reduzido em períodos pós absorptivos e em jejum. Além desse fator, o GLUT-2 faz igualmente o transporte reverso da glicose garantindo a capacidade dessas células em exportar glicose em condições pré-determinadas (MACHADO et al., 2006; MACHADO, 1998).

De um modo geral, no fígado a insulina tem uma ação que favorece as vias anabólicas e inibe as vias catabólicas. Isto é, a partir do influxo de glicose, a insulina promove o armazenamento de glicogênio e inibe sua degradação induzindo a ação das enzimas Glicogênio Sintase e Glicocquinase e, inibindo a Glicogênio Fosforilase. Além disso, ainda em relação

ao metabolismo da glicose, a insulina tem uma ação impeditiva na gliconeogênese: inibe a transcrição de genes que codificam a enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase, diminui a transcrição de genes que codificam a frutose 1:6 bifosfatase e glicose-6-fosfatase, e aumenta a transcrição de genes de enzimas relacionadas a via glicolítica como a glicocquinase e a piruvato quinase. (CARVALHEIRA et al., 2002).

No tocante ao metabolismo hepático de lipídeos, a insulina tem ação favorecedora das vias relacionadas em situações em que há abundância de glicose, proporcionando uma maior síntese de triglicérides e lipoproteínas de muito baixa densidade, VLDL. Concomitantemente, sua atuação inibe a conversão de ácidos graxos e aminoácidos em cetoácidos (CARVALHEIRA et al., 2002).

O transportador de glicose no músculo e tecido adiposo, GLUT-4, apesar de possuir alta afinidade por glicose, encontram-se sequestrados dentro de vesículas no citoplasma celular e dependem da sinalização da insulina para que sejam translocados à membrana celular, possibilitando o acesso da glicose ao interior da célula (MACHADO et al., 2006; MACHADO, 1998). No entanto, cabe ressaltar que os efeitos anabólicos da insulina no músculo envolvem não apenas a síntese de glicogênio, como também de proteínas. Posto isto, no que se refere a glicogênese, a sinalização da insulina ativa uma molécula denominada de fosfatidilinositol 3 quinase (IP3-quinase) pela fosforilação do IRS e isso relaciona-se com a translocação do GLUT-4 à membrana celular garantindo o influxo de glicose; ademais, compondo esse mesmo cenário, o hormônio atua na ativação da enzima glicogênio sintase e desativação da glicogênio fosforilase. No que tange ao metabolismo de proteínas, a insulina aumenta o transporte de aminoácidos, aumenta a síntese proteica e diminui sua degradação através da ativação do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) (CARVALHEIRA et al., 2002).

No tecido adiposo, o hormônio promove a síntese e armazenamento de triglicérides e inibe sua degradação. A translocação da GLUT-4, mediada pela ativação da IP3-Quinase através da sinalização da insulina, aumenta o influxo de glicose e dispõe um intermediário da glicólise imprescindível no processo de esterificação de ácidos graxos para o armazenamento – o glicerol-3-fosfato. De mais a mais, a insulina induz a produção da lipase lipoproteica (LLP) que hidrolisa os triglicérides das lipoproteínas circulantes para fornecer ácidos graxos aos adipócitos. Ou seja, a síntese de lipídeos no tecido adiposo depende da insulina para o transporte de glicose, influxo

de ácidos graxos e para a esterificação em triacilgliceróis (FONSECA et al., 2006; HERMSDORFF et al., 2004; WAJCHENBERG, 2000).

Ainda prezando por esse objetivo, a insulina tem atuação antagonista à lipólise dado que opera inibindo a enzima Lipase Sensível a Hormônio. A Lipase Sensível à Hormônio é ativada pela proteína quinase A (PKA) dependente de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc); a insulina inibe a PKA ativando fosfodiesterases do AMPc nos adipócitos. (CARVALHEIRA et al., 2002).

A diminuição na liberação deste hormônio acontece por um controle de retroalimentação. Isto é, como a insulina estimula a entrada de glicose nas células, a concentração de glicose sanguínea diminui e é reconhecida pelas células β pancreáticas que diminuem ou interrompem a liberação do hormônio por exocitose. Além disso, tanto o fígado como os rins possuem um importante papel na depuração de insulina, processo que depende do receptor de insulina e enzimas responsáveis pela degradação (CASTRO et al., 2014; YE, 2013).

2.5 A obesidade visceral como moduladora dos componentes da Síndrome Metabólica

2.5.1 Resistência à insulina

O prelúdio da resistência à insulina pode ocorrer por diversas influências, entretanto o que mais nos interessa no tocante à SM são os fatores relacionados à obesidade e inflamação.

De forma bem sucinta, essa condição refere-se àquela na qual a porção de insulina secretada pelas células β pancreáticas não é suficiente para realizar os mesmos efeitos biológicos que outrora realizaria com quantidades menores do hormônio e que ocasiona um comprometimento na captação de glicose pelos tecidos periféricos, incremento na produção endógena de glicose pelo fígado e comprometimento da ação da insulina no metabolismo lipídico e proteico (CASTRO et al., 2014).

Todo esse processo leva as células β pancreáticas a uma condição de hipersecreção do hormônio em uma tentativa compensatória (ARAÚDO et al., 2011). Porém, patologicamente, a capacidade de secreção de insulina é sobreposta pela demanda, causando insulinoopenia – por exaustão pancreática – e, a falta de insulina revela-se pela condição de hiperglicemia que antecede ao Diabetes Mellitus II (HABER et al., 2001; XU et al., 2019).

Desse modo, os AGL e adipocinas inflamatórias são capazes de modular tanto a secreção de insulina à nível das células β pancreáticas, como a dessensibilização da insulina pelos tecidos. Isso decorre da atuação dessas moléculas no nível dos receptores, assim como nas cascatas intracelulares e seus braços, sendo inversamente proporcionais à capacidade de captação de glicose das células mediada pela insulina (CASTRO et al., 2014; YE, 2013).

Em relação a secreção de insulina, presume-se que uma disfunção das células β pancreáticas se relacione à gravidade da SM, indicando a melhoria na função dessas células como uma possível estratégia terapêutica neste cenário biológico (XU et al., 2019). Sabe-se que o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1) é um hormônio secretado por células L endócrinas intestinais, produzido em resposta a ingestão alimentar, com importante mecanismo de ação relacionado tanto a supressão na produção de glucagon, como ao estímulo à secreção de insulina e indução da saciedade, favorecendo a perda de peso e controle da glicemia. Deste modo, agonistas do receptor de peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1R), assim como inibidores da enzima responsável pela degradação de GLP-1 – dipeptidil peptidase IV – e compostos capazes de promover os níveis sanguíneos de GLP-1, como demonstrado por Rocha e colaboradores (2014) a respeito da *Momordica charantia*, parecem ser alvos promissores para estudo quando se objetiva melhorias na resposta à sensibilidade à insulina, controle da glicemia e obesidade (ROCHA et al., 2014; MARTIN et al., 2015).

Foi demonstrado que a exposição aguda dessas células aos AGL induz uma maior exocitose de insulina, pois, dentre outros fatores, o aumento do *pool* citosólico de AGL estimula o retículo endoplasmático na liberação de cálcio, favorecendo a secreção de insulina. Entretanto, observou-se que a exposição crônica dessas células aos AGL é capaz de diminuir a secreção de insulina. Em outras palavras, a modulação na secreção de insulina por AGL parece ser tempo dependente. Neste caso, a exposição prolongada relaciona-se com diminuição na expressão da insulina, GLUT-2 e da enzima glicoquinase, prejudicando o metabolismo da glicose, necessário como estímulo para secreção do hormônio (HABER et al., 2001). Além disso, a exposição a uma dieta rica em ácidos graxos saturados parece diminuir a responsividade das células β pancreáticas a glicose, assim como dietas ricas em ácidos graxos monoinsaturados aumentam essa responsividade (HABER et al., 2001).

Com efeito, a insulina exerce sua atividade por meio da ligação com um receptor de membrana de atividade tirosina quinase. No músculo, quando ativado, esse receptor fosforila IRS-1 e IRS-2 em tirosina, que ativa o IP3-Quinase. Uma vez fosforilada, a IP3-Quinase catalisa a formação de 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol (PIP3) desencadeando, por fim, uma maior expressão de GLUT-4 e permitindo um maior aporte de glicose pelas células (MACHADO et al., 2006; XU et al., 2019); não obstante, o aumento no fluxo de ácidos graxos interfere na captação de glicose, pois além de competir como substrato de oxidação, prejudica a sinalização da insulina no nível dos transportadores de glicose, regulando-os negativamente. Isso acontece pela inibição da fosforilação do IRS-1 e IRS-2 em tirosina, com posterior inibição da via IP3-Quinase, responsável pelos efeitos metabólicos da via (CASTRO et al., 2014; BODEN et al., 2002; HERMSDORFF et al., 2004; MACHADO et al., 2006). Nesse âmbito, o fluxo de AGL pode levar ainda ao acúmulo ectópico de gordura intramuscular e causar menor captação de glicose e menor ativação da enzima Glicogênio Sintase mediada pela insulina, interferindo na síntese de glicogênio muscular (HERMSDORFF et al., 2004).

O tecido adiposo, assim como o muscular, tem a expressão do GLUT-4 reprimida pela alta concentração de AGL assim como por seus efeitos inflamatórios (HERMSDORFF et al., 2004 e BODEN et al., 2002). O TNF- α , a título de exemplo, age no adipócito promovendo a apoptose e inibindo a lipogênese; ele é capaz de suprimir a sinalização da insulina reduzindo a fosforilação do substrato do receptor de insulina, IRS-1, e da atividade da IP3-Quinase com redução na síntese e translocação da GLUT-4 reduzindo a captação da glicose mediada pela insulina tanto no músculo como no tecido adiposo (FONSECA et al., 2006; ROCHLANI et al., 2017). Ademais, ele ainda está relacionado com a diminuição da LLP e promoção da lipólise (WAJCHENBERG, 2000).

Igualmente relacionada está a IL-6 que, secretada pelos macrófagos e adipócitos, tem sua expressão aumentada em indivíduos com obesidade visceral (HERMSDORFF et al., 2004; ROCHLANI et al., 2017). Seu efeito lipolítico é atribuído à inibição da LLP, com aumento na liberação de ácidos graxos e glicerol e, igualmente à sua capacidade de reduzir a expressão do IRS-1 e GLUT-4 em ambos os tecidos (FONSECA et al., 2006 e HERMSDORFF et al., 2004).

Similarmente, outras moléculas de sinalização nas vias inflamatórias como IKK β e JNK1 envolvem-se na interferência à sinalização da insulina em resposta ao TNF- α e outros

estímulos da obesidade (SHOELSON et al., 2006). Ao passo que o JNK leva a resistência à insulina pela fosforilação do IRS-1 em serina, o IKK β pode causar resistência à insulina através da ativação transcricional do NF- κ B – este último age no núcleo promovendo a expressão de numerosos genes que induzem a resistência à insulina (SHOELSON et al., 2006). Outras ainda (TNF- α é uma delas), se relacionam à resistência à insulina pela inibição da função dos receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPAR γ). O PPAR γ é um receptor nuclear que impulsiona a síntese lipídica e seu armazenamento induzindo a expressão de enzimas e proteínas lipogênicas (YE, 2013). Nessa perspectiva, a classe de fármacos tiazolidinedionas (TZDs) é usada para melhorar a sensibilidade à insulina através da ligação e ativação do PPAR γ nos adipócitos, favorecendo a captação de lipídeos, glicose e armazenamento de ácidos graxos (BEALE, 2013).

Como a insulina estimula a captação de AGL pelo fígado e tecido adiposo e conversão em TAG, quando o tecido adiposo perde a resposta da insulina os níveis de AGL e TAG aumentam consideravelmente no sangue (YE, 2013).

Estudos também apontam para o fato de que os AGL provenientes de lipólise da gordura visceral, liberados em grande quantidade na circulação portal, tenham papel na gênese da resistência à insulina hepática (SUPLICY, 2000). No tecido hepático, o aumento dos níveis séricos de AGL aumenta a taxa de gliconeogênese favorecendo hiperglicemia constante (SUPLICY, 2000). Concomitantemente, a depuração hepática de insulina também é prejudicada, contribuindo para hiperinsulinemia e esta, por sua vez, promove regulação negativa dos receptores de insulina e leva a disfunção endotelial com o aumento da vasoconstrição (CASTRO et al., 2014). Além disso, eleva a produção hepática de VLDL e diminui a degradação de apolipoproteína B, acarretando a dislipidemia que compõe a SM: aumento de triglicerídeos, LDL pequeno e denso e redução do HDL. (HERMSDORFF et al., 2004).

Atualmente considera-se a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) como uma manifestação hepática da SM, sendo caracterizada pelo acúmulo de lipídeos internamente aos hepatócitos. Em condições fisiológicas, os AGL circulam entre os adipócitos e o fígado sem acúmulo de lipídeos nos hepatócitos, contudo a alta concentração de AGL no fígado acaba superando tanto a beta-oxidação mitocondrial como a síntese VLDL, levando ao acúmulo de triglicerídeos dentro dessas células. Assim, esses estoques de lipídeos podem atingir níveis tóxicos ocasionando estresse oxidativo, lesão

mitocondrial e resultando em dano hepático (SOLER et al., 2008).

A alta concentração de ácidos graxos livres também perturba os hepatócitos na homeostase da gliconeogênese regulando positivamente o fator de transcrição FOXO-1. O FOXO-1 é um fator de transcrição que aumenta a expressão de enzimas chaves da gliconeogênese – como a fosfoenolpiruvato carboxiquinase e glicose-6-fosfatase; sua regulação positiva resulta na conversão aumentada de substratos em glicose no fígado, além de promover a diferenciação de células β pancreáticas e secreção de insulina, contribuindo para o estado hiperinsulinêmico desse perfil metabólico (XU et al., 2019). Diante de condições fisiologicamente normais, a insulina inibe a gliconeogênese através das vias que fosforilam e retém o FOXO-1 no citoplasma, mantendo-o inativado; conjuntamente, a insulina também é capaz de suprimir a lipólise dos adipócitos limitando o fluxo de substratos da gliconeogênese e ácidos graxos para o fígado. Entretanto, a obesidade interrompe a supressão que seria causada pela insulina aumentando a produção de glicose: pela regulação positiva do FOXO-1, por suprir a gliconeogênese de substratos vindos da lipólise, como o glicerol e, por aumentar o fluxo de ácidos graxos para o fígado; estes durante seu metabolismo produzem a Acetil-CoA que é capaz de favorecer a gliconeogênese por meio de regulação alostérica (CZECH, 2017; XU et al., 2019). Uma fatídica consequência, é o estado de hiperglicemia constante, inclusive em jejum; ocasionada pela perda da função homeostática glicêmica do fígado (YE, 2013).

Além de todos esses fatores, existe uma percepção de que o acúmulo intracelular de lipídeos (em tecidos não adiposo) pode ativar vias não oxidativas do metabolismo dos AGL, resultando em derivados como diacilglicerol (DAG) e ceramida e esse efeito contribui para a chamada lipotoxicidade (CASTRO et al., 2014). O DAG é um potente ativador da Proteína Quinase C (PKC). No músculo essa ativação é capaz de diminuir a fosforilação do IRS-1 e IRS-2 em tirosina, causando resistência à insulina (BODEN et al., 2002). No fígado, a ativação da PKC também resulta na inibição da atividade tirosina quinase do IRS, interferindo em todos os braços da sinalização à jusante, incluindo a síntese de glicogênio, regulação positiva de genes lipogênicos e inibição de genes gliconeogênicos (PETERSEN et al., 2017). As ceramidas, por sua vez, podem provocar resistência à insulina, ativando vias inflamatórias como JNK - levando a fosforilação do IRS em resíduos de serina - e, também pela ativação da PKC (PETERSEN et al., 2017, SHOELSON et

al., 2006). Além do mais, o acúmulo de ceramida, um lipídeo pró-apoptótico, leva à morte celular (CASTRO et al., 2014).

Vale lembrar ainda, que a atribuição anabólica ao hormônio insulina no músculo não é relativa apenas à sua influência na síntese de glicogênio pelo favorecimento na captação de glicose e ativação direta da Glicogênio Sintase. Em paralelo, a insulina também tem participação ativa no favorecimento dos processos anabólicos relacionados à síntese proteica, assim como na inibição de sua degradação pela ativação da mTOR (CARVALHEIRA et al., 2002). Por outro lado, a resistência à insulina compõe um dos agentes catabólicos predeterminantes na degradação muscular que, com o avanço da idade, relaciona-se a sarcopenia (PIERINI et al., 2009) e, nesse sentido, tanto a resistência à insulina interfere na síntese proteica, como a perda de massa muscular também o faz diminuindo a massa de tecido responsivo à insulina (RIVAS et al., 2016).

Coexistindo a isto, a alta concentração de IL-6 e TNF- α , assim como glicocorticoides – todos relacionados à obesidade visceral – são igualmente capazes de interferir negativamente no metabolismo proteico, com ação proteolítica (PIERINI et al., 2009). Por fim, o aumento de lipídeos intramuscular e metabólitos como a ceramida – relacionado à obesidade e envelhecimento – parece igualmente desempenhar um importante papel no desenvolvimento da resistência aos estímulos anabólicos da insulina, interferindo na síntese proteica (RIVAS et al., 2016).

2.5.2 Dislipidemia

A dislipidemia que compõe a Síndrome Metabólica parece ter seu desenvolvimento também favorecido pela condição de obesidade e resistência à insulina, sendo caracterizada pela redução do HDL-Colesterol (lipoproteína com função anti-inflamatória e cardioprotetora), hipertrigliceridemia e, apesar do nível de LDL-Colesterol estar dentro do aceitável, há aumento na concentração de LDLs pequenas e densas (LDLpd), que são mais aterogênicas, tanto por penetrarem mais facilmente a camada íntima da artéria, quanto por serem mais passíveis de oxidação. Esse fenótipo lipídico está relacionado à obesidade visceral, aumento dos ácidos graxos livres e ao maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, assim como os demais desequilíbrios metabólicos da Síndrome da Resistência à Insulina (BERTOLAMI, 2004; SPOSITO et al., 2007).

A hipertrigliceridemia que integra a SM é associada a deposição de gordura visceral, tanto pela distribuição anatômica vascular desse tecido, quanto pela sua atividade lipolítica, que dispõe grande quantidade de AGL na circulação portal (WAJCHENBERG, 2000; TCHERNOFE et al., 2013). Isto pois, esse fluxo aumentado parece ser capaz de diminuir a depuração de apolipoproteína B100 e aumentar na síntese e liberação hepática de VLDL (SIQUEIRA et al., 2007). Além desse fator, sugere-se ainda, uma maior síntese de apolipoproteína C-III; essa apolipoproteína interfere na ação da lipoproteína lipase, responsável pela hidrólise dos triglicerídeos das partículas de VLDL e na captação de remanescentes de VLDL pelos receptores de LDL nas células hepáticas, levando igualmente ao acúmulo de triglicerídeos no plasma sanguíneo (ARAÚJO et al., 2011). Um outro fator relacionado ao aumento na síntese de VLDL é a resistência à insulina. Sob condições normais, a insulina suprime a síntese dessa lipoproteína pelo fígado, no entanto, na obesidade visceral, a capacidade da insulina inibir a produção de VLDL é prejudicada, favorecendo a hipertrigliceridemia tanto por esse motivo, como pela diminuição da hidrólise de triacilglicerol pela ação da LLP (TCHERNOFE et al., 2013).

Em relação a maior proporção de LDLpd e à diminuição das partículas de HDL-Colesterol, esses elementos podem ser explicados tanto pelo aumento na atuação da lipase hepática, como da proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP); ambos os fatores relacionados à obesidade e resistência à insulina (VASQUES, 2009).

A lipase hepática é responsável pela hidrólise de triglicerídeos nas partículas de LDL e HDL, contribuindo para a remodelação e produção das lipoproteínas no fígado; o aumento na atividade dessa enzima está relacionado a maior produção de lipoproteínas de baixa densidade LDL, de LDLpd, e torna as HDLs mais favoráveis à depuração, reduzindo seus níveis séricos (BERTOLAMI, 2004; POZZAN, 2004)

Já a CETP, com atividade aumentada nessa condição, é responsável por fazer o transporte do colesterol contido nas HDLs e LDLs para as VLDLs em troca de triglicerídeos. Esse procedimento torna as partículas de HDL e LDL ricas em triglicerídeos e mais propensas a hidrólise pela lipase hepática, que já apresenta atividade aumentada, favorecendo a formação de partículas de LDLpd e também tornando as lipoproteínas HDL, a partir do momento em que se encontram ricas em triglicerídeos, mais propensas a depuração (VASQUES et al., 2009). Agregado a isso está a maior degradação da

Apolipoproteína A-I, cofator da lecitina-colesterol aciltransferase (LCAT), enzima responsável pela esterificação do colesterol contido na HDL. (BERTOLAMI, 2004; e SIQUEIRA et al., 2006).

A razão que torna a lipoproteína LDLpd mais aterogênica pode ser explicada por modificações estruturais que alteram sua afinidade com os receptores das apolipoproteínas nos tecidos e no fígado aumentando o tempo de circulação dessas lipoproteínas no plasma sanguíneo. Ademais, essas lipoproteínas possuem maior facilidade de penetrar na camada íntima dos vasos e de sofrer oxidação por radicais livres e macrófagos. O fenótipo lipídico do Diabetes II é semelhante ao da SM, porém mais exacerbado (BERTOLAMI, 2004).

Dessa forma, as características da LDLpd em conjunto com as demais alterações dislipidêmicas e com uma disfunção endotelial que frequentemente acompanha quadros de obesidade, contribuem para a gênese da aterosclerose, sendo esta, uma doença inflamatória crônica que ocorre em resposta à uma agressão endotelial, favorecendo eventos cardiovasculares (SPOSITO et al., 2007).

Somado a isso, o HDL-Colesterol, descrito na literatura por suas características anti-inflamatórias, antioxidantes, e por sua capacidade de prevenir a oxidação das partículas de LDL, contribuindo para a homeostase vascular e com efeito vasodilatador e cardioprotetor, tem seus níveis diminuídos pelas alterações descritas acima, o que contribui ainda mais para o surgimento da aterosclerose e eventos cardiovasculares (POZZAN et al., 2004; SPOSITO et al., 2007).

2.5.3 Hipertensão arterial

A Obesidade visceral e a resistência à insulina incidem como um denominador comum entre as anormalidades que compõem a SM, de modo a interferir também no desenvolvimento da hipertensão arterial. Sob essa visão, estudos apontam um aumento de três a oito vezes na frequência de hipertensão arterial em indivíduos obesos (FERREIRA et al., 2000). No estudo de Framingham, por exemplo, 70% dos casos de hipertensão arterial em homens e 61% em mulheres puderam ser explicados pelo excesso de adiposidade visceral (HUBERT et al., 1983).

O controle fisiológico da pressão arterial, em condições normais, é realizado tanto pelo Sistema Nervoso Simpático, como pelo Sistema Renina Angiotensina Aldosterona e ambos parecem sofrer alterações importantes em casos de obesidade e resistência à insulina.

Em concentrações fisiológicas a insulina atua como um agente vasodilatador e estimula a produção de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais. Isto é, no endotélio, a via IP3-Quinase regula a produção de NO dependente de insulina colaborando para a homeostase vascular, no entanto uma relação proporcional tem sido estabelecida entre resistência à insulina, hiperinsulinemia e o aumento da pressão arterial (BAHIA et al., 2006; CARVALHO et al., 2006). Alguns mecanismos são propostos para explicar o motivo pelo qual isso acontece.

Primeiramente, se faz necessário entender que a resistência à insulina e a obesidade visceral colaboram para a disfunção endotelial. Em condição regular, o endotélio vascular é capaz de orientar as ações vasopressoras e vasodilatadoras por meio da secreção de diversas substâncias com tendência aos efeitos vasodilatadores, contudo a disfunção endotelial caracteriza-se pela sobreposição de efeitos vasoconstritores, contribuindo para um quadro de hipertensão arterial (BAHIA et al., 2006).

A resistência à insulina e obesidade, nesse sentido, interfere nesse processo por diversos mecanismos como o aumento do estresse oxidativo, estímulo à produção de Endotelina-1, diminuição na produção de NO, pois AGL também estão relacionados a diminuição da biodisponibilidade de NO por inibição da enzima óxido nítrico sintase (eNOS) e estimulação da produção de espécies reativas de oxigênio (CARVALHO et al., 2006) e, aumento do sistema renina-angiotensina, entre outros (LOPES, 2007; BAHIA et al., 2006).

Além disso, a hiperinsulinemia está relacionada a um estímulo elevado do sistema nervoso simpático, levando ao aumento do débito cardíaco e vasoconstrição periférica, a maior retenção de água e sódio nos túbulos renais distais – contribuindo para a expansão do volume – e estímulo à proliferação das células da musculatura lisa vascular pela ativação da via MAP-quinase (SUPLICY, 2000; LOPES, 2007). Além da proporcionalidade existente entre os níveis elevados de insulina circulante e hipertensão arterial, propõe-se que a pró-insulina elevada também pode apresentar um marcador da SM relacionado a hipertensão arterial (HAFFNER et al., 1994).

Os componentes do Sistema Renina Angiotensina, responsável pela homeostase da pressão arterial, são expressos tanto no tecido adiposo como nas células do endotélio vascular (BAHIA et al., 2006; ROCHLANI et al., 2017). Em casos de obesidade visceral, as concentrações de renina e angiotensinogênio apresentam-se elevadas, devido a maior síntese pelos adipócitos, gerando uma maior concentração de

Angiotensina II e consequentemente elevação da pressão arterial. (FONSECA et al., 2006; BATLOUNI, 2001; XU et al., 2019). Nesse sentido, sabe-se que a Angiotensina II, além de ser um potente vasoconstritor, induz a resistência à insulina por interferir na sinalização do IRS-1, PI3-Quinase e estimular a produção de Endotelina-1 (CARVALHO FILHO et al., 2007). Isto é, a angiotensina II induz a fosforilação em serina em diversos componentes da via de sinalização de insulina, sendo capaz de bloquear os efeitos vasodilatadores da insulina diminuindo a produção de NO mediada pela insulina (CARVALHO FILHO et al., 2007); ambos os fatores favorecem igualmente para a progressão da hipertensão arterial na SM (BAHIA et al., 2006; FERRARI, 2007).

A ação da angiotensina II, por meio de sua ação no receptor de tipo 1, ainda eleva a geração de espécies reativas de oxigênio que favorecem a oxidação do LDL, disfunção endotelial, agregação plaquetária e expressão de lectina oxidada nas células endoteliais e da musculatura lisa contribuindo para a hipertensão, dislipidemia e, consequentemente, risco cardiovascular (ROCHALANI et al., 2017)

2.5.4 Aterosclerose

Conforme mencionado previamente, a aterosclerose é caracterizada como uma doença inflamatória crônica que ocorre em resposta a uma agressão endotelial e acomete principalmente a camada íntima das artérias de médio e grande calibre. Os fatores que incidem sobre o desenvolvimento da aterosclerose estão diretamente relacionados aos critérios de diagnóstico da SM, como o aumento de lipoproteínas aterogênicas e hipertensão arterial.

Sucintamente, a disfunção endotelial é capaz de aumentar a permeabilidade vascular para as lipoproteínas (BAHIA et al., 2006). Dessa forma, as partículas de LDLpd podem prontamente sofrer oxidação ao encontrar-se na camada íntima da artéria. Esse processo inicia-se por oxidação da LDLpd através da liberação de radicais livres pelas células da parede arterial e, posteriormente, por macrófagos presentes na camada subíntima das artérias, que fagocitam as lipoproteínas, transformando-se em células espumosas. Essas células passam a compor o núcleo lipídico da placa de aterosclerose; o depósito de lipoproteínas na parede arterial é proporcional a concentração plasmática das mesmas. Em decorrência desse processo, várias citocinas inflamatórias são secretadas pelos macrófagos induzindo a proliferação das células endoteliais e da musculatura

lisa vascular caracterizando, posteriormente, uma aterosclerose mais avançada. (SPOSITO et al., 2007; SIQUEIRA et al., 2006).

Dessa forma, a placa de aterosclerose desenvolvida é constituída de elementos celulares, elementos da matriz celular e o núcleo lipídico, rico em colesterol. Quando estável, a placa de aterosclerose é constituída com predomínio de colágeno, escassas células inflamatórias e um núcleo lipídico de menor proporção, com uma capa fibrosa espessa; porém as instáveis apresentam atividade inflamatória intensa, grande atividade proteolítica, um núcleo lipídico proeminente com uma capa fibrosa tênue. Quando rompida, essa capa expõe o material lipídico que é altamente trombogênico, levando as manifestações clínicas da aterosclerose (SPOSITO et al., 2007). Em indivíduos obesos, a alta concentração de AGL também está relacionada a maior produção de PAI-1, fator pró-trombótico elevando ainda mais o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares (BARRETO FILHO et al., 2002; ROCHLANI et al., 2017).

2.6 Perspectivas futuras e tratamento

O cenário atual não prediz perspectivas boas em relação epidemia da obesidade. Estima-se que em 2030 a prevalência de Diabetes no mundo chegue a afetar 377 milhões de indivíduos, totalizando 4,4% da população mundial (LEITE et al., 2005). Além disso, o estudo NHANES III demonstrou que, de acordo com os critérios do NCEP/ATP III, 59,6% dos homens obesos e 50% de mulheres obesas americanas seriam portadores de SM (PARK et al., 2003). Dessa forma, é inegável a necessidade de reduzir os impactos da Síndrome Metabólica na população e, para isso, é necessário, antes de tudo, o uso de medidas preventivas que antecedam o seu surgimento.

Assim, as alterações no estilo de vida são vistas como benéficas no tratamento não medicamentoso da Síndrome Metabólica, sendo também um componente importante à prevenção do Diabetes Mellitus II e incluem reeducação alimentar e prática regular de atividade física (TRATAMENTO, 2005; TUOMILEHTO et al., 2001).

Em relação a abordagem dietética, essa pode variar na prescrição sendo abordada na SM em relação a cada um dos seus componentes, porém há consenso sobre a diminuição do consumo calórico diário quando o objetivo é a perda de peso. Além disso, a associação de dieta e atividade física promovem uma maior perda de peso e ainda contribuem para a diminuição da gordura visceral, pressão arterial e melhoria do perfil lipídico (STEEMBURGO et al., 2007).

Nesse sentido, há comprovações, por meio de pesquisas, de que uma alimentação baseada na dieta mediterrânea, rica em grãos integrais, legumes, frutas, vegetais, nozes, azeite de oliva e peixes, pode ser capaz de diminuir os componentes da Síndrome Metabólica. (ESPOSITO et al., 2004; SAKLAYEN, 2018; DANIELE et al., 2017). Ademais, diversos nutraceuticos como açafrão, alho, canela, cominho, cardamomo, gengibre, resveratrol e outros, estão sendo cada vez mais estudados por demonstrar ação anti-inflamatória, antioxidante, melhora na sensibilidade à insulina, modulação do colesterol, redução do peso corporal, controle glicêmico e outros efeitos benéficos sobre os componentes da SM (ROCHLANI et al., 2017).

Já a prática de atividade física regular, pelo menos 30 minutos diários (PENALVA, 2008), é importante para o controle do peso corporal e igualmente está relacionada com diminuição dos riscos relacionados a cada um dos componentes da Síndrome Metabólica, assim como o sedentarismo e o baixo condicionamento físico são considerados fatores de risco para a mortalidade prematura (TRATAMENTO, 2005; CIOLAC et al., 2004). Importante citar que o treinamento intervalado de alta intensidade, também conhecido como HIIT, tem sido referido em diversos estudos com demonstrações importantes sobre seus efeitos benéficos sobre a função cardíaca, controle do diabetes e diminuição da gordura hepática (CASSIDY et al., 2016; KARSTOFL et al., 2014; CASSIDY et al., 2017; WESTON et al., 2014).

No que se refere ao tratamento medicamentoso, apesar de não haver uma droga específica para o tratamento da SM, as recomendações costumam ser estabelecidas para cada fator de risco e deve ser considerado quando não há melhora desses elementos mesmo com as alterações do estilo de vida. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina, metformina, estatinas e tiazolidinedionas são alguns exemplos de medicamentos adotados com efeitos positivos sobre o risco metabólico (MARTIN et al., 2015). O objetivo comum busca reduzir a morbidade e mortalidade, além de prevenir o agravo metabólico, sendo necessária a adoção conjunta com as alterações de estilo de vida supracitadas (TRATAMENTO, 2005; PENALVA, 2008).

3 Considerações finais

A Síndrome Metabólica é relatada como uma entidade complexa e multifatorial que tem sido amplamente estudada nas últimas décadas. Sua fisiopatologia, apesar de não totalmente

elucidada, está diretamente ligada à epidemia do sobrepeso e obesidade, sendo o principal fator de risco associado à sua gênese.

Nessa perspectiva, os estudos evidenciam progressivamente, que a deposição de gordura visceral tem demonstrado aptidão para anteceder e modular os componentes diagnósticos da Síndrome Metabólica, uma vez que por meio de suas características metabólicas e alta secreção de citocinas inflamatórias são capazes de interferir na cascata de sinalização de insulina, tanto em nível de receptor quanto intracelularmente, contribuindo para a resistência ao hormônio, para a dislipidemia, levando ao aumento na concentração de LDLpd, favorecendo a hipertensão arterial pela reabsorção de sódio e água e ativação acentuada do sistema nervoso simpático, além da gênese da aterosclerose por meio de diversos mecanismos inflamatórios e,

4 Referências

ALANIZ, M. H. F.; TAKADA, J.; VALE, M. I. C. A.; LIMA, F.B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arq. bras. endocrinol. metab.**, v. 50, n. 2, p. 216-229, 2006.

ARAÚJO, T. F. D.; GUIMARÃES, D. F.; GOMES, E. T.; LUZ, J. C. D. M.; SPINI, V. B. M. G. Síndrome metabólica-fatores de risco e aspectos fisiopatológicos. **Rev Bras Med**, v. 68, n. 7/8, 2011.

BAHIA, L.; AGUIAR, L. G. D.; VILLELA, N. R.; BOTTINO, D.; BOUSKEL, E. O endotélio na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 291-303, 2006.

BARBOSA, J. B.; SILVA, A. D.; BARBOSA, F. D. F.; MONTEIRO JUNIOR, F.D.C.; FIGUEIREDO NETO, J. A. D.; NINA, V. D. S.; CHEIN, M. B. C. Síndrome metabólica em ambulatório cardiológico. **Arq Bras Cardiol**, v. 94, n. 1, p. 46-54, 2010.

BARRETO FILHO, J. A. S.; COLOMBO, F. M. C.; LOPES, H. F. Hipertensão arterial e obesidade: causa secundária ou sinais independentes da síndrome plurimetabólica. **Revista Brasileira de Hipertensão, São Paulo**, v. 9, n. 2, p. 174-184, 2002.

BATLOUNI, M. Endotélio e hipertensão arterial. **Rev. bras. hipertens.**, v. 8, n. 3, p. 328-338, 2001.

BEALE, E. G. Insulin signaling and insulin resistance. **Journal of Investigative Medicine**, v. 61, n. 1, p. 11-14, 2013.

embora existam divergências quanto aos critérios de diagnóstico adotados, que dificultam o rastreamento epidemiológico, há consenso sobre sua alta prevalência e associação com o maior risco de desenvolvimento de Diabetes Mellitus II, doenças cardiovasculares, diminuição da qualidade de vida, além da mortalidade prematura.

Posto isto, é irrefutável a observação sobre como as consequências da obesidade já podem ser visualizadas nos sistemas de saúde mundialmente. Assim, conhecer os fatores de risco, a fisiopatologia da SM e suas consequências tornam-se urgentes para o estabelecimento de políticas de saúde que visem uma melhor conscientização da população sobre a necessidade de mudança dos hábitos de vida com adesão à alimentação saudável e prática regular de atividade física, além de direcionar recursos para o estudo de novas terapêuticas.

BERTOLAMI, M. C. Alterações do metabolismo lipídico no paciente com síndrome metabólica. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 4, p. 551-6, 2004.

BODEN, G.; SHULMAN, G. I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. **European journal of clinical investigation**, v. 32, p. 14-23, 2002.

BRASIL, V. Hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta prevalência de diabetes e hipertensão. 2017.

CAMERON, A. J.; BOYKO, E. J.; SICREE, R. A.; ZIMMET, P. Z.; SODERBERG, S.; ALBERTI, K. G. M.; TUOMILEHTO, J.; HITSON, P.; SHAW, J. P. Central obesity as a precursor to the metabolic syndrome in the AusDiab study and Mauritius. **Obesity**, v. 16, n. 12, p. 2707-2716, 2008.

CARVALHEIRA, J. B.; ZECCHIN, H. G.; SAAD, M. J. Vias de sinalização da insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 4, p. 419-425, 2002.

CARVALHO FILHO, M. A. D.; CARVALHEIRA, J. B. C.; VELLOSO, L. A.; SAALD, M. J. A. Cross-talk das vias de sinalização de insulina e angiotensina II: implicações com a associação entre diabetes mellitus e hipertensão arterial e doença cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 2, p. 195-203, 2007.

CARVALHO, M. H. C. D.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina. **Arq. bras. endocrinol. metab.**, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

- CASSIDY, S.; THOMA, C.; HALLSWORTH, K.; PARIKH, J.; HOLLINGSWORTH, K. G.; TAYLOR, R.; JAKOVLJEVIC, D. G.; TRENELL, M. I. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 59, n. 1, p. 56-66, 2016.
- CASSIDY, S.; THOMA, C.; HOUGHTON, D.; TRENELL, M. I. High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. **Diabetologia**, v. 60, n. 1, p. 7-23, 2017.
- CASTRO, A. V. B.; KOLKA, C. M.; KIM, S. P.; BERGMAN, R. N. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 6, p. 600-609, 2014.
- CIOLAC, E. G.; GUIMARÃES, G. V. Exercício físico e síndrome metabólica. **Rev bras med esporte**, v. 10, n. 4, p. 319-24, 2004.
- CZECH, M. P. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. **Nature medicine**, v. 23, n. 7, p. 804, 2017.
- DANIELE, N. D.; NOCE, A.; VIDIRI, M. F.; MORICONI, E.; MARRONE, G.; PETRUZZELLI, M. A.; D'URSO, G.; TESAURO, M.; ROVELLA, V.; LORENZO, A. D. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. **Oncotarget**, v. 8, n. 5, p. 8947, 2017.
- ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOTOLA, M.; PALO, C. D.; GIUGLIANO, F.; GIUGLIANO, G.; D'ARMIENTO, M.; D'ANDREA, F.; GIUGLIANO, D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. **Jama**, v. 292, n. 12, p. 1440-1446, 2004.
- FERRARI, C. K. B. Atualização: fisiopatologia e clínica da síndrome metabólica. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36, n. 4, p. 90-95, 2007.
- FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Epidemiologia da hipertensão arterial associada à obesidade. **Rev bras hipertens**, v. 7, n. 2, p. 128-35, 2000.
- FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Jama**, v. 287, n. 3, p. 356-359, 2002.
- FORMIGA, M. C. D. C.; GOMES, L. K. D. A.; MOUTINHO, N. F.; RAMOS, P. C. F. Mortalidade por diabetes e obesidade na população idosa das regiões brasileiras: um olhar demográfico e epidemiológico. **Anais**, p. 1-15, 2017.
- FRANKENBERG, A. D. V.; REIS, A. F.; GERCHMAN, F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. **Archives of endocrinology and metabolism**, v. 61, n. 6, p. 614-622, 2017.
- HABER, E. P.; CURTI, R.; CARVALHO, C. R.; CARPINELLI, A. R. Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 45, n. 3, p. 219-227, 2001.
- HAFFNER, S. M.; MYKKANEN, L.; VALDEZ, R. A.; STERN, M. P.; HOLLOWAY, D. L.; MONTERROSA, A.; BOWSER, R. R. Disproportionately increased proinsulin levels are associated with the insulin resistance syndrome. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 79, n. 6, p. 1806-1810, 1994.
- HERMSDORFF, H. H.; MONTEIRO, J. B. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 48, n. 6, p. 803-811, 2004.
- 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**, v. 67, n. 5, p. 968-977, 1983.
- KARSTOFT, K.; WINGIND, K.; KNDSSEN, S. H.; JAMES, N. G.; CHEEL, M. M.; OLESEN, J.; HOLST, J. J. PEDERSEN, B. K.; SOLOMON, T. P. J. Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **Diabetologia**, v. 57, n. 10, p. 2081-2093, 2014.
- LAKKA, H. M.; LAAKSONEN, D. E.; LAKKA, T. A.; NISKANEN, L. K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J. T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **Jama**, v. 288, n. 21, p. 2709-2716, 2002.
- LEITÃO, M. P. C.; MARTINS, I. S. Prevalência e fatores associados à síndrome metabólica em usuários de Unidades Básicas de Saúde em São Paulo-SP. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 60-69, 2012.
- LEITE, C. C.; HALPERN, A. Síndrome metabólica e diabetes melito. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 12, n. 3, p. 165-168, 2005.
- LIN, L. Y.; KUO, H. K.; LI, H. Y.; HWANG, J. J.; LIN, J. Confirming a biological pathway in the metabolic syndrome - insight from the NHANES 1999-2002. **Obesity**, v. 16, n. 12, p. 2676-2681, 2008.

- LOPES, H. F. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. **Rev Bras Hipertens**, v. 14, n. 4, p. 239-244, 2007.
- LOPES, H. F.; EGAN, B. M. Desequilíbrio autonômico e síndrome metabólica: parceiros patológicos em uma pandemia global emergente. **Arq Bras Cardiol**, v. 87, n. 4, p. 538-47, 2006.
- LOTTENBERG, S. A.; GLEZER, A.; TURATTI, L. A. Síndrome metabólica: identificando fatores de risco. **Jornal de pediatria (Rio J)**, v. 83, n. 5, supl, p. S204-S208, 2007.
- MACHADO, U. F. Transportadores de glicose. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 42, n. 6, p. 413-421, 1998.
- MACHADO, U. F.; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 177-189, 2006.
- MARTIN, M. A.; MANI, M. V.; MANI, A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome. **European journal of pharmacology**, v. 763, p. 64-74, 2015.
- PARK, Y. W.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, L.; HESHKA, S.; CARNETHON, M. S.; HEYMSFIELD, S. B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Archives of internal medicine**, v. 163, n. 4, p. 427-436, 2003.
- PENALVA, D. Q. F. Síndrome metabólica: diagnóstico e tratamento. **Revista de Medicina**, v. 87, n. 4, p. 245-250, 2008.
- PETERSEN, M. C.; SHULMAN, G. I. Roles of diacylglycerols and ceramides in hepatic insulin resistance. **Trends in pharmacological sciences**, v. 38, n. 7, p. 649-665, 2017.
- PIERINE, D. T.; NICOLA, M.; OLIVEIRA, E. P. Sarcopenia: alterações metabólicas e consequências no envelhecimento. **Revista brasileira de Ciência e Movimento**, v. 17, n. 3, p. 96-103, 2009.
- PIMENTA, A. M.; GAZZINELLI, A.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Prevalência da síndrome metabólica e seus fatores associados em área rural de Minas Gerais (MG, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 3297-3306, 2011.
- POZZAN, R.; POZZAN, R.; MAGALHÃES, M. E. C.; BRANDÃO, A. A.; BRANDÃO, A. P. Dislipidemia, síndrome metabólica e risco cardiovascular. **Rev Socerj**, v. 17, n. 2, p. 97-104, 2004.
- PREIS, S. R.; MASSARO, J. M.; ROBINS, S. J.; HOFFMANN, U.; VASAN, R. S.; IRLBECK, T.; MEIGS, J. B.; SUTHERLAND, P.; D'AGOSTINO, R. B.; O'DONNELL, C. J.; FOX, C.S. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. **Obesity**, v. 18, n. 11, p. 2191-2198, 2010.
- REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.
- RIBEIRO FILHO, F. F.; MARIOSAS, L. S. S.; FERREIRA, S. R. G.; ZANELLA, M. T. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 230-238, 2006.
- RIVAS, D. A.; MCDONALD, D. J.; RICE, N. P.; HARAN, P. H.; DOLNIKOWSKI, G. G.; FIELDING, R. A. Diminished anabolic signaling response to insulin induced by intramuscular lipid accumulation is associated with inflammation in aging but not obesity. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 310, n. 7, p. R561-R569, 2016.
- ROCHA, M. T. A.; PIZZOLO, V. R.; FERREIRA, R. M.; MORAES, G. H. K. Ratos Diabéticos-Induzidos Submetidos a Infusão de Momordica Charantia l. **Ciência e Natura**, v. 36, n. 2, p. 711-717, 2014.
- ROCHLANI, Y.; POTHINENI, N. V.; KOVELAMUDI, S.; MEHTA, J. L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic advances in cardiovascular disease**, v. 11, n. 8, p. 215-225, 2017.
- SAKLAYEN, M. G. The global epidemic of the metabolic syndrome. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 2, p. 12, 2018.
- SALAROLI, L. B.; BARBOSA G. C.; MILL, J. G.; MOLINA, M. C. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES-Brasil. **Arq. bras. endocrinol. metab**, v. 51, n. 7, p. 1143-1152, 2007.
- SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793-1801, 2006.
- SICHERI, R.; NASCIMENTO, S.; COUTINHO, W. The burden of hospitalization due to overweight and obesity in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. 1721-1727, 2007.
- SIQUEIRA, A. D. S. E.; SIQUEIRA FILHO, A. G. D.; LAND, M. G. P. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arq Bras Cardiol**, v. 109, n. 1, p. 39-46, 2017.
- SIQUEIRA, A. F.; ABDALLA, D. S. P.; FERREIRA, S. R. G. LDL: da síndrome metabólica à instabilização da placa aterosclerótica. **Arquivos**

Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 50, n. 2, p. 334-343, 2006.

SOLER, G. L. N.; SILVA, A. W. S. M.; SILVA, V. D.; TEIXEIRA, R. D. J. Doença hepática gordurosa não alcoólica: associação com síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular. **Rev Socerj**, v. 21, n. 2, p. 94-100, 2008.

SPOSITO, A. C. et al. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. 2-19, 2007.

STEEMBURGO, T.; DALL ALBA, V.; GROSS, J. L.; AZEVEDO, M. J. D. Fatores dietéticos e síndrome metabólica. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**. São Paulo. Vol. 51, n. 9, p. 1425-1433, 2007.

SUPLICY, H. D. L. Obesidade visceral, resistência à insulina e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, n. 2, p. 136-141, 2000.

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiological reviews**, v. 93, n. 1, p. 359-404, 2013.

TRATAMENTO, D. E. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. Suplemento I, 2005.

TUOMILEHTO, J. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 18, p. 1343-1350, 2001.

VASQUES, A. C. J.; ROSADO, L. E. F. P. D.; ROSADO, G. P.; RIBEIRO, R. D. C. L.; FRANCESCHINI, S. D. C. C.; PRIORE, S. E.; GELONEZE, B.; OLIVEIRA, D. R. D. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionados à resistência à insulina. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 3, p. 342-346, 2009.

WAJCHENBERG, B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. **Endocrine reviews**, v. 21, n. 6, p. 697-738, 2000.

WAJCHENBERG, B. L. Tecido adiposo como glândula endócrina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 1, p. 13-20, 2000.

WESTON, K. S.; WISLØFF, U.; COOMBES, J. S. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. **Br J Sports Med**, v. 48, n. 16, p. 1227-1234, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997. **Geneva**: World Health Organization, 1998.

XU, H.; LI, X.; ADAMS, H.; KUBENA, K.; GUO, S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 1, p. 128, 2019.

YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. **Frontiers of medicine**, v. 7, n. 1, p. 14-24, 2013.