

Síndrome Metabólica

*Catarina de Queirós Mattoso Mocelin*¹

*Maria Eduarda Reis Cavalcanti*²

*Maria Gabriella Socci da Costa Raposo da Camara*²

*Victoria Duarte Bezerra*²

*Prof. Dr. Gustavo de Rezende Corrêa*³

Resumo A Síndrome Metabólica (SM) pode ser compreendida como um conjunto de doenças relacionadas à resistência à insulina. Os fatores de risco para SM são: aumento na circunferência abdominal, triglicerídeos pressão arterial (PA) e glicemia, além de baixos níveis de HDL. O adipócito visceral é capaz de liberar substâncias, como resistina; adipocinas e citocinas que corroboram com resistência à insulina, fator patogênico diagnóstico fundamental, agravando a síndrome. Ele também sintetiza angiotensina II, favorecendo o aumento da PA e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a longo prazo. Acerca do perfil lipídico, a hipercolesterolemia comumente resulta de mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, casos em que a interação entre fatores genéticos e ambientais determina o fenótipo do perfil lipídico. Para o diagnóstico, são necessários pelo menos três dos cinco parâmetros supracitados como fatores de risco para caracterização da síndrome. Além do tratamento da obesidade, o tratamento medicamentoso dos componentes da SM deve ser considerado, quando não há melhora apesar das mudanças de estilo de vida. Em relação à HAS, há um padrão de aumento da prevalência e vulnerabilidade para as complicações conforme há aumento da idade.

Abstract Metabolic Syndrome can be understood as a set of diseases related to insulin resistance. The risk factors for Metabolic Syndrome are: high amount of abdominal fat, low HDL levels, high triglycerides, high blood pressure and high blood glucose. The visceral adipocyte is capable of releasing substances, such as resistin, adipokines and cytokines, which contributes to insulin resistance, a fundamental diag-

1 Graduanda do 5º ano de Medicina da EMSM e monitora da disciplina Iniciação à Prática Médica I

2 Graduanda do 4º ano de Medicina da EMSM e monitora da disciplina Iniciação à Prática Médica I

3 Professor da disciplina Iniciação à Prática Médica I na EMSM e Doutor em Neuroimunologia.

nostic pathogenic factor, aggravating the syndrome. It also synthesizes angiotensin II, which favors increased blood pressure and, consequently, systemic arterial hypertension in the long-term. Regarding the lipid profile, hypercholesterolemia usually results from mutations in multiple genes involved in lipid metabolism, cases in which the interaction between genetic and environmental factors determines the phenotype of the lipid profile. For diagnosis, at least three of the five factors mentioned above as risk factors are required. In addition to the treatment of obesity, drug treatment of the components of the syndrome should be considered when there is no improvement despite changes in lifestyle. In relation to systemic arterial hypertension, there is a pattern of enhanced prevalence and vulnerability to complications as age increases.

Definição

A Síndrome Metabólica (SM) pode ser entendida como um conjunto de doenças relacionadas à resistência à insulina. Apesar de sua elevada prevalência, ainda não há um critério universal único que a defina, no entanto os mais utilizados são os da Organização Mundial de Saúde (OMS) e os do National Cholesterol Education Program (NCEP).

Fatores De Risco

De acordo com o Ministério da Saúde (VARELLA, 2018), os fatores de risco para SM são:

- i. Aumento da circunferência abdominal;
- ii. Baixo HDL;
- iii. Triglicérides elevados;
- iv. Pressão arterial alta;
- v. Glicemia elevada.

A I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular aponta outras condições que também podem atuar como fator de risco para a SM. Idade, sexo masculino, sedentarismo, baixa escolaridade, histórico de diabetes e/ou hipertensão arterial, além da ingestão de proteínas inadequada. O ex-

cesso de adiposidade na adolescência também é válido de ser mencionado, assim como a inatividade física nesse mesmo período (SIMÃO *et al*, 2013).

Epidemiologia

Estima-se que a prevalência de SM esteja entre 20-25% da população mundial adulta. Nos Estados Unidos, em 2011-2012, a prevalência era de 34,7%. Nas cidades da América Latina, em 2003-2005, a prevalência variava de 14% a 27% de acordo com o território estudado e segundo o critério americano do *National Cholesterol Education Program Expert Panel*. No Brasil, a prevalência varia entre os 30% nos indivíduos de 19 a 64 anos em diferentes regiões do país (RAMIRES *et al*, 2018).

Fisiopatologia

Obesidade Central

Um dos principais critérios para diagnóstico é a obesidade, em especial a obesidade central, na qual há maior acúmulo de gordura na região abdominal e uma circunferência abdominal superior a 88 centímetros nas mulheres, ou a 102 centímetros nos homens. A localização anatômica da gordura é dividida entre periférica e visceral, sendo a visceral a mais intimamente relacionada aos efeitos na SM.

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de peso proveniente do acúmulo de gordura corporal, caracterizada por um índice de massa corporal ou IMC igual ou acima de 30, sendo entre 25 e 30 já considerado sobrepeso. A medição das pregas cutâneas é preferível para estimar o ganho ponderal. A obesidade, isoladamente, pode causar inúmeras outras comorbidades, principalmente distúrbios cardiovasculares e diabetes. Essas complicações podem surgir da interação de uma série de fatores, especialmente pois a gordura corporal excessiva provoca um estado pró inflamatório permanente no organismo. Fatores ambientais modernos corroboram para o aumento da prevalência da obesidade, por exemplo, o estresse, o sedentarismo, o aumento da ingestão calórica e maus hábitos alimentares (ABESO, 2016). Alguns sintomas mais comuns associados à obesidade são decorrentes desta condição, como o cansaço, dores articulares por

sobrecarga, síndrome da apneia obstrutiva, roncos e alterações menstruais nas mulheres. Além da influência genética existente, há ainda mecanismos neuroendócrinos, como a produção de hormônios relacionados ao apetite e à saciedade.

Na obesidade, ao nível celular, ocorre um aumento do tamanho e do número de adipócitos, este último principalmente durante a infância. Nessa fase da vida, faz-se necessário atentar ao sobrepeso, uma vez que, nessa idade, é determinado o número de adipócitos que o indivíduo terá por toda a vida. A obesidade já nesse estágio, pode comprometer o bem-estar do indivíduo a longo prazo, caso não haja uma mudança de hábitos.

Ao nível molecular, o adipócito visceral é mais ativo que o periférico. É mais sujeito à lipólise, expressando maior número de receptores de glicocorticoides e mais sensível às catecolaminas, apresentando menor expressão de IRS-1 (MOHAMED-ALI *et al*, 1998; FRAYN, 2000; MONTAGUE e O`RAHILLY, 2000). Tende a produzir hormônios indutores da resistência insulina. A cascata de eventos que ocorre para que, a partir da sinalização da insulina, o GLUT4 seja exposto na membrana, é prejudicada pela ação dos adipócitos. Com a obesidade, há aumento progressivo de ácidos graxos livres (principalmente pelo aumento da taxa de beta oxidação), e, com isso, há menor utilização periférica da glicose e, portanto, menor taxa de glicólise.

Com o aumento da beta oxidação, há conseqüentemente maiores níveis de acetil-CoA, que, por sua vez, inibem a enzima PDH, levando a um acúmulo de piruvato. Este piruvato é transformado em oxalacetato, o que aumenta a velocidade do Ciclo de Krebs e, conseqüentemente, eleva os níveis de ATP. Há, portanto, a inibição da conversão de isocitrato em alface-toglutarato, o que leva a um aumento de citrato, cujo acúmulo acarreta a inibição da via da PFK1. Assim, há aumento de glicose-6-fosfato, modulador negativo da hexoquinase. Com essa modulação, a glicose se acumula, sendo impedida de ser convertida a glicose-6-fosfato e entrar na célula, evidenciando, assim, a resistência periférica à glicose. Com isso, há menos glicólise e maior estímulo à beta oxidação como forma de geração de energia.

Observa-se, também, que o aumento de ácidos graxos livres estimula a gliconeogênese, cujo principal substrato é o oxalacetato, composto que

alcança altos níveis também pela via piruvato carboxilase, que é modulada positivamente pela alta de acetil-CoA presente nesse momento metabólico.

Ademais, através do adipócito, há a liberação de hormônios e moléculas sinalizadoras, como leptina; resistina, muito associada à resistência à insulina; adiponectina; adipocinas e citocinas. Na obesidade, há aumento da liberação de ácidos graxos livres, TNF-alfa, Interleucina-6, resistinas e adiponectinas, que desfavorecem a sensibilidade à insulina. No que diz respeito ao controle da fome e saciedade, a leptina é responsável pela saciedade, sendo seu oposto complementar a grelina, sinalizadora da fome. A nível hipotalâmico, há a liberação de endocanabinoides, compostos que também favorecem a ingestão alimentar. A deficiência na sinalização da leptina, que é característica do acúmulo de adipócitos viscerais, promove um aumento nos níveis de endocanabinoides, o que resulta em uma tendência do indivíduo a se alimentar mais.

Além disso, o adipócito visceral é capaz de sintetizar angiotensina II, o que favorece o aumento da pressão arterial e, a longo prazo, a hipertensão arterial sistêmica. Com a resistência periférica, o efeito vasodilatador que originalmente a insulina teria, é perdido, favorecendo novamente a hipertensão.

É válido lembrar que obesos tendem a apresentar um intestino delgado mais extenso e com isso há uma menor liberação pós-prandial de GLP-1, uma vez que esse hormônio é liberado em uma porção final dessa estrutura. GLP-1, peptídeo semelhante ao glucagon 1, é uma molécula cuja ação contribui com a insulina. Sendo o intestino mais longo, e a comida industrializada de rápida absorção, o bolo alimentar acaba sendo absorvido antes de ter contato com o GLP-1, logo, uma alimentação mais rica em fibras e de absorção mais lenta pode ser benéfica.

Hipertensão Arterial

Fisiologia da pressão arterial

A Pressão Arterial (PA) pode ser calculada multiplicando o débito cardíaco pela resistência vascular periférica. Baseando-se nessas duas variáveis, é possível explicar como esse sinal vital se comporta em determinadas

circunstâncias. Por ser uma das funções fisiológicas mais complexas do organismo, é importante conhecer os mecanismos normais de controle da PA para que se possa procurar evidências de anormalidades e entender a fisiopatologia da sua elevação patológica. Existem diversos mecanismos que garantem que a PA esteja em valores fisiologicamente adequados (SANJULIANI, 2002).

Em condições de estresse ou exercício físico, por exemplo, o Sistema Nervoso (SN), mais especificamente o SN Simpático, aumenta a liberação de catecolaminas que irão se ligar aos seus respectivos receptores, promovendo vasoconstrição e aumento do débito cardíaco, o que repercute no aumento da PA sistêmica em resposta ao aumento da demanda de nutrientes e O₂ pelos tecidos. Existem também os barorreceptores, responsáveis pelo reflexo barorreceptor, mecanismo nervoso de controle da PA. Eles são receptores de estiramento localizados mais abundantemente nos seios carotídeo e aórtico que respondem a sua própria distensão enviando sinais de aumento da PA para o SN Central (SNC), e, assim, sinais de “feedback” são enviados de volta pelo SN Autônomo (SNA) para a circulação, promovendo vasodilatação e conseqüente diminuição da resistência vascular periférica, e para o coração, aumentando a resposta parassimpática e diminuindo o débito cardíaco. Os quimiorreceptores são responsáveis pelo reflexo quimiorreceptor e estão localizados nos corpos carotídeos das carótidas comuns e nos corpos aórticos adjacentes à aorta, estando sempre em contato com o sangue arterial. Esse mecanismo responde a diminuição da concentração de O₂ e aumento da concentração de dióxido de carbono e íons hidrogênio, condições essas que ocorrem quando há uma diminuição da PA e conseqüente déficit de suprimento de O₂ e acúmulo de metabólitos. Como resposta, há aumento da resistência vascular periférica devido à vasoconstrição promovida, o que eleva a PA.

Os três mecanismos de regulação supracitados (SNA, reflexo barorreceptor e quimiorreceptor) são os principais relacionados ao controle em curto prazo da PA. Quando é abordado o controle em longo prazo, há maior relação com controle endócrino, principalmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que é um mecanismo de “feedback” automático, e, de forma secundária, pelo hormônio antidiurético (ADH). A

secreção do ADH é estimulada pelo aumento da osmolaridade do líquido extracelular, diminuição da PA e redução do volume sanguíneo. Seu objetivo é aumentar a reabsorção de água, diminuindo o volume urinário e aumentando a volemia, o retorno venoso ao coração, o débito cardíaco e, conseqüentemente, a PA. Além da capacidade renal de controlar a PA por meio de mudanças de volume circulatório, há também, como já foi citado, o SRAA.

A diminuição da taxa de filtração glomerular é entendida pelos rins como uma diminuição da PA. Como resposta, os rins secretam a renina, que transforma seu substrato (angiotensinogênio) em angiotensina I, a qual possui pequenas propriedades vasoconstritoras, mas que não causam alterações significativas na função circulatória. Após esse processo, há transformação do angiotensina I em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA) produzida pelos pulmões. Diferente da angiotensina I, a angiotensina II é um potente vasoconstritor, aumentando a resistência vascular periférica e a PA. Ademais, a constrição nas veias promove aumento do retorno venoso, fazendo com que o coração aumente o débito cardíaco, também interferindo no aumento da PA. Outra ação importante da angiotensina é a diminuição da excreção de sal de forma direta, que promove o aumento da retenção de água. Além disso, a angiotensina estimula a secreção de aldosterona pelas suprarrenais, propiciando também retenção de sódio e água, mas contribuindo ainda para a excreção de potássio. Ambas as ações promovem o aumento da PA pela expansão do volume sanguíneo (GUYTON e HALL, 2011).

Hipertensão arterial

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma condição na qual há uma elevação sustentada da PA sistólica (≥ 140 mmHg), diastólica (≥ 90 mmHg) ou de ambas. A HAS pode ser classificada em primária ou essencial, cuja causa é desconhecida e geralmente multifatorial, e secundária, quando é possível identificar a etiologia. Seja qual for a classificação ou etiologia, a HAS representa um problema de saúde pública no Brasil e no mundo devido à elevada prevalência na população e às complicações importantes, principalmente em longo prazo, que estão relacionadas ao seu

surgimento. Os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da hipertensão são: idade, gênero, etnia, sobrepeso/obesidade, ingestão de sal e/ou álcool, sedentarismo, fatores socioeconômicos, história familiar e genética (CARVALHO e LADEIRA, 2019).

Todos os mecanismos relacionados à HAS ainda não estão bem esclarecidos, mas, até agora, a maioria dos casos pode ser explicada pelas teorias neurogênica e do desbalanço na absorção de sódio e água. A primeira se baseia na ideia de que o SNA teria seu ponto de regulação alterado para uma medida mais elevada (CARVALHO e LADEIRA, 2019). O reflexo barorreceptor, por exemplo, tende, depois de alguns dias de controle da PA mais elevada, a se dessensibilizar e se adequar ao aumento sustentado da pressão arterial (SANJULIANI, 2002). A teoria do desbalanço do controle da absorção de sódio diz que há uma diminuição da capacidade de excretar de forma proporcional ao organismo a quantidade de sódio ingerida, o que promove retenção de sódio e água (GUYTON e HALL, 2011).

Basicamente, os mecanismos envolvidos estão relacionados ao aumento do débito cardíaco e/ou da resistência vascular periférica. Se o estímulo que promove o aumento da pressão persistir e/ou houver falha em uma ou em mais formas de compensação e ajuste da PA abordadas até agora, a condição em questão pode se tornar permanente e o indivíduo desenvolver o quadro de HAS.

Hipercolesterolemia e Hipertensão Arterial

Existem aspectos fisiopatológicos que correlacionam a hipercolesterolemia e a hipertensão arterial, como a disfunção endotelial. O óxido nítrico (NO) produzido pelas células endoteliais está relacionado com a regulação do fluxo sanguíneo, colaborando com a modulação da pressão sanguínea em indivíduos normotensos, por meio de ações como controle da resistência vascular, adaptação do fluxo sanguíneo para as demandas metabólicas e o remodelamento do diâmetro do vaso em relação ao fluxo circulante. Quando um indivíduo possui hipercolesterolemia, observa-se uma diminuição da biodisponibilidade do NO pelo aumento da produção de radicais livres que irão inativá-lo. Além disso, essa condição promove uma maior formação de LDL oxidada, que interfere no processo de transcrição

da enzima Óxido Nítrico Sintetase (eNOS), diminuindo a síntese da mesma. Ainda, é válido mencionar que o aumento do colesterol plasmático está associado a uma maior concentração de dimetilarginina assimétrica, que é um análogo da eNOS, fazendo com que, por competição, haja menor produção de NO. A disfunção endotelial produzida por esses mecanismos relacionados ao aumento do colesterol está intimamente relacionada, portanto, à hipertensão arterial (MARTE e SANTOS, 2007).

Obesidade Central e Hipertensão Arterial

Uma das características da SM é presença de maior adiposidade central ou visceral, que é encontrada nos adipócitos viscerais. Esses são capazes de secretar diversas substâncias como a angiotensina II, importante neuropeptídeo do SRAA, promovendo aumento da PA, e, em longo prazo, HAS.

A angiotensina II também está relacionada a ações como regulação do tônus vasomotor, crescimento celular, apoptose, migração de células e deposição de matriz extracelular. Para além dessas ações, existe o efeito pró-inflamatório indutor de fatores de crescimento, substâncias vasoativas e propriedades aterogênicas desencadeados pela estimulação do receptor do angiotensinogênio do tipo 1 (AT1). Uma vez ativado, o AT1 ativa a enzima NADPH oxidase na parede das células endoteliais, gerando espécies reativas de oxigênio. O aumento intracelular desses radicais estimula a ativação de fatores de transcrição nuclear, que promovem a expressão de genes pró-inflamatórios, além de hipertrofia e hiperplasia vascular, e maior oxidação da partícula LDL-colesterol. Quando há um indivíduo hipertenso, esses mecanismos estão amplificados, favorecendo a aterogênese e o remodelamento vascular. Lembrando que, como já discutido, as células endoteliais são fundamentais para a regulação da PA (MARTE e SANTOS, 2007).

Alguns estudos apontam que a insulina tem a capacidade de atenuar o efeito vasopressor da norepinefrina e angiotensina II nos indivíduos que não possuem resistência a insulina, reafirmando seu poder vasodilatador em indivíduos sem resistência. Essa ação é mediada, em grande parte, pelo NO.

Resistência à insulina e Hipertensão Arterial

A relação resistência à insulina e hipertensão arterial pode ser analisada pela ótica da disfunção endotelial que é ocasionada pela hiperglicemia. Como já discutido, as células endoteliais são capazes de produzir uma série de substâncias, entre elas o NO (MATOS, 2006).

Alguns estudos apontam que a insulina também tem a capacidade de atenuar o efeito vasopressor da norepinefrina e angiotensina II nos indivíduos que não possuem resistência à insulina, reafirmando seu poder vasodilatador em indivíduos sensíveis. Essa ação é mediada, em grande parte, pelo NO, logo a lesão endotelial nos pacientes resistentes pode explicar a elevada prevalência de HAS nesse grupo (MARTINS, 2016).

Além disso, a resistência à insulina aumenta a retenção de sódio, o que promove aumento da volemia e da PA. Somado a isso, a hiperinsulinemia resultante da resistência colabora para maior ativação da enzima MAP-kinase, que favorece a proliferação das células musculares lisas, levando ao enrijecimento vascular (MATOS, 2006).

Resistência Insulínica

Acredita-se que a resistência insulínica seja o fator patogênico mais importante da SM, sendo a sua presença, condição diagnóstica essencial, uma vez que a presença isolada de distúrbios metabólicos não configura uma síndrome (GIACAGLIA, 2020). O conceito de resistência insulínica é caracterizado por uma resposta biológica atenuada a uma determinada concentração deste hormônio, resultando em um estado compensatório de hiperinsulinemia. Diversas condições clínicas estão relacionadas com a resistência insulínica, como a obesidade, diabetes mellitus, HAS, processos infecciosos e doenças metabólicas (MARTINS, 2016).

A insulina é um hormônio anabólico, essencial na manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular. Após sua síntese nas células β das ilhotas pancreáticas, a insulina é mantida armazenada em grânulos, e sua secreção é controlada pelos níveis séricos de glicose, apesar de também responder positivamente aos ácidos graxos, corpos cetônicos e aminoácidos (MARTINS, 2016).

Mecanismo de ação da insulina

Sua ação inicia-se pela ligação ao receptor de membrana plasmática, que provoca mudanças conformacionais desencadeadoras de reações que modificam o metabolismo da célula-alvo. Ao ativar o receptor, a insulina gera um sinal que resulta na sua ação sobre a glicose, principalmente, mas também lipídios e proteínas, garantindo diversos efeitos metabólicos. Portanto, a resistência à ação do hormônio vai depender de anormalidades no número de receptores, falhas na atividade quinase do receptor ou até mesmo nos passos de sinalização pós receptor.

O receptor de insulina é composto por duas subunidades α e duas subunidades β , na qual a subunidade α normalmente inibe a atividade tirosina-quinase da subunidade β . A ligação do hormônio à subunidade α , que se encontra no meio extracelular, garante que a subunidade β finalmente seja ativada, adquirindo sua atividade quinase, levando a autofosforilação e aumentando a atividade quinase do receptor.

A subunidade β é responsável pela propagação do sinal, justamente por possuir a atividade tirosina-quinase, fosforilando substratos proteicos em resíduos de tirosina. Ao fosforilar a akt, ou proteína quinase, a mesma atua fosforilando outras proteínas como PKA e fosfodiesterase. Ao se tornar fosforilada, a PKA é inativada, deixando somente a fosfodiesterase ativa, que por sua vez, atua quebrando a parte cíclica do AMPc, resultando em uma queda do mesmo e conseqüentemente desligando a onda de fosforilação por ela ativada.

Assim, a insulina ativa uma série de rotas metabólicas como a glicólise, lipogênese e glicogênese. Também inibe outras vias antagônicas como lipólise, glicogenólise e gliconeogênese hepática. Logicamente, como a insulina tem como objetivo reduzir os níveis glicêmicos que se encontram elevados, vê-se sentido na inibição da gliconeogênese e glicogenólise hepáticas, que normalmente aumentariam a glicemia.

Metabolismo da glicose

A glicose é fonte energética de diversos tecidos por possuir elevada energia livre em suas ligações. Dito isso, a glicemia deve ser finamente re-

gulada no organismo, pois a é fonte energética quase exclusiva do tecido cerebral. Da mesma maneira que não sustentamos a hipoglicemia, a hiperglicemia prolongada também não é tolerada pelo organismo. Por isso, são utilizadas vias metabólicas, controladas por hormônios como glucagon, que atua em situações de hipoglicemia, e a insulina, que como já discutimos é secretada em situações de hiperglicemia.

A glicólise, via estimulada pela insulina, ocorre no citoplasma de praticamente todos os tecidos, sendo um processo anaeróbico. Seu objetivo é converter glicose, através de várias reações, em piruvato. Ao final dessa via, temos a formação de ATP, fora da cadeia respiratória, por isso, a esse processo damos o nome de fosforilação ao nível de substrato.

A glicose é internalizada por transportadores GLUT, e cada tecido possui um transportador da família GLUT diferente, para o mesmo propósito. O GLUT 2 é encontrado na membrana contra luminal dos enterócitos, permitindo a entrada de glicose na circulação. Nas células musculares esquelética e cardíaca, além de adipócitos, existe o transportador GLUT 4, que depende da insulina para garantir o transporte da glicose. Em situações de hiperglicemia, a insulina estimula as proteínas GLUT, presentes normalmente em vesículas no citoplasma, a se fundirem à membrana celular para que a internalização da glicose aumente e a glicemia possa se normalizar. Entende-se, então, que pacientes com SM, resistentes à ação da insulina, possuem uma falha nesse estímulo, não conseguindo internalizar glicose adequadamente, necessitando de um aumento na liberação do hormônio, hiperinsulinemia, para tentar reduzir a glicemia, muitas vezes não sendo suficiente.

Após sua entrada nas células, a glicose pode ser utilizada como substrato energético. Cabe destacar que o fígado é o órgão responsável por manter a glicemia, e uma das enzimas responsáveis pela glicólise, a PFK 1, é regulada nas células hepáticas, sendo estimulada ou inibida alostericamente dependendo da situação glicêmica. Essa enzima atua na conversão de frutose-6-fosfato em frutose-1,6-bisfosfato, adicionando uma molécula de fosfato à sua estrutura. A mesma continua na via metabólica sendo convertida em dihidroxiacetonafosfato (DHAP) ou gliceraldeído-3-fosfato, e somente o segundo segue a via que resulta na formação de piruvato.

Visto isso, a PFK 1 precisa estar modulada positivamente para que a glicólise ocorra, e o hormônio responsável por esse estímulo é a insulina. O modulador alostérico positivo da PFK1 é a frutose-2,6-bisfosfato, um produto alternativo da frutose-6-fosfato, em uma reação realizada por uma enzima bifuncional, que estimula a reação para ambos os lados dependendo de como se encontra seu aminoácido catalítico, serina.

Tal enzima bifuncional recebe nomenclaturas diferentes de acordo com a presença ou não do fosfato no aminoácido catalítico. Com o fosfato presente, chamamos de FBPase 2, e sua ação é converter frutose-2,6-bisfosfato de volta em frutose-6-fosfato. Sem fosfato presente, chamamos de PFK2, e sua ação é converter frutose-6-fosfato em frutose-2,6-bisfosfato, o modulador positivo da PFK1 que precisamos para que a glicólise ocorra. Na situação de hiperglicemia, insulina inicia sua cascata de defosforilação, removendo fosfato da serina, prevalecendo a função PFK2 da enzima bifuncional. Com isso, temos um aumento de frutose-2,6-bisfosfato que modula positivamente a PFK, e assim, estimulamos a glicólise e a diminuição da glicemia.

Finalmente, a última enzima na via de reações da glicólise se chama piruvato quinase. Para que a glicólise ocorra, esta enzima precisa também estar modulada positivamente. Seu modulador positivo é a frutose-1,6-bisfosfato, produto da PFK1, que como vimos anteriormente, é modulada positivamente pela frutose-2,6-bisfosfato, formada quando temos o estímulo da insulina. Mas além da modulação alostérica que indiretamente também necessita de insulina, a piruvato quinase possui regulação hormonal direta. Com a ação da insulina e sua cascata de defosforilação, a piruvato quinase se torna ativada, sem a presença de fosfato em sua estrutura molecular, finalizando a via glicolítica e reduzindo a glicemia.

Metabolismo do glicogênio

Glicogênio é um forma de armazenar glicose, usado com reserva energética para o organismo em situações de hipoglicemia. Como a glicose não pode ser armazenada em sua forma livre, por ser osmoticamente ativa, se torna necessário polimerizar tais moléculas, evitando plasmoptise. Como não existem vias metabólicas opostas que ocorram simultaneamente, o or-

ganismo somente realiza degradação ou síntese de glicogênio a cada momento. Em situações de hiperglicemia, a insulina será secretada, e começamos assim, a glicogênese.

O estímulo da via de acúmulo de glicogênio ocorre pelo aumento do transporte de glicose no músculo e pela síntese de glicogênio hepático e muscular. Com a ativação do receptor tirosina-quinase da insulina, a enzima PP1, ou proteína-fosfatase-1, é ativada e atua defosforilando as enzimas reguladores do metabolismo do glicogênio, glicogênio sintetase e glicogênio fosforilase, e da mesma forma, a enzima GSK-3, ou glicogênio sintetase quinase, é inativada, diminuindo sua taxa de fosforilação. Com a cascata de defosforilação prevalecendo, a glicogênio sintetase se torna ativa e a fosforilase, inativa. E assim, a glicogênese se inicia, reduzindo o quadro de hiperglicemia.

Metabolismo de lipídios

Os triglicerídeos constituem a forma de armazenamento de todo excesso de nutrientes no organismo, quer seja ingerido, sob a forma de carboidratos, proteínas ou os próprios lipídios. Em uma situação de hipoglicemia, os TAGs do tecido adiposo são hidrolisados pelo processo de beta oxidação, e seus produtos distribuídos por todo corpo para serem utilizados como fonte energética. Porém, em situação de hiperglicemia, ou seja, excesso de energia, o estímulo é para biossíntese de ácidos graxos a partir da molécula de acetil-CoA, de forma muito mais intensa no fígado.

A enzima responsável por iniciar esse processo é a acetil-CoA carboxilase, que converte acetil-CoA (agente iniciador da biossíntese) em malonil-CoA (agente continuador da biossíntese) e que possui modulação alostérica e hormonal. Como a insulina estimula lipogênese, acetil-CoA carboxilase se encontra ativa sem a presença de fosfato, pela ação insulínica. Da mesma forma, a insulina inativa a LTHS, enzima lipase triglicéridica hormônio sensível, pois sua ação é mobilizar TAGs do tecido adiposo para que possam ser beta oxidados e utilizados como energia, processo antagônica à biossíntese.

Etiopatogenia da resistência insulínica

Apesar de ser uma condição metabólica extremamente prevalente ao redor do mundo, os mecanismos precisos envolvidos na causa ainda não são totalmente conhecidos. Muitos estudos têm demonstrado uma relação com alterações moleculares na via de sinalização da insulina, principalmente na ativação da translocação do transportador de glicose (GLUTs) à membrana plasmática de células em tecidos periféricos, como músculo esquelético e tecido adiposo (MARTINS, 2016; GAGLIARDI, 2002).

Além disso, diversas mutações monogênicas foram descritas como causadoras da resistência insulínica, interferindo nas diferentes etapas de sua ação, na viabilidade das ilhotas pancreáticas, na proliferação e diferenciação adipocitária, mas esses casos estão em mínima porcentagem nos casos de SM (GIACAGLIA, 2020). Sendo a insulina um hormônio anabolizante, a presença de RI induz um estado catabólico, causando maior perda de tecido muscular esquelético, justamente o principal tecido de atuação da insulina e maior consumidor de ácidos graxos livres e glicose no nosso organismo.

Adicionado a esse fato, a modernidade disponibilizou uma dieta não condizente com nosso padrão original, pois o elevado consumo de carboidratos simples, de rápida absorção, aliado ao baixo teor de fibras, promovem picos glicêmicos pós-prandiais e deixam de estimular hormônios incretínicos, situados em porções mais distais do intestino delgado, que estimulam a liberação de insulina e inibem o glucagon, determinando também uma RI (GIACAGLIA, 2020).

Sabe-se que o exercício físico interfere em diferentes mecanismos intracelulares, sendo ferramenta essencial na melhora da sinalização da insulina. Muitas pesquisas com indivíduos com resistência insulínica, associada à obesidade e dieta rica em gorduras, revelaram que exercícios físicos são capazes de modular proteínas inflamatórias de efeito negativo no sinal da insulina. Com isso, há o aumento da sensibilidade à insulina e melhora a captação de glicose na obesidade, melhorando assim, o metabolismo da glicose. Por isso o exercício físico é chave crucial no tratamento da SM (MARTINS, 2016).

Dislipidemia

O quadro de dislipidemia corresponde a alterações metabólicas no metabolismo de lipídio que repercutem nos níveis séricos de lipoproteínas (SBC, 2009). Deve ser tratada pois é um fator de risco para aterosclerose que pode levar ao desenvolvimento de DCV (ABC CARDIOL, 2017).

Dos pontos de vista fisiológico e clínico, os lipídeos biologicamente mais relevantes são os fosfolípides, o colesterol, os triglicérides (TG) e os ácidos graxos (AG).

Os fosfolipídios formam a estrutura básica das membranas celulares. São lipídeos polares de membrana nos quais dois ácidos graxos estão unidos por ligação éster ao 1º e ao 2º carbono do glicerol e um grupo fortemente polar está unido ao 3º carbono por ligação fosfodiéster. São derivados do precursor, o ácido fosfatídico, de acordo com o álcool polar na cabeça. Em todos esses compostos, o grupo cabeça está unido ao glicerol por uma ligação fosfodiéster, na qual o grupo fosfato tem carga negativa em pH neutro. O álcool polar pode estar carregado negativamente, positivamente ou neutro. A fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina têm colina e etanolamina como grupos cabeças polares, por exemplo. O ácido fosfatídico, além de ser encontrado como um componente menor de membranas celulares, atua como intermediário da síntese de triacilgliceróis.

Quando dispersos em solução aquosa, os fosfolipídios formam espontaneamente estrutura lamelares e, sob circunstâncias apropriadas, se organizam em bicamadas estendidas que podem formar estruturas vesiculares fechadas – micelas. A micela é um modelo para a estrutura de uma membrana biológica, uma bicamada de lipídeos com as porções polares expostas ao ambiente aquoso e as cadeias de ácido graxo mergulhadas no interior hidrofóbico da membrana.

Um fosfolipídio pode apresentar diferentes graus de ionização por causa da presença em sua estrutura do fosfato e dos grupos substituintes, que também podem se ionizar. Assim, dependendo do pH em que se encontrem, terão carga positiva ou negativa (LEHNINGER e NELSON, 2014).

O colesterol é o principal esteroide nos tecidos animais (exclusiva-

mente) que serve como precursor à síntese de todos os outros esteroides, que incluem hormônios, sais biliares e vitamina D. É um lipídio anfipático caracterizado por uma molécula hidrofóbica (núcleo esteroide + cadeia lateral hidrocarbonada) rígida, plana, com um grupo polar hidroxila no carbono 3. O colesterol é encontrado em todas as membranas biológicas e age como um modulador da fluidez da membrana e na ativação de enzimas aí situadas. Em temperaturas mais baixas, interfere com as associações entre as cadeias de ácidos graxos e aumenta a fluidez, e em temperaturas mais altas tende a limitar a desordem e diminuir a fluidez. Assim, as misturas de colesterol-fosfolipídio têm propriedades intermediárias entre os estados de gel e de líquido cristalino dos fosfolipídios puros; eles formam estruturas de membrana estáveis porém flexíveis (LEHNINGER e NELSON, 2014).

Os TGs são os mais simples compostos de ácidos graxos, também chamado de triglicerídeos, gorduras ou gorduras neutras. São compostos por três ácidos graxos, cada um em ligação éster com uma molécula de glicerol: a reação de esterificação permite a formação de uma ligação éster entre um ácido graxo e um glicerol, com a liberação de uma molécula de água. Para isso, a hidroxila de uma molécula se une a um hidrogênio que se dissocia da hidroxila da outra molécula; os dois compostos ficam unidos por uma ligação éster e forma-se uma molécula de água. Nesse sentido, para a formação do triacilglicerol, temos três reações de esterificação com a liberação de três moléculas de água.

Sua classificação admite distinção em: *Simple*s - ácidos graxos do mesmo tipo e *Misto* - dois ou três tipos diferentes de ácidos graxos. São moléculas apolares de reserva energética pela capacidade de interação hidrofóbica e estocagem. Na maioria das células eucarióticas, os triacilgliceróis formam gotículas microscópicas de óleo no citosol, servindo como depósito de combustível metabólico no tecido muscular e adiposo. Em vertebrados, os adipócitos armazenam grandes quantidades de triacilgliceróis em gotículas de gordura que quase preenchem a célula. Em resposta aos sinais hormonais, essas gotículas são degradadas por lipases, liberando glicerol e ácidos graxos no plasma para o metabolismo em outros tecidos, principalmente no músculo e no fígado. Também são armazenados como

óleos nas sementes de vários tipos de plantas, fornecendo energia e precursores biossintéticos durante a germinação. As gorduras também auxiliam no transporte e absorção das vitaminas lipossolúveis.

As gorduras animais e os óleos vegetais são misturas de triacilgliceróis, que diferem na sua composição em ácidos graxos e, conseqüentemente, no seu ponto de fusão. Os triacilgliceróis das gorduras animais são ricos em ácidos graxos saturados, atribuindo uma consistência sólida a temperatura ambiente. Enquanto isso, os de origem vegetal, ricos em ácidos graxos insaturados, são líquidos (LEHNINGER e NELSON, 2014).

Os ácidos graxos são ácidos carboxílicos com cadeias hidrocarbonadas variando de 4 a 35 carbonos, sendo que o grupo carboxila (-COOH) constitui a parte polar e a cadeia carbônica constitui a parte apolar, logo, são moléculas anfipáticas. Sua fórmula geral é RCOOH (onde o R representa a cadeia de hidrocarboneto). Ácidos graxos livres são poucos encontrados nos organismos: mais frequentemente estão ligados a um álcool (ex.: glicerol, esfingosina) (LEHNINGER e NELSON, 2014).

Podem ser classificados como saturados (sem duplas ligações entre seus átomos de carbono), mono (apenas uma ligação dupla. A dupla ligação provoca um arranjo diferente dos elétrons dos carbonos, de forma que a organização espacial da molécula é alterada e apresenta uma “dobra”) ou poli-insaturados (mais de uma ligação dupla entre carbonos), de acordo com o número de ligações duplas na sua cadeia. Os ácidos graxos saturados, que têm arranjos lineares, permitem que essas moléculas, ao se associarem, se mantenham mais próximas entre si. Já os ácidos graxos insaturados apresentam um arranjo tridimensional que impede seu empacotamento, uma vez que suas estruturas possuem uma conformação não-linear e, com isso, acabam mantendo-se mais afastados uns dos outros.

As propriedades dos ácidos graxos são determinadas em grande parte pelo comprimento e pelo grau de insaturação da cadeia hidrocarbonada.

- Baixa solubilidade em água → quanto mais longa a cadeia e quanto menos insaturações, menor é a solubilidade em água.
- Ponto de fusão → quanto mais insaturações e quanto mais curta a cadeia, menor é o ponto de fusão.

- Estado físico → os ácidos graxos com menores pontos de fusão tendem a estar líquidos e, aqueles com pontos de fusão mais elevados, tendem a estar sólidos.

Nós, seres humanos, não produzimos todos os ácidos graxos de que precisamos, tornando necessária a obtenção dos mesmos por meio da alimentação. Essas moléculas são precursoras de outros ácidos graxos biologicamente ativos, importante para o bom funcionamento do corpo. A deficiência de ácidos graxos considerados essenciais pode causar a dermatite, o desenvolvimento precários de bebês e alterações neurológicas. No entanto, o consumo excessivo dessas substâncias pode trazer efeitos colaterais bastante nocivos ao nosso corpo como infecções e diabetes.

Os AGs saturados mais frequentemente presentes em nossa alimentação são: láurico, mirístico, palmítico e esteárico (que variam de 12 a 18 átomos de carbono). Entre os AGs monoinsaturados, o mais frequente é o ácido oléico, que contém 18 átomos de carbono. Quanto aos AGs poli-insaturados, podem ser classificados como ômega-3 (eicosapentaenóico, docosahexaenóico e linolênico), ou ômega-6 (linoleico), de acordo com a presença da primeira dupla ligação entre os carbonos, a partir do grupo hidroxila.

Por serem insolúveis em água, para serem transportados pelo sistema circulatório, os lipídeos podem formar agregados moleculares hidrossolúveis. Nessas estruturas, lipídeos apolares e polares e proteínas formam uma partícula hidrofílica, a lipoproteína plasmática (LEHNINGER e NELSON, 2014).

As lipoproteínas são partículas esféricas com um núcleo central de lipídeos apolares (como ésteres de colesterol e triacilgliceróis), circundado por uma monocamada de lipídeos anfipáticos (fosfolipídios e colesterol), que estão associadas a moléculas de proteínas – apolipoproteínas (apos). As apos têm diversas funções no metabolismo das lipoproteínas, como a formação intracelular das partículas lipoproteicas, caso das apos B100 e B48, e a atuação como ligantes a receptores de membrana, como as apos B100 e E, ou cofatores enzimáticos, como as apos CII, CIII e AI.

As lipoproteínas podem ser classificadas com base na sua densidade e tamanho, ou no conjunto de apolipoproteínas que as constituem. As prin-

cipais classes de lipoproteínas são:

- **Quilomícrons**: bem pouco densos, são produzidos na mucosa intestinal com os lipídeos da dieta e são ricos em triacilgliceróis, que serão transferidos ao tecido adiposo (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

- **VLDL** (Very Low Density Lipoproteins): De origem hepática, transportam triacilgliceróis e colesterol para outros tecidos do corpo, principalmente músculo e tecido adiposo. A partir da ação de uma lipoproteína lipase, os ácidos graxos da VLDL são retirados e sua densidade aumenta, convertendo-a em uma lipoproteína de densidade intermediária (IDL – Intermediate Density Lipoproteins) (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

- **IDL** (Intermediate Density Lipoproteins): Assim que formadas, são direcionadas da corrente sanguínea para o fígado, onde a ligação das apolipoproteínas ao receptor na superfície do hepatócito faz com que esse complexo seja endocitado pela célula. Essa internalização do IDL permite que as células do fígado utilizem o colesterol associado a essas lipoproteínas na forma de ésteres de colesterol. Se mais triacilgliceróis são removidos das IDLs, estas são convertidas em LDLs (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

- **LDL** (Low Density Lipoproteins): Atua na distribuição do colesterol, na forma de ésteres de colesterol, pelas células do corpo. A LDL tem um conteúdo apenas residual de TG e é composta principalmente de colesterol e uma única apo, a ApoB100. As LDL são capturadas por células hepáticas ou periféricas pelos Receptores de LDL (*LDLR*). No interior das células, o colesterol livre pode ser esterificado para depósito por ação da enzima Acil-CoA:Colesteril Aciltransferase (ACAT). A expressão dos *LDLR* nos hepatócitos é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) redutase, enzima-chave para a síntese intracelular do colesterol hepático. A inibição da HMG-CoA redutase e, portanto, da síntese intracelular do colesterol é um importante alvo terapêutico no tratamento da hipercolesterolemia. Com a queda do conteúdo intracelular do colesterol,

ocorrem o aumento da expressão de *LDLR* nos hepatócitos e a maior captura de LDL, IDL e VLDL circulantes por estas células (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

Recentemente, a identificação e a caracterização da Pró-proteína Convertase Subtilisina/Kexina Tipo 9 (PCSK9) introduziram novos conhecimentos ao metabolismo do colesterol. A PCSK9 é uma protease expressa predominantemente pelo fígado, intestino e rins, capaz de inibir a reciclagem do *LDLR* de volta à superfície celular, resultando em menor número de receptores e aumento dos níveis plasmáticos de LDL. A inibição da PCSK, outro potencial foco na terapêutica da hipercolesterolemia, bloqueia a degradação do *LDLR*, com maior capacidade de clearance da LDL circulante (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

• **HDL** (High Density Lipoproteins): Apresentam a função oposta à dos LDLs, atuando na remoção do colesterol dos tecidos para encaminhá-los ao fígado. São as menores e mais hidrossolúveis lipoproteínas, inicialmente pobres em colesterol e ésteres de colesterol. Enquanto circula pelo sangue, captura moléculas de colesterol que estejam livre na circulação, o que ela pode fazer esterificando esses colesteróis. Ao fazer isso, a HDL diminui a concentração de colesterol no sangue e, por isso, é chamada de “colesterol bom”. As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação. Seu principal conteúdo proteico é representado pelas apo A I e A II. O colesterol livre da HDL, recebido das membranas celulares, é esterificado por ação da Lecitina-Colesterol Aciltransferase (LCAT). A ApoA-I, principal proteína da HDL, é cofator desta enzima. O processo de esterificação do colesterol, que ocorre principalmente nas HDL, é fundamental para sua estabilização e seu transporte no plasma, no centro desta partícula. A HDL transporta o colesterol até o fígado, no qual ela é captada pelos receptores SR-B1 (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

O circuito de transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado é denominado transporte reverso do colesterol. Neste transporte, é importante a ação do complexo *ATP-Binding Cassette* A1 (ABC-A1) que facilita a extração do colesterol da célula pelas HDL. A HDL também tem outras ações que contribuem para a proteção do leito vascular contra a aterosclerose.

rogênese, como a remoção de lípidos oxidados da LDL, a inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio, e a estimulação da liberação de óxido nítrico (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

• **Lipoproteína (a) – Lp(a)**: Resulta da ligação covalente de uma partícula de LDL à Apo (a). A função fisiológica da Lp(a) não é conhecida, mas, em estudos mecanísticos e observacionais, ela tem sido associada à formação e à progressão da placa aterosclerótica (LEHNINGER e NELSON, 2014; ABC CARDIOL, 2017).

As funções de transporte dos triacilgliceróis e do colesterol realizadas pelas lipoproteínas envolvem as seguintes vias metabólicas:

Via intestinal

Os TG representam a maior parte das gorduras ingeridas. Após ingestão, as lipases pancreáticas hidrolizam os TG em ácidos graxos livres, monoglicerídeos e diglicerídeos. Sais biliares liberados na luz intestinal emulsificam estes e outros lípidos oriundos da dieta e da circulação enterepática, com formação de micelas. A solubilização dos lípidos sob a forma de micelas facilita sua movimentação através da borda em escova das células intestinais. A proteína *Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1-L1), parte de um transportador de colesterol intestinal, está situada na membrana apical do enterócito e promove a passagem do colesterol através da borda em escova desta célula, facilitando a absorção intestinal do colesterol. A inibição da proteína NPC1-L1, com consequente inibição seletiva da absorção intestinal do colesterol, tem sido reconhecida como importante alvo terapêutico no tratamento da hipercolesterolemia.

Após serem absorvidas pelas células intestinais, as diversas partículas lipídicas, particularmente os ácidos graxos, são utilizadas na produção de quilomícrons, que também contêm ApoB48, o componente amino terminal da ApoB100. Os quilomícrons são, em seguida, secretados pelas células intestinais para o interior do sistema linfático, de onde alcançam a circulação através do ducto torácico. Enquanto circulam, os quilomícrons sofrem hidrólise pela Lipase Lipoproteica (LPL), uma enzima localizada na superfície endotelial de capilares do tecido adiposo e músculos, com consequente

liberação de ácidos graxos e glicerol do core, e de colesterol não esterificado da superfície destas partículas. Após este processo de lipólise, os ácidos graxos são capturados por células musculares e também adipócitos – estes últimos importantes reservatórios de TG elaborados a partir de ácidos graxos. Remanescentes de quilomícrons e ácidos graxos também são capturados pelo fígado, onde são utilizados na formação de VLDL (ABC CARDIOL, 2017).

Via hepática

O transporte de lípidos de origem hepática ocorre por meio das VLDL, IDL e LDL. As VLDL são lipoproteínas ricas em TG e contêm a ApoB100 como sua Apo principal. As VLDL são montadas e secretadas pelo fígado, sendo liberadas na circulação periférica. A montagem das partículas de VLDL no fígado requer a ação de uma proteína intracelular, a chamada proteína de transferência de TG microsomal (MTP, do inglês *microsomal triglyceride transfer protein*), responsável pela transferência dos TG para a ApoB, permitindo a formação da VLDL. A montagem hepática da VLDL também tem sido reconhecida como foco terapêutico no tratamento da hipercolesterolemia, seja pela inibição da síntese de Apolipoproteína B 100 (ApoB), ou pela inibição da MTP (ABC CARDIOL, 2017).

Já na circulação, os TG das VLDL, assim como no caso dos quilomícrons, são então hidrolisados pela LPL, enzima estimulada pela ApoC-II e inibida pela ApoC-III. Os ácidos graxos assim liberados são redistribuídos para os tecidos, nos quais podem ser armazenados (como no tecido adiposo), ou prontamente utilizados, como nos músculos esqueléticos. Por ação da LPL, as VLDL, progressivamente depletadas de TG, transformam-se em remanescentes, também removidos pelo fígado por receptores específicos. Uma parte das VLDL dá origem às IDL, que são removidas rapidamente do plasma. O processo de catabolismo continua e inclui a ação da lipase hepática, resultando na formação das LDL (ABC CARDIOL, 2017).

Durante a hidrólise das VLDL, estas lipoproteínas também estão sujeitas a trocas lipídicas com as HDL e as LDL. Por intermédio da ação da Proteína de Transferência de Ésteres de Colesterol (CETP, do inglês *cho-*

lesteryl ester transfer protein), as VLDL trocam TG por ésteres de colesterol com as HDL e LDL. A CETP vem sendo testada como alvo terapêutico no tratamento de dislipidemias, em particular no tratamento da HDL baixa, e na redução do risco cardiovascular (ABC CARDIOL, 2017).

Via do transporte de combustível

Os triacilgliceróis da dieta que chegam ao duodeno são degradados pelas enzimas pancreáticas e absorvidos pelos enterócitos – células do intestino. No interior dessas células, os triacilgliceróis são reconstituídos e, junto com os fosfolipídios e o colesterol absorvidos, formam os quilomícrons.

Por meio da circulação sanguínea, os quilomícrons alcançam os tecidos periféricos e os triacilgliceróis são degradados pela lipoproteína lipase (LPL), possibilitando que os ácidos graxos resultantes da quebra entrem nas células. O que sobrou dos quilomícrons, os quilomícrons remanescentes, adquirem ésteres de colesterol das HDL e retornam ao fígado (ABC CARDIOL, 2017).

Enquanto isso, os triacilgliceróis sintetizados no fígado, tanto em jejum, quanto no período pós-prandial, são transportados pelo sangue por meio das VLDL. Essas lipoproteínas adquirem apolipoproteínas e ésteres de colesterol das HDL e alcançam os tecidos periféricos, onde distribuem os ácidos graxos originados da quebra dos triacilgliceróis, via LPL. Tal processo gera as VLDL remanescentes, ou IDL.

As IDL ou são captadas pelo fígado ou são posteriormente hidrolisadas pela HTGL (Triglicerídeo lipase hepática) que remove seus triacilgliceróis, convertendo-as em LDL. As VLDL remanescentes podem ser enriquecidas de ésteres de colesterol oriundos das HDL em troca de triacilgliceróis, bem como também podem ser hidrolisadas pela HTGL, originando LDL (ABC CARDIOL, 2017).

Via do fluxo excedente

As LDL, pobres em triacilgliceróis e relativamente ricas em colesterol, constituem os produtos do fluxo excedente da via do transporte de combustível e representam o principal transportador e reservatório de co-

lesterol no plasma. A maioria das células do nosso corpo sintetiza colesterol de acordo com suas necessidades. Contudo, quando a concentração intracelular diminui, as células podem adquiri-lo do meio externo pela LDL (ABC CARDIOL, 2017).

Via do transporte reverso do colesterol

As HDL são sintetizadas no fígado e no intestino e sua função é transportar colesterol da periferia para o fígado. É importante notar que as HDL são capazes de trocar seus componentes (apolipoproteínas, fosfolípidios, triacilgliceróis e ésteres de colesterol) com as partículas ricas em triacilgliceróis, isto é, VLDL e IDL. Desse modo, são parcialmente construídas a partir do excesso de fosfolípidios liberado pelas VLDL durante sua hidrólise pela LPL (LEHNINGER e NELSON, 2014).

O colesterol livre obtido pelas HDL, pela ação de proteínas de membrana (ABCA1 e ABCG1), é esterificado pela LCAT (Lecitina colesterol acetiltransferase) e introduzido no interior da partícula, tornando-a HDL – 3. Em seguida, através da ação da CETP (proteína de transferência de ésteres de colesterol), alguns ésteres de colesterol são trocados por triacilgliceróis da lipoproteínas ricas nele, formando as HDL – 2. Esse processo de troca é a principal via do transporte reverso do colesterol.

O colesterol restante nas HDL – 2 é transportado para o fígado e as partes que sobraram das lipoproteínas tornam-se as HDL nascentes, reiniciando o ciclo. Ela pode ainda ser digerida pela HTGL, originando uma subclasse de HDL – 3 pequenas (LEHNINGER e NELSON, 2014).

O acúmulo de quilomícrons e/ou de VLDL no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e decorre da diminuição da hidrólise dos TG destas lipoproteínas pela LPL ou do aumento da síntese de VLDL. Variantes genéticas das enzimas ou Apo relacionadas a estas lipoproteínas podem causar ambas as alterações metabólicas, aumento de síntese ou redução da hidrólise. O acúmulo de lipoproteínas ricas em colesterol, como a LDL no compartimento plasmático, resulta em hipercolesterolemia. Este acúmulo pode se dar por doenças monogênicas, em particular, por defeito no gene do *LDLR* ou no gene *APOB100*. Centenas de mutações do *LDLR* já foram detectadas em portadores de Hipercolesterolemia

Familiar (HF), algumas causando redução de sua expressão na membrana, outras, deformações em sua estrutura e função. Mutações no gene que codifica a *APOB* pode também causar hipercolesterolemia por conta da deficiência no acoplamento da LDL ao receptor celular. Mais comumente, a hipercolesterolemia resulta de mutações em múltiplos genes envolvidos no metabolismo lipídico, as hipercolesterolemias poligênicas. Nestes casos, a interação entre fatores genéticos e ambientais determina o fenótipo do perfil lipídico (LEHNINGER e NELSON, 2014).

Diagnóstico

Há alguns critérios diagnósticos que permitem diagnosticar a SM, uma vez se trata de um conjunto de sinais e sintomas, logo, é comum que esses critérios sejam encontrados simultaneamente no mesmo indivíduo. O Brasil se baseia também no Consenso Brasileiro sobre Síndrome Metabólica, no qual pelo menos três dos cinco fatores abaixo devem estar presentes para sua confirmação (OLIVEIRA, 2008):

- Obesidade central – circunferência da cintura superior a 88 cm em mulheres e 102 cm em homens;
- Hipertensão Arterial – pressão arterial sistólica: 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica: 85 mmHg;
- Glicemia em jejum acima de 110 mg/dl ou diagnóstico de Diabetes;
- Triglicerídeos > 150 mg/dl;
- HDL colesterol < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres.

Há diretrizes como a da International Diabetes Federation que consideram a obesidade visceral como critério obrigatório, sendo somado a dois dos outros quatro critérios (ABESO, 2016).

Há, também, quem prefira utilizar as pregas cutâneas como medida para a obesidade. Um adipômetro é utilizado para realizar a somatória de medidas de pregas cutâneas e, baseado em equações, a densidade corporal e o percentual de gordura corporal são obtidos. A base desse raciocínio está na correlação entre a gordura localizada nos depósitos adiposos subcutâ-

neos e a gordura corporal total. Esse método, embora bastante popular, sofre influência de alguns fatores como a habilidade do avaliador, o tipo de adipômetro utilizado, fatores individuais, a equação de predição usada, o grau de hidratação e espessura da pele, tendo uma baixa reprodutibilidade e um elevado grau de variabilidade interexaminador (ABESO, 2016).

Existe também o IMC (calculado através da divisão do peso em kg pela altura em metros elevada ao quadrado, kg/m^2), um cálculo mais usado para avaliação da adiposidade corporal. É visto, entretanto, que mesmo que IMC possa ser um bom indicador de sobrepeso, simples, prático e sem custo, não é totalmente correlacionado com a gordura corporal, podendo haver diferenças na composição corporal em função do sexo, idade, etnia, por exemplo. O IMC não é capaz de distinguir massa gordurosa de massa magra, tendendo a ser, portanto, menos preciso em indivíduos mais idosos, por perda de massa magra e diminuição do peso, e superestimado em indivíduos musculosos. Sendo assim, o IMC não reflete a distribuição da gordura corporal e a medida da distribuição de gordura é muito relevante na avaliação de sobrepeso e obesidade, uma vez que a gordura visceral (intra-abdominal) é um fator de risco potencial para a obesidade, independentemente da gordura corporal total.

Tratamento

Preconiza-se que a obesidade seja o alvo principal do tratamento da SM. A perda de peso melhora o perfil lipídico, abaixa a pressão arterial e a glicemia, além de melhorar a sensibilidade à insulina, reduzindo o risco de doença aterosclerótica. Este tratamento deve ser baseado em modificações do estilo de vida: aumento da atividade física e modificação da alimentação, evitando uma dieta aterogênica.

A dieta recomendada para os portadores de SM deve ser composta por carboidratos complexos e integrais (representando entre 45 e 65 % do valor calórico total diário), proteínas (10-35% do valor calórico diário total) e gorduras (20-35% do valor calórico diário total), dando-se preferência às gorduras mono e poliinsaturadas. Além disso, deve haver um controle da ingestão de sódio, que tem significativo impacto no controle da pressão arterial.

Em relação aos exercícios físicos, o recomendado é praticar pelo menos 30 minutos de atividade aeróbica de moderada intensidade, diariamente. Mesmo que o exercício físico não promova uma perda de peso significativa, existem evidências de que haja redução do tecido adiposo visceral. A atividade aeróbica melhora a homeostase da glicose, promovendo o transporte de glicose e a ação da insulina na musculatura em exercício. Além disso, melhora o perfil lipídico, aumentando os níveis de HDL-colesterol e diminuindo os triglicérides.

Além do tratamento da obesidade, o tratamento medicamentoso dos componentes da SM deve ser considerado, quando não há melhora destes apesar das mudanças de estilo de vida, para que haja diminuição do risco de doença aterosclerótica. Até o momento não existe nenhuma droga específica recomendada para o tratamento dessa síndrome. As recomendações para o tratamento medicamentoso devem seguir os guidelines estabelecidos para cada fator de risco.

O uso das estatinas no tratamento da dislipidemia aterogênica reduz o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com SM. Os fibratos também melhoram o perfil lipídico desses pacientes, com capacidade de reduzir a aterogênese. O mesmo é válido para o tratamento da hipertensão arterial e da hiperglicemia.

Conclusão

A SM é um conjunto de fatores de risco metabólico de caráter complexo, cuja etiologia ainda não nos oferece um panorama bem estabelecido. Em termos de epidemiologia, sua prevalência guarda relação diretamente proporcional com o excesso de peso, principalmente com a obesidade abdominal, e está associada a um aumento de risco de doenças cardiovasculares e de diabetes do tipo 2. Apesar dos parâmetros dispostos para o seu diagnóstico, no que diz respeito ao esquema terapêutico, é de comum acordo na literatura que mudanças no estilo de vida - com o objetivo principal de perda de peso - sejam introduzidas pois apresentam um impacto importante.

Referências Bibliográficas

- ABC CARDIOL. **Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017**. Arq Bras Cardiol 2017; 109 (2Supl.1):1-76.
- ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016** – 4.ed. - São Paulo, SP.
- CARVALHO B.; LADEIRA, J. P. **Extensivo Clínica Médica: Cardiologia**. MEDCEL, 2019.
- FRAYN, K. N. **Visceral fat and insulin resistance – causative or correlative?** Br J Nutr 2000;83 (suppl. 1):S71-7.
- GAGLIARDI, A.R.T. **Resistência à insulina**. Atheros 2002; 13 (2): 39-41.
- GIACAGLIA, L.R. **Diabetes na prática clínica**. Sociedade Brasileira de Diabetes, e-book 2.0, cap.6 Resistência insulínica, síndrome metabólica e risco cardiovascular.
- GUYTON, C. G. e HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12a Ed. Elsevier, 2011.
- LEHNINGER, T. M., NELSON, D. L. e COX, M. M. **Princípios de Bioquímica. 6ª Edição**, 2014. Ed. Artmed.
- MARTE, A. P. e SANTOS, R. D. **Bases fisiopatológicas da dislipidemia e hipertensão arterial**. Revista brasileira de hipertensão. vol. 14, 2007.
- MARTINS, F. S. M. **Mecanismos de ação da insulina**. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2016. 13 p.
- MATOS, A. **Hipertensão Arterial e Altos Níveis de Insulina**; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2006. Acesso em 15:10 de 30/10/2020 [Hipertensão Arterial e Altos Níveis de Insulina](#)
- MOHAMED-ALI, V.; PINKNEY, J. H.; COPPACK, S. W. **Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ**. Int J Obes 1998;22:1145-58
- MONTAGUE, C. T.; O'RAHILLY, S. **The perils of portliness. Causes and consequences of visceral adiposity**. Diabetes 2000;49:883-8.
- OLIVEIRA, M. **Síndrome metabólica**; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2008.
- RAMIRES, E. K. N. M.; MENEZES, R. C. E.; LONGO-SILVA, G.; SANTOS, T. G.; MARINHO, P. M.; SILVEIRA, J. A. C. **Prevalência e Fatores Associados com a Síndrome Metabólica na População Adulta Brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde-2013**. Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 110, n. 5, p. 455-466, May, 2018.
- SANJULIANI, A. F. **Fisiopatologia da hipertensão arterial: conceitos teóricos úteis para a prática clínica**. Revista da SOCERJ. vol XV, 2002.

SIMÃO, A. F.; PRECOMA, D. B.; ANDRADE, J. P.; CORREA FILHO, H.; SARAIVA, J. F. K.; OLIVEIRA, G. M. M.; MURRO, A. L. B.; CAMPOS, A.; ALESSI, A.; AVEZUM JUNIOR, A.; ACHUTTI, A. C.; MIGUEL, A. C. M. G.; SOUSA, A. C. S.; LOTEMBERG, A. M. P.; LINS, A. P.; FALUD, A. A.; BRAN-DÃO, A. A.; SANJULIANI, A. F.; SBISSA, A. S.; ALENCAR FILHO, A. C.; HERDY, A. H.; PO-LANCZYK, C. A.; LANTIERI, C. J.; MACHADO, C. A.; SCHERR, C.; STOLL, C.; AMODEO, C.; ARAUJO, C. G. S.; SARAIVA, D.; MORIGUCHI, E. H.; MESQUITA, E. T.; CESENA, F. H. Y.; FONSE-CA, F. A. H.; CAMPOS, G. P.; SOARES, G. P.; FEITOSA, G. S.; XAVIER, H. T.; CASTRO, I.; GIULIA-NO, I. C. B.; RIVERA, I. V.; GUIMARAES, I. C. B.; ISSA, J. S.; SOUZA, J. R. M.; FARIA NETO, J. R.; CUNHA, L. B. N.; PELLANDA, L. C.; BORTOLOTTTO, L. A.; BERTOLAMI, M. C.; MINAME, M. H.; GOMES, M. A. M.; TAMBASCIA, M.; MALACHIAS, M. V. B.; SILVA, M. A. M.; IZA, M. C. O.; MAGA-LHAES, M. E. C.; BACELLAR, M. S. C.; MILANI, M.; WAJNGARTEN, M.; GHORAYEB, N.; COE-LHO, O. R.; VILLELA, P. B.; JARDIM, P. C. B. V.; SANTOS FILHO, R. D.; STEIN, R.; CASSANI, R. S. L.; D'AVILA, R. L.; FERREIRA, R. M.; BARBOSA, R. B.; POVOA, R. M. S.; KAISER, S. E.; ISMAEL, S. C.; CARVALHO, T.; GIRALDEZ, V. Z. R.; COUTINHO, W.; SOUZA, W. K. S.B. **I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular**. Arq Bras Cardiol. 2013 Dez; 101(6 Suppl 2):1-63. doi: 10.5935/abc.2013S012

VARELLA, D. **Síndrome Metabólica**; Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, 2018. Acesso em 19:33 de 28/09/2020 <http://bvsm.s.saude.gov.br/dicas-em-saude/2610-sindrome-metabolica>