

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

MARIANA SOCORRO CUNHA COSTA

RESISTÊNCIA À INSULINA, OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

Belo Horizonte  
2013

MARIANA SOCORRO CUNHA COSTA

RESISTÊNCIA À INSULINA, OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

Área de concentração: Análises Clínicas e Toxicológicas

Orientador: Karina Braga Gomes Borges

Belo Horizonte  
2013

C837r Costa, Mariana Socorro Cunha.  
Resistência à insulina, obesidade e síndrome metabólica /  
Mariana Socorro Cunha Costa - 2013.  
35 f. : il.

Orientadora: Karina Braga Gomes Borges.

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do certificado de Especialista em Análises Clínicas e Toxicológicas.

1. Insulina - Resistência. 2. Diabetes Mellitus. 3. Obesidade. 4. Síndrome metabólica. 5. Insulina - Receptores I. Borges, Karina Braga Gomes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 616.462



---

## FOLHA DE APROVAÇÃO

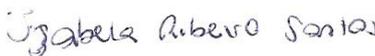
“RESISTÊNCIA À INSULINA, OBESIDADE E SÍNDROME  
METABÓLICA”

MARIANA SOCORRO CUNHA COSTA

Monografia apresentada e aprovada em 15/10/2013 pela Comissão  
Examinadora constituída pelos seguintes membros:

  
Profa. Dra. Karina Braga Gomes Borges (Orientadora)

Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Fac. Farmácia –  
UFMG

  
Izabela Ribeiro Santos (Examinadora)

Mestre em Genética – Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

## RESUMO

A insulina é um hormônio anabólico, produzido no pâncreas pelas células beta. É um polipeptídeo responsável pela redução da glicemia ao promover a entrada da glicose nas células e é capaz de regular vários processos metabólicos. A resistência à insulina, caracterizada pela diminuição ou perda da capacidade da insulina em estimular a utilização da glicose, pode ocorrer por alguma deficiência no receptor de insulina ou por alguma alteração no mecanismo de sinalização. O aumento da glicemia leva ao quadro de diabetes mellitus tipo 2. É o tipo de diabetes mais comum e está associado ao sedentarismo e a dieta hipercalórica, que acarretam a obesidade. A obesidade é uma doença multifatorial associada com o aumento do risco de outras patologias crônicas e exerce importante função na produção de adipocinas pró e anti-inflamatórias. As proteínas pró-inflamatórias participam da inflamação sistêmica, induzindo o desenvolvimento da resistência a insulina e conseqüentemente a hiperinsulinemia, que muitas vezes está associada à obesidade. Esta associação leva à vasoconstrição, retenção de sódio e ativação do sistema simpático, que predispõem à hipertensão arterial. Estas comorbidades constituem a Síndrome Metabólica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Resistência à insulina, Diabetes Mellitus, Obesidade, Síndrome Metabólica, Receptores de insulina.

## **ABSTRACT**

Insulin is an anabolic hormone synthesized in the pancreas by  $\beta$ - cells. It is a polypeptide responsible for reduced blood glucose promoting the entry of glucose into cells and is able to regulate various metabolic processes. Insulin resistance is characterized by a decrease or loss of ability of insulin to stimulate glucose utilization and can occur by a deficiency in insulin receptors or by some change in signaling mechanism. The hyperglycemia leads to type 2 diabetes mellitus. It is the most common type of diabetes and is associated with a sedentary lifestyle and high calorie diet, which lead to obesity. Obesity is a multifactorial disease associated with increased risk of other chronic diseases and plays an important role in the production of adipokines pro- and anti- inflammatory. The pro-inflammatory proteins are involved in systemic inflammation, inducing the development of insulin resistance and consequently hiperinsulinemia, which is often associated with obesity. This association leads to vasoconstriction, sodium retention and activation of the sympathetic system, which predispose to hypertension. These comorbidities constitute the metabolic syndrome.

**KEYWORDS:** Insulin Resistance, Diabetes Mellitus, Obesity, Metabolic Syndrome, insulin receptors.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

AGES - Advanced glycation end-products

DAC - Doença arterial coronariana

DM - Diabetes mellitus

DM1 - Diabetes mellitus tipo 1

DM2 - Diabetes mellitus tipo 2

DMG - Diabetes mellitus gestacional

ENPP1 - Pirofosfatase / fosfodiesterase

IDF – Federação Internacional de Diabetes

IFN-  $\gamma$  - Interferon- $\gamma$

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de Massa Corporal

INPPL1- Inositol polifosfato com uma fosfatase

LAR - Antígeno leucocitário humano relacionado

LR - Receptor de leptina (LR)

PCR - Proteína C reativa

PPARs - Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma

PTP- Proteínas tirosina fosfatases

PTP1B - Proteo-tirosina- fosfatases nonreceptor fosfatase tipo 1

PTPRF - Proteína tirosina fosfatase receptor do tipo F

RI - Resistência à insulina

SM - Síndrome Metabólica

SNC - Sistema Nervo Central

SNPs - Polimorfismos de nucleotídeo único

TNF- $\alpha$  - Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$

TRIB3 - Homólogos 3 ligantes da Akt

## SUMÁRIO

|   |    |
|---|----|
| LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....                               | 7  |
| 1. INTRODUÇÃO .....   | 8  |
| 2. METODOLOGIA.....   | 10 |
| 3. REVISÃO DA LITERATURA.....                                     | 11 |
| 3.1 RESISTÊNCIA À INSULINA .....                                  | 11 |
| 3.2 DIABETES MELLITUS.....  | 12 |
| 3.3 SÍNDROME METABÓLICA.....                                      | 16 |
| 3.4 OBESIDADE.....  | 17 |
| 3.5 INFLAMAÇÃO .....  | 20 |
| 3.6 HIPERTENSÃO .....   | 23 |
| 3.7 POLIMORFISMOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS COM A OBESIDADE E RI ..... | 24 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES.....                         | 29 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....                                | 31 |

## 1. INTRODUÇÃO

A insulina é um hormônio anabólico, sintetizado pelas células  $\beta$  das Ilhotas de Langerhans, células do pâncreas endócrino. É um polipeptídeo que tem ação em diversos tecidos, como muscular, adiposo e hepático. É responsável pela redução da glicemia ao promover o ingresso de glicose nas células e regula vários processos, como crescimento e diferenciação celular, apoptose, metabolismo lipídico, proteico e síntese da glicose. Este hormônio se liga ao seu receptores e desencadeiam uma série de reações para que seu sinal seja transmitido e finalmente a glicose consiga ser transportada para o interior da célula. (CARLO, 2013).

Quando este polipeptídeo perde ou diminui sua capacidade de estimular a utilização da glicose tem-se a chamada resistência à insulina (RI). O motivo pelo qual isso ocorre é por alguma deficiência no receptor de insulina ou por alguma alteração no mecanismo de sinalização. Infecções, citotoxicidade, lesões nas células  $\beta$ , obesidade, sedentarismo, hormônios, estresse e desnutrição são alguns dos fatores que contribuem para essa condição. (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003).

A resistência à insulina tem característica genética sendo transmitida ao longo de gerações. Pode estar presente por muitos anos no indivíduo antes de manifestar outras alterações como obesidade, intolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006).

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença crônica e progressiva, caracterizada pela resistência à insulina e/ou a secreção de insulina prejudicada. (RATHMANN, W. *et al*, 2013). É uma patologia crônica que afeta 285 milhões de pessoas em todo o mundo, e espera-se que afetará 439 milhões de pessoas em 2030. (RALSTON, J. C. *et a*, 2013). É o tipo de diabetes mais comum, afetando mais de 90% dos casos de diabetes e está associado com o estilo de vida e hábitos inadequados do mundo atual, dentre eles o sedentarismo e a dieta hipercalórica, que acabam levando à obesidade. (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003).

A obesidade é caracterizada como o excesso de gordura caracterizada pelo Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 30 kg/m<sup>2</sup> ou uma cintura circunferência superior a 94 cm para homens e 80 cm para mulheres e é caracterizada pelo acúmulo de gordura no corpo. (GOKTAS, Z. *et al*, 2013). A obesidade é uma doença multifatorial associada com o aumento do risco e o aparecimento de outras patologias crônicas, incluindo doenças cardiovasculares e DM2. Segundo a Organização Mundial da Saúde, um bilhão da população adulta do mundo está acima do peso e 300 milhões deles são obesos. Um em cada três adultos é obeso nos Estados Unidos. (GOKTAS, Z. *et al*, 2013).

O tecido adiposo além de ser um reservatório de energia, também é um órgão endócrino ativo que segrega várias proteínas, como as adipocinas. As adipocinas são peptídeos com diversas funções metabólicas e endócrinas que participam da inflamação e resposta do sistema imune. As adipocinas mais importantes são a leptina, resistina, a interleucina-6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). (LOPES, H. F, 2007). Na obesidade ocorre um desequilíbrio na produção das adipocinas pró e anti-inflamatórias, aumentando a inflamação sistêmica e induzindo ao desenvolvimento da RI e ao DM2. (Yu Li *et al*, 2013)

A RI é um fator de risco para doenças cardiovasculares por contribuir com o aumento da pressão arterial e devido à hiperinsulinemia, que muitas vezes está associada à obesidade. Esta associação tem a capacidade de levar à vasoconstrição, retenção de sódio e ativação do sistema simpático, entre outros fatores, que corroboram para o aumento da pressão arterial. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006). Polimorfismos em genes que codificam proteínas envolvidas na sinalização da insulina pós-receptor podem estar também associados à RI. (CARLO, 2013).

Considerando que a associação destas desordens pode levar à chamada Síndrome Metabólica, e que esta Síndrome contribui para o desenvolvimento de várias complicações crônicas que acometem a população mundial, apresentando alta morbidade e mortalidade. A fim de discutir os fatores de riscos associados a RI, DM2 e SM, o objetivo deste trabalho foi fazer um levantamento da literatura das principais complicações e polimorfismos genéticos associados à Síndrome Metabólica.

## 2. METODOLOGIA

Para a realização desta revisão da literatura foi realizada uma minuciosa busca nos bancos de dados Pubmed ([www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)) e Scielo ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), valendo-se das seguintes palavras-chave:

- ✓ Diabetes mellitus and insulin receptors
- ✓ Genetic polymorphism and obesity
- ✓ Insulin resistance and cardiovascular diseases
- ✓ Insulin resistance and diabetes mellitus
- ✓ Insulin resistance and hypertension
- ✓ Insulin resistance and obesity
- ✓ Metabolic syndrome
- ✓ Obesity and inflammation

No final da busca, foram selecionados artigos que se adequaram aos objetivos do trabalho.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 RESISTÊNCIA À INSULINA

A insulina é um hormônio anabólico que regula vários processos essenciais para a manutenção da homeostase da glicose, do crescimento e diferenciação celular. (HABER, E. P. *et a*, 2001).

A resistência à insulina é definida como uma diminuição da capacidade de resposta do organismo à insulina em relação à sua atividade de redução da glicemia (SEMPLE, R.K. *et a*, 2006). As células-alvo não conseguem responder aos níveis normais de insulina presentes no sangue, resultando em uma hiperinsulinemia compensatória com o objetivo de se obter uma resposta fisiológica adequada. (VASQUE, A.C.J, 2008). Sua descoberta em 1921 foi de extrema importância, devido à sua ligação com diversas doenças crônicas como o DM2, a aterosclerose, a síndrome dos ovários policísticos, a esteatose hepática e a obesidade (SEMPLE, R.K. *et al*, 2011; HABER, E. P. *et a*, 2001).

A resistência à insulina pode ser causada por mutações nos genes que codificam proteínas envolvidas na sinalização deste hormônio. (SEMPLE, R.K. *et al*, 2006). Em alguns pacientes, a RI pode apresentar-se por algum tempo de forma silenciosa, sendo o paciente normoglicêmico. Com o avanço gradativo das alterações no metabolismo da glicose, estes se tornam intolerantes à insulina e finalmente diabéticos. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006).

No Sistema Nervoso Central (SNC), mais especificamente no hipotálamo, também são encontrados os receptores da insulina. A ação da insulina nos receptores expressos em células hipotalâmicas é semelhante às células de tecidos periféricos. Após se ligar, a insulina promove uma modificação conformacional em seu receptor e ativa o sítio de fosforilação da tirosina, a partir do qual várias outras enzimas do tipo tirosina-quinase dão continuidade na transmissão de sinal da insulina ao controle da transcrição de genes de neurotransmissores envolvidos com o controle da fome e da termogênese. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006).

Após as refeições, ocorre o aumento de glicose circulante, o que estimula as células beta do pâncreas a secretarem a insulina. Essa, por sua vez, tem o papel de reduzir a produção hepática de glicose, aumentar a sua captação periférica, principalmente nos tecidos muscular e adiposo, estimular a lipogênese no fígado e nos adipócitos, reduzir a lipólise, aumentar a síntese e inibir a degradação protéica. (CARVALHEIRA, J. B.C. *et al*, 2002).

Para iniciar sua ação, a insulina se liga aos receptores de membrana plasmática nas células, encontrados em praticamente todos os tecidos dos mamíferos, em variadas concentrações. Este receptor é uma glicoproteína heterotetramérica, constituída por 2 sub-unidades  $\alpha$  e duas sub-unidades  $\beta$ , unidas por ligações dissulfeto, sendo a sub-unidade  $\alpha$  extracelular e contendo o sítio de ligação da insulina. A sub-unidade  $\beta$  é uma proteína transmembrana responsável pela transmissão do sinal e possui atividade tirosina quinase. (HABER, E. P. *et al*, 2001). Após a sua ligação ao receptor de insulina, conforme dito anteriormente, ocorre a ativação da atividade intrínseca da tirosina quinase do receptor. Uma vez ativado, o receptor de insulina catalisa a fosforilação de outras proteínas, tais como as proteínas solúveis IR (IRS1, IRS2, IRS3 e IRS4), que, por sua vez, atuam como moléculas de encaixe para outras proteínas, ocorrendo todo o processo de sinalização da insulina. (CARLO, 2013).

Quando a ativação das vias de sinalização da insulina encontra-se prejudicada, ocorre a diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização da glicose, acarretando numa hiperglicemia, caracterizando como um quadro de RI. A RI está associada a outras desordens como dislipidemias, obesidade, hipertensão e principalmente ao DM2. (CARLO, 2013).

### 3.2 DIABETES MELLITUS

A principal doença crônica ligada a RI é o DM2, que se caracteriza pela deficiência de insulina e/ou a alteração da função das células beta pancreáticas. É o tipo de diabetes mais comum, respondendo por 90% a 95% dos casos em todo o mundo. (TRICCO, A.C. *et al*, 2013). O DM2 é uma desordem de extrema importância devido o constante aumento de sua incidência e prevalência, estimando-se que 300

milhões de pessoas terão DM2 no mundo em 2025, contribuindo para isso o envelhecimento, a obesidade e o sedentarismo da população. (TRICCO, A.C. *et al*, 2003). Essa alta prevalência e incidência e os danos devido às complicações macro e microvascular da doença, geram expressivos custos para o sistema de saúde. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

O diabetes mellitus (DM) é um problema de saúde que afeta mais de 170 milhões de pessoas em todo o mundo e está associado às comorbidades crônicas, inclusive ao aumento da mortalidade e morbidade por doença arterial coronariana (DAC). Os pacientes com DM têm 4 vezes maior risco de desenvolver uma DAC e até 3 vezes maior mortalidade quando comparados a indivíduos saudáveis (PEDICINO, D. *et al*, 2013).

O DM2 é o tipo de diabetes associado com o estilo de vida e hábitos inadequados do mundo moderno (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003). Já o diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é mais comum em crianças, adolescentes ou adultos jovens e é causado pela formação de anticorpos contra as células que produzem a insulina ou o receptor de insulina, resultando no bloqueio da ação desta, ficando a produção de insulina extremamente diminuída ou quase nula, sendo necessária nestes pacientes a administração de insulina exógena diariamente. Os fatores que levam a essa reação auto-imune ainda não são totalmente esclarecidos. (IDF, 2013; RALSTON, J. C. *et al*, 2013).

Estima-se que o DM1 acomete aproximadamente 2/3 de todos os casos de DM em criança. Atualmente, são estimados cinco milhões de diabéticos com DM1 no país, no qual cerca de 300 mil são menores de 15 anos. (NASCIMENTO *et al.*, 2008). Essas crianças sofrem com a terapia diária de insulina, controle glicêmico e dietético, consultas médicas periódicas e complicações agudas ou de longo prazo. Os pacientes manifestam os efeitos emocionais que a doença provoca, sofrendo alterações no seu desenvolvimento psicológico e social.

Há ainda o diabetes mellitus gestacional (DMG), que se caracteriza pelo aumento da glicose sanguínea durante a gravidez em mulheres sem diabetes prévio. Segundo a Federação Internacional da Diabetes (FID, 2013), é necessário o acompanhamento do nível da glicose durante essa fase, devido o risco do aparecimento desta complicação gestacional. Os bebês nascidos de mães com

diabetes gestacional têm maior probabilidade de desenvolver a obesidade e diabetes do tipo 2 na adolescência ou na fase adulta . O DMG deve ser monitorado e os níveis de glicose no sangue da gestante devem ser controlados por meio de uma dieta saudável e exercícios físicos moderados. Em casos mais graves poderá torna-se necessário a administração de medicamentos orais ou insulina.

Os fatores de risco para o diabetes se diferem quanto ao tipo da doença. Acredita-se que o DMG esteja relacionado ao tipo de alimentação da gestante durante todo o período gestacional. Já no DM1 os fatores ainda não são bem esclarecidos, sabe-se apenas que fatores ambientais e a exposição a algumas infecções virais podem estar relacionados. Geralmente a doença só aparece em um membro da família. (IDF, 2013). No DM2 os fatores associados são os ambientais e os genéticos, sendo que algumas alterações epigenéticas contribuem para o componente hereditário. Entre essas alterações estão a metilação do DNA. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento do DM2 são: caso de diabetes na família; obesidade; sedentarismo; envelhecimento; dieta não balanceada; hipertensão arterial e etnia. (LYRA *et al.*, 2006).

Mudanças na dieta e atividade física regular são de extrema importância para que a expectativa de vida do paciente com diabetes não seja reduzida. Os principais eventos que acometem esses pacientes, contribuindo para a diminuição da expectativa de vida, são os cardiovasculares e as complicações renais. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

Um paciente de 50 anos de idade e diabético tem uma expectativa de vida de 5,8 anos menor do que um homem da mesma idade sem diabetes. Para um paciente de 60 anos de idade, diabético, a redução é de 4,5 anos. Já as mulheres diabéticas de 50 anos têm uma expectativa de vida de 6,4 anos a menos que uma mulher da mesma idade não diabética. E nas mulheres de 60 anos diabéticas, a expectativa é de 5,4 anos a menos que as não diabéticas. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

A permanência dos níveis de glicose sempre altos aumenta o risco do paciente em desenvolver patologias crônicas e graves, além de estarem mais

susceptíveis à infecções. Os órgão e tecidos mais afetados são: coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos. (IDF, 2013).

No estudo MONICA / KORA, citado em Rathmann et al, 2013, o risco de infarto do miocárdio foi quatro vezes maior em homens e seis vezes maior em mulheres com DM2. Pacientes diabéticos possuem ainda maior predisposição ao de pâncreas, vesícula biliar, câncer de cólon e endométrio. Pacientes com diabetes têm ainda um risco de 20% maior no desenvolvimento de câncer de mama e 150% em relação ao câncer hepatocelular em comparação às pessoas sem diabetes. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

A doença cardiovascular é a causa mais comum de morte em pessoas com diabetes, uma vez que apresentam com maior frequência pressão arterial elevada, hipercolesterolemia e hiperglicemia. Entre elas, as que podem ser fatais são a doença arterial coronariana e/ou acidente vascular cerebral. (LYRA *et al.*, 2006).

O excesso de glicose no sangue causa danos nos pequenos vasos sanguíneos nos glomérulos renais, diminuindo ou tornando nula sua capacidade funcional, caracterizando a nefropatia diabética. Para que a doença não se desenvolva ou não se agrave, é necessário manter os níveis de glicose sempre próximos aos níveis normais. (MURUSSI, 2008).

Segundo Moreira *et al.*, (2005), quando os níveis de glicose são excessivamente elevados, juntamente com a alteração da pressão sanguínea, ocorre a neuropatia diabética, devido aos danos causados nos nervos periféricos. É a complicação microvascular mais comum de diabetes, sendo estimado em 10% - 90% dos pacientes. (METE, T. *et al*, 2013). A neuropatia leva à disfunção erétil, dor, formigamento e perda de sensação nos pés. Com a perda de sensibilidade, ocorrem muitas lesões de forma despercebida pelo paciente. Essas lesões se agravam levando à amputação do membro. Por isso o cuidado dos pés do paciente diabético deve ser realizado de forma regular e eficaz, a fim de evitar que ocorram lesões ou ulcerações nessa área. ( Magalhães e Bouskela, 2008).

Outra complicação do diabetes é a retinopatia diabética, causada por lesões que causam a redução da visão ou até mesmo a cegueira. Para evitar essas lesões, é necessário o acompanhamento regular com o exame de fundo de olho e a

manutenção dos níveis de glicose, lipídeos e pressão arterial próximo aos normais. (Rebelo, 2008).

Conforme a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2008), no DMG também é necessário que se mantenham os níveis de glicose próximos aos normais antes da concepção. Caso os níveis de glicose não sejam controlados durante a gestação, o feto ao nascer pode apresentar uma hipoglicemia, pode nascer com sobrepeso e ainda apresentar maior risco de desenvolver diabetes ao longo da vida, conforme já explicitado. (IDF, 2013). Normalmente após a gestação, a mulher que apresentou DMG consegue atingir novamente níveis normais de glicose sanguínea. Porém, assim como o feto, também apresentam o risco aumentado para desenvolver o DM2 futuramente. Essas mulheres também apresentam o risco aumentado para outras doenças cardiovasculares como a hipertensão, dislipidemias e síndrome metabólica. No caso de doença cardiovascular, esse risco é de 70% maior do que uma mulher que não desenvolveu o DMG. (BREWSTER, S. *et al*, 2013).

Na redução da expectativa de vida do paciente diabético outro fator que interfere é a sua renda. Em pacientes diabéticos de baixa renda ocorre uma redução em média de 8 anos a menos de expectativa de vida, quando comparado a um homem não diabético com a mesma renda. Em todas as outras faixas de renda, a redução média de expectativa de vida de 4,9 anos de vida foi mostrada para os homens com diabetes. Mulheres com diabetes apresentam uma expectativa de vida reduzida em 5,8 anos em comparação com as mulheres sem diabetes, independentemente de renda. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

Para que a expectativa de vida do paciente diabético não diminua de forma tão expressiva, é necessário que ocorram mudanças no estilo de vida e cuidados especiais com a saúde, diminuindo a incidência de eventos graves como infarto do miocárdio, cegueira e amputação. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

### 3.3 SÍNDROME METABÓLICA

A Síndrome X, descrita em 1988, e atualmente conhecida como a Síndrome Metabólica (SM), é caracterizada pela associação da resistência à insulina a dislipidemias, obesidade, hipertensão e DM2. (FELLMANN, L. *et al*, 2013).

A estimativa é de que um quarto dos adultos no mundo tenha SM. Essas pessoas têm duas vezes maior frequência de mortalidade em função das complicações da doença, e três vezes mais chances de ter um infarto ou acidente vascular cerebral em comparação com as pessoas sem a síndrome. Além disso, as pessoas com a SM têm cinco vezes maior risco de desenvolver DM2 do que as pessoas sem a síndrome. Por isso, seu diagnóstico precoce é de extrema importância para evitar que estes números aumentem ainda mais. (IDF, 2013).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2013) para um individuo ser diagnosticado como portador da SM, este deve apresentar o seguinte quadro metabólico (Quadro 1):

**Quadro 1:** Definição de SM de acordo com IDF.  
Para uma pessoa ser definida como tendo a SM deve ter a obesidade central e quaisquer dois dos seguintes fatores:

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>Triglicérides elevado</b>   | <b>≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L)*</b>  |
| <b>HDL-Colesterol reduzido</b> | <b>&lt; 40 mg/dL (1,03 mmol/L) em homens*</b><br><b>&lt; 50mg/dL (1,29 mmol/L) em mulheres*</b> |
| <b>Pressão Arterial</b>        | <b>sistólica ≥ 130 mmHg ou</b><br><b>diastólica ≥ 85 mmHg</b>                                   |
| <b>Glicemia de jejum</b>       | <b>≥ 100 mg/dL (5,6 mmol/L)**</b>   |

\*Ou em tratamento específico para a anormalidade.

\*\*Se acima de 100 mg/dl, o Teste Oral de Tolerância a Glicose é recomendado.

Fonte: IDF, 2013.

### 3.4 OBESIDADE

A obesidade é comumente associada a um conjunto de doenças metabólicas, como hipertensão, aterosclerose, dislipidemia e DM2. Essa associação gera uma hiperinsulinemia e diferentes intensidades de RI, justificando a relação entre várias anormalidades e a obesidade. (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003).

Em todo o mundo as taxas de sobrepeso e de obesos vêm aumentando de forma preocupante, se tornando um problema de saúde pública mundial. A obesidade não só está relacionada ao aumento de morte prematura como também

ao aumento do risco de doenças graves debilitantes, prejudicando a qualidade de vida dessas pessoas. (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003).

O acúmulo de gordura corporal em grandes proporções na população mundial está mais relacionado a fatores ambientais, como tipo de dieta e sedentarismo, do que somente a fatores genéticos. Indivíduos que apresentam os dois fatores concomitantes possuem maior risco em desenvolver a patologia. (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003).

Indivíduos obesos possuem o hábito de ingestão de uma dieta rica em lipídios. Este excesso ultrapassa a capacidade do organismo de oxidá-los de forma imediata, estocando o excesso de ácidos graxos livres em diferentes tecidos além das células adiposas, causando a resistência periférica à insulina. O organismo tem preferência em utilizar o ácido graxo livre do que a glicose como fonte de energia para seu metabolismo. A glicose muscular e hepática que deveria ser utilizada como um substrato energético começa a se estocar, agravando o quadro de intolerância à glicose e a resistência periférica à ação da insulina, levando o indivíduo a apresentar uma glicemia acima dos valores normais de referência. (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003).

O aumento dos ácidos graxos livres não esterificados, além de contribuir para a RI, também pode alterar a função endotelial, diminuir a resposta vasodilatadora, aumentar a síntese de glicose hepática e reduzir o *clearance* hepático. O mecanismo pelo qual o aumento de ácidos graxos livres leva à diminuição da captação de glicose parece envolver o aumento da NADH e acetil CoA intramitocondriais, levando à inibição da fosfofrutoquinase e hexoquinase II, acarretando conseqüentemente, o aumento da concentração intracelular de glicose e sua captação. (CARVALHO, M.H. *et al*, 2006).

O risco de RI e dislipidemia é maior em indivíduo que possuem obesidade central (acúmulo de gordura abdominal) do que aqueles com obesidade inferior (femoral). Além disso, mulheres com obesidade central são mais propensas ao diabetes do que aquelas que possuem obesidade menor na área abdominal. (PEREIRA, L.O. *et al*, 2003).

O tratamento recomendado para a obesidade é uma dieta hipocalórica e a prática de atividade física regular. É um tratamento de baixa adesão o que aumenta o número de indivíduos obesos. Outro tratamento é a cirurgia bariátrica, a qual é recomendada para adultos com obesidade mórbida, ou seja, com IMC (Índice de Massa Corporal) acima de 40 kg/m<sup>2</sup> ou com IMC acima de 35 kg/m<sup>2</sup> e fatores de risco metabólicos, tais como hipertensão, diabetes, ou hipercolesterolemia. (GOKTAS, Z. *et al*, 2013).

O IMC é o índice mais utilizado na classificação do grau de obesidade e apresenta os seguintes valores, segundo a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Quadro 2) (ABESO, 2009):

**Quadro 2** – Classificação do grau de obesidade

| IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) | Classificação       |
|--------------------------|---------------------|
| < 18,5                   | Abaixo do normal    |
| 18,5 - 24,9              | Normal              |
| 25,0 - 29,9              | Pré-obeso           |
| 30,0 - 34,9              | Obesidade grau I    |
| 35,0 - 39,9              | Obesidade grau II   |
| > 40,0                   | Obesidades grau III |

Fonte: ABESO, 2009

A medida da circunferência abdominal, relação cintura/quadril e a medida da espessura da prega cutânea são medidas adicionais na estimativa da gordura corporal, que complementam o IMC. A determinação do Índice Cintura/Quadril (ICC) é calculado dividindo-se o diâmetro da cintura pelo quadril ou através de nomogramas desenvolvida por Bray. O Quadro 3 mostra os valores de circunferência da cintura para homens e mulheres em diferentes idades, que estão relacionados a maiores riscos de complicações metabólicas associadas à obesidade. De forma geral, este risco é maior quando o percentual de ICC em homens é superior a 0,9 e em mulheres a 0,85.

**Quadro 3** – Risco de complicações metabólicas associadas à circunferência da cintura.

|        | Aumentada | Muito aumentada |
|--------|-----------|-----------------|
| Homem  | 94 cm     | 102 cm          |
| Mulher | 80 cm     | 88 cm           |

Fonte: ABESO, 2009

### 3.5 INFLAMAÇÃO

A obesidade está relacionada a uma condição inflamatória crônica. Os adipócitos produzem e secretam citocinas pró e anti-inflamatórias, conhecida como adipocinas. A maior secreção de substâncias pró-inflamatórias desencadeia um processo inflamatório dentro do tecido adiposo que vai culminar em uma inflamação sistêmica. As adipocinas como: leptina, visfatina, resistina, apelina, vaspina e retinol, que apresentam características pró-inflamatórias, contribuem para o desenvolvimento do diabetes. (GOKTAS, Z. *et al*, 2013).

No tecido adiposo é produzida a adiponectina, uma adipocina anti-inflamatória. O baixo nível desse hormônio está associado com a resistência à insulina, conseqüentemente ao DM2, aumento do peso corporal e disfunção cardiovascular. Essa proteína foi inicialmente identificada por quatro grupos independentes e também chamado como Acrp30, GBP28, apM1 e AdipoQ.2. (AZIZI, G. A. *et al*, 2013). O gene da adipocina localiza-se no cromossoma 3q27, um sítio associado com suscetibilidade a DM2. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006). A adiponectina é uma proteína plasmática de aproximadamente 30 KDa, sua concentração plasmática em indivíduos sadios varia de 1,9 a 17 µg/mL e sua meia-vida é de 2,5 h na corrente sanguínea. (CARLO, L. *et al*, 2013; HU, C. *et al*, 2010). As mulheres possuem aproximadamente duas vezes mais adiponectina. (JUNIOR, M. *et al*, 2013).

Essa proteína tem a capacidade de aumentar a sensibilidade à insulina através da via MAP quinases, a qual representa um sistema regulador metabólico

que funciona em paralelo à sinalização para insulina. Nos vasos, os níveis de adiponectina estão fortemente ligados à função endotelial, aumentando a produção de óxido nítrico endotelial, que atua como vasodilatador. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006).

Nos pacientes obesos ocorre a ativação crônica do sistema imune inato, resultando num processo de inflamação do tecido adiposo branco. Essa inflamação, mesmo sendo de baixo grau pode, futuramente, levar à RI, intolerância à glicose e DM 2. O tecido adiposo branco é o local de armazenamento de energia, como por exemplo, os lipídios. Na obesidade este tecido é infiltrado por macrófagos ocorrendo o aumento da produção e secreção de uma ampla variedade de moléculas inflamatórias, incluindo TNF- $\alpha$ , interleucina-6, leptina e resistina que podem ter efeitos locais ou sistêmicos, contribuindo para a patogênese da RI. A perda de peso do indivíduo está associado com uma redução na infiltração de macrófagos e uma melhoria do perfil inflamatório da expressão do gene. Já a expressão e os níveis plasmáticos de adiponectina são reprimidos durante a obesidade. (BASTARD, J.P. *et al*, 2006).

A leptina é uma proteína de 167 aa, codificada pelo gene *ob* predominantemente expresso pelos adipócitos, e seus níveis plasmáticos se correlacionam bem com a massa de gordura corporal. Atua em seu receptor, denominado receptor para a leptina (LR), que é codificado pelo gene *db*. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006). A leptina um hormônio secretado pelos adipócitos, que desempenha um papel fundamental na regulação da ingestão de alimentos, no metabolismo energético, no metabolismo lipídico, no sistema nervoso simpático, função cardiovasculares, entre outros. Está intimamente ligada à resistência à insulina hepática. Os níveis de leptina no tecido adiposo e no plasma são dependentes da quantidade de energia armazenada como gordura, bem como o estado de equilíbrio energético. Portanto, os níveis são maiores em indivíduos obesos e podem aumentar com um superalimentação. (Yu Li *et al*, 2013; BARROSO, S.G. *et al*, 2002). Possui também a capacidade de modular a produção de TNF- $\alpha$  e de ativação dos macrófagos e modular a função vascular. (BASTARD, J.P. *et al*, 2006).

A resistina, membro de uma família de proteínas ricas em cisteína, é expressa principalmente por macrófagos e parece estar envolvido no recrutamento de outras células do sistema imunológico e da secreção de fatores pró-inflamatórios em seres humanos. O aumento da resistina está associado à resistência à insulina hepática, resultando numa redução da supressão mediada por insulina da gliconeogênese e a glicogenólise, além de inibir a fosforilação da GSK3 e da Akt, processos intracelulares de resposta à insulina. (Yu Li *et al*, 2013).

As células do sistema imunológico, fibroblastos, células endoteliais, miócitos, e uma variedade de células endócrinas secretam a IL-6. É uma citocina multifuncional que apresenta um efeito pró-inflamatório e anti-inflamatório em respostas imunes. Possui um efeito negativo sobre a RI. (Yu Li *et al*, 2013). Durante a obesidade, no tecido adiposo ocorre um aumento na produção de IL-6, induzindo a síntese hepática de proteína C reativa (PCR) e pode promover o aparecimento de complicações cardiovasculares. Tanto o TNF- $\alpha$  quanto a IL-6 podem alterar a sensibilidade à insulina por desencadear alterações na sua via de sinalização. (BASTARD, J.P. *et al*, 2006).

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por vários tipos de células, principalmente as células inflamatórias, como os macrófagos e linfócitos, e está relacionado à RI. (Yu Li *et al*, 2013). Tem a capacidade de reduzir a autofosforilação do receptor da insulina estimulada pela própria insulina e provoca alterações nesses receptores, o que torna essa molécula inibitória para a sinalização da insulina. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006).

Modelos experimentais recentes demonstraram também que as células produtoras de Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), estão presentes em número elevado no tecido adiposo de ratos obesos e têm um papel na perda da homeostase da glicose, a maior parte derivados pela indução da inflamação do tecido adiposo visceral e disfunção endotelial. (PEDICINO, D. *et al*, 2013).

A associação entre marcadores inflamatórios comuns como, a Proteína C Reativa (PCR) e a IL-6 e a resistência à insulina parecem variar de acordo com a

etnia, o que pode contribuir para as diferentes prevalências da obesidade em diferentes populações. (RALSTON, J. C. *et a*, 2013).

Os mecanismos que associam a RI e as doenças cardiovasculares são vários. O excesso de glicose no sangue provoca a glicação de proteínas com formação dos AGES (advanced glycation end-products) – produtos de glicação, modificando a função da célula da célula, de macrófagos e células musculares lisas do endotélio, favorecendo a formação da placa aterosclerótica. Ocorre o aumento da concentração de apolipoproteína B, LDL-colesterol, triglicérides e a redução do HDL-colesterol e da produção de óxido nítrico. A elevação de marcadores inflamatórios também contribui para a ocorrência das doenças cardiovasculares, uma vez que as citocinas liberadas pelo tecido adiposo provocam um processo inflamatório de baixa intensidade nos vasos, contribuindo para o desenvolvimento da placa de ateroma. (LOPES, H. F, 2007).

### 3.6 HIPERTENSÃO

A hipertensão arterial é uma patologia crônica associada a várias outras, como a RI, DM2, obesidade, doenças cardiovasculares e renais. Estima-se que um terço dos casos de hipertensão apresenta relação com a obesidade e que obesos tenham três vezes mais risco de desenvolver a doença. (GALVÃO, R. *et al*, 2002).

A obesidade contribui para a hipertensão por diversos mecanismos fisiopatogênicos e alterações hemodinâmicas. Os principais mecanismos são as disfunções renais com o aumento da reabsorção de sódio e água, resistência à insulina, acarretando na hiperinsulinemia, a hiperleptinemia, a ativação do sistema renina-angiotensina e a ativação do sistema nervoso simpático. Já as alterações hemodinâmicas são a elevação do débito cardíaco, da frequência cardíaca, do volume extracelular, proliferação de células musculares lisas dos vasos e elevação da atividade do PAI-1, um inibidor da fibrinólise. (CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006; TOFT, I. *et al*, 1998). Além disso, a leptina liberada pelo tecido adiposo aumenta o tônus simpático no rim, nas adrenais e no coração, promove a retenção de sódio e aumento da frequência cardíaca, elevando a pressão arterial. Da mesma forma, os ácidos graxos aumentam a atividade simpática, altera a sensibilidade dos

barorreceptores, e diminui o controle do parassimpático da frequência cardíaca, enquanto a norepinefrina sérica, que se eleva em dietas hipercalóricas, aumenta a reabsorção de sódio e água. (GALVÃO, R. *et al*, 2002)

Outro mecanismo seria a associação com a RI que acarreta a elevação da insulina plasmática. Essa elevação ativa o sistema nervoso simpático, aumenta o tráfico de impulsos nervosos, a disponibilidade das catecolaminas na fenda sináptica, provoca o aumento da retenção de sódio pelo rim e diminui o efeito hipotensor (vasodilatação) do mesmo. (LOPES, H. F, 2007; GALVÃO, R. *et al*, 2002). Da mesma forma, ocorre a hiperglicemia, que também ativa o sistema nervoso simpático e a glicação de proteínas, devido ao estresse oxidativo, levando à hipertensão. (TOFT, I. *et al*, 1998).

Os mecanismos envolvidos na SM devem ser levados em consideração durante o tratamento farmacológico do hipertenso obeso. Os fármacos mais utilizados são os inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores AT1, da angiotensina II e bloqueadores alfa-adrenérgicos. Também são utilizados os bloqueadores dos canais de cálcio e os diuréticos para a redução da volemia. Os diuréticos apresentam como efeitos adversos a intolerância à glicose, prejudica o perfil lipídico e hipocalcemia. Os inibidores adrenérgicos de ação central atuam sobre a resistência vascular periférica e redução do tônus simpático. Os seus efeitos adversos são a sonolência excessiva e fadiga. Os betabloqueadores reduzem o tônus simpático e o débito cardíaco, apresentando como efeitos colaterais o aumento da sensibilidade à insulina e alteração do perfil lipídico. (GALVÃO, R. *et al*, 2002).

### *3.7 POLIMORFISMOS GENÉTICOS ENVOLVIDOS COM A OBESIDADE E RI*

Existem muitas variantes genéticas que estão associadas com o DM2. O desenvolvimento de chips genéticos que permitem a identificação de até 5 milhões de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no DNA tornou possível a realização de estudos de associação entre genes e doenças. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

Atualmente, o número de locos gênicos que apresentam variantes que influenciam o DM2 ultrapassa 60. Em alguns locos gênicos, as variantes associadas ao diabetes são mais comuns do que as variantes de proteção. A maioria dos SNPs de risco para o diabetes está localizada em ou perto dos genes que codificam as proteínas ligadas ao desenvolvimento do pâncreas, à função das células  $\beta$ , ou à liberação da insulina. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

A capacidade das células  $\beta$  em secretar insulina e se proliferar ou regenerar é em grande parte determinada geneticamente, e é a composição genética das células  $\beta$  um fator que define o desenvolvimento do DM2. (RATHMANN, W. *et al*, 2013).

Diversas moléculas que inibem a via da insulina em diferentes níveis têm sido estudadas, como por exemplo: pirofosfatase / fosfodiesterase (ENPP1), a proteotirosina- fosfatases nonoreceptor fosfatase tipo 1 (PTP1B), a proteína tirosina fosfatase receptor do tipo F (PTPRF), o inositol polifosfato com uma fosfatase (INPPL1) e homólogos 3 ligantes da Akt (TRIB3). (CARLO, 2013).

O ENPP1, também conhecido como PC-1 (células plasmáticas-1), é uma glicoproteína transmembranar de classe II, que interage com o receptor de insulina e inibe a subsequente sinalização de insulina, diminuindo a sua auto-fosforilação da subunidade beta. A variante mais amplamente investigada do ENPP1 é a rs1044498 A /C, um polimorfismo do tipo *missense*, onde uma lisina, K, é substituído por uma glutamina, Q, no códon 121. Essa mutação confere um aumento da atividade inibitória, reduzindo a autofosforilação do receptor de insulina. Este polimorfismo está associado ao maior risco de DM2 de forma precoce, além de estar relacionado com a susceptibilidade às alterações ambientais, influenciando no tratamento da DM2 baseado na mudança do estilo de vida. O ENPP1/PC-1 também influencia no risco de obesidade, um risco aumentado de infarto do miocárdio precoce e possui ação pró-aterogênica. (RIK,G. *et al*, 2003).

Além do rs1044498, ENPP1/PC-1 possui outras variantes que têm capacidade de modular distúrbios metabólicos de insulina relacionados com a resistência. Polimorfismos adicionais na região reguladora do gene tanto na extremidade 3' ou na região do promotor, têm sido associados com DM2. Também

existe um conjunto de três SNPs: rs1044548 G/A, rs11964389 G/C, e rs1044558 C/T, na região 3'-não traduzida do gene ENPP1 que podem modular a expressão ENPP1 e confere um risco aumentado de RI. (CARLO, 2013).

O antígeno leucocitário humano relacionado (LAR) também conhecido como PTPRF, pertencente ao tipo de receptor IIA (R2A) da subfamília de proteínas tirosina fosfatases (PTP). Depois de ser analisada a sequência completa do gene PTPRF, foram identificados polimorfismos associados com aumento da expressão gênica, sendo dois SNPs no promotor, uma mudança de C para G na posição -133 e um T para A na posição -127bp, e uma inserção / deleção de seis bases (GGCTCC) a 92 pb do local de iniciação da transcrição. O PTPRF é expresso em vários tecidos sensíveis à insulina onde interage com o receptor de insulina e desfosforila seu domínio de tirosina-quinase, estando assim relacionado à RI. (HASHIMOTO, N. *et al.* 1992).

A proteína tirosina fosfatase 1B ( PTP1B) também participa da via de inibição da sinalização da insulina. Os polimorfismos do PTP1B, rs6067484 A/G, rs6020611 A/G, rs1060402 A/G e rs3787348 G/T têm sido também associados com níveis mais elevados de colesterol plasmático total e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) em homens com um IMC abaixo de 26 kg/m<sup>2</sup>. O SNP rs718049 C/T foi ainda associado com o aumento da circunferência da cintura, da gordura central, diminuição da sensibilidade à insulina, e aumento da insulina de jejum, glicemia de jejum, triglicérides e pressão arterial sistólica. Já o rs1885177 A/C só foi associado com a sensibilidade à insulina, o rs914458 C/G mostrou uma relação moderada com o DM2 e o rs16989673 insG foi associado com aterosclerose , quando ajustadas as variáveis idade, sexo e tabagismo em indivíduos caucasianos com DM 2. Por fim, O haplótipo de proteção foi associado com maior sensibilidade à insulina, menores níveis de triglicérides e menor pressão arterial sistólica. (CARLO, 2013).

O gene INPPL1 humano está localizado no cromossoma 11q13-14, a proteína é responsável pela regulação da sinalização da insulina e tem sido sugerido sua ligação com o DM2, RI e hipertensão. SNPs envolvidos com a superexpressão desta proteína inibe a captação de glicose induzida pela insulina e síntese de glicogênio em adipócitos. A evidência mais forte para a associação foi entre a hipertensão e

um grupo de três SNPs localizados neste gene: rs227604, rs144989913 e rs9886, que também foram associados com a obesidade central. Além disso, o rs2276047 e rs144989913 juntos mostraram evidências de associação com DM2 e com a SM. (KAISAKI, P.J. et al.2004)

O TRIB3 inibe a sinalização da insulina, induzindo a resistência sistêmica à insulina . O SNP rs2295490, que leva a uma mudança do tipo de ganho de função na proteína, corresponde à troca de aminoácidos Q/R na posição 84 e gera alterações intramoleculares, tornando TRIB3 um ligante forte para a Akt na presença do alelo Q84. Este polimorfismo tem sido associado com a RI, a secreção defeituosa de insulina e DM 2. (PRUDENTE. S. et al. 2005)

Os PPARs, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, são fatores de transcrição da família de receptores nucleares, distribuídos em vários tecidos. Existem três tipos, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  e PPAR $\gamma$ , que são codificados por genes distintos. (TAVARES, V. et al, 2007).

O PPAR $\gamma$  está presente nos fibroblastos é responsável pela diferenciação destas células em adipócitos. É capaz de regular a expressão de genes envolvidos no metabolismo de lipídeos, incluindo Acil-CoA sintetase e lípase lipoproteica, e a expressão da proteína transportadora de ácidos graxos, ambos envolvidos na captação de lipídeos pelos adipócitos. (TONTONAZ. P. et al, 1995).

O gene do PPAR $\gamma$  foi mapeado no cromossomo 3, região 3p25, dando origem a três RNAs mensageiros: PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2 e PPAR $\gamma$ 3, que diferem em sua extremidade 5'. Existem mutações no receptor PPAR $\gamma$  que estão associados com o fenótipo da obesidade, RI, DM2, hipertensão, doença arterial coronariana e aumento de leptina sanguínea. (TAVARES, V. et al, 2007).

Indivíduos que apresentam mutações nesses receptores, quando diminuem a massa de tecido adiposo, reduzindo IMC, apresentam melhora na sensibilidade à insulina, comprovando que os efeitos das variações genéticas no gene do PPAR $\gamma$  podem ser influenciados por fatores ambientais, como a dieta e o exercício físico. (TAVARES, V. et al, 2007).

Um dos tecidos em que se encontra o PPAR $\gamma$  é o pancreático. Determinadas mutações que ocorrem nesse receptor provocam o comprometimento da função das células pancreáticas, reduzindo sua capacidade em ativar a transcrição, diminuindo a secreção de insulina e levando ao DM2. (MORI. H. *et al*, 2001).

O PPAR $\gamma$ , assim como está relacionado ao DM2, também está envolvido com as doenças cardiovasculares pela sua associação com a aterosclerose. A aterosclerose é caracterizada pelo acúmulo gradual de lipídeos na parede arterial, levando à obstrução do fluxo sanguíneo. A formação dessa placa começa com a inflamação do endotélio, proliferação de células musculares lisas e formação das células espumosas. O PPAR $\gamma$  tem a capacidade de estabilizar essa placa permitindo seu crescimento. Porém, essa sua ação pró-aterogênica ainda é discutida, pois existem estudos que relatam sua atividade anti-aterogênica, na redução de liberação de citocinas e de proteínas que estabilizam a placa. (KERSTEN. S. *et al*, 2000).

No tecido adiposo, uma mutação no códon 115 do PPAR $\gamma$ 2, liga esse receptor à obesidade. Uma vez que essa mutação diminui a sua capacidade em mediar a diferenciação de adipócitos e acúmulo de lipídeos, a mesma está envolvida na obesidade (TAVARES, V. *et al*, 2007).

No tratamento da RI e no DM2 podem ser utilizados os fármacos da classe tiazolidinedionas, o pioglitazona, rosiglitazona e troglitazona. Estes fármacos atuam em receptores PPAR $\gamma$ , aumentando a sensibilidade à insulina e aumentando a secreção de adiponectina. Devem ser empregados em pacientes que não obtiveram êxito somente com as recomendações na mudança do estilo de vida. A ação desses fármacos no PPAR $\gamma$  também provocam efeitos na adipogênese, aumentando o tecido adiposo subcutâneo e reduzindo o tecido adiposo visceral. As tiazolidinedionas que atuam nos PPAR $\gamma$  localizados no tecido muscular também promovem o aumento da captação de glicose estimulada pela insulina. (TAVARES, V. *et al*, 2007; CARVALHO, M. H. C. *et al*, 2006)

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

A resistência à insulina está presente em diversas doenças metabólicas e/ou cardiovasculares, como na obesidade, intolerância à glicose, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e dislipidemia. Em todas essas condições está presente um distúrbio metabólico que se manifesta por redução na utilização da glicose e aumento da insulina. A síndrome metabólica ou a associação dessas patologias vem sendo discutida, devido o seu grande impacto na sociedade.

Existe uma correlação muito direta entre o Índice de Massa Corporal e as alterações metabólicas, hipertensão, diabetes mellitus e com o aumento do risco cardiovascular. A obesidade é atualmente um dos mais graves problemas de saúde pública. Sua prevalência vem crescendo nas últimas décadas, inclusive nos países em desenvolvimento.

Em pacientes obesos a prevalência da hipertensão é cerca de 3 vezes maior. Os mecanismos envolvidos são a resistência à insulina e hiperinsulinemia, hiperatividade simpática, ativação do sistema renina-angiotensina e aumento da reabsorção tubular renal de sódio e água. No tratamento da hipertensão associada à obesidade, a diminuição do IMC desempenha papel central na redução da pressão.

É importante considerar o tecido adiposo como um órgão endócrino capaz de modular processos metabólicos e regular a inflamação sistêmica. O desequilíbrio causado na produção de adipocinas anti-inflamatórias e de citocinas pró-inflamatórias, gerando uma inflamação sistêmica de baixo grau de intensidade é de extrema relevância nos sistemas metabólicos.

No que se diz respeito à genética, deve-se lembrar, que quaisquer defeitos estruturais ou de expressão do receptor de insulina que ocorram, terão como consequência mais marcante o desenvolvimento de um quadro de RI com suas manifestações metabólicas.

Existem vários polimorfismos nos genes que codificam moléculas inibidoras da sinalização da insulina que determinam a predisposição genética a doenças crônicas e cardiovasculares, em especial o risco de DM2 e RI são extremamente aumentados.

Os temas aqui discutidos mostram que é necessário um conhecimento mais profundo das variantes genéticas que afetam a patogênese de doenças metabólicas para se implantar terapêuticas personalizadas e mais eficazes no intuito de reduzir as co-morbidades e mortalidade de indivíduos que apresentam estas alterações.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica.** - 3.ed. - Itapevi, SP : AC Farmacêutica, 2009.

AZIZI, G. A. *et al.* **Adiponectin in coronary heart disease and newly diagnosed impaired glucose tolerance**, Department of Medicine, Municipal Hospital of Dresden-Neustadt, vol. 05, Germany, 2013.

BARROSO, S.G; ABREU, V. G; FRANCISCHETTI, E. A, **A Participação do Tecido Adiposo Visceral na Gênese da Hipertensão e Doença Cardiovascular Aterogênica. Um Conceito Emergente**, Arq Bras Cardiol, vol. 78, nº 6, p. 618-30, Rio de Janeiro, 2002.

BASTARD, J.P. *et al.* **Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance**, Eur Cytokine Netw, vol. 01, Paris, 2006.

BREWSTER, S. *et al.* **Endothelial function in women with and without a history of glucose intolerance in pregnancy**, Leadership Sinai Centre for Diabetes, Mount Sinai Hospital, vol.10, Canada, 2013.

CARLO, L. *et al.* **Variants of Insulin-Signaling Inhibitor Genes in Type 2 Diabetes and Related Metabolic Abnormalities**, International Journal of Genomics, vol. 2013, ID 376454, Italy, 2013.

CARVALHEIRA, J. B.C; ZECCHIN, H. G; SAAD, M. J. A. **Vias de Sinalização da Insulina**, Arq Bras Endocrinol Metab, v. 46, n. 4, São Paulo, 2002.

CARVALHO, M. H. C; COLACO, A. L; FORTES, Z. B. **Citocinas, disfunção endotelial e resistência à insulina**, Arq Bras Endocrinol Metab, vol.50, nº 2, São Paulo, 2006.

FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABTES. **Atlas de La FID.** 5 ed. 2013.

FELLMANN, L. *et al.* **A new pyrroline compound selective for I1-imidazoline receptors improves metabolic syndrome in rats**, J Pharmacol Exp. Ther, vol. 03, France, 2013.

GALVÃO, R; JUNIOR, O.K, **Hipertensão arterial no paciente obeso**, Rev Bras Hipertens, VOL. 09, p. 262-267, São Paulo, 2002.

GOKTAS, Z. *et al.* **Effects of bariatric surgery on adipokine-induced inflammation and insulin resistance**, Nutritional Sciences Program, College of Human Science, vol.4, p. 69, Texas, 2013.

HABER, E. P. *et al.* **Secreção da insulina: efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos**, Arq Bras Endocrinol Metab, vol.45, n.3, São Paulo, 2001

HASHIMOTO, N. *et al.* **Insulin receptor protein-tyrosine phosphatases. Leukocyte common antigen- related phosphatase rapidly deactivates the insulin receptor kinase by preferential dephosphorylation of the receptor regulatory domain**, The Journal of Biological Chemistry, vol. 267, no. 20, pp. 13811–13814, 1992.

HU, C. *et al.* **Variants from GIPR, TCF7L2, DGKB, MADD, CRY2, GLIS3, PROX1, SLC30A8 and IGF1 are associated with glucose metabolism in the Chinese**, Department of Endocrinology and Metabolism, vol. 11, China, 2010

JUNIOR, M; BALKAU, B; WILD, S.H, **Diabetes in women - a life course approach**, Centre for Population Health Sciences, University of Edinburgh, vol. 2, Edinburgh, 2013.

KAISAKI, P.J. *et al.* **Polymorphisms in type II SH2 domain-containing inositol 5-phosphatase (INPPL1, SHIP2) are associated with physiological abnormalities of the metabolic syndrome**, Diabetes, vol. 53, no. 7, pp. 1900–1904, 2004

KERSTEN. S; DESVERGNE. B; WAHLI. W. **Roles of PPARs in health and disease**. Nature 2000;405:421-4.

LOPES, H. F, **Hipertensão e inflamação: papel da obesidade**, Rev Bras Hipertens vol. 04, 239-244, São Paulo, 2007.

LYRA, R.; OLIVEIRA, M.; LINS, D.; CAVALCANTI, N. Prevenção do Diabetes Mellitus tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Recife, v. 50, n. 2, abr. 2006.

MAGALHAES, C. E. V.; BOUSKELA, E. Pé Diabético e Doença Vascular Cerebral – Entre o Conhecimento Acadêmico e a Realidade Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Rio de Janeiro, v. 52 n. 7, p. 1073-1075, 2008.

METE, T. *et al.* **Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy**, International Journal of Endocrinology, p. 7, ID 821745, Turkey, 2013.

MOREIRA R.O *et al.* Diabetes Mellitus: Neuropatia. **Projeto de Diretrizes / Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina**. fev. 2005. 10 p.

MORI H, IKEGAMI H, KAWAGUCHI Y. **The Pro12Ala substitution in PPAR $\gamma$  is associated with resistance to development of diabetes in the general population**. Diabetes 2001;50:891-4

MURISSI, M. *et al.* Detecção Precoce da Nefropatia Diabética. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Porto Alegre, v. 52, n. 3, 2008.

NASCIMENTO, L. C. *et al.* **Diabetes mellitus tipo 1: evidências da literatura para seu manejo adequado, na perspectiva de crianças**. Rev. esc. enferm USP, São Paulo, v.45, n.3, p. 764-769, jun. 2011.

PEDICINO, D. *et al.* **Adaptive immunity, inflammation, and cardiovascular complications in type 1 and type 2 diabetes mellitus**, Institute of Cardiology, Catholic University, Rome, 2013

PERA, I. P. *et al.* **Perceptions of diabetes obtained through drawing in childhood and adolescence**, Patient Preference and Adherence, vol.07, Barcelona, 2013.

PEREIRA, L.O; FRANCISCHI, R.P; JUNIOR, A.H.L. **Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e Resistência à Insulina**, Arq Bras Endocrinol Metab, vol 47 nº 2, São Paulo, 2003.

PRUDENTE. S. et al. **The functional Q84R polymorphism of mammalian tribbles homolog TRB3 is associated with insulin resistance and related cardiovascular risk in Caucasians from Italy**, Diabetes, vol. 54, no. 9, pp. 2807–2811, 2005

RALSTON, J. C. *et al.* Ethnic- and sex-specific associations between plasma fatty acids and markers of insulin resistance in healthy young adults, **Nutrition & Metabolism, Canada, 2013**

RATHMANN, W. *et al.* **Type 2 diabetes: prevalence and relevance of genetic and acquired factors for its prediction**, Institute of Biometrics and Epidemiology, German Diabetes Center, Germany, 2013.

REBELO, T. A. A. **Retinopatia diabética: Uma revisão bibliográfica**. 2008. 60 f. Dissertação (Mestre em Medicina) – Pontifícia Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2008

RIK, G. *et al.* **Functional characterization of the non-catalytic ectodomains of the nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase NPP1**, The Biochemical Journal, vol. 371, no. 2, pp. 321–330, 2003.

SEMPLE, R.K. *et al.* **Genetic syndromes of severe insulin resistance**, Metabolic Research Laboratories, Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Diabetes mellitus gestacional. **Rev. Assoc. Med. Bras**, São Paulo, v. 54, n. 6, p. 477-480, 2008.

TAVARES, V; HIRATA, M. H; HIRATA, R. D.C. **Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica**, Arq Bras Endocrinol Metab, vol.51, n.4, p. 526-533, São Paulo, 2007

TOFT, I; BONAA, K.H; JENSSEN, T. **Insulin Resistance in Hypertension Is Associated With Body Fat Rather Than Blood Pressure**, American Heart Association, vol. 32, p. 115-122, Norway, 1998.

TONTONOZ. P. *et al.* **Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR $\gamma$ 2, a lipid activated transcription factor**, Cell, 1994.

TRICCO, A.C. *et al.* **Safety, effectiveness, and cost of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus intermediate acting insulin for type 2 diabetes: protocol for a systematic review and network meta-analysis**, Li Ka Shing Knowledge Institute, St, Michael's Hospital, Canada, 2013.

VASQUE, A.C.J, **Análise crítica do uso dos índices do *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células- $\beta$  pancreáticas**, Arq Bras Endocrinol Metab, vol. 52, Campinas, 2008.

Yu Li *et al.* **Adipokines and hepatic insulin resistance**, Journal of Diabetes Research, vol. 2013, ID 170532, 8 pages, China, 2013.