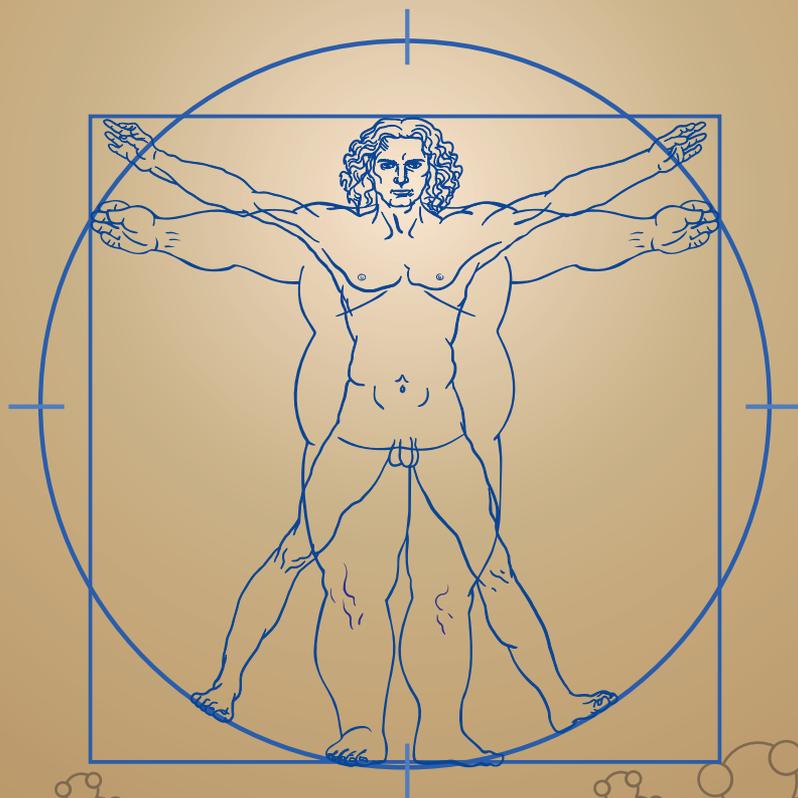


Edilene Maria Queiroz Araújo  
[Organizadora]

# A SÍNDROME METABÓLICA

e suas implicações clínicas



# **A SÍNDROME METABÓLICA**



## **Universidade do Estado da Bahia – UNEB**

José Bites de Carvalho

**Reitor**

Marcelo Duarte Dantas de Avila

**Vice-Reitor**

Sandra Regina Soares

**Diretora da Editora**

### **Conselho Editorial**

Danilo Gusmão de Quadros

Darcy Ribeiro de Castro

Hugo Saba Pereira Cardoso

Luiz Carlos dos Santos

Maria das Graças de Andrade Leal

Rudval Souza da Silva

Thiago Martins Caldas Prado

### **Suplentes**

Aliger dos Santos Pereira

Gabriela Sousa Rêgo Pimentel

Maristela Casé Costa Cunha

Marluce Alves dos Santos

Mônica Beltrame

Reginaldo Conceição Cerqueira

Valquíria Claudete Machado Borba

Edilene Maria Queiroz Araújo  
[Organizadora]

# **A SÍNDROME METABÓLICA**

**e suas implicações clínicas**

Salvador  
EDUNEB  
2018

© 2018 Autores

Direitos para esta edição cedidos à Editora da Universidade do Estado da Bahia.  
Proibida a reprodução total ou parcial por qualquer meio de impressão, em forma  
idêntica, resumida ou modificada, em Língua Portuguesa ou qualquer outro idioma.  
Depósito Legal na Biblioteca Nacional  
Impresso no Brasil em 2018.

**Coordenação Editorial**

Fernanda de Jesus Cerqueira

**Coordenação de Design**

Sidney Silva

**Revisão Textual e Normalização**

Tikinet Edições Ltda

**Diagramação e Capa**

George Luís Cruz Silva

**Revisão de Diagramação de Prova**

Rodrigo C. Yamashita

**Revisão Textual de Prova**

Maria Aparecida Porto Silva

Ficha Catalográfica

Bibliotecária: Fernanda de Jesus Cerqueira – CRB 162-5

---

A síndrome metabólica e suas implicações clínicas/ Organizado por Edilene Maria  
Queiroz Araújo. – Salvador: Eduneb, 2018.

340 p.: il.

ISBN 978-85-7887-361-5

1. Nutrição - estudo e ensino. 2. Metabolismo - aspectos nutricionais. I. Araújo,  
Edilene Maria Queiroz.

CDD: 613.2071

---

Editora da Universidade do Estado da Bahia – EDUNEB

Rua Silveira Martins, 2555 – Cabula

41150-000 – Salvador – BA

editora@listas.uneb.br

portal.uneb.br

Esta Editora é filiada à



*Aos pacientes, estudantes e colaboradores do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas da Universidade do Estado da Bahia (Genut/ UNEB), para os quais esta obra foi elaborada.*

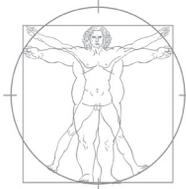
## **AGRADECIMENTOS**

A todos que fizeram desse sonho realidade, principalmente Luama Araújo e Najara Brandão. A você, Radamés Coutinho, nosso agradecimento especial por revisar todo o livro.

# SUMÁRIO

<b>PREFÁCIO</b>	<b>11</b>
<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>15</b>
<b>SÍNDROME METABÓLICA: CONCEITOS, EPIDEMIOLOGIA E ETIOPATOGÊNESE</b>	<b>19</b>
Edilene Maria Queiroz Araújo	
<b>COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA</b>	<b>39</b>
Edilene Maria Queiroz Araújo	
<b>INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA</b>	<b>87</b>
Denise Carneiro Lemaire Radamés Coutinho de Lima Luama Araújo dos Santos	
<b>INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SÍNDROME METABÓLICA</b>	<b>113</b>
Luama Araújo dos Santos Eliane dos Santos da Conceição Marcos da Costa Silva	
<b>SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)</b>	<b>139</b>
Rosângela Passos de Jesus Naiara Brunelle Oliveira Neiva Thomas Thássio R. de Araújo Siva	

<b>NUTRIGENÉTICA E SÍNDROME METABÓLICA</b>	<b>185</b>
Domingos Lázaro Souza Rios Márcia Cristina A. Magalhães Oliveira Viviane da Conceição Davino de Assis	
<b>A SÍNDROME METABÓLICA E SUAS IMPLICAÇÕES PSICOLÓGICAS: CONTRIBUIÇÕES DA TERAPIA COGNITIVA</b>	<b>217</b>
Aiala de Brito Corrêa Juliana Bomfim Silva de Menezes Tuíra Brandão Pereira	
<b>SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA</b>	<b>233</b>
Thaisy Cristina Honorato S. Alves Joselita Moura Sacramento Tamila das Neves Ferreira	
<b>FITOTERAPIA E SÍNDROME METABÓLICA</b>	<b>271</b>
Fernanda Magalhães Borges Maria Angélica Fiut Sula de Camargo	
<b>ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA</b>	<b>295</b>
Radamés Coutinho de Lima Najara Amaral Brandão Laila de Freitas dos Santos	
<b>SOBRE OS AUTORES</b>	<b>333</b>



## PREFÁCIO

Esta obra é oriunda do extenuante e dedicado trabalho de pesquisa realizado pela prof.<sup>a</sup> dr.<sup>a</sup> Edilene Queiroz, a quem me permito, pelos anos de convivência profissional na Universidade do Estado da Bahia (UNEB), chamar carinhosamente de “Dila”. É, sem dúvida, um contributo ímpar para as ciências médicas/nutricionais e dotada de enorme relevância social. Dila, com toda sua elegância e irreverência com as quais nos presenteia diuturnamente no espaço acadêmico, abandona as feições hilárias de suas aulas e se traveste do rigor científico e da coerência metodológica para apresentar a colegas docentes, discentes e tantos outros estudiosos/curiosos um estudo inovador, categórico e estrategicamente pertinente à situação de saúde do país.

O percurso descritivo proposto pela pesquisadora atende com excelência e vastidão a relevância contida no enfoque da síndrome metabólica (SM). Sua abordagem traz a vanguarda da proposição de novas ideias para conformar itinerários terapêuticos sólidos e abrangentes. A busca pela historicidade salvaguardando o patrimônio genético da nossa população tão miscigenada, bem como o *gap* desse “arquivo genético” com o atual processo de desenvolvimento da obesidade e de comorbidades associadas, nos permite a elaboração de nexos causais nunca aventados ou estudados de maneira tão minuciosa na saúde.

Apenas para ilustrar um panorama geral para o qual as discussões do livro apontam, no Brasil, atualmente, segundo dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) do Ministério da Saúde,<sup>1</sup> temos 53,8% da nossa população com excesso de peso, sendo que 18,9% dos brasileiros já se encontram na classificação de obesidade. Aliadas a esse quadro, a hipertensão e a diabetes *mellitus* têm avançado consideravelmente, alcançando 25,7% e 8,9% do contingente populacional, respectivamente. Tais números já denotam um quadro assustador, colocando o Brasil entre os cinco países com maior número de obesos do mundo e apontando para um cenário apocalíptico no qual, em no máximo dez anos, se as taxas continuarem evoluindo como nesta década, alcançaremos níveis similares ao “campeão mundial” desse *ranking*, os Estados Unidos (com espantosos níveis de obesidade em 35% para homens e 40% para mulheres, chegando ao percentual de 83% de excesso de peso em alguns grupos étnicos).

O olhar lançado por esta obra busca justamente vencer o senso comum, que trata a obesidade como um fenômeno meramente fatídico equânime em todas as pessoas acometidas. A compreensão de que determinados grupos a desenvolvem de maneira distante, seja para mais ou para menos, bem como os mecanismos que determinam tais variações, é o grande mote dos estudos ora relatados. Dessa forma, o texto propõe uma “fuga” dos lugares comuns e da repetição de formulações até então ineficazes.

A aliança entre *trial* o clínico e os dados epidemiológicos arrolados pela pesquisadora nos traz, de fato, o convite ao pensamento

---

<sup>1</sup> BRASIL. Ministério da Saúde. *VIGITEL Brasil 2016: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017. Disponível em: <<http://bit.ly/2MFtM9F>>. Acesso em: 17 set. 2018.

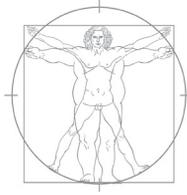
crítico que conduz à construção de “novos pensares” sobre a relação nutrição × SM.

Por isso, creio que este livro propicie aos seus diletos e seletos leitores uma fonte inspiradora de conhecimento, a aquisição de informações dotadas de um ineditismo ímpar e, o melhor, a possibilidade de mudança de práticas e desenvolvimento de novas formas de trabalho/intervenção diante da transição nutricional, para além do campo da dietoterapia e da nutrição clássica.

Expresso aqui, as mais sinceras congratulações pela obra, que, tenho quase certeza, serão corroboradas pelos seus leitores.

Ansiamos que o texto ora apresentado sirva de inspiração para novas perspectivas terapêuticas, aliadas a inovações nas práticas de educação, promoção e prevenção em saúde, sempre com a perspectiva do trabalho multi/interprofissional. E que essa obra seja só o começo de muitas outras que essa promissora pesquisadora venha a nos apresentar.

Fábio Rodrigo Santana dos Santos  
Professor assistente da UNEB  
Mestre em Nutrição, Alimentos e Saúde pela Universidade  
Federal da Bahia (UFBA)



## APRESENTAÇÃO

A síndrome metabólica (SM) sempre foi uma alteração intrigante, tanto no que diz respeito à sua múltipla etiologia quanto ao seu diagnóstico. Diversos pesquisadores e associações de pesquisa têm se dedicado para entender suas implicações clínicas, seus riscos e tratamento. O Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (Genut), desde 2010, faz parte desse grupo de estudiosos tenta preencher essas lacunas.

O Genut é composto de professores-pesquisadores da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), colaboradores de outras instituições, estudantes de iniciação científica, monitores-bolsistas e estudantes de graduação, mestrado e doutorado, bem como de psicólogos, nutricionistas e outros estudantes voluntários. Para manutenção das suas pesquisas, conta com o apoio da reitoria da universidade, do seu congresso bienal e das instituições de fomento – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) –, bem como dos editais internos da UNEB, com os quais tem sido constantemente agraciado. Além das disfunções metabólicas, o Genut, também pesquisa a genômica nutricional, principalmente na área de Nutrigenética, avaliando polimorfismos da intolerância à lactose, inflamação, vitamina D, microbiota

intestinal e alterações ósseas, bem como desenvolvendo escores metabólicos e cardíacos.

Longe de querer esgotar os assuntos relacionados à SM, mas entendendo a necessidade de um livro que abordasse todos eles de maneira didática, com fácil leitura e baixo custo, decidimos por escrevê-lo. Neste livro, você encontrará inicialmente uma abordagem sobre a “Síndrome metabólica” quanto a seus diversos conceitos e possibilidades de diagnóstico, epidemiologia e prevalência no Brasil e no mundo, bem como sua etiopatogênese.

Em seguida, são discutidos individualmente todos os “Componentes da síndrome metabólica”, mostrando a influência que cada uma dessas disfunções metabólicas – como obesidade, aumento da pressão arterial, da glicemia de jejum e dos triglicerídeos séricos, bem como a redução do colesterol *high density lipoproteins* (HDL, forma inglesa para lipoproteínas de alta densidade) – exerce no surgimento desse transtorno altamente complexo.

Para os apaixonados pela imunologia, os autores do texto seguinte descrevem a estreita relação entre “Inflamação e síndrome metabólica” e abordam alguns dos principais e mais discutidos mecanismos moleculares envolvidos na resposta à inflamação de baixo grau e os principais marcadores pró e anti-inflamatórios presentes na SM.

No texto sobre a “Influência da microbiota intestinal na síndrome metabólica”, o enfoque é como a permeabilidade do intestino atua no surgimento e na progressão da síndrome e quais suas consequências metabólicas, além de formas de avaliação das colônias intestinais e sugestões de tratamentos eficazes para ambas condições clínicas.

No texto que trata sobre a “Síndrome metabólica e doença hepática gordurosa não alcoólica”, o órgão de enfoque passa a ser o fígado, especificamente a relação da gordura no fígado (esteatose

hepática) com a SM, os mecanismos etiopatogênicos e seu tratamento nutricional.

Ainda, nesta coletânea, há um enfoque sobre “Nutrigenética e síndrome metabólica”, em que é pontuada a relação de polimorfismos genéticos ou, especificamente, polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP), que estão altamente associados com os componentes da SM.

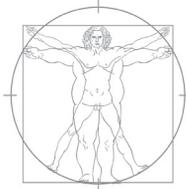
Posteriormente, é discutida a abordagem da terapia cognitiva comportamental no tratamento coadjuvante dessa disfunção metabólica no texto sobre “A síndrome metabólica e suas implicações psicológicas: contribuições da terapia cognitiva”, escrito, inclusive, por psicólogas que atuam diretamente no Genut.

Mais adiante, no texto que trata sobre a “Síndrome metabólica na infância e adolescência”, as autoras nos esclarecem, numa abordagem inédita, dados epidemiológicos da SM, seus critérios diagnósticos e métodos de prevenção e tratamento nutricional de forma mais específica para o melhor acompanhamento dessa condição clínica no período da infância à adolescência.

No texto sobre “Fitoterapia e síndrome metabólica”, as autoras sugerem, de maneira prática e concisa, fitoterápicos que devem ser incluídos no acompanhamento da pessoa com a síndrome, explicando como utilizá-los, prescrição, posologia e contraindicações.

Por fim, no texto referente às principais “Estratégias nutricionais para o tratamento da síndrome metabólica”, são descritos os principais artifícios nutricionais, bem como alguns tipos de dietas e nutracêuticos para o tratamento da SM.

Assim, desejamos ótima leitura e que este livro incite o seu desejo de ir além do que já alcançamos.



## SÍNDROME METABÓLICA: CONCEITOS, EPIDEMIOLOGIA E ETIOPATOGÊNESE<sup>1</sup>

Edilene Maria Queiroz Araújo

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de alterações cardiovasculares e do metabolismo que envolve diversos fatores em sua etiologia e tratamento (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006). Essa desordem de origem multifatorial possui forte base genética e ambiental. Cerca de 180 regiões genômicas estão associadas ao seu principal cofator, a obesidade. Além disso, o ambiente obesogênico criado por abundância de alimentos de baixo valor nutritivo, estilo de vida sedentário, alta exposição a toxinas e o estresse crônico influenciam diretamente no desenvolvimento da SM (ALSALEH et al., 2011; NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002).

---

<sup>1</sup> Revisores científicos deste texto: Vera Ferreira Andrade de Almeida, nutricionista, professora da Universidade do Estado da Bahia (UNEB), mestre em Gestão e Tecnologia Aplicadas à Educação (Gestec) da UNEB; Erica Santos Oliveira, nutricionista, pesquisadora do Programa Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (Genut/UNEB); e Luama Araújo dos Santos, nutricionista, mestre e doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia (Ppgpios/UFBA).

Essa síndrome foi descrita pela primeira vez em 1920, quando Kylin, fisiologista suíço, demonstrou a correlação entre hipertensão, hiperglicemia e gota (KYLIN, 1923). Por sua vez, em 1947, Vague a caracterizou como uma associação entre obesidade visceral, anormalidades metabólicas, diabetes e doenças cardiovasculares (DCV) (VAGUE, 1947). Posteriormente, em 1965, numa reunião anual da Associação Europeia para Estudos da Diabetes, a SM foi então descrita como um agrupamento da hipertensão, hiperglicemia e obesidade (AVOGARO; CREPALDI, 1965), sendo finalmente nomeada como “síndrome X”. A partir daí foi introduzido o conceito de resistência à insulina (RI) como fator central na sua origem, em 1988 (REAVEN, 1988). Somente depois de 1989, é que os cientistas passaram a caracterizar a SM como um conjunto de cofatores mais próximo do conceito atual, que englobava: obesidade, intolerância à glicose, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial. Por fim, em 1992, é renomeada como síndrome da resistência à insulina (HAFFNER et al., 1992), iniciando-se os estudos de associação entre RI e SM. Apesar desse nome não permanecer, é consenso entre os pesquisadores que a RI é uma das principais causas para o desenvolvimento dos cofatores da SM (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002).

Atualmente, diversas organizações possuem critérios diagnósticos para a SM, de modo que até o momento não há consenso de qual seja o mais adequado. A primeira a criar os pontos de corte para esta desordem foi a Organização Mundial da Saúde (OMS) no ano de 1999. A entidade pontuou como cofatores para o seu diagnóstico alteração da glicemia de jejum, da sensibilidade à insulina, da pressão arterial (PA) e do índice de massa corporal (IMC), bem como dos níveis de triglicérides (TG) e de *high density lipoprotein-cholesterol* (HDL, forma inglesa para lipoproteína de alta densidade), da relação entre circunferência da cintura (CC) e do quadril (CQ) e

microalbuminúria (MALB) (ALBERTI; ZIMMET, 1999). No mesmo ano, o Grupo Europeu para o Estudo da Resistência à Insulina (EGIR, do inglês *The European Group for the Study of Insulin Resistance*) fez uma modificação dos critérios da OMS, excluindo pessoas com diabetes e incluindo a hiperinsulinemia como alteração necessária (BALKAU et al., 2002).

Dois anos depois, em 2001, surgiu nos Estados Unidos um critério diagnóstico com melhor aplicabilidade clínica e com foco principal no risco cardiovascular, o do III Relatório do Programa Nacional de Educação para o Colesterol – Painel de Tratamento em Adultos (NCEP/ATP-III, do inglês *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*). Esse diagnóstico passa a ser menos glicocêntrico (centrado na glicose) que os anteriores e requer três alterações entre as cinco indicadas a seguir: 1) hiperglicemia de jejum; 2) hipertensão; 3) hipertrigliceridemia; 4) diminuição dos níveis de HDL-c; e, 5) aumento da CC (NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002).

Devido à semelhança entre os critérios diagnósticos da OMS e do NCEP/ATP-III, diversas pesquisas comparando a prevalência de SM pelos dois critérios diagnósticos encontravam resultados similares. No entanto, ao avaliar o risco cardiovascular e a capacidade em prever diabetes, diferenças importantes eram notadas. Dessa forma, com a ideia de minimizar essas disparidades, a Federação Internacional de Diabetes (IDF, do inglês, *International Diabetes Federation*) propôs, em 2006, um novo critério diagnóstico para a SM, partindo dos mesmos cofatores utilizados pelo NCEP para o diagnóstico da desordem, porém mais eficaz em prever o risco para diabetes e DCV (Quadro 1). Além disso, a IDF resolveu utilizar pontos de corte para CC específicos para cada etnia, visto que estudos epidemiológicos notaram que os valores de CC para definir o risco

para doenças metabólicas e cardiovasculares eram diferentes entre populações europeias, norte-americanas, asiáticas e sul-americanas.

De acordo com a IDF, a elevação da CC é uma das principais causas da RI. Assim, visto que a mensuração da RI (feita pelo *clamp* glicêmico) era impraticável clinicamente, devido aos altos custos e à baixa praticidade (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006), os autores decidiram que a alteração da CC deveria ser critério obrigatório para o diagnóstico da SM. Embora a influência da RI no desenvolvimento de componentes da SM (especialmente a CC e os níveis de triglicerídeos) estivesse bem consolidada, essa decisão foi controversa, uma vez que alguns pesquisadores afirmavam que a CC elevada seria consequência, e não causa da RI (ALBERTI et al., 2009; ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; CARNEIRO et al., 2014; KAUR, 2014; PHILLIPS, 2013; VASQUES et al., 2010; WANG et al., 2009).

**Quadro 1** – Critérios diagnósticos para a SM

(Continua)

FATORES DE RISCO	OMS, 1999	NCEP, 2001	IDF, 2006
<b>Circunferência da cintura</b>	Relação cintura/quadril > 0,9 em homens e > 0,85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Cintura abdominal > 102 cm em homens > 88 cm em mulheres	Cintura abdominal* ≥ 94 cm em homens ≥ 80 cm em mulheres
<b>TG elevado</b>	≥ 150 mg/dL ou HDL-c***	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL**
<b>Baixo HDL-c</b>	< 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres ou TG***	< 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres	< 40 mg/dL em homens** < 50 mg/dL em mulheres**

(Conclusão)

FATORES DE RISCO	OMS, 1999	NCEP, 2001	IDF, 2006
<b>PA elevada</b>	Sistólica $\geq 140$ mmHg ou Diastólica $\geq 90$ mmHg**	Sistólica $\geq 130$ mmHg ou Diastólica $\geq 85$ mmHg**	Sistólica $\geq 130$ mmHg ou diastólica $\geq 85$ mmHg**
<b>Glicemia elevada</b>	Diabetes, intolerância glicídica ou resistência insulínica comprovada pelo clamp*	$\geq 110$ mg/dL	$\geq 100$ mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes**
<b>Outros</b>	Microalbuminúria (excreção urinária de albumina $\geq 20$ mcg) ou relação albumina/creatinina $\geq 30$ mg/g	-----	-----

Legenda: \* Obrigatório + 2 fatores; \*\* Ou em tratamento medicamentoso para a enfermidade; \*\*\* HDL-c ou TG = 1 fator.

Fonte: Adaptado de Alberti et al. (2009) e Kaur (2014).

Assim, em 2009, um grupo formado por IDF; OMS; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; International Atherosclerosis Society; e International Association for the Study of Obesity propôs um consenso com a intenção de resolver as diferenças nas definições da SM, unificando os critérios, denominado *Joint Interim Statement* (JIS). Esse parecer utilizou exatamente as mesmas recomendações da IDF, sugerindo apenas a retirada da obrigatoriedade da CC elevada para o diagnóstico da SM. Também é estimulado que cada grupo populacional realize pesquisas epidemiológicas para a definição desse ponto de corte (ALBERTI et al., 2009).

Baseado nesses diversos critérios citados, os resultados epidemiológicos encontrados em artigos em diversos países, inclusive no Brasil, são bastante variados. Porém, todos são unânimes em afirmar que a SM é uma das alterações crônicas mais prevalentes no mundo – um quarto da população mundial (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006) – e é capaz de predizer o risco de DCV e de diabetes *mellitus* (DM) (ALBERTI et al., 2009).

## EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM cresce proporcionalmente a cada ano, na mesma intensidade que outras doenças crônico-metabólicas, como o DM (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006). Dados epidemiológicos de artigos (Quadro 2) mostram que sua prevalência tem variado de 11,8% a 83%, dependendo do local da pesquisa, gênero, etnia, presença ou não de outra alteração metabólica e critério diagnóstico escolhido. Por exemplo, em Lisboa, entre 2006 e 2007, após avaliação de 16.856 indivíduos usando os critérios do NCEP/ATP-III, a prevalência de SM foi de 27,5%, estando mais presente em mulheres acima de 65 anos (FIUZA et al., 2008). Num estudo realizado nos Estados Unidos, o NCEP/ATP-III também foi utilizado para diagnosticar a SM em uma população urbana, e foi encontrada uma prevalência similar, de 23,7% (FORD; GILES; DIETZ, 2002). Por outro lado, em pesquisa realizada com 155 pacientes paquistaneses, diabéticos tipo 2, foi detectada uma prevalência de SM de 66,5% pela IDF (AHMED; AHMED; ALI, 2010). Houve preponderância de 53,8% entre caucasianos holandeses, pelo método do NCEP/ATP-III (ANNEMA et al., 2014).

Martinez-Larrad e colaboradores, ao avaliarem a frequência de SM em 3.844 espanhóis entre 35 e 74 anos pelo critério JIS, encontraram prevalência de 31,2%. Esse número foi maior em

homens idosos, fumantes e portadores de obesidade. Os autores também concluíram que o risco cardíaco foi 4,85 vezes maior em pessoas com SM pelo escore de Framingham, valor semelhante ao observado em quem possuía intolerância à glicose (MARTINEZ-LARRAD et al., 2016). Dos estudos analisados, a maior prevalência foi encontrada entre pacientes paquistaneses, cujo índice foi de 83%. Cabe ressaltar que o grupo estudado possuía DM tipo 2 (DM2), reforçando a relação dessa doença com a SM (KIANI et al., 2016). A prevalência da SM encontrada por esses e por outros estudos é apresentada no Quadro 2.

Pesquisas realizadas no Brasil mostram que essas diferenças de prevalência também ocorrem no país. Em um estudo feito em 2006 no Rio Grande do Sul, com 753 pacientes com DM2, a prevalência de SM foi semelhante nos critérios do NCEP (87%) e da OMS (89%) em negros, mulatos e brancos; no entanto, a concordância entre os critérios foi maior entre negros do que entre mulatos e brancos. Além disso, os autores avaliaram o modelo de avaliação da homeostase para RI (HOMA-IR, do inglês *homeostasis model assessment insulin resistance*) e a dislipidemia. Foram encontrados HOMA-IR e dislipidemia mais elevados entre portadores da SM pelo NCEP do que pela OMS (PICON et al., 2006).

Em outro estudo transversal, em Coimbra/MG, utilizando o método NCEP/ATP-III, pesquisadores encontraram prevalência na área urbana de 40% entre mulheres e 22% entre homens. Na área rural, esses mesmos autores observaram uma prevalência de 37% entre mulheres e 13% entre indivíduos do sexo masculino (DE PAULA et al., 2015). Já em Niterói/RJ, numa pesquisa com 243 indivíduos, foram comparados os critérios da IDF, da OMS, do NCEP e do JIS, sendo encontradas prevalências de 64,1%, 51,9%, 45,2% e 69,1% respectivamente (SAAD et al., 2014). Diante dos resultados aqui apresentados, é possível notar que a prevalência de SM nas diferentes populações

é bastante dependente do critério utilizado para a sua definição, bem como de suas características étnicas e regionais.

Apesar de ser considerada um importante problema de saúde pública emergente, a SM é também, sem dúvida, um grave problema clínico. No entanto, pelo fato de ser um agrupamento de fatores de risco para a DCV, há controvérsias se essa é uma síndrome verdadeira ou apenas uma mistura de fenótipos independentes (ALBERTI et al., 2009). De qualquer modo, seu diagnóstico é necessário para prevenção de doenças cardiovasculares e de DM.

Embora seu diagnóstico seja de grande importância, entender os múltiplos fatores envolvidos na sua etiopatogenia é essencial, uma vez que esta compreensão poderá permitir um melhor entendimento da sua etiologia, e conseqüentemente, auxiliar na busca por melhor prevenção e tratamento (vide nesta obra texto sobre: Estratégias Nutricionais para o tratamento da Síndrome Metabólica).

**Quadro 2** – Estudos de prevalência da SM no Brasil e no mundo

(Continua)

LOCAL	POPULAÇÃO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	PREVALÊNCIA	REFERÊNCIA
<b>Estados Unidos</b>	8.814 indivíduos	NCEP/ATP-III	23,7%	FORD; GILES; DIETZ, 2002
<b>Rio Grande do Sul (Brasil)</b>	753 pacientes com DM2	OMS NCEP/ATP-III	89% 87%	PICON et al., 2006
<b>Lisboa (Portugal)</b>	16.856 indivíduos	NCEP/ATP-III	27,5%	FIUZA et al., 2008
<b>China (províncias)</b>	30.378 indivíduos	Preventive Guideline of Dyslipidemia for Chinese Adults	11,8%	LIU et al., 2008

A SÍNDROME METABÓLICA e suas implicações clínicas

(Continuação)

LOCAL	POPULAÇÃO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	PREVALÊNCIA	REFERÊNCIA
<b>Malir (Paquistão)</b>	155 pacientes com DM2	IDF	66,5 %	AHMED; AHMED; ALI, 2010
<b>Nairóbi (Quênia)</b>	539 indivíduos	JIS	34,6 %	KADUKA et al., 2012
<b>Niterói/RJ (Brasil)</b>	243 indivíduos	OMS, NCEP/ATP-III, IDF e JIS	WHO: 51,9 % NCEP: 45,2 % IDF: 64,1 % DCC: 69,1 %	SAAD et al., 2014
<b>Maastricht (Holanda)</b>	574 caucasianos	NCEP/ATP-III	53,8 %	ANNEMA et al., 2014
<b>Coimbra/MG (Brasil)</b>	435 indivíduos das zonas urbana e rural	NCEP/ATP-III	Zona urbana: 40 % (M), 22 % (H); zona rural: 37 % (M), 13 % (H)	DE PAULA et al., 2015
<b>Espanha</b>	3.844 indivíduos	JIS	31,2 %	MARTINEZ-LARRAD et al., 2016
<b>Islamabad (Paquistão)</b>	300 pacientes com DM2	IDF	83 %	KIANI et al., 2016
<b>Esmirna (Turquia)</b>	12.876 indivíduos	NCEP/ATP-III e IDF	27,4% 36,9%	SOYSAL et al., 2016
<b>Burlington (Estados Unidos)</b>	818 pacientes em reabilitação cardíaca	IDF	65 %	KHADANGA; SAVAGE; ADES, 2016
<b>Taiwan (China)</b>	45.542 indivíduos	NCEP/ATP-III	30,69 %	LI et al., 2016

(Conclusão)

LOCAL	POPULAÇÃO	MÉTODO DIAGNÓSTICO	PREVALÊNCIA	REFERÊNCIA
<b>Ta'if (Arábia Saudita)</b>	203 pacientes da unidade de cuidados cardíacos	IDF	47,8 %	ALAKKAS et al., 2016.
<b>Roterdã (Holanda)</b>	8.643 indivíduos	IDF, AHA-NHLBI e EGIR	Geral: 47,6 % IDF: 42,2 % AHA/NHLBI: 35 % EGIR: 19,4 %	VAN HERPT et al., 2016

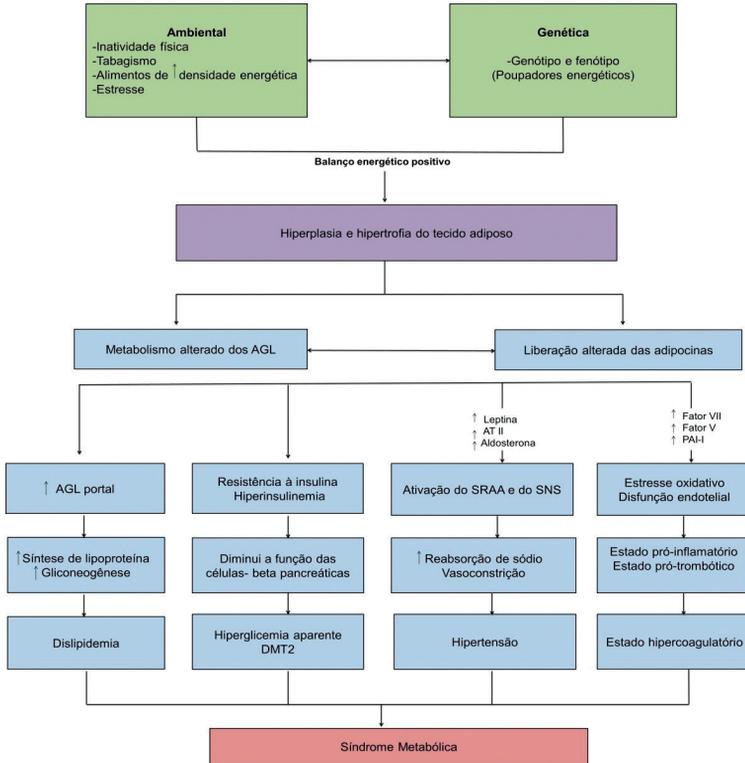
Legenda: AHA-NHLB = American Heart Association – National Heart, Lung, and Blood Institute.

Fonte: Araújo (2016).

## ETIOPATOGENIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM é resultado de uma complexa interação entre genética (uma vez que muitos são os polimorfismos envolvidos na predisposição aos cofatores da SM, conforme Texto desta obra Nutrigenética e Síndrome Metabólica) e fatores ambientais (Figura 1) (KAUR, 2014). Por sua vez, entre os fatores ambientais, sedentarismo, fumo, consumo de alimentos de alta densidade energética e estresse parecem ser os principais causadores dessa desordem. Como consequência dessa complexa interação, de maneira geral, ocorre um desequilíbrio energético que desencadeia várias respostas em diversos sistemas, contribuindo assim, para a instalação da SM.

Figura 1 – Interação entre genética e fatores ambientais na SM



Legenda: AGL = ácidos graxos livres; ATII = angiotensina II; PAI-I = inibidor do ativador do plasminogênio I; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS = sistema nervoso simpático; DM2 = diabetes *mellitus* tipo 2.

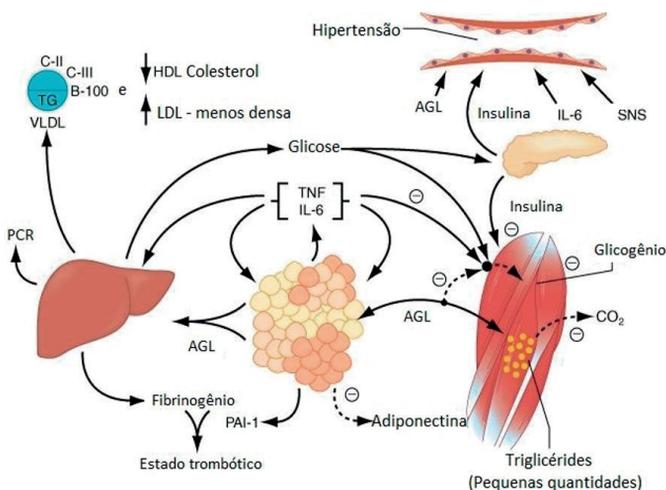
Fonte: Kaur (2014, p. 4).

Inicialmente, parece haver hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo, o que resulta na alteração do metabolismo de AGL e produção desregulada de adipocinas. Esse aumento dos AGL estimula a síntese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c, do inglês *low*

*density lipoprotein*) e a gliconeogênese, levando à dislipidemia (Figura 1).

Paralelamente, ocorre RI e alteração das células beta-pancreáticas, com risco de desenvolvimento de DM2. Por sua vez, o desequilíbrio na síntese de adipocinas promove maior síntese de leptina, angiotensina e aldosterona, além de fatores de coagulação e expressão de moléculas pró-inflamatórias e de adesão celular (CHOI; UN, 2014). Essa situação gera aumento da concentração e da reabsorção de sódio, podendo levar à hipertensão arterial sistêmica (HAS), disfunção endotelial e estado protrombótico e de hipercoagulação.

**Figura 2 – Hiperplasia do tecido adiposo e a SM**



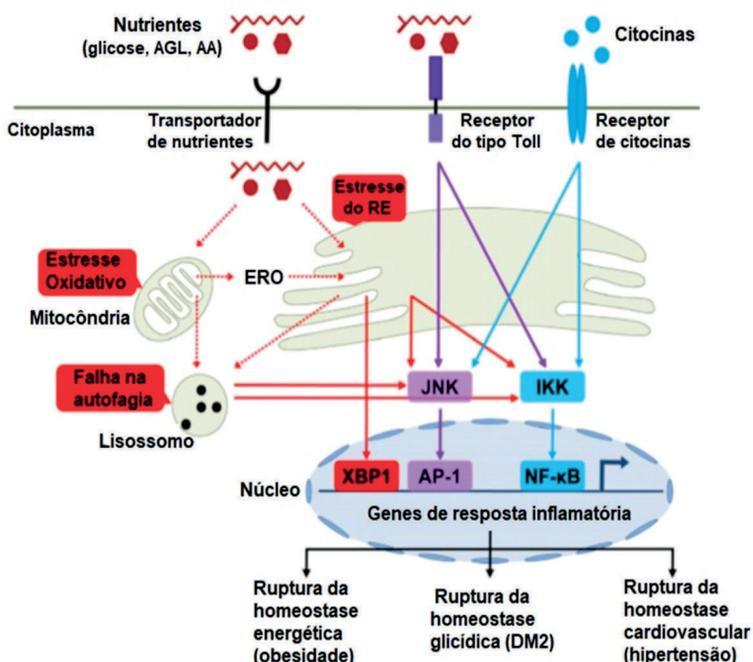
Legenda: TNF = fator de necrose tumoral; PAI-1= inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1; PCR = proteína C reativa; CO<sub>2</sub> = gás carbônico; VLDL-c: lipoproteína de muito baixa densidade; IL-6 = interleucina 6.

Fonte: Adaptado de Leite, Jamar; Caranti, 2014.

Todos esses efeitos culminam no desenvolvimento da SM, como mostra a Figura 1. A Figura 2 representa o mesmo processo de maneira mais ilustrativa, com destaque especialmente para a produção de PCR no fígado, o aumento de lipoproteínas aterogênicas e a diminuição da lipoproteína anti-aterogênica, como a lipoproteína de alta densidade (HDL-c), o que também contribui para a instalação da SM (KAUR, 2014).

Outro possível mecanismo para a gênese da SM é a complexa participação do sistema nervoso central (SNC) no desenvolvimento da obesidade. Estudos científicos mostraram que o aumento do IMC e da relação cintura-quadril tem mais correlação com alterações genéticas ligadas ao SNC do que se imaginava (LOCKE, et al., 2015; SHUNGIN et al., 2015). A explicação para esse fato parece ser que disfunções no SNC podem ocasionar ansiedade, perda do controle da saciedade e resposta inadequada ao estresse, gerando SM (Figura 3).

**Figura 3** – Mecanismos celulares cerebrais e sistêmicos no desenvolvimento da SM



Legenda: RE = retículo endoplasmático; ERO = radical livre; JNK = quinase N-terminal c-Jun; IKK = quinase inibidor de kappa. Fatores de transcrição: XBP-1 = proteína 1 ligadora do X-box; AP-1 = ativador de proteína 1; NF-κB = fator nuclear kappa b.

Fonte: Cai; Liu (2012, p. 101).

A redução na produção de óxido nítrico (ON), o aumento da produção de radicais livres, a inflamação e a alteração da barreira intestinal são possíveis causas para o desenvolvimento da SM, com consequente aumento da disfunção endotelial (ARAÚJO et al., 2014; SAFIEDEEN; ANDRIANTSITOHAINA; MARTINEZ, 2016). Todas essas alterações seriam devidas ao aumento da quantidade de nutrientes, principalmente glicose, AGL e alguns aminoácidos no cérebro

e em outras células do corpo (CAI; LIU, 2012; SAFIEDEEN; ANDRIANTSITOHAINA; MARTINEZ, 2016).

O excesso desses nutrientes e seus tipos ativariam receptores de membrana, como o *toll-like receptor* (receptor do tipo *toll*), causando estresse mitocondrial e do retículo endoplasmático. Como consequência desse estresse, vias envolvidas na instalação da RI, como as vias JNK e IKK parecem ser ativadas. Por sua vez, essa ativação favorece a transcrição de fatores nucleares que se ligam a regiões gênicas de produção de proteínas pró-inflamatórias, aumentando a predisposição para doenças metabólicas, como obesidade, HAS e DM2, cofatores da SM (Figura 3) (CAI; LIU, 2012).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, é fundamental uma maior compreensão da SM pelos profissionais de saúde. Essa relevância é devida não apenas à sua alta e crescente prevalência em todo o mundo (inclusive no Brasil), mas também por conta da complexidade dos fatores envolvidos em sua gênese e progressão. Nos próximos textos deste livro, o leitor poderá compreender de maneira mais detalhada os diversos mecanismos envolvidos na SM.

## REFERÊNCIAS

AHMED, Shahid; AHMED, Syed Azhar; ALI, Nadir. Frequency of metabolic syndrome in type 2 diabetes and its relationship with insulin resistance. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan*, Abbottabad, v. 22, n. 1, p. 22-27, jan.-mar. 2010.

ALAKKAS, Ziyad et al. The prevalence and the clinical characteristics of metabolic syndrome patients admitted to the cardiac care unit. *Journal of the Saudi Heart Association*, Riyadh, v. 28, n. 3, p. 136-143, jul. 2016.

ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer; ZIMMET, Paul. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications* – Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.

ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer; ZIMMET, Paul; SHAW, John. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *The Lancet*, London, v. 366, n. 9491, supl., p. 1059-1062, sept. 2005.

ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, Kyoto, v. 120, n. 16, supl., p. 1640-1645, oct. 2009.

ALSALEH, Aseel et al. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 94, p. 262-269, 2011.

ANNEMA, Wijtske et al. Impaired HDL cholesterol efflux in metabolic syndrome is unrelated to glucose tolerance status: the CODAM study. *Scientific Reports*, London, v. 6, p. 273-87, 2014.

ARAÚJO, Edilene Maria Queiroz. *Intervenção dietoterápica na síndrome metabólica e sua associação com o perfil genético da intolerância à lactose*. 2016. 165 f. Tese (Doutorado em Biotecnologia)–Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2016. Disponível em: <<http://bit.ly/2ObOHTD>>. Acesso em: 24 jul. 2018.

ARAÚJO, Edilene Maria Queiroz et al. Disbiose intestinal e doenças crônicas do fígado. In: JESUS, Rosângela Passos de et al.

*Nutrição e hepatologia: abordagem terapêutica clínica e cirúrgica.* Rio de Janeiro: Rubio, 2014. p. 39-53.

AVOGARO, Padova.; CREPALDI, Gaetano. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia*, Berlin, v. 1, p. 137, 1965.

BALKAU, Beverley et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes and Metabolism*, New York, v. 5, n. 28, supl., p. 364-376, nov. 2002.

CAI, Dongsheng; LIU, Tiewen. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- $\kappa$ B. *Aging*, New York, v. 4, n. 2, supl., p. 98-115, feb. 2012.

CARNEIRO, Isabella Barbosa Pereira et al. Antigos e novos indicadores antropométricos como preditores de resistência à insulina em adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 58, n. 8, supl., p. 838-843, nov. 2014.

CHOI, Myung-Sook; UN, Ju Jung. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

DE PAULA, Josiane Aparecida Teixeira et al. Metabolic syndrome prevalence in elderly of urban and rural communities participants in the HIPERDIA in the city of Coimbra/MG, Brazil. *Investigación y Educación en Enfermería*, Medellín, v. 33, n. 2, p. 325-33, 2015.

FIUZA, Manuela et al. Síndrome metabólica em Portugal: prevalência e implicações no risco cardiovascular – Resultados do estudo VALSIM. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Lisboa, v. 27, n. 12, p. 1495-1529, 2008.

FORD, Earl S.; GILES, Wayne H.; DIETZ, William H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of American Medical Association*, Chicago, v. 16, n. 287, p. 356-359, jan. 2002.

HAFFNER, Steven M. et al. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, New York, v. 41, n. 6, p. 715-722, 1992.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Metabolic syndrome: a new world-wide definition – A Consensus Statement from the International Diabetes Federation (IDF). *Diabetic Medicine*, Caulfield, v. 23, p. 469-480, 2006.

KADUKA, Lydia U. et al. Prevalence of metabolic syndrome among an urban population in Kenya. *Diabetes Care*, New York, v. 35, n. 4, p. 887-893, apr. 2012.

KAUR, Jaspinder. A comprehensive review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, Cairo, v. 20, p. 1-21, 2014.

KHADANGA Sherrie; SAVAGE, Patrick D.; ADES, Philip A. Insulin resistance and diabetes mellitus in contemporary cardiac rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, Philadelphia, v. 13, p. 251-262, may 2016.

KIANI, Ismaa Ghazanfar et al. Frequency of metabolic syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan*, Abbottabad, v. 28, n. 1, p. 59-62, jan.-mar. 2016.

KYLIN, Eskil. Studien ueber das hypertonie-hyperglyca miehyperurika miesyndrom. *Zentralblatt Fuer Innere Medizin*, Leipzig, v. 44, p. 105-127, 1923.

LEITE, Beatriz Figueiredo.; JAMAR, Giovana.; CARANTI, Danielle Arisa. Ácidos graxos e Síndrome Metabólica. *Nutrire: rev. Soc. Bras.*

*Alim. Nutr. J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 113-129, abr. 2014.

LI, Zhixia et al. The cohort study on prediction of incidence of all-cause mortality by metabolic syndrome. *PLoS One*, San Francisco, v. 19, n. 11, p. 521-539, may 2016.

LIU, Jo. et al. Incidence risk of cardiovascular diseases associated with specific combinations regarding the metabolic syndrome components. *Journal of American Medical Association*, Chicago, v. 29, n. 7, p. 652-655, jul. 2008.

LOCKE, Adam E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, London, v. 518, p. 197-219, 2015.

MARTINEZ-LARRAD, María Teresa et al. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, v. 114, p. 23-31, apr. 2016.

NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults – Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol. *Journal of American Medical Association*, Chicago, v. 285, p. 2486-2497, sept. 2002.

PHILLIPS, Catherine M. et al. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity*, Silver Spring, v. 21, n. 1, supl., p.154-161, jan. 2013.

PICON, Paula Xavier et al. Analysis of the criteria used for the definition of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 264-70, apr. 2006.

REAVEN, Gerald M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, New York, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

SAAD, Maria Auxiliadora Nogueira et al. Prevalence of metabolic syndrome in elderly and agreement among four diagnostic criteria. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 102, n. 3, p. 263-269, mar. 2014.

SAFIEDEEN, Zainab; ANDRIANTSITOHAINA, Ramaroson; MARTINEZ, María Carmen. Dialogue between endoplasmic reticulum and mitochondria as a key actor of vascular dysfunction associated to metabolic disorders. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, Oxford, v. 77, supl., p. 10-14, aug. 2016.

SHUNGIN, Dmitry et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*, London, v. 518, p. 187-208, 2015.

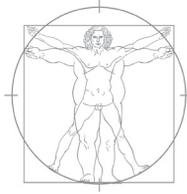
SOYSAL, Ahmet et al. Prevalence of metabolic syndrome and affecting factors among individuals aged 30 and over in Balçova district of İzmir. *Balkan Medical Journal*, Istanbul, v. 33, n. 3, p. 331-338, may 2016.

VAGUE, Jean. Sexual differentiation: a fator affecting the forms of obesity. *La Presse Médicale*, Amsterdam, v. 30, p. S39-S40, 1947.

VAN HERPT, Thijs T. et al. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovascular Diabetology*, London, v. 15, n. 1, apr. 2016.

VASQUES, Ana Carolina et al. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 95, n. 1, supl., p. 14-23, jul. 2010.

WANG, Jin-Wen et al. Obesity criteria for identifying metabolic risks. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, London, v. 1, n. 18, p. 105-113, supl., jun. 2009.



## COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA<sup>1</sup>

Edilene Maria Queiroz Araújo

A alteração do tecido adiposo tem um significativo impacto no metabolismo humano e papel-chave no desenvolvimento de disfunções metabólicas, referidas coletivamente como síndrome metabólica (SM), tópico já abordado no texto anterior. No centro dessas alterações, encontra-se o aumento do depósito das gorduras ectópica e visceral, responsáveis, em sua maior parte, pelo desenvolvimento de resistência à insulina (RI). Esta, por sua vez, tem sido sugerida como uma via etiopatogênica principal no desencadeamento dos componentes da SM, a saber: aumento da obesidade central, hipertriglicéridemia, baixo índice de lipoproteína de alta densidade (HDL-c, do inglês *high density lipoproteins cholesterol*), hiperglicemia ou diabetes *mellitus* (DM) e hipertensão arterial sistêmica.

---

<sup>1</sup> Revisores científicos deste texto: Carla Hilário da Cunha Daltro, médica, mestre e doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); Marcos R. A. C. Barros, médico e doutor em Ciências da Saúde, área de Cardiologia, pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Luciana Ferreira da Silva, nutricionista, professora da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) e doutora em Medicina e Saúde (UFBA); Najara Amaral Brandão, nutricionista, mestranda pelo Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPgPIOS/UFBA); e Jamile das Virgens Silva, nutricionista, especialista em Nutrição Clínica Funcional pela Universidade Cruzeiro do Sul (Unicsul).

Assim, para melhor entendimento dessas alterações metabólicas que levam ao diagnóstico da SM, abordaremos aqui cada componente, discorrendo sobre sua etiopatogenia, suas características, seus diagnósticos e seus riscos clínicos, principalmente em relação às doenças cardiovasculares.

## OBESIDADE CENTRAL

Apesar de, atualmente, a circunferência da cintura (CC) ser a medida mais comumente utilizada para o diagnóstico da obesidade central ou visceral e apontada pelos consensos como um dos cofatores para o diagnóstico de SM (ROCHLANI et al., 2017), não há clareza na literatura quanto à terminologia e ao sítio anatômico de aferição. Lima et al. (2011), após uma revisão sistemática da literatura, concluíram que o termo CC é o mais usado, principalmente na literatura internacional, e sua mensuração anatômica mais comum é o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, e não na cintura umbilical. Por outro lado, o termo circunferência abdominal (CA) corresponde ao sítio anatômico utilizado para verificar a circunferência umbilical (LEAN; HAN; MORRISON, 1995; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995).

A evidência da falta de consenso torna-se ainda mais clara quando a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005) utiliza, para o diagnóstico de obesidade central, o sítio anatômico entre a última costela e a crista ilíaca e denomina-o CA, e não CC como vários autores fazem. Pouliot et al. (1994) demonstraram que a CC foi a medida que apresentou melhor correlação com o tecido adiposo visceral ao se comparar medidas antropométricas com ressonância magnética e tomografia computadorizada. Nessa mesma linha de raciocínio, Willis et al. (2007) observaram que, para

ambos os sexos, a CC se correlacionou mais fortemente com o tecido adiposo visceral, a SM e fatores de risco cardiovascular do que a CA. Além disso, a CC tem se mostrado, por si só, um fator de risco independente para doença cardiovascular (DCV) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; JUNQUEIRA; COSTA; MAGALHÃES, 2011).

Lima et al. (2011) ainda citam que o consenso da International Diabetes Federation (IDF) (2006) é o único que leva em consideração as diferenças étnicas nos pontos de corte para CC, principalmente devido às populações apresentarem diferenças na quantidade de gordura corporal (OMUSE et al., 2017; RIBEIRO FILHO et al., 2006; VASQUES et al., 2010), sendo, portanto, mais adequado para populações mestiças, como a brasileira.

Na definição de SM pela IDF (2006), a obesidade central é um critério obrigatório para o diagnóstico da síndrome e sugere que valores de CC acima dos pontos de corte e a presença de RI seriam suas causas. Ambas, CC e RI, estão intrinsecamente associadas. Valores elevados de CC também se correlacionam, de forma independente, com outros componentes da SM. A medida acima do ponto de corte nada mais é que um indicador clínico de RI, visto que é o seu principal fator causal (CARNEIRO et al., 2014; LOPES, 2007; PHILLIPS et al., 2013; SCHROVER et al., 2016; VASQUES et al., 2010), o que confirma a posição da IDF (2006).

A RI é uma alteração metabólica de etiologia genética e ambiental, caracterizada por resposta anormal dos tecidos periféricos à ação da insulina circulante, devido a um defeito intracelular pós-receptor (VASQUES et al., 2010). Isso ocorre porque há um bloqueio na fosforilação da tirosina, impedindo que ocorra, na cascata da insulina, a transativação do transportador de glicose tipo 4 (GLUT-4) e a entrada de glicose na célula (AGUIRRE et al., 2002; RUAN et al., 2002). Em consequência, ocorre uma hiperinsulinemia compensatória, que consegue manter por certo tempo a glicemia dentro dos níveis de

normalidade (McLELLAN et al., 2007). Porém, a persistência desse evento acaba levando a uma deposição centrípeta de gordura corporal, conhecida como gordura central ou visceral, que acarreta no aumento da CC (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; KAUR, 2014; VASQUES et al., 2010). Por outro lado, o aumento da CC levaria à elevação de gordura intracelular e ao aumento de mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF), que bloquearia a fosforilação da tirosina e ocorreria todo o processo acima explicado (PHILLIPS et al., 2013). A RI instalada contribui para o desenvolvimento de hipertensão, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e baixa nos níveis de HDL-c, independentemente do seu efeito na hiperglicemia, tendo, portanto, papel relevante na gênese da SM (VASQUES et al., 2010).

Apesar de a CC ser a medida pontuada por todos os consensos de SM, outros parâmetros antropométricos, como a razão cintura-estatura (RCEst) e o índice de conicidade (IC) vêm sendo testados quanto à predição da SM. A RCEst e o IC são índices que levam em consideração a altura do paciente. Segundo Schneider et al. (2011), indivíduos com baixa estatura e CC acima dos pontos de corte possuem mais gordura abdominal e associação com riscos cardiovasculares quando comparados a indivíduos com estatura elevada, utilizando o mesmo ponto de corte para a CC. A RCEst tem se mostrado um bom preditor de riscos cardiovasculares, SM e DM em comparação com índice de massa corporal (IMC), CC e relação cintura-quadril (RCQ) (CORRÊA et al., 2016). Também com o propósito de avaliar a obesidade e a distribuição corporal da gordura, o IC utiliza uma equação com variáveis como peso, altura e CC (FONTELA; WINKELMANN; VIECILI, 2017); entretanto, a inexistência de pontos de corte para toda a população limita seu uso. Por isso, são necessários mais estudos referentes aos pontos de corte desses índices, de modo que se tornem mais fidedignos.

Por fim, a complexidade da SM tem impulsionado a construção de índices formados por dois ou mais indicadores com o objetivo de aumentar o poder preditivo destes para a síndrome. Para um melhor entendimento da necessidade dessas associações, é importante lembrar que a RI é o eixo central da fisiopatologia da SM e que o depósito de gordura visceral contribui para a RI mais do que a gordura subcutânea. Além disso, a lipólise visceral leva a um aumento no fornecimento dos ácidos graxos livres (AGL) para o fígado por meio da circulação esplênica. O aumento dos níveis de AGL leva à maior síntese de triglicerídeos (TG) e produção de apolipoproteína B contendo lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) rica em triglicerídeos no fígado (LEWIS; STEINER, 1996). A glicose e os TG plasmáticos são indicadores de RI, portanto, marcadores preditores da SM. O aumento do colesterol LDL-c e a redução do HDL-c são efeitos indiretos da RI, causados pelo metabolismo lipídico alterado no fígado.

A CC possui um papel de destaque, que se agrava ainda mais quando associada a baixos níveis séricos de HDL-c, hipertrigliceridemia e hiperglicemia. Sendo assim, da necessidade da interação entre esses indicadores surgiram novos parâmetros de adiposidade visceral que são o produto da acumulação lipídica (LAP, do inglês *lipidic accumulation product*), o índice de adiposidade visceral (VAI, do inglês *visceral adiposity index*) e o TyG, produto do triglicerídeo e da glicose relacionado à identificação precoce da SM pela relação com o processo inflamatório subclínico (OMUSE et al., 2017). O LAP e o VAI têm sido identificados como dois novos marcadores de adiposidade visceral (AMATO et al., 2010; KHAN, 2005). O LAP é um índice de risco cardiovascular emergente que se baseia no produto da CC pelo valor de TG em jejum, podendo também ser denominado como cintura hipertrigliceridêmica. Tem se revelado um marcador confiável para DCV em adultos, superando outros

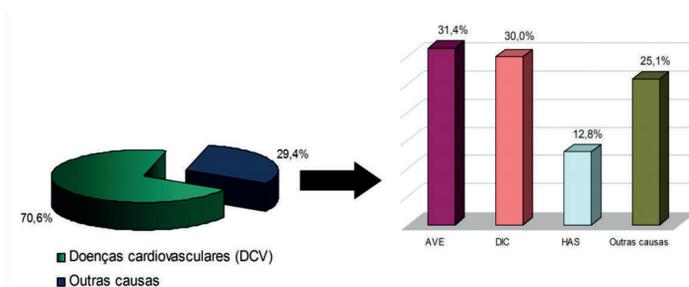
preditores desse risco, como o IMC (NASCIMENTO-FERREIRA et al., 2017). Por outro lado, o VAI é um índice capaz de estimar a disfunção da adiposidade visceral associada ao risco cardiometabólico determinado com base em CC, IMC, TG e HDL-c (LI et al., 2018; GUO et al., 2016), e o TyG é o produto de dois parâmetros metabólicos, a glicose plasmática em jejum e o TG; assim, é um excelente indicador precoce de RI, que é o componente-chave da SM (GUERRERO-ROMERO et al., 2010; SIMENTAL-MENDÍA et al., 2008). Em estudos realizados com diferentes etnias, o LAP apresentou forte associação com a predisposição de se desenvolver SM, tornando-se forte indicador para o seu diagnóstico precoce (GUO et al., 2016; LI et al., 2018; NASCIMENTO-FERREIRA et al., 2017; OMUSE et al., 2017). No entanto, ainda são necessárias mais investigações referentes aos pontos de corte desses índices, considerando as diferenças entre as populações, sendo importante avaliar sua incorporação na prática clínica.

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA/PRESSÃO ARTERIAL ELEVADA

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados da pressão arterial (PA) sistólica  $\geq 140$  e/ou PA diastólica  $\geq 90$  mmHg, associada de forma independente a doença renal crônica e eventos cardiovasculares fatais e não fatais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Informações da Organização Mundial de Saúde (OMS) (em inglês, World Health Organization – WHO) indicam que havia cerca de 600 milhões de hipertensos no mundo em 1980, elevados a 1 bilhão em 2008. São 17 milhões de mortes ao ano por doença cardiovascular (DCV), das quais 9,4 milhões são relacionadas à HAS, dado que a torna o maior

problema de saúde pública e a doença crônica não transmissível (DCNT) com maior incidência no mundo (ECELBARGER, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Uma revisão sistematizada quantitativa de 2003 a 2008, com 44 estudos de 35 países, mostrou prevalência global de HAS em 37,8% dos homens e 32,1% das mulheres (PEREIRA et al., 2009).

**Gráfico 1** – Taxas de mortalidade por DCV e suas diferentes causas no Brasil em 2007



Legenda: AVE = acidente vascular encefálico; DIC = doença isquêmica do coração.

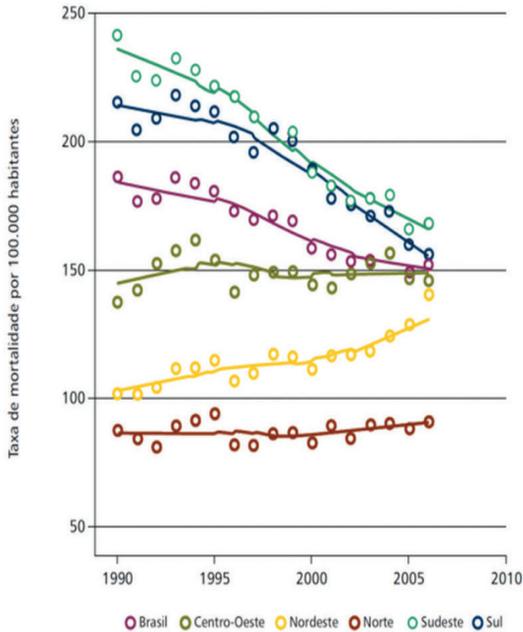
Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2010, p. 1).

A HAS tem uma alta prevalência no Brasil. Apesar de ser considerada um dos principais fatores de risco modificáveis, constitui-se uma das grandes causas de morte por DCV no país (Gráfico 1), principalmente na região Nordeste (Gráfico 2) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010). Os inquéritos populacionais brasileiros apontam uma prevalência de HAS de 30% na população em geral, de 50% entre indivíduos de 60 a 69 anos e de 75% na faixa etária acima de 70 anos. A prevalência é maior em homens do que em mulheres (adultos) e em negros do que em brancos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). Entre os mais jovens não é diferente: acredita-se

que haja 70 milhões de crianças e adolescentes hipertensos no país (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Em casos de HAS secundária, em cerca de 5% a 10% dos indivíduos hipertensos é possível identificar qual é a doença primária, como produção anômala de aldosterona (hiperaldosteronismo primário), estenose da artéria renal (hipertensão renovascular), doença parenquimatosa renal, uso de drogas (contraceptivos, corticoides etc.), doenças da tireoide (hiper ou hipotireoidismo) ou síndrome da apneia do sono (SAOS), entre outras condições nosológicas (MARWICK; VENN, 2015). Em 90% a 95% da população hipertensa, portanto, considera-se que a HAS essencial seja o resultado de múltiplos agentes causais ou fatores etiológicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013), com interferência ou disfunção de complexos mecanismos reguladores da pressão sanguínea arterial. Sejam quais forem os fatores envolvidos em cada indivíduo, genéticos, adquiridos e/ou ambientais, seus efeitos sobre a PA envolvem necessariamente uma alteração do débito cardíaco, da resistência periférica ou de ambos (LOBOZ- RUDNICKA, et al 2016).

**Gráfico 2** – Taxas ajustadas de mortalidade do aparelho circulatório nas regiões brasileiras de 1990 a 2006



Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2010, p. 2).

Os valores da PA sanguínea que definem HAS devem ser aferidos considerando técnica e condições ambientais adequadas, interpretados à luz da história clínica e complementados com investigação clínica e laboratorial na suspeição e identificação de causa secundária, além da avaliação do risco cardiovascular e de lesão de órgãos-alvo. O diagnóstico, no entanto, precisa ser validado por medidas repetidas, em condições ideais, em pelo menos três ocasiões (FIGUEIREDO, 2009), no consultório ou fora dele, conforme Quadro 1.

Sabe-se que, por ser uma doença caracteristicamente assintomática até sua complicação, muitos portadores de HAS não conhecem o diagnóstico e boa parte dos sabidamente hipertensos não são bem controlados, apesar de instituída a terapêutica. Num estudo de coorte realizado na Suíça com 3.962 participantes com idades entre 37 a 81 anos, os pesquisadores encontraram prevalência de 47,1% (n = 1866) de indivíduos com PA > 140/90 mmHg, dos quais 36,3% (n = 678, 17,1% da população total) não referiam diagnóstico de HAS, enquanto 63,7% (n = 1188) conheciam seu diagnóstico. Entre esses hipertensos diagnosticados, apenas 40,8% (n = 485) tinham a PA dentro da meta de controle e 59,2% (n = 703) estavam sem controle, apesar de conhecerem o diagnóstico e relatarem uso de medicações (WALTHER et al., 2016).

**Quadro 1** – Classificação da pressão arterial conforme medida em consultório ou casual, em indivíduos a partir de 18 anos de idade

CLASSIFICAÇÃO	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normal	≤ 120	≤ 80
Pré-hipertensão	121-139	81-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	160-179	100-110
Hipertensão estágio 3	≥ 180	≥ 110
Hipertensão sistólica isolada (estágios 1, 2 ou 3)	≥ 140	< 90

Legenda: PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; mmHg = milímetros de mercúrio.

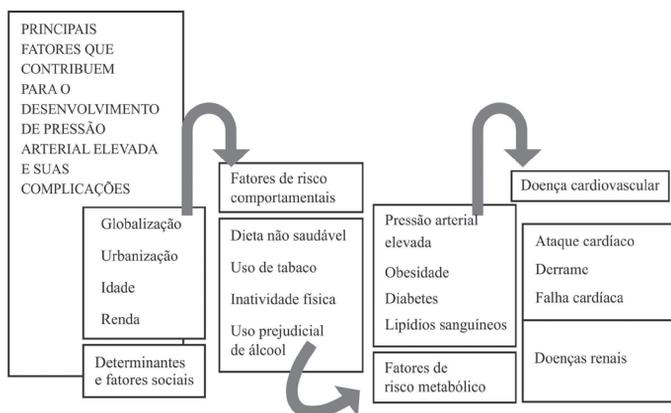
Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2016, p. 8).

Quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento de HAS, (Figura 1) destacam-se: idade, com maior prevalência em idosos

(PEREIRA et al., 2009); gênero, com maior prevalência em homens (LOBOZ-RUDNICKA et al., 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010); etnia, com maior prevalência em afrodescendentes (LAI; WARD; BOLIN, 2015); sobrepeso/obesidade e/ou elevação de circunferência da cintura (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; LOBOZ-RUDNICKA et al., 2016; MANDVIWALA; KHALID; DESWAL, 2016); ingestão de sal; ingestão de álcool; sedentarismo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013; JORDAN; BIRKENFELD, 2016); fatores socioeconômicos (EWALD; HALDEMAN, 2016); e genética (RITTER et al., 2015). Nota-se, porém, que no caso do risco cardiovascular, frequentemente os fatores de risco se apresentam de forma agregada (Figura 1) (EWALD; HALDEMAN, 2016).

A HAS é um dos cofatores mais prevalentes na SM. Em estudo realizado com pacientes de uma clínica escola da cidade de Salvador/BA, a condição estava presente em 94,5% dos indivíduos com diagnóstico de SM (SANTOS; ARAÚJO; MELO, 2013), como também foi observado em outros estudos, nos quais a prevalência de HAS foi acima de 90% na mesma população portadora da SM (CHUANG et al., 2016; GORSANE et al., 2015; MANMEE; AINWAN; JANPOL, 2016). Por outro lado, a SM foi diagnosticada em 30% dos indivíduos com HAS, sendo considerada um preditor independente de eventos cardiovasculares e mortalidade geral e cardiovascular (REDON et al., 2008).

**Figura 1** – Fatores que contribuem para elevar a pressão arterial e para doenças cardiovasculares e renais



Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION (2013, p. 18)

Em um artigo publicado recentemente (ALAKKAS et al., 2016), foram investigados 203 pacientes de uma unidade de prevenção cardiovascular; destes, 47,8% estavam com SM. Também se verificou que estes tinham maior propensão a desenvolver doenças cardíacas e hipertrofia ventricular esquerda mais grave do que os que não apresentavam a síndrome (ALAKKAS et al., 2016). Em outro estudo caso-controle, com 1.733 pacientes chineses hipertensos com SM e 2.373 controles hipertensos, todavia sem SM, os autores detectaram que a hipertrofia ventricular esquerda foi associada ao aumento do número de cofatores da SM. Essas alterações foram mais prevalentes nas mulheres hipertensas e com SM (WANG et al., 2015).

Quando a HAS e a SM se associaram a outras doenças, foi observado risco cardíaco ainda maior. Numa metanálise recente, observou-se prevalência de 46,5% de hipertensão nos pacientes com SM; entre aqueles com SM e HAS, os indivíduos que consumiam bebidas alcoólicas em grande quantidade apresentavam maior risco

para DCV (VANCAMPFORT et al., 2016). Do mesmo modo, quando a SM se associava à microalbuminúria, essa situação não só foi preditora de risco renal, como também de risco para DCV, com evidências de que essas associações foram mais intensas no sexo masculino e em idosos (LEE; NAM; KIM, 2016).

Dada a complexidade etiopatogênica, na maioria dos indivíduos hipertensos não é isolado um fator inicial de desenvolvimento da HAS essencial. A fisiopatologia tem seu entendimento baseado nos mecanismos de regulação da PA, atuantes no organismo a desenvolver lenta e gradualmente a doença hipertensiva, na tentativa de compensar o distúrbio e normalizar as alterações, impedindo o reconhecimento do possível fator inicial. Fatores ambientais, como o alto consumo de sal, também são claramente implicados no desencadeamento fisiopatológico.

A longo prazo, a HAS está associada a alterações degenerativas vasculares arteriais, como a arteriosclerose hialina e a arteriosclerose hiperplásica, além de ser fator de risco para a aterosclerose e suas complicações, inclusive o infarto agudo do miocárdio. Por outro lado, no coração desenvolve-se a hipertrofia ventricular esquerda e a cardiopatia hipertensiva, causa comum de insuficiência cardíaca. Outros órgãos são alvos da pressão sanguínea arterial elevada e desenvolvem complicações vasculares específicas, como retinopatia hipertensiva, acidente vascular encefálico e insuficiência renal crônica (MITCHELL; RICHARD, 2016).

Na condição de SM existem fatores específicos que podem induzir a HAS por meio de hiperatividade simpática, vasoconstricção ou perda da vasodilatação e aumento do volume intravascular e do débito cardíaco. A resistência à insulina – e, por conseguinte, a hiperinsulinemia – promove aumento do volume intravascular por retenção renal de água e sódio (redução da natriurese), disfunção endotelial, redução da produção de óxido nítrico (vasodilatador),

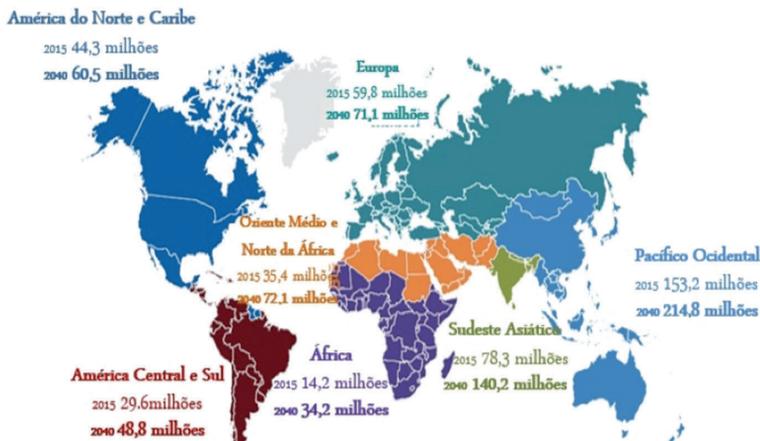
estímulo à endotelina-1 (vasoconstrictor) e hiperatividade simpática com exacerbação da vasoconstrição e aumento do débito cardíaco por elevação da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica. A hiperglicemia também tem efeito na disfunção endotelial por estresse oxidativo. A apneia do sono é condição, quando associada, potencializadora de todo processo fisiopatológico descrito, principalmente da hiperatividade simpática e da obesidade visceral (MENDIZÁBAL; LLORENS; NAVA, 2013).

O manejo terapêutico da HAS na SM tem base larga e grande interseção com o tratamento da obesidade por toda a fisiopatologia já descrita. Entretanto, medicações anti-hipertensivas são comumente indicadas e, entre as opções, os agentes com efeito no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) apresentam melhores resultados clínicos na prevenção de complicações renais e cardiovasculares. Cumpre ressaltar que o controle adequado e rigoroso da PA é mais importante do que a classe farmacêutica específica e o tratamento não farmacológico, principalmente exercícios físicos regulares, orientação dietoterápica em relação ao consumo de sal e adequação calórica e de qualidade dos alimentos, constituindo base terapêutica indispensável, quando não suficiente, ao sucesso do tratamento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

## DIABETES/HIPERGLICEMIA

O DM não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta em comum a hiperglicemia, resultante de defeitos na ação ou secreção da insulina, entre outros (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

**Figura 2** – Número estimado de pessoas com diabetes em todo o mundo e por região em 2015 e 2040 (20-70 anos)



Fonte: INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (2015, p. 12).

Acomete atualmente 415 milhões de pessoas no mundo com idade entre 20 e 79 anos, incluindo nesse número 193 milhões sem diagnóstico. Acredita-se que em 2040 serão 642 milhões de pessoas com a doença (Figura 2). Atualmente um em cada 11 adultos tem DM e estima-se que em 2040 a proporção passe para um em cada dez. Em torno de 75% desses acometidos vivem em países em desenvolvimento e, em sua maioria, encontram-se em grupos etários mais jovens. No Brasil não é diferente: em 2015 estimou-se 14,3 milhões de pessoas diabéticas entre 20 e 79 anos, colocando o país em quarto lugar no *ranking* mundial, e esse número deverá alcançar os 23,3 milhões em 2040 (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015).

Em 2014, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) 2013 estimou que 6,2% da população brasileira, a partir de 18 anos de idade, referiam diagnóstico médico de DM. Destes, 7% eram mulheres e 5,4%

eram homens, 0,6% tinham entre 18 e 29 anos e 19,9%, entre 65 e 74 anos; não havia diferença estatística entre as etnias (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014). Os dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) de 2016 mostraram um aumento de 61,8% dos casos de diabetes na última década e observaram aumento da frequência com a idade (BRASIL, 2016). Para explicar esses achados, as *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes* (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016) apontam que o aumento da epidemia global de DM está relacionado ao envelhecimento populacional, à maior urbanização e ao aumento da prevalência da obesidade e do sedentarismo, além da maior sobrevivência hoje dos pacientes com DM. Autores que estudaram a população nipo-brasileira acrescentaram a esses fatores o padrão alimentar, interagindo com provável susceptibilidade genética ao DM (GIMENO et al., 2000).

Atualmente, a classificação do DM se baseia na sua etiologia e foi ampliada nas diretrizes de 2015-2016 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016), como mostra o esquema a seguir:

a) *Diabetes mellitus* tipo 1 (DM1):

– DM1A: autoimune;

– DM1B: idiopática.

b) *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2).

c) Outros tipos específicos.

d) DM gestacional.

O DM1A é de baixa prevalência, de 5% a 10% dos casos do problema, e é resultado da destruição imunomediada das células-beta pancreáticas com consequente deficiência de insulina. Na maioria das vezes é de origem poligênica, sendo os genes do sistema antígeno leucocitário humano (HLA) classe II os principais envolvidos (ERLICH et al., 2008).

Também os fatores ambientais podem desencadear essa autoimunidade em indivíduos susceptíveis. Entre eles estão as infecções virais e os fatores nutricionais, além de falta de vitamina D e ingestão precoce de leite bovino (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). Já na DM1B, a etiologia é desconhecida, com baixa prevalência e não há marcadores de autoimunidade contra as células-beta, tampouco está associada ao sistema HLA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). O DM1 ocorre de maneira abrupta com sintomas contundentes que indicam a enfermidade (ALBERTI e ZIMMET, 1999; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

O DM2 ocorre em 90% a 95% dos casos e é mais prevalente em pacientes portadores de SM (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006) e acima de 40 anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). A maioria dos pacientes com este tipo de DM apresenta sobrepeso ou obesidade e tem como fase pré-clínica a RI e o defeito na função das células beta do pâncreas, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes de 2015-2016 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

A fisiopatologia do DM2 é complexa e multifatorial. Até o momento já foram descritos vários mecanismos fisiopatológicos, como RI levando à diminuição da captação de glicose pelo músculo, aumento da produção hepática de glicose e lipólise, produção paradoxal do glucagon, defeito na ação e na produção das incretinas, diminuição da produção de insulina, defeito nos neurotransmissores e aumento da reabsorção de glicose no rim (DeFRONZO, 2009). Sua etiologia envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais. As variantes genéticas serão abordadas adiante; entre os fatores ambientais, há destaque para sedentarismo, dietas ricas em gorduras e envelhecimento (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

No DM2 gestacional ocorre uma intolerância à glicose, variável, com início ou diagnóstico durante a gestação e, na maioria das vezes, reversível após o parto. Acomete 7% das gestações no Brasil e associa-se tanto à RI quanto à diminuição da função das células-beta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Em outros tipos específicos de DM2, encontram-se formas menos comuns de DM, cujas alterações ou etiologias podem ser diagnosticadas: defeitos genéticos na função das células-beta (MODY 1-6 etc.), defeitos genéticos na ação da insulina (RI tipo A, leprechaunismo etc.), doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, fibrose cística etc.), endocrinopatias (acromegalia, síndrome de Cushing etc.), indução por medicamentos ou agentes químicos (ácido nicotínico, glicocorticoides, algumas toxinas etc.), infecções (rubéola congênita, citomegalovírus etc.), formas incomuns de DM autoimune (síndrome de Stiff-Man etc.) e outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM (síndrome de Down, síndrome de Prades-Willi etc.) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

A evolução para o DM2 passa por vários estágios, como o chamado “pré-diabetes” ou alterações que elevem o risco para o desenvolvimento de DM2, que são a glicemia de jejum alterada e a tolerância à glicose diminuída. A IDF (2015) considera inclusive que haja 318 milhões de adultos com intolerância à glicose, colocando-os em alto risco de desenvolver a doença. Destes, 11 milhões encontram-se no Brasil, destacando-o como o sexto país no mundo com as mais altas taxas de glicemia alterada. Essa glicemia alterada caracteriza-se pela concentração de glicose sanguínea de jejum inferior ao critério diagnóstico para DM, porém mais elevada que o valor de referência normal. Já a tolerância à glicose diminuída é uma desregulação da glicose após sobrecarga e seu diagnóstico é feito por meio de um teste chamado teste oral de tolerância à glicose. Esses estágios são decorrentes da resistência à ação da

insulina e da disfunção da célula-beta, entre outras alterações fisiopatológicas (ALBERTI; ZIMMET, 1999; AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2010).

Para realizar o diagnóstico do DM2, utilizam-se três critérios aceitos atualmente, (Quadro 2) de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016, que são:

- 1) Sintomas de poliúria, polidipsia e perda ponderal acrescidos de glicemia casual  $\geq 200\text{mg/dL}$ . Compreende-se por glicemia casual aquela realizada a qualquer hora do dia, independentemente do horário da refeição.
- 2) Glicemia de jejum  $\geq 126\text{mg/dL}$  ( $7\text{mmol/L}$ ). Em caso de pequenas elevações da glicemia, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro dia.
- 3) Glicemia de 2h pós-sobrecarga de 75g de glicose  $\geq 200\text{mg/dL}$ .

**Quadro 2** – Diagnóstico do DM2

CATEGORIA	JEJUM <sup>†</sup>	2h APÓS 75g DE GLICOSE	CASUAL <sup>**</sup>
<b>Glicemia normal</b>	< 100	< 140	-----
<b>Tolerância à glicose diminuída</b>	$\geq 100$ a < 126	$\geq 140$ a < 200	-----
<b>Diabetes mellitus</b>	$\geq 126$	$\geq 200$	$\geq 200$ (com sintomas clássicos) <sup>***</sup>

Legenda: <sup>†</sup>Jejum de 8h; <sup>\*\*</sup>realizada a qualquer hora do dia; <sup>\*\*\*</sup>poliúria, polidipsia, perda de peso não explicada.

Fonte: Adaptado de SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2016).

Além de todos os problemas de saúde que podem decorrer do DM, como retinopatia diabética, pé diabético e DCV, entre

outros (IZADI et al. 2014), tem-se os gastos individuais, os de suas famílias e dos sistemas de saúde, estimado em duas a três vezes maiores quando se compara a alguém sem DM (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013; BAHIA et al., 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

Estima-se que o Brasil gastou 29 bilhões de dólares em 2015, muito mais que a França, onde o gasto foi de 17 bilhões, e que o Canadá, com 14 bilhões. Presume-se que o valor gasto no Brasil atingirá 48 bilhões em 2040 (BARCELÓ et al., 2003; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). Acredita-se que esse cálculo seja subestimado porque muitos internamentos decorrem por complicações do DM e poucas vezes são declarados nos prontuários. Há também os custos intangíveis, como dor, ansiedade e diminuição da qualidade e da expectativa de vida (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Em relação às taxas de mortalidade por DM, também ocorre um dado interessante: nas declarações de óbito, assim como nos prontuários, não se menciona o DM, e sim complicações decorrentes da doença, como a doença arterial coronariana (DAC) e as doenças cerebrovasculares, entre outras. Por isso os dados que serão mencionados aqui podem ser também subestimados: atribuiu-se um total de cinco milhões de mortes por DM no mundo de pessoas entre 20 e 79 anos em 2015, o equivalente a uma morte a cada 6 segundos, o que o torna a quinta principal causa de morte no mundo (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015). No Brasil, dados de 2011 mostram um valor de 33,7 mortes para cada 100 mil habitantes, sendo 27,2 para homens e 32,9 para as mulheres, com acentuado aumento com o avançar da idade, variando de 0,50 entre 0 a 29 anos a 223,8 a partir de 60 anos (BRASIL, 2016).

Além de não ser uma doença única, o DM também é um dos cofatores para diagnóstico da SM (INTERNATIONAL DIABETES

FEDERATION, 2006; LIN, 2016). Inclusive, encontramos uma prevalência de hiperglicemia ou DM de 79,4% em pacientes com SM provenientes de Salvador/BA, perdendo apenas para a HAS, cuja prevalência foi de 94,5% (SANTOS et al., 2015). Em outra pesquisa, com uma população paquistanesa, também foram encontrados resultados alarmantes: em 300 pacientes com DM2, 83% também possuíam SM e 57% eram mulheres (KIANI et al.; 2016). Dados de uma pesquisa feita na cidade de Guayaquil, no Equador, com a população urbana mostram uma prevalência de 45,9% de pré-diabetes, significativamente maior em mulheres, mas apenas 19,5% portavam ambas as alterações, DM e SM (DUARTE et al., 2016). Outro autor comparou pacientes com RI e DM2 a pacientes sem RI, mas com DM2, e encontrou que no primeiro grupo havia maior prevalência de SM e obesidade do que no grupo sem RI; assim, concluiu que o IMC  $> 25\text{kg/m}^2$  foi fator-chave para o desenvolvimento de RI e DM2 (LIN, 2016). Autores japoneses foram ainda mais longe ao afirmar que uma perda de peso de cerca de 3% em pacientes com SM melhorava não só a dislipidemia e a HAS, como também a sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, o metabolismo da glicose (NAGAMINE et al., 2015).

A crescente prevalência de DM e SM faz deles os principais responsáveis pela maior ocorrência de doenças vasculares a cada ano (INGARAMO, 2016; INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; LIN, 2016; VAN HERPT et al., 2016; VEISSI et al., 2016). Essas doenças são divididas em microvasculares e macrovasculares. Nas microvasculares, que afetam os capilares, encontram-se a nefropatia (TANG; CHAN; LAI, 2016), a neuropatia (VOLMER-THOLE; LOBMANN, 2016) e a retinopatia (PINAZO-DURÁN et al., 2016). Já nas macrovasculares, que afetam os grandes vasos, destaca-se a aterosclerose (MARTINEZ-LARRAD et al., 2016), sendo que esta afeta principalmente artérias de membros inferiores, cérebro

e as coronárias (FRAYN, 2013). Em artigo publicado em 2014, pesquisadores concluíram que o controle da glicemia no DM2 previne infecções, principalmente por citomegalovírus na parede coronariana, prevenindo contra a formação e a progressão da aterosclerose (IZADI et al., 2014), bem como contra a progressão de calcificações das placas ateroscleróticas (WONG et al., 2012).

Os mecanismos para essas alterações no DM estão ligados a alguns processos relacionados à hiperglicemia. Entre esses processos há um destaque para a glicação não enzimática, formando os produtos de glicação avançada (AGES, do inglês *advanced glycation end-products*), que podem levar a mudanças irreversíveis na estrutura do colágeno. Outro exemplo de glicação é da hemoglobina, HbA1c, considerada um dos parâmetros de avaliação e controle do DM (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). Além da glicação, pode ocorrer na hiperglicemia a formação de sorbitol, pela via de polióis, da hexosamina e do diacilglicerol (MOLNÁR et al., 2015). O sorbitol é um álcool poli-hídrico que se acumula na lente ocular, levando à catarata (GREWAL et al., 2015) e a hexosamina é formada pela doação do grupo amina da glutamina para a glicose e está envolvida na RI e em alterações da expressão gênica. Já o diacilglicerol é proveniente da acetilcoenzima A (acetil-CoA) e do glicerol-3-fosfato e atua ativando a proteína quinase C (PKC). Essa proteína também atua na alteração da expressão gênica, levando à diminuição da sintase endotelial de óxido nítrico (ONSe). Como resultado, ocorre maior expressão de moléculas de adesão que possibilitam a entrada de leucócitos no espaço subendotelial (GREWAL et al., 2015; MOLNÁR et al., 2015). A glicose pode se ligar ainda às apoproteínas, bloqueando a ligação aos seus receptores, impedindo, assim, a realização de suas funções (FRAYN, 2013). Todos esses mecanismos, em conjunto, expõem as células ao

aumento do estresse oxidativo, complicando ainda mais o quadro do DM (FRAYN, 2013; LOTFY et al., 2017; MOLNÁR et al., 2015).

## HDL-C REDUZIDO

As lipoproteínas são compostas por lipídios e proteínas e permitem a solubilização e o transporte de substâncias hidrofóbicas no meio plasmático. O transporte feito pela HDL-c é chamado de transporte reverso do colesterol porque, ao contrário das outras lipoproteínas, carrega os lípidos dos tecidos periféricos para o fígado. Vale lembrar que o fígado é o único órgão que pode descartar o colesterol do corpo, eliminando-o diretamente por meio da bile. A HDL-c é classificada como uma lipoproteína de alta densidade e rica em colesterol (FRAYN, 2013; XAVIER et al., 2013), que possui o maior percentual de proteína e fosfolípido/peso, 50% e 30%, respectivamente; o menor percentual/peso de TG (2%); e só perde em quantidade de colesterol (18%/peso) para os quilomícrons (QM), que equivalem a 5%/peso (FRAYN, 2013).

A parte proteica da HDL-c é chamada de apolipoproteína ou Apo e as que se destacam nessa lipoproteína são as Apo AI, AII, C e E, consideradas as maiores (ZECH et al., 1983; FRAYN, 2013). Estas são responsáveis, entre outras funções, por formar as partículas lipoproteicas, ativar enzimas e servir como ligantes de receptores de membrana. São provenientes do mesmo gene ancestral comum que sofreu modificação ao longo do tempo, gerando regiões homólogas. A Apo AI é a mais caracterizada e realiza todas as funções citadas anteriormente: ativa enzimas – neste caso, a lecitina-colesterolaciltransferase (LCAT) –; forma a partícula lipoproteica, conferindo-lhe uma propriedade anfipática que a permite se ligar a fosfolípidios e colesterol; e ainda coleta colesterol das células (FRAYN, 2013; ZECH et al., 1983). Entre as Apos C, a CII é a mais estudada, sendo responsável

por ativar a lipase lipoproteica (LPL) na clivagem de TG. Sem a CII, a LPL não realiza essa função. A CIII possui função oposta, inibe a quebra de TG nas células, por isso a razão entre CII/CIII determina a susceptibilidade à lipólise pela LPL. Já a Apo E age como um receptor ligante e é o maior veículo de transporte de colesterol para o cérebro (FRAYN, 2013).

As partículas de HDL-c são formadas no fígado, no intestino e na circulação e recebem colesterol da membrana, por meio da ação do *ATP binding cassette transporter A1* (ABC-A1). O colesterol, então, é esterificado pela enzima LCAT, tendo a Apo AI como cofator, conforme citado anteriormente. A LCAT transfere ácidos graxos da posição 2 da fosfatidilcolina, presente na HDL-c, para colesterol não esterificado, formando o colesterol éster. Essa ação permite a estabilização da HDL-c e seu transporte no plasma. Chegando ao fígado, o colesterol da HDL é captado pelo receptor *scavenger* (SR)-B1, o que caracteriza a HDL-c como uma lipoproteína protetora do sistema cardiovascular (ZANONI et al., 2016). Mas não é só por isso: a HDL-c também remove lipídios oxidados da LDL-c, inibe a fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimula a liberação de óxido nítrico (FRAYN, 2013; XAVIER et al., 2013). As partículas de HDL-c podem transferir o colesterol para o fígado tanto diretamente, como explicado anteriormente, ou indiretamente, doando colesterol éster para lipoproteínas ricas em TG, que se tornam lipoproteínas remanescentes ricas em colesterol, por meio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP) (FRAYN, 2013; ZECH et al., 1983). A HDL-c, por sua vez, torna-se uma lipoproteína rica em TG, como mostra a Figura 3.

As principais causas para diminuição da HDL-c são: aumento de TG; sobrepeso e obesidade; sedentarismo; tabagismo; alta ingestão de carboidratos (> 60% do valor energético total – VET); DM2; uso de algumas drogas, como betabloqueadores, esteroides anabólicos,

anticoncepcionais progesterônicos e fatores genéticos (NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002). Alguns consensos pontuam que o sobrepeso e a obesidade são as principais causas, provavelmente, porque aumentam os TG, mas não descartam outros mecanismos (FRAYN, 2013; NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002; SUCCURRO et al., 2015; XAVIER et al., 2013). Em estudo recente, foi verificada a associação entre baixa densidade mineral óssea e baixa concentração de HDL-c em mulheres menopausadas. Os autores relacionaram esse resultado a alteração hormonal, idade e aumento de peso, confirmando que a adipogênese tem relação direta com a diminuição da HDL-c (SKRIPNIKOVA et al., 2016) e esta, com o aumento da idade (SKRIPNIKOVA et al., 2016; SZOSTAK-WĘGIEREK; WAŚKIEWICZ, 2015). Em relação aos valores da HDL-c, algumas referências trazem níveis baixos, valores de < 40mg/dL. De acordo com o National Cholesterol Expert Program (2002) e o IDF (2006), mulheres portam maiores níveis de HDL-c (> 50mg/dL) que os homens, então o valor < 40mg/dL identificaria mais homens em risco. Além disso, o maior índice para mulheres também tem relação com o maior autocuidado: as mulheres conseguem manter um estilo de vida melhor que o dos homens, como redução de peso e prática de exercícios físicos, o que eleva a HDL-c (NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002).

Durante muito tempo, diversos estudos epidemiológicos mostravam que baixos níveis de HDL-c estavam relacionados a uma maior morbimortalidade para DAC. Inclusive, autores pontuavam que 1% de diminuição da HDL-c representava de 2% a 3% do aumento do risco para essa doença (GORDON; RIFKIND, 1989).

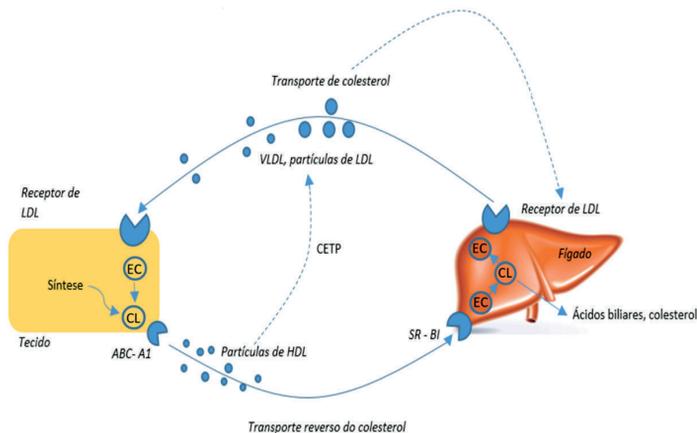
O mecanismo pelo qual a HDL-c em níveis normais diminuía esse risco não está bem esclarecido, mas provavelmente está relacionado com o transporte reverso de colesterol e outras funções

protetoras do HDL-c, já abordadas em parágrafos anteriores (FRAYN, 2013).

Outros aspectos mencionados mais recentemente são as propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias da HDL-c (FENGER et al. 2013). Porém, o que tem sido questionado é o poder independente da HDL-c em diminuir o risco de DAC. Alguns autores afirmam que o aumento da HDL-c, por si só, leva a efeitos protetores (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002); no entanto, outros autores, em artigos mais recentes, afirmam que não (LI et al., 2018; LIANG et al., 2015; ZANONI et al., 2016).

Alguns concordam que essas posições discrepantes estão relacionadas às subespécies da HDL-c, na qual algumas teriam efeitos sobre a aterogênese, enquanto outras não (ZECH et al., 1983). Um exemplo de efeito antiaterogênico seria um aumento nas concentrações de partículas maiores de HDL-c, que teriam mais efeito protetor (LI et al., 2018).

**Figura 3 – Transporte reverso do colesterol**



Legenda: CL = colesterol livre; EC = éster de colesterol; VLDL-c = lipoproteína de muito baixa densidade.

Fonte: Frayn (2013).

Outro fator que leva a essas posições discrepantes seria relacionado a questões genéticas (ZANONI et al., 2016). Fato é que 50% da variabilidade da HDL-c derivaria de fatores genéticos, e outros 50% derivariam de hábitos de vida (NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002). Para alguns pesquisadores, o problema pode estar na oxidação da HDL-c (OX-HDL), o que a torna um biomarcador inflamatório e, portanto, aterogênico. Foi investigada a OX-HDL em mulheres obesas, portadoras de SM, porém sem HAS. Os autores observaram que a OX-HDL seria um novo mecanismo, por meio do qual haveria estimulação de adipogênese e ativação do ácido hidroxieicosatetraenoico 20 (20-Hete) e do sistema angiotensina II, o que poderia resultar na DAC (PETERSON et al., 2016).

Ainda em relação à melhor predição de SM e de DAC, Liang et al. (2015) observaram em crianças e adolescentes que a relação TG/HDL-c é um parâmetro melhor que o modelo de avaliação da homeostase para RI (HOMA-IR, do inglês *homeostasis model assessment insulin resistance*, índice que avalia a resistência à insulina) e o HDL-c isolado. Esses resultados se mantiveram mesmo após o controle de fatores confundidores, a saber: sexo, idade e puberdade. A sensibilidade e a especificidade foram de 80% e 75% para a relação TG/HDL-c e de 58,7% e 65,5%, respectivamente, para o HOMA-IR.

Quando o assunto é prevalência de HDL-c baixo em pacientes portadores de SM, alguns autores observaram um resultado de 29,8%, sendo 30,4% em mulheres e 29,5% em homens, após acompanhar 45.542 pessoas durante mais de 7 anos, num estudo de coorte na Espanha. O objetivo dessa investigação observar as causas de morte desses indivíduos com idade entre 35 e 74 anos. O diagnóstico da SM foi realizado pelo III Relatório do Programa Nacional de Educação para o Colesterol – Painel de Tratamento em Adultos (NCEP/ATP-III, do inglês *Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and*

Treatment of High Blood Cholesterol in Adults) e eles relacionaram a SM com seus componentes específicos e com 32 combinações destes. Dessa coorte, 1.749 pessoas morreram, resultando num padrão de mortalidade de 71 mortes em 10.000 pessoas/ano com SM e 35 mortes em 10.000 pessoas/ano sem SM. Entre as três combinações que mais prevaleceram entre todas as causas de mortalidade, duas delas tinham a presença de baixa concentração de HDL-c ( $P < 0.05$ ). Os autores concluíram que a SM não é uma síndrome homogênea e que sua detecção precoce pode prevenir o risco de morte (LI et al., 2018). Em artigo do nosso núcleo de pesquisa publicado recentemente, encontramos uma prevalência de HDL-c baixo em 70,4% dos pacientes portadores de SM em Salvador/BA. Apesar de uma prevalência elevada, esse parâmetro estava abaixo de HAS e DM (SANTOS et al., 2015).

## HIPERTRIGLICERIDEMIA

Estudos clínicos e epidemiológicos sugerem que o TG é um forte biomarcador independente de risco cardiovascular (LAMIQUIZ-MONEO et al., 2016; MORRISON; HOKANSON, 2009). Recentes evidências genéticas em estudos de randomização mendeliana demonstraram que os TG são um agente causal na DAC (BRINTON et al., 2016; BURGESS; HARSHFIELD, 2016; NORDESTGAARD, 2016; THOMSEN et al., 2014).

A prevalência de hipertrigliceridemia foi em torno de 66,3% numa população com SM de Salvador/BA (SANTOS et al., 2015). No norte-nordeste da Nigéria, encontrou-se uma prevalência de 22,4% (SABIR et al., 2016) e em Maharashtra, na Índia, de 53% (SHARMA; PRAKASH; GUPTA, 2016), sendo ambos os resultados encontrados em pacientes com SM. Esses valores discrepantes, segundo Li et al.

(2018), acontecem porque a hipetrigliceridemia não é o cofator mais frequente na SM e o resultado varia de acordo com a etnia estudada.

A hipertrigliceridemia é um tipo de dislipidemia que pode ser classificada geneticamente ou fenotipicamente. A dislipidemia genética monogênica é causada por um só gene e a poligênica é causada por múltiplos genes. Já na classificação entre fenotípica ou bioquímica, leva-se em consideração os níveis séricos de TG e para o diagnóstico de SM é utilizado como ponto de corte valores maiores ou iguais a 150mg/dL (XAVIER et al., 2013).

Os TG são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importantes do organismo. São depositados nos tecidos adiposo e muscular e formam uma classe de lipoproteínas maiores e menos densas, que são os QM e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c) (XAVIER et al., 2013 ). Os TG sofrem hidrólise pelas lipases pancreáticas em ácidos graxos livres, monoglicerídeos e diglicerídeos; são emulsificados pela bile e formam micelas, o que facilita sua entrada nos enterócitos pela borda em escova. A partir daí, geram os QM, que se dirigem para o sistema linfático, do qual alcançam a circulação pelo ducto torácico. Ao chegarem nas células do tecido adiposo e dos músculos, sofrem nova hidrólise, agora pela LPL, liberando AGL. Os remanescentes de QM e de AGL são capturados pelo fígado para formação do VLDL-c, por meio de uma proteína de transferência de triglicerídeos microsossomal (MTP, do inglês *microsomal triglyceride transfer protein*), via Apo B (FRAYN, 2013). A Apo B tem sido uma das apoproteínas mais bem estudadas na relação com DAC. Interessante que um artigo publicado recentemente mostra, no entanto, que em indivíduos com hipertrigliceridemia ( $TG \geq 200\text{mg/dL}$ ), com DM ou com SM, a correlação entre Apo B e LDL-c foi menor do que quando comparada com aqueles com  $TG < 200\text{mg/dL}$ , (BARKAS et al.,

2016), confirmando a maior correlação entre hipertrigliceridemia com QM e VLDL-c (XAVIER et al., 2013).

O acúmulo de QM e/ou de VLDL-c no compartimento plasmático resulta em hipertrigliceridemia e é consequência da redução da hidrólise dos TG dessas lipoproteínas pela LPL ou do aumento da síntese de VLDL-c pelo fígado. Variantes genéticas das enzimas ou das apolipoproteínas relacionadas com essas lipoproteínas podem causar aumento de sua síntese ou redução da hidrólise. Nesse contexto, o aumento de TG poderá ser considerado um indicador de lipoproteínas aterogênicas (QM e VLDL-c) e um marcador para outros fatores de riscos lipídicos, como elevação de LDL-c e diminuição de HDL-c. Também pode estar associado a fatores de risco não lipídicos, como elevação da pressão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose e estado protrombótico (AUSTIN; HOKANSON; EDWARDS, 1998; XAVIER et al., 2013). Além disso, observa-se que fatores ambientais, como má alimentação e a falta de exercícios físicos, podem ser gatilhos para a hipertrigliceridemia (LAMIQUIZ-MONEO et al., 2016; XAVIER et al., 2013; XIAO et al., 2016).

Os níveis de TG são inversamente relacionados aos níveis de HDL-c, tornando difícil estabelecer qual dessas duas lípides está relacionada como fator causal na DAC. Entretanto, há evidências de que os níveis elevados de TG e colesterol são fatores de risco cardíaco, independentemente da concentração reduzida do HDL-c. Recentemente, Thomsen et al. (2014) investigaram a associação dos níveis de TG e HDL-c com o risco de DAC num estudo de randomização mendeliana com 13.957 indivíduos. Nesse estudo, foi testado se uma variante genética associada única e exclusivamente aos níveis de HDL-c estaria associada ao fenótipo final da doença – no caso, a DAC. Também foi testado se uma variante genética associada unicamente aos níveis de TG estaria também associada à DAC. Na randomização mendeliana fica comprovado o efeito causal de um

intermediário metabólico sobre o fenótipo final da doença se a variante genética associada única e exclusivamente ao fenótipo intermediário também for associada ao fenótipo final da doença. Nesse caso, a variante associada ao TG também foi associada à DAC, mas a associada ao HDL-c não foi, confirmando o efeito causal do TG, mas não do HDL-c, sobre a DAC (THOMSEN et al., 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste texto, foi descrito cada componente da SM (aumento de CC, hipertrigliceridemia, baixo HDL-c, DM e HAS) e seus riscos clínicos. Porém, além desses cofatores, outras comorbidades tem sido associadas à SM e, em muitos casos, levam ao aumento do risco de DCV: as dislipidemias aterogênicas (combinação de altas concentrações de TGL e baixas concentrações de HDL-c, junto com o aumento dos níveis de Apo B e de partículas de LDL-c e HDL-c menores) (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006); a síndrome do ovário policístico (SOP) (SORENSEN et al., 2012); a *acanthosis nigricans* (AN) (TAN et al., 2015); a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que será abordada no Texto 5 (KANWAR; KOWDLEY, 2016); a microalbuminúria (Malb); a disfunção endotelial; a hiperuricemia (ALMON et al., 2010; NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005) e alguns tipos de cânceres. Entre esses cânceres, destacam-se o colorretal (PELUCCHI, et al., 2010), o de mama (ROSATO et al., 2011), o de endométrio (KAAKS; LUKANOVA; KURZER, 2002), o de pâncreas (VIGNERI; GOLDFINE; FRITTTITA, 2016), o de fígado (KO et al., 2016) e, embora haja controvérsia, o de próstata (LUND et al., 2006).

Apesar de alguns estudos afirmarem que cada componente da SM tem associação com o desencadeamento de cânceres (CA) e de

DCV, ainda se discute se os efeitos pioram à medida que se somam mais cofatores dessa síndrome (UZUNLULU; CAKLILI; OGUZ, 2016). Porém, é consenso que, instalada a SM, aumenta-se em duas vezes mais nos próximos cinco a dez anos o risco de DCV, quando comparado a uma pessoa sem SM, e cinco vezes mais para o DM2 se ela ainda não está instalada (ALBERTI et al., 2009).

Assim, devido a esse alto risco clínico para CA e DCV, é de fundamental importância conhecer melhor não só os componentes da SM, mas também seus fatores desencadeadores, como os mecanismos inflamatórios, assunto que será abordado no próximo texto.

## REFERÊNCIAS

AGUIRRE, Vincent et al. Phosphorylation of Ser in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *Journal of Biological Chemistry*, Baltimore, n. 277, p. 1531-1537, 2002.

ALAKKAS, Ziyad et al. The prevalence and the clinical characteristics of metabolic syndrome patients admitted to the cardiac care unit. *Journal of the Saudi Heart Association*, Riyadh, v. 28, n. 3, p. 136-143, jul. 2016.

ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer; ZIMMET, Paul. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications* – Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.

ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer; ZIMMET, Paul; SHAW John. The metabolic syndrome – A new worldwide definition. *The Lancet*, London, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, sept. 2005.

ALBERTI, Kurt George Matthew Mayer et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;

National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, Kyoto, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, oct. 2009.

ALMON, Ricardo et al. Associations between lactase persistence and the metabolic syndrome in a cross-sectional study in the Canary Islands. *European Journal of Nutrition*, Darmstadt, v. 49, n. 3, p. 141-146, 2010.

AMATO, Marco C. et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*, New York, v. 33, n. 4, p. 920-922, apr. 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, New York, v. 33, supl., p. 81-90, 2010.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic costs of diabetes in the USA in 2012. *Diabetes care*, New York, v. 36, n. 4, p. 1033-1046, 2013.

AUSTIN, Melissa A.; HOKANSON, John E.; EDWARDS, Karen L. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *American Journal of Cardiology*, New York, v. 81, n. 4, p. 7-12, feb. 1998.

BAHIA, Luciana R. et al. The costs of type 2 diabetes mellitus outpatient care in the Brazilian public health system. *Value in Health*, Malden, v. 14, p. 137-140, 2011.

BARCELÓ, Alberto et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 81, n. 1, p. 19-27, 2003.

BARKAS Fotios et al. High triglyceride levels alter the correlation of apolipoprotein B with low- and non-high-density lipoprotein cholesterol mostly in individuals with diabetes or metabolic syndrome. *Atherosclerosis*, Amsterdam, v. 247, p. 58-63, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Vigitel Brasil 2016: hábitos dos brasileiros impactam no crescimento da obesidade e aumenta a prevalência de diabetes e hipertensão*. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <<http://bit.ly/2v7Oqsh>>. Acesso em: 25 jul. 2017.

BRINTON, Eliot A. et al. Metabolic syndrome is associated with muscle symptoms among statin users. *Journal of Clinical Lipidology*, Amsterdam, v. 10, n. 4, p. 1022-1029, jul. 2016.

BURGESS, Stephen; HARSHFIELD, Eric. Mendelian randomization to assess causal effects of blood lipids on coronary heart disease. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes and obesity*, London, v. 23, n. 2, p. 124-130, apr. 2016.

CARNEIRO, Isabella Barbosa Pereira et al. Antigos e novos indicadores antropométricos como preditores de resistência à insulina em adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 58, n. 8, p. 838-843, nov. 2014.

CHUANG, Shao-Yuan et al. Vegetarian diet reduces the risk of hypertension independent of abdominal obesity and inflammation. *Journal of Hypertension*, London, v. 34, n. 11, p. 1-8, aug. 2016.

CORRÊA, Márcia Mara et al. Performance of the waist-to-height ratio in identifying obesity and predicting non-communicable diseases in the elderly population: a systematic literature review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, Amsterdam, v. 65, p. 174-182, 2016.

DeFRONZO, Ralph. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes*, New York, v. 54, n. 4, p. 773-795, 2009.

DUARTE, María Carolina et al. Prevalence of metabolic syndrome and prediabetes in an urban population of Guayaquil, Ecuador. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, Amsterdam, v. 10, p. 119-122, mar. 2016.

ECELBARGER, Carolyn M. Metabolic syndrome, hypertension, and the frontier between. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, Rockville, v. 310, n. 11, p. 1175-1177, fev. 2016.

ERLICH, Henry et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. *Diabetes*, New York, v. 57, n. 4, p. 1084-1092, 2008.

EWALD, D. Rose; HALDEMAN, Lauren A. Risk factors in adolescent hypertension. *Global Pediatric Health*, Thousand Oaks, v. 3, p. 1-26, Feb. 2016.

FENGER, Ru Vafe et al. The relationship of serum triglycerides, serum HDL, and obesity to the risk of wheezing in 85,555 adults. *Respiratory Medicine*, London, v. 107, n. 6, p. 816-824, jun. 2013.

FIGUEIREDO, Wagner. Assistência à saúde dos homens: um desafio para os serviços de atenção primária. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 10, n. 1, p. 105-109. mar. 2009.

FONTELA, Paula Caitano; WINKELMANN, Eliane Roseli; VIECILI, Paulo Ricardo Nazario. Estudo do índice de conicidade, índice de massa corporal e circunferência abdominal como preditores de doença arterial coronariana. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Lisboa, v. 36, n. 5, p. 357-364, 2017.

FRAYN, Keith N. *Metabolic regulation: a human perspective*. 3. ed. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013.

GIMENO, Suely Agostinho et al. 7-yr incidence of glucose intolerance in a population-based study of Japanese-Brazilians: Preliminary data. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, v. 50, p. 121-128, sept. 2000.

GORDON, David J.; RIFKIND, Basil M. High-density lipoprotein – The clinical implications of recent studies. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 321, n. 19, p. 1311-1316, 1989.

GORSANE, Imen et al. Impact of the components of metabolic syndrome on survival in a group of hemodialysis. *La Tunisie Médicale*, v. 93, n. 12, p. 777-82, dec. 2015.

GREWAL, Ajmer Singh et al. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, Hilversum, v. 16, n. 2, p. 120-162, 2015.

GUERRERO-ROMERO, Fernando et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity: comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Western, v. 95, n. 7, p. 3347-3351, 2010.

GUO, Shu Xia et al. Visceral adiposity and anthropometric indicators as screening tools of metabolic syndrome among low income rural adults in Xinjiang. *Scientific Reports*, London, v. 6, p. 1-8, 2016.

INGARAMO, Roberto A. Obesity, diabetes, and other cardiovascular risk factors in native populations of South America. *Current Hypertension Reports*, Philadelphia, v. 18, n. 1, p. 1-10, jan. 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Pesquisa nacional de saúde 2013: percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas – Brasil, grandes regiões e unidades da federação*. Rio de Janeiro, IBGE, 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 6. ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2015.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Metabolic syndrome: a new world-wide definition – A consensus statement from the International Diabetes Federation (IDF). *Diabetic Medicine*, Caulfield. v. 23, p. 469-480, 2006.

IZADI, Morteza et al. Glycemic control in type 2 diabetes mellitus prevents coronary arterial wall infection. *Advanced Research Yields in Atherosclerosis*, Isfahan, v. 10, n. 3, p. 141-146, 2014.

JORDAN, Jens; BIRKENFELD, Andreas L. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, Boston, v. 17, n. 1, p. 19-28, mar. 2016.

JUNQUEIRA, Camillo Lélis Carneiro; COSTA, Geresa Maritimo; MAGALHÃES, Maria Eliane Campos. Síndrome metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? *Revista Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 5, n. 24, p. 208-315, jun. 2011.

KAAKS, Rudolf; LUKANOVA, Annekatrin; KURZER, Mindy S. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, Philadelphia, v. 11, n. 12, p. 1531-1543, 2002.

KAHN, Henry S. The “lipid accumulation product” performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BioMed Central Cardiovascular Disorders*, London, v. 5, n. 26, p. 1-10, 2005.

KANWAR, Pushpjeet; KOWDLEY, Kris V. The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, Philadelphia, v. 20, p. 225-243, may 2016.

KAUR, Jaspinder. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, Cairo, v. 20, p. 1-21, 2014.

KIANI, Ismaa Ghazanfar et al. Frequency of metabolic syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad-Pakistan*, Abbottabad, v. 28, n. 1, p. 59-62, jan.-mar. 2016.

KO, Seulki et al. Metabolic risk profile and cancer in Korean men and women. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, Seoul, v. 49, n.3, p. 143-52, may 2016.

LAI, Hsiao L.; WARD, Rachel; BOLIN, Paul. Cardiovascular health of North Carolina undergraduates. *North Carolina Medical Journal*, Morrisville, v. 76, n. 5, p. 286-292, nov.-dec. 2015.

LAMIQUIZ-MONEO, Itziar et al. Frequency of rare mutations and common genetic variations in severe hypertriglyceridemia in the general population of Spain. *Lipids Health and Disease*, London, v. 15, n. 1, p. 1-6, apr. 2016.

LEAN, Mike; HAN, Thang, S.; MORRISON, Catherine. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *British Medical Journal*, London, v. 311, p.158-161, 1995.

LEE, Bum Ju; NAM, Jiho; KIM, Jong Yeol. Predictors of metabolic abnormalities in phenotypes that combined anthropometric indices and triglycerides. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*, London, v. 16, n. 59, feb. 2016.

LEWIS, Gary F.; STEINER, George. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*, New York, v. 19, n. 4, p. 390-393, 1996.

LI, Rui et al. Clinical surrogate markers for predicting metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *Journal of Diabetes Investigation*, Tokyo, v. 9, n. 2, p. 411-418, 2017.

LIANG, Jianfeng et al. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio compared with homeostasis model assessment insulin resistance indexes in screening for metabolic syndrome in the Chinese obese children: a cross section study. *BioMed Central Pediatrics*, London, v. 15, p. 1-7, sept. 2015.

- LIMA, Cláudia Gonçalves de et al. Circunferência da cintura ou abdominal? Uma revisão crítica dos referenciais metodológicos. *Revista Simbio-Logias*, Botucatu, v. 6, n. 4, p. 108-131, dez. 2011.
- LIN, Jiunn-Diann. Metabolic syndrome in drug-naive Chinese patients with insulin-sensitive and insulin-resistant type 2 diabetes. *Annals of Saudi Medicine*, Riyadh, v. 36, n. 3, p. 203-209, may-jun. 2016.
- LOBOZ-RUDNICKA, Maria et al. Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences. *Clinical Interventions in Aging*, v. 23, n. 11, p. 721-731, may 2016.
- LOPES, Heno Ferreira. Hipertensão e inflamação: papel da obesidade. *Revista Brasileira de Hipertensão*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 14, p. 239-244, out. 2007.
- LOTFY, Mohamed et al. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Current Diabetes Reviews*, Sharjah, v. 13, n.1, p. 3-10, 2017.
- LUND, Håheim L. et al. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *American Journal of Epidemiology*, Baltimore, v. 164, n. 8, p. 769-774, 2006.
- MANDVIWALA, Taher; KHALID, Umair; DESWAL, Anita. Obesity and cardiovascular disease: a risk factor or a risk marker? *Current Atherosclerosis Reports*, Philadelphia, v. 18, n. 5, p. 21, may 2016.
- MANMEE, Charuwan; AINWAN, Ployoassirn; JANPOL, Kanya. Trends of metabolic syndrome components in personnel at the Rajavithi Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet Thangphaet*, Bangkok, v. 99, supl. 2, p. 188-194, feb. 2016.

MARTINEZ-LARRAD, María Teresa et al. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Amsterdam, v. 114, p. 23-31, apr. 2016.

MARWICK, Thomas H.; VENN, Alison J. The strain of detecting early target organ damage in hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, Washington, v. 65, n. 25, p. 2688-2690, jun. 2015.

McLELLAN, Kátia Cristina Portero et al. Diabetes mellitus do tipo 2, síndrome metabólica e modificação no estilo de vida. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 20, n. 5, p. 515-524, out. 2007.

MENDIZÁBAL, Yolanda; LLORENS, Silvia; NAVA, Eduardo. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. *International Journal of Hypertension*, London, v. 1, n. 15, p. 1-15 2013.

MITCHELL, Philip; RICHARD, Ryan. Vasculopatia hipertensiva. In: KUMAR; Vinay; ABBAS, Abul K.; ASTER, Jon C. (Ed.). *Robins & Conran: Patologia – Bases patológicas das doenças*. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 505-508.

MOLNÁR, Gergő A. et al. Tyrosine isomers and hormonal signaling: a possible role for the hydroxyl free radical in insulin resistance. *World Journal of Diabetes*, Beijing, v. 6, n. 3, p. 500-507, apr. 2015.

MORRISON, Alan; HOKANSON, John E. The independent relationship between triglycerides and coronary heart disease. *Vascular Health Risk Management*, Auckland, v. 5, n. 1, p. 89-95, apr. 2009.

NAGAMINE, Kentaro; UENO, Hideke; NAKAZATO, Moichi. Obesity disease with diabetes mellitus. *Nihon Rinsho: Japanese Journal of Clinical Medicine*, Osaka, v. 73, n. 12, p. 2064-2069, dec. 2015.

NASCIMENTO-FERREIRA, Marcus Vinícius et al. The lipid accumulation product is a powerful tool to predict metabolic syndrome in undiagnosed Brazilian adults. *Clinical Nutrition*, Edinburgh, v. 36, n. 6, p. 1693-1700, dec. 2017.

NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM. Evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults – Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol. *Journal of American Medical Association*, Chicago, v. 285, p. 2486-2497, sept. 2002.

NORDESTGAARD, Børge G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation Research*, Baltimore, v. 118, n. 4, p. 547-563, feb. 2016.

OMUSE, Geoffrey et al. Metabolic syndrome and its predictors in an urban population in Kenya: a cross sectional study. *BioMed Central Endocrine Disorders*, London, v. 17, n. 37, p. 17-37, 2017.

PELUCCHI, Claudio et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *European Journal of Cancer*, Oxford, v. 46, n. 10, p. 1866-1872, 2010.

PEREIRA, Mark A. et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA study. *Journal of the American Medical Association*, Chicago, v. 287, p. 2081-2087, 2009.

PETERSON, Stephen J. et al. Oxidized HDL is a potent inducer of adipogenesis and causes activation of the Ang-II and 20-HETE systems in human obese females. *Prostaglandins & other lipid mediators*, New York, v. 123, p. 69-77, mar. 2016.

PHILLIPS, Catherine M. et al. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype. *Obesity*, Silver Spring, v. 21, n. 1, p. 154-161, jan. 2013.

PINAZO-DURÁN, María Dolores et al. Genetic systems for a new approach to risk of progression of diabetic retinopathy. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, Madrid, v. 91, n. 5, p. 209-216, may 2016.

POULIOT, Marie-Christine et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and woman. *The American Journal of Cardiology*, New York, v. 73, p. 460-468, 1994.

REDON, Josep et al. The metabolic syndrome in hypertension: European Society of Hypertension position statement. *Journal of Hypertension*, London, v. 26, n. 10, p. 1891-1900, oct. 2008.

RIBEIRO FILHO, Fernando F. et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 230-238, abr. 2006.

RITTER, Alessandra M. V. et al. Does renal denervation fit all resistant hypertension? The role of genetics. *The Journal of Clinical Hypertension*, Greenwich, v. 18, n. 2, p. 161-162, aug. 2015.

ROCHLANI Yogita et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, London, v. 11, n. 8, p. 215-225, 2017.

ROSATO, Vittorio et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Annals of Oncology*, Oxford, v. 22, n. 12, p. 2687-2692, 2011.

RUAN, Hong et al. Tumor necrosis factor-alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes*, New York, v. 51, p. 1319-1336, 2002.

SABIR, Anas Ahmad et al. Metabolic syndrome in urban city of North-Western Nigeria: prevalence and determinants. *The Pan African Medical Journal*, Kampala, v. 23, p. 1-8, 2016.

SANTOS, Laila de Freitas dos; ARAÚJO, Edilene Maria Queiroz; MELO, Jeane Bastos. Avaliação da prevalência de hipovitaminose D em pacientes portadores de síndrome metabólica do CEAD/SSA/BA. *Revista Brasileira de Medicina*, São Paulo, v. 70, p. 138-148, jun. 2013.

SANTOS, Luama Araújo et al. Associação entre proteína C reativa e cofatores da síndrome metabólica em uma amostra de afrodescendentes do estado da Bahia. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, Salvador, v. 14, n. 3, p. 298-302, set.-dez. 2015.

SCHNEIDER, Harald J. et al. Measuring abdominal obesity: effects of height on distribution of cardiometabolic risk factors risk using waist circumference and waist-to-height ratio. *Diabetes Care*, New York, v. 34, n. 1, Jan. 2011.

SCHROVER, Ilse et al. Adipose tissue dysfunction: clinical relevance and diagnostic possibilities. *Hormone and Metabolic Research*, Stuttgart, v. 48, n. 4, p. 213-225, apr. 2016.

SHARMA, Yugal Kishor; PRAKASH, Naren; GUPTA, Aayush. Prevalence of metabolic syndrome as per the NCEP and IDF definitions vis-à-vis severity and duration of psoriasis in a semi-urban Maharashtrian population: a case control study. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, Amsterdam, v. 10, n. 2, suppl. 1, p. 72-76, apr.-jun. 2016.

SIMENTAL-MENDÍA, Luis E; RODRIGUEZ-MORÁN, Martha; GUERRERO-ROMERO, Fernando. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, Larchmont, v. 6, n. 4, p. 299-304, dec. 2008.

SKRIPNIKOVA, Irina A. et al. Associations of lipoproteins with bone mass in postmenopausal women. *Terapevticheskii Arkhiv*, Moscow, v. 88, n. 1, p. 82-88, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 84, supl. I, abr. 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (VI-DSBH). Rio de Janeiro: SBC, 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (VII-DBH/SBC). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 107, n. 3, supl. 3, set. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2015-2016*. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

SORENSEN, Lone B. et al. Effects of increased dietary protein-to-carbohydrate ratios in women with polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 95, n. 1, p. 39-48, 2012.

SUCCURRO, Elena et al. Obese patients with a binge eating disorder have an unfavorable metabolic and inflammatory profile. *Medicine*, Baltimore, v. 94, n. 52, dec. 2015.

SZOSTAK-WĘGIEREK, Dorota; WAŚKIEWICZ, Anna. Metabolic disorders in women at procreative age living in Warsaw. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, Warszawa, v. 66, n. 3, p. 245-51, 2015.

TAN, Xin-Rui et al. Association between acanthosis nigricans and metabolic syndrome in children with obesity. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, Changsha, v. 17, n. 7, p. 672-676, jul. 2015.

TANG, Sydney C.; CHAN, Gary C.; LAI, Kar Neng. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. *F1000Research*, London, n. 5, p. 1044-1052, may 2016.

THOMSEN, Mette et al. Low nonfasting triglycerides and reduced all-cause mortality: a mendelian randomization study, *Clinical Chemistry*, Baltimore, v. 60, n. 5, p. 737-746, may 2014.

UZUNLULU, Mehmet; CAKLILI, Ozge Telci; OGUZ, Aytekin. Association between metabolic syndrome and cancer. *Annals of Nutrition and Metabolism*, Basel, v. 68, p. 173-179, 2016.

VAN HERPT, Thjis T et al. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovascular Diabetology*, London, v. 15, n. 1, apr. 2016.

VANCAMPFORT, Davy. et al. The prevalence of metabolic syndrome in alcohol use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Alcohol and Alcoholism*, Oxford, v. 51, n. 5, p. 515-521, jun. 2016.

VASQUES, Ana Carolina et al. Indicadores antropométricos de resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 95, n. 1, p. 14-23, jul. 2010.

VEISSI, Masoud et al. Mediterranean diet and metabolic syndrome prevalence in type 2 diabetes patients in Ahvaz, southwest of Iran. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, Amsterdam, v. 10, n. 2, p. 26-29, apr. 2016.

VIGNERI, Riccardo; GOLDFINE, Ira D.; FRITTTITA, Lucia. Insulin, insulin receptors, and cancer. *Journal of Endocrinol Investigation*, Milano, v. 39, n. 12, p. 1365-1376, jul. 2016.

VOLMER-THOLE, Maren; LOBMANN, Ralf. Neuropathy and diabetic foot syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 17, n. 6, p. 917-928, jun. 2016.

WALTHER, Diana et al. High blood pressure: prevalence and adherence to guidelines in a population-based cohort. *Swiss Medical Weekly*, Basel, v. 146, n. 14323, p. 1-11, jul. 2016.

WANG, Shuxia et al. The association of metabolic syndrome with left ventricular mass and geometry in community-based hypertensive patients among Han Chinese. *Journal of Research in Medical sciences: the Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, Isfahan, v. 20, n. 10, p. 963-968, oct. 2015.

XAVIER, Hermes Toros et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 101, n. 4, supl. 1, out. 2013.

XIAO, Jing et al. Physical activity and sedentary behavior associated with componentes of metabolic syndrome among people in rural China. *PLoS One*, San Francisco, v. 11, n. 1, p. 1-15, jan. 2016.

WILLIS, Leslie H. et al. Minimal versus umbilical waist circumference measures as indicators of cardiovascular disease risk. *Obesity*, Silver Spring, v. 15, n. 3, p. 753-759, 2007.

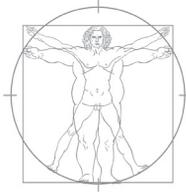
WONG, Nathan D. et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging*, New York, v. 5, n. 4, p. 358-366, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry*. Geneva: WHO, 1995. (Technical Report Series, v. 854).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis*. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: <<http://bit.ly/2LCRIUd>>. Acesso em: 12 jul. 2016.

ZANONI, Paolo et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*, New York, v. 351, p. 1166-1171, mar. 2016.

ZECH, Loren A. et al. Metabolism of human apolipoproteins A-I and A-II: compartmental models. *Journal of Lipid Research*, Rockville, v. 24, n. 1, p. 60-71, 1983.



# INFLAMAÇÃO E SÍNDROME METABÓLICA

Denise Carneiro Lemaire  
Radamés Coutinho de Lima  
Luama Araújo dos Santos

A evolução do conhecimento e da tecnologia no mundo tem tido impacto positivo em vários aspectos para a população humana, em particular na saúde. Contudo, a mudança de hábitos alimentares e o aumento da longevidade têm sido associados ao aumento de prevalência de doenças metabólicas e de doenças crônicas como aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes *mellitus* (DM), cofatores da síndrome metabólica (SM) (ROBBINS; WEN; TING, 2014; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). Segundo Kaur (2014), a obesidade, o DM e a SM correspondem aos principais e crescentes desafios clínicos em saúde pública mundialmente.

Conforme abordado no Texto 1, a SM corresponde à associação de fatores como resistência à insulina (RI), adiposidade visceral, dislipidemia aterogênica, disfunção endotelial, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e estresse crônico. Dados na literatura mostram que a etiologia de várias doenças metabólicas, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e obesidade, estão fortemente associadas à resposta

inflamatória, especialmente a crônica de baixo grau, à suscetibilidade genética e a hábitos de vida inadequados, como dieta de alto valor calórico e sedentarismo (AKPALU et al., 2011; FORD, 2005; ROBBINS; WEN; TING, 2014).

Estudos recentes sugerem que a RI, caracterizada como o estado de tolerância à glicose diminuída, que afeta principalmente os tecidos adiposo, muscular esquelético e hepático, seja a principal causa da SM e o elo entre SM e inflamação (AKPALU et al., 2011; ALI et al., 2012). A resposta inflamatória crônica leva à RI e esta, por sua vez, induz a produção ou liberação aumentada de moléculas sinalizadoras da “resposta inflamatória metabólica”, contribuindo para a manutenção do estado de inflamação subaguda crônica, denominada também de inflamação de baixo grau, metainflamação ou parainflamação (TIMAR et al., 2014; VOLP et al., 2008).

Neste texto será apresentada revisão da literatura sobre os conceitos e mecanismos moleculares envolvidos na resposta inflamatória, com ênfase naqueles relevantes para a compreensão da forte associação entre inflamação e SM. Para uma revisão mais completa e atualizada sobre o tema inflamação, é recomendada a leitura do texto “Inflamações” (PEREIRA, 2016).

## RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A resposta inflamatória é o principal mecanismo de defesa do organismo diante de diferentes agentes estressores exógenos biológicos, físicos ou químicos, ou endógenos, resultantes da resposta imunológica ou de necrose celular ou tecidual. Contudo, a resposta inflamatória também é um importante mecanismo de lesão tecidual e está envolvida na etiopatogênese de várias doenças, infecciosas ou não, agudas ou crônicas. Os mecanismos regulatórios e a ativação da resposta inflamatória a estímulos não microbianos, em particular

aqueles decorrentes de desequilíbrio metabólico, têm sido temas frequentes em crescente número de publicações nas últimas décadas.

A compreensão desses mecanismos, por sua vez, tem contribuído para a melhor compreensão do papel da inflamação persistente, subclínica, na patogênese das doenças inflamatórias crônicas de etiologia não infecciosa, como obesidade, DM2, doenças cardiovasculares (DCV) e dislipidemias, que são cofatores da SM. Dessa forma, há crescentes evidências que mostram que a regulação da resposta inflamatória contribui de forma significativa para a prevenção ou o controle dessas doenças, estimulando o desenvolvimento de novas abordagens na profilaxia e no tratamento dessas disfunções metabólicas. A resposta inflamatória, por definição, é uma resposta localizada do tecido vascularizado à lesão tecidual, que visa isolar e eliminar o agente agressor e induzir o reparo ou a cicatrização do tecido lesado. Os sinais cardinais (tumor, rubor, calor, dor e perda de função) são manifestações clínicas que resultam das alterações vasculares e celulares decorrentes da ação de mediadores químicos. A inflamação também pode ser classificada de acordo com o tempo de duração, menor ou maior que três meses, em aguda ou crônica, respectivamente. A denominação “subaguda” é utilizada quando o período de duração é de três a seis meses. Outra classificação do processo inflamatório é baseada na intensidade de danos observados no tecido ou órgão-alvo: baixa (leve ou discreta), moderada ou alta (grave). Inflamação de baixa intensidade é aquela na qual não ocorrem alterações importantes que comprometam as funções do tecido ou órgão afetado, sendo, portanto, subclínica (PEREIRA, 2016). Esse tipo de resposta inflamatória é semelhante ao mecanismo de resposta adaptativa ao estresse ou disfunção tecidual, mediada, principalmente, por macrófagos teciduais – denominado por Medzhitov (2008) de “para-inflamação” (estado intermediário entre o equilíbrio homeostático e a resposta inflamatória clássica). A expressão “inflamação

metabólica” tem sido empregada por alguns autores em referência à resposta inflamatória associada ao desequilíbrio metabólico, especialmente observado na SM (DALI-YOUCHEF et al., 2012; KIRWAN et al., 2017; XU, 2013). A inflamação de baixo grau, ou para-inflamação, tem sido associada a uma série de doenças crônicas metabólicas que são cofatores da SM (MEDZHITOV, 2008).

Será abordada neste texto a ativação da resposta inflamatória em resposta a estímulos associados aos cofatores da SM, bem como os principais mediadores químicos secretados e seus efeitos no organismo.

## ATIVACÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

O conhecimento das moléculas que desencadeiam sinais de ativação da resposta inflamatória é necessário para a compreensão dos mecanismos envolvidos e o seu papel na patofisiologia de doenças crônicas.

Receptores citosólicos ou membranares, denominados receptores de reconhecimento de padrão (PRR, do inglês *pattern recognition receptor*), presentes em células de defesa do sistema imune inato e em células epiteliais, agem como importantes “sensores de perigo” celular. Esses sensores, expressos principalmente em macrófagos e células dendríticas, reconhecem padrões moleculares conservados de grupos de patógenos (PAMP, do inglês *pathogen-associated molecular patterns*) ou de dano celular (DAMP, do inglês *damage-associated molecular pattern molecule*). No final da década de 1990, descobertas importantes revolucionaram a compreensão do funcionamento do sistema imunológico: a identificação dos receptores tipo *toll* (TLR, do inglês *toll-like receptor*) (JANEWAY JUNIOR; MEDZHITOV; PRESTON-HURLBURT, 1997) e a descoberta do papel desses PRR na ativação da imunidade inata e das células

dendríticas na ativação da imunidade adaptativa (por Bruce Beutler, Jules Hoffmann e Ralph Steinman, contemplados com o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 2011). Estes e outros pesquisadores mostraram que a ativação de cascatas de sinalização intracelular via PRR é essencial para a ativação de mecanismos de defesa, especialmente da resposta inflamatória (VOLCHENKOV et al., 2011). A compreensão da importância desses sensores moleculares na ativação da resposta imunológica impulsionou o desenvolvimento de estudos de investigação sobre o papel desses receptores na etiopatogênese de doenças inflamatórias, especialmente dos cofatores da SM, como sensores de alterações metabólicas (VOLCHENKOV et al., 2011).

Os TLR são receptores presentes na membrana celular e/ou endossômica, bem caracterizados pelo reconhecimento de PAMP, associados a agentes infecciosos invasores, como o lipopolissacarídeo (LPS), componentes da parede celular de bactérias gram-negativas. Contudo, esses sensores moleculares também interagem com moléculas associadas a estresse ou lesão celular ou tecidual, DAMP, também denominadas “alarminas” – por exemplo, proteínas de ligação ao ácido desoxirribonucleico (DNA) *high-mobility group box 1* (HMGB1) e proteínas de choque térmico (HSP, do inglês *heat shock protein*) (LEIFER; MEDVEDEV, 2016). O papel dos TLR, em particular dos TLR2 e TLR4, na etiopatogênese de DM2 e obesidade e suas complicações foi recentemente revisado por vários autores (LOPES et al., 2016; SEPEHRI et al., 2016).

A ativação da resposta inflamatória pelo reconhecimento de PAMP e DAMP por outros tipos de sensores moleculares também foi descrita: receptores do tipo NOD (NLR; *nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors (NOD)*); do tipo RIG (RLR; *retinoic acid-inducible gene 1 (RIG-I)-like receptors*)

e os receptores do tipo lectina C (CLR) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Os NLR têm sido particularmente estudados devido à capacidade de formar, quando ativadas, plataformas moleculares denominadas “inflamassomos”. (SCHRODER; TSCHOPP, 2010). A ativação de inflamassomos por DAMP ou PAMP leva à ativação da enzima caspase-1, que, por sua vez, cliva e ativa as potentes citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18, causando um tipo de morte celular denominado piroptose. Vários subprodutos metabólicos foram identificados como ligantes de NLR (espécies reativas de oxigênio – Ero –, LDL-c oxidado, cristais de colesterol e polipeptídeo amiloide das ilhotas pancreáticas polipeptídeo amiloide – IAPP), também denominado amilina, hormônio secretado juntamente com a insulina; o ácido graxo saturado de cadeia longa, palmitato, e ceramidas lipotóxicas. Evidências clínicas e experimentais sugerem que essas moléculas estão envolvidas na etiopatogênese de várias doenças metabólicas, em particular nos cofatores da SM (GUO; CALLAWAY; TING, 2015; ROBBINS; WEN; TING, 2014; STROWIG et al., 2012).

## MEDIADORES DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA E SM

Os fenômenos vasculares e exsudativos observados no sítio da lesão em resposta à lesão tecidual são resultantes da ação de mediadores químicos pré-formados ou neoformados. A liberação, ativação ou síntese desses mediadores depende da natureza do agente estressor e do tecido lesado. Em particular, serão discutidas aqui as principais citocinas cujas ações tenham papel relevante da ativação ou modulação da resposta inflamatória.

Citocinas representam um conjunto de proteínas de baixo peso molecular (< 30kDa), biologicamente ativas, secretadas por vários tipos celulares e que exercem importante efeito na comunicação

intercelular, via interação com receptores presentes na membrana plasmática das células-alvo. A nomenclatura atual dessas moléculas permite agrupar proteínas que foram classificadas e denominadas, no passado, de acordo com a origem celular ou os efeitos observados: interleucinas (IL, citocinas produzidas por leucócitos e que agem em outros leucócitos); adipocinas, linfocinas e monocinas (citocinas secretadas por adipócitos, linfócitos e monócitos, respectivamente); quimiocinas (moléculas que têm efeito na adesão, quimiotaxia e ativação de leucócitos); interferons (IFN, citocinas que interferem na replicação viral); fatores estimuladores de crescimento de colônia (CSF, estimulam a proliferação e diferenciação de células-tronco hematopoiéticas); fator de necrose tumoral (identificadas como moléculas capazes de induzir a apoptose de células tumorais); e fatores transformadores do crescimento (TGF- $\alpha$  e - $\beta$ , citocinas com ações pleiotrópicas, moduladoras da resposta inflamatória). Assim, as citocinas podem ter efeito em maturação, diferenciação, ativação, inibição, apoptose, crescimento ou diferenciação celular (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

As citocinas podem ter ação autócrina, parácrina ou endócrina e têm papel importante na modulação da resposta inflamatória. Essas moléculas são produzidas em resposta a diversos estímulos, em particular a PAMP ou DAMP. A secreção das citocinas é, geralmente, transitória e a vida média plasmática é curta, o que é importante para o controle da resposta inflamatória e imunológica. Outras características importantes das citocinas são: pleiotropia (determinada citocina pode agir em diferentes tipos de células, com diferentes efeitos), redundância (diferentes citocinas podem ter o mesmo efeito), sinergismo (efeito aditivo de duas ou mais citocinas) e antagonismo (uma citocina pode ter efeito contrário de outra) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A associação entre disfunções metabólicas e inflamação pode ser explicada, em parte, pelo fato de que o tecido adiposo, particularmente o visceral, é uma fonte importante de citocinas que têm efeitos na resposta inflamatória, principalmente leptina, fator de necrose tumoral (TNF), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e adiponectina. O processo inflamatório crônico de baixo grau, subclínico, parece ser o elo central entre a síntese de citocinas inflamatórias, a inflamação e a gênese de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a resistência à insulina e outros cofatores da SM (TIMAR et al., 2014). O Quadro 1 resume as propriedades das principais citocinas que participam da inflamação.

**Quadro 1** – Citocinas com ação (A) pró-inflamatória ou (B) anti-inflamatória

(Continua)

<b>(A) AÇÃO PRÓ-INFLAMATÓRIA</b>		
<b>Citocinas</b>	<b>Fonte celular</b>	<b>Funções ou efeitos</b>
<b>TNF</b>	Adipócitos, macrófagos, células endoteliais e células musculares lisas e esqueléticas	Estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, e a síntese de resistina; interfere na sinalização da cascata de insulina.
<b>IL-6</b>	Monócitos, macrófagos, adipócitos e linfócitos T	Estimula a atividade da enzima lipase hormônio-sensível (LHS) e a liberação de ácidos graxos livres (AGL); estimula a lipólise, a oxidação lipídica e a síntese de resistina.
<b>Adipsina (fator D)</b>	Adipócitos	Estimula a síntese de triglicerídeos no tecido adiposo branco; inibe a lipólise pela inibição da LHS;

(Continuação)

<b>(A) AÇÃO PRÓ-INFLAMATÓRIA</b>		
<b>Citocinas</b>	<b>Fonte celular</b>	<b>Funções ou efeitos</b>
<b>IL-17</b>	Linfócitos TCD4+ ativados do tipo Th17, fibroblastos e células endoteliais	Estimula a síntese de IL-6 por fibroblastos; aumenta a expressão de molécula de adesão intercelular-1 (Icam-1) e promove o recrutamento de neutrófilos.
<b>Angiotensinogênio</b>	Hepatócitos e adipócitos	Precursor da angiotensina II, que estimula a produção de prostaciclina, diferenciação de adipócitos e acúmulo de gordura corporal, além de regular a pressão arterial.
<b>Leptina</b>	Adipócitos	Regula a ingestão alimentar e o gasto energético a partir da interação com o sistema nervoso central (SNC).
<b>Resistina</b>	Monócitos, macrófagos e adipócitos	Induz a síntese de TNF e IL-6 via ativação do NF- $\kappa$ B; bloqueia o efeito anti-inflamatório da adiponectina no endotélio pela indução da expressão de VCAM1 e Icam-1; regula a adipogênese.
<b>Visfatina</b>	Macrófagos e adipócitos	Influencia a homeostase glicêmica por sua ligação ao receptor da insulina e induz a produção de IL-6, TNF e IL-1 $\beta$ .
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Monócitos, macrófagos, plaquetas ativadas, células endoteliais e musculares lisas	Estimula a expressão de VCAM1 e Icam-1 e o recrutamento de monócitos e neutrófilos; interfere na sinalização da cascata de insulina; aumenta atividade de osteoclastos e adipócitos.

(Conclusão)

<b>(B) AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA</b>		
<b>Citocinas</b>	<b>Fonte celular</b>	<b>Funções ou efeitos</b>
<b>IL-10</b>	Linfócitos T e B, principalmente do tipo regulatório (Treg e Breg), monócitos e macrófagos, principalmente do tipo M2	Inibe a síntese de TNF, IL-1, IL-6 e IL-8 pela inibição da ativação NF- $\kappa$ B; melhora a sensibilidade à insulina e reduz o recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo.
<b>Adiponectina</b>	Adipócitos	Melhora a sensibilidade à insulina; contribui na homeostase pós-prandial da glicose e de lipídeos; promove o aumento da oxidação lipídica e a redução dos níveis séricos de IL-6 e TNF.
<b>SFRP5*</b>	Adipócitos e, moderadamente, por hepatócitos (expressa em altos níveis na retina)	Melhora a sensibilidade à insulina e possui sua expressão reduzida em obesos e portadores de DM2.
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	Linfócitos T e macrófagos	Inibe a proliferação de células T e a ativação de macrófagos; estimula a fibrogênese.

Legenda: \**secreted frizzled-related protein 5*.

Fonte: Adaptado de Leal; Mafra (2013); Marreiro (2013); Ouchi et al. (2011)

## OBESIDADE, RESISTÊNCIA À INSULINA E ADIPOCINAS

O tecido adiposo, além de ter função de reserva energética para o organismo, é considerado um órgão metabolicamente ativo, pois é responsável pela síntese e pela liberação de adipocinas. A superalimentação e o sedentarismo estão associados ao aumento do tecido adiposo do tipo visceral e à obesidade.

Em situação de obesidade, as células adiposas crescem por hipertrofia e hiperplasia (adiposidade), estimulando, assim, a ativação de vias de sinalização de estresse, relacionadas com morte celular, favorecendo a infiltração de células de defesa no tecido adiposo (CHAWLA; NGUYEN; GOH, 2011). Os macrófagos são as principais células do sistema imunológico que infiltram o tecido adiposo. Em condições fisiológicas, macrófagos residentes, do tipo M2 (alternativamente ativados), secretores de IL-10 e TGF- $\beta$ , predominam no tecido adiposo e estão envolvidos na homeostase tecidual. Por outro lado, o fenótipo M1 (classicamente ativado) predomina no tecido adiposo em condição de obesidade. Esses macrófagos secretam potentes mediadores da resposta inflamatória: TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. O fenótipo M2 está associado ao aumento da sensibilidade à insulina, enquanto o M1 favorece a instalação da RI. Os macrófagos residentes (fenótipo M2) estão envolvidos na homeostase do tecido adiposo, também por atuarem na apresentação de antígenos e sintetizar catecolaminas (ARANGO DUQUE; DESCOTEAUX, 2014; BAI; SUN, 2015; HILL; BOLUS; HASTY, 2014; JOHNSON; MILNER; MAKOWSKI, 2012). Os macrófagos com fenótipo M1, uma vez infiltrados no tecido adiposo, potencializam a produção de citocinas pró-inflamatórias, que estão envolvidas na etiopatogênese de doenças inflamatórias crônicas de baixo grau. Assim, a obesidade, frequentemente associada à SM, é um dos fatores de risco para o surgimento de outras doenças metabólicas, como DM e HAS, além de doenças cardiovasculares (CHOI; UN, 2014; KAUR, 2014; XU; SHI, 2012).

A síntese e a liberação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF, IL-18 e IL-6, pelo tecido adiposo interferem na captação da glicose mediada pela insulina. Essas alterações do metabolismo glicídico têm como consequência hiperglicemia e/ou RI que, por sua vez, potencializam a adiposidade, a infiltração e a proliferação de

macrófagos M1 e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a manutenção da inflamação (JUNQUEIRA; COSTA; MAGALHÃES, 2011; SPERETTA; LEITE; DUARTE, 2014).

A RI pode ser classificada nos tipos A, B e C. O tipo A é caracterizado por número reduzido ou disfunção dos receptores de insulina e é o que tem maior relação com a obesidade; já o tipo B está associado à presença de anticorpos antirreceptores de insulina. O tipo C está relacionado à falha nos pós-receptores, que pode ser causada pela ação do TNF em adipócitos. O TNF provoca alteração na fosforilação de resíduos de tirosina e essa alteração, por sua vez, promove mudanças na ativação de proteínas da cascata de insulina, como os substratos do receptor de insulina (IRS) tipos 1 e 2 (BARBATO et al., 2012).

A síntese de TNF, principalmente pelos macrófagos M1, promove também o acúmulo de gordura corporal e hiperglicemia devido aos efeitos da ação dessa citocina em adipócitos: aumento da lipólise, que resulta em maior liberação de ácidos graxos livres (AGL); diminuição da expressão da lipoproteína lipase (LPL) e consequente redução da captação de AGL e inibição da lipogênese; redução da síntese de acetilcoenzima A (acetil-CoA); e sintetase e inibição da translocação do GLUT-4. A consequente redução de sensibilidade periférica à insulina ocasiona o aumento da glicogênese hepática e reduz o *clearance* de glicose nos tecidos muscular, esquelético e adiposo, caracterizando a condição de hiperinsulinemia (KIM et al., 2015). A RI e/ou a hiperglicemia, associada ao aumento dos níveis séricos de AGL, podem causar outras alterações: aumento de ingestão alimentar; acúmulo ectópico de gordura em tecido muscular e hepático e outras alterações na homeostase de tecidos periféricos; inflamação crônica de baixa intensidade; e resistência à insulina em resposta a hiperinsulinemia. Assim, a RI instalada promove o agravo

das dislipidemias, da HAS e do desequilíbrio glicídico (CHOI et al 2017; KAUR, 2014).

A produção de IL-6 no tecido adiposo de indivíduos com obesidade promove a expressão endotelial de moléculas de adesão celular (CAM), como a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1). As CAM são responsáveis pela adesão de leucócitos ao endotélio e diapedese. Esses efeitos são ainda mais exacerbados quando ocorre a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) que ativa a proteína-quinase C e o fator nuclear kappa b (NF- $\kappa$ B). A ativação do NF- $\kappa$ B causa o aumento da expressão de vários genes que codificam mediadores inflamatórios, por exemplo, a enzima conversora de angiotensina (ECA), outras moléculas de adesão, TNF e outras citocinas. Como consequência da cronificação do processo inflamatório, ocorre o início da doença aterosclerótica, comumente presente na SM (BAHIA et al., 2006; CHRISTIANA et al., 2016; GOMES et al., 2010). A síntese de IL-6 acarreta, também, na produção de proteínas de fase aguda da inflamação pelos hepatócitos (fibrinogênio, proteína amiloide sérica A (SAA), inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1) e proteína C reativa (PCR)) (CHRISTIANA et al., 2016).

Além da síntese de citocinas pró-inflamatórias, o excesso de tecido adiposo induz o aumento de secreção de leptina, resistina, PAI-1, proteína ligadora de retinol 4 (RBP4) e zinco-alfa2-glicoproteína (ZAG ou AZPG1). A RBP4, secretada por adipócitos, macrófagos e hepatócitos, possui ação importante na regulação da homeostase da glicose. O aumento da síntese de RBP4 inibe a fosforilação do IRS-1 e a translocação do GLUT-4 para a membrana celular. Por outro lado, em indivíduos obesos, na presença da inflamação crônica de baixo grau e de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, ocorre redução da síntese de ZAG, proteína associada aos mecanismos de regulação do peso corporal. Essas

alterações contribuem para agravar as condições de hiperglicemia, RI e obesidade (MARREIRO et al., 2013).

A síntese de IL-10 e da SFRP5, que têm ação anti-inflamatória, e de adiponectina, que tem importante função na regulação do metabolismo glicídico, tem relação inversa com o percentual de gordura corporal e glicemia. Assim, em pessoas com obesidade ou hiperglicemia há redução da síntese dessas moléculas, o que também contribui para o descontrole metabólico e o desenvolvimento da RI. De fato, a redução do excesso de peso corporal e o controle glicêmico estão associados ao aumento da síntese dessas moléculas regulatórias, à redução dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e à melhora da sensibilidade à insulina (OLEVATE et al., 2011).

Um dos mecanismos propostos para explicar a ação inibitória da IL-10 sobre a síntese de citocinas pró-inflamatórias é a inibição da ativação do NF- $\kappa$ B em monócitos e linfócitos T. A inibição do NF- $\kappa$ B, por sua vez, inibe de maneira potente a expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias, como TNF e IFN- $\gamma$  (FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, et al., 2011; PÉREZ FERNÁNDEZ; KASKI, 2002; YOO et al., 2007). A adiponectina também tem ação anti-inflamatória devido à indução da síntese de IL-10 pelos macrófagos.

O aumento de síntese de IL-10 e adiponectina também contribui para a redução do risco cardiometabólico. O efeito protetor da IL-10 na aterogênese envolve mecanismos e propriedades como ação anti-inflamatória, inibição da síntese de metaloproteinasas da matriz e fator tissular, ação antiapoptótica, estímulo de macrófagos M2, inibição de macrófagos M1 e regulação do metabolismo lipídico (AIT-OUFELLA et al., 2011). Os efeitos anti-aterogênicos da adiponectina parecem ser, em parte, mediados pela indução da síntese de IL-10 (SPERETTA; LEITE; DUARTE, 2014).

Dessa forma, crescente número de evidências tem mostrado forte associação entre a modulação da síntese de citocinas pró e

anti-inflamatórias e obesidade, HAS e alteração no metabolismo glicídico e lipídico, componentes da SM (CHRISTIANA et al., 2016; KLEINBONGARD; SCHULZ; HEUSCH, 2011).

### *HIGH DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (HDL-C)* E TRIGLICERÍDEOS

HDL-c é uma lipoproteína que possui atividades antioxidantes e anti-inflamatórias e sua principal função é o transporte reverso do colesterol de outros tecidos para o fígado. Conforme abordado no Texto 2, o baixo nível de HDL-c, outro importante componente da SM, está associado a maior risco cardiovascular. Os possíveis mecanismos envolvidos nessa associação incluem: estímulo à secreção de óxido nítrico pelas células endoteliais, inibição da degranulação de neutrófilos, regulação da formação do complexo de ataque à membrana (MAC) do sistema complemento e redução da peroxidação lipídica (PAPACHRISTOU et al., 2017; PERONA, 2017; PIRILLO; CATAPANO, 2017).

Assim como as demais lipoproteínas, a HDL-c é formada por uma porção proteica e uma porção lipídica composta, principalmente, por colesterol e ésteres de colesterol. A principal apolipoproteína (Apo) das partículas de HDL-c é a Apo A-I, mas outras podem também ser carregadas. Apo A-I é a principal responsável pelas propriedades anti-inflamatórias e antiaterogênicas do HDL-c (PAPACHRISTOU et al., 2017; PIRILLO; CATAPANO, 2017), como abordado no Texto 2.

A Apo A-I desempenha importante papel na modulação da resposta inflamatória, principalmente pela inibição da síntese de TNF e IL-1 $\beta$  pelos macrófagos ativados (MANGARAJ; NANDA; PANDA, 2015). A Apo A-I é também responsável pela retirada de colesterol de células esponjosas da placa de ateroma, reduzindo a inflamação

vascular e o risco cardíaco (HOOFNAGLE; HEINECKE, 2009). A inibição da inflamação também pode ser resultante da neutralização do LPS circulante, potente ativador de macrófagos; a Apo A-I interage com a proteína de ligação do LPS, a *LPS binding protein* (LBP), que circula no plasma modulando a ligação do LPS ao HDL-c, participando da neutralização do LPS (PAIVA; DAVID; DOMONT, 2010).

O HDL-c tem importante função na prevenção de DCV pela capacidade de inibir a oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-ox). A ativação de macrófagos, monócitos e neutrófilos, na resposta inflamatória, promove maior síntese de mieloperoxidases, com consequente aumento de produção de ERO que, por sua vez, podem causar a oxidação da Apo A-I, alterando sua função. O estresse oxidativo provocado pela inflamação também altera a composição do HDL-c, invertendo a relação entre moléculas de triglicerídeos e de ésteres de colesterol. Essas alterações reduzem a ação antioxidante do HDL-c, resultando em aumento de LDL-ox, que ativa resposta inflamatória por ser reconhecida como “alarmina” ou DAMP pelos sensores moleculares descritos previamente (NAMIRI-KALANTARI et al., 2015; ROSENSEN et al., 2016). A indução da síntese de TNF e IL-6, frequentemente observada na SM, estimula a secreção hepática de SAA, que, por sua vez, pode reduzir a formação de novas moléculas de HDL-c (ROSENSEN et al., 2016).

A IL-6 e o TNF podem também provocar aumento dos níveis de AGL e de triglicerídeos e, conseqüentemente, potencializar o estresse oxidativo e a formação de ERO (ARCIDIACONO et al., 2012). O acúmulo de lipídios favorece o aumento de VLDL-c (do inglês, *very low density lipoprotein*) que, com o quilomícron, é a principal carreadora de triglicerídeos endógenos e colesterol para os tecidos (KHOVIDHUNKIT et al., 2004; SØNDERGAARD et al., 2015). A Apo C-III é a apolipoproteína constituinte do VLDL-c que tem função mais relevante na inflamação. Ela age como indutora da resposta

inflamatória, devido à sua capacidade de ativar as vias de sinalização do TLR2 e NF- $\kappa$ B. O NF- $\kappa$ B ativado induz diversos genes envolvidos na inflamação, especialmente o gene de VCAM-1 (NGUYEN et al., 2014; WELTY, 2015).

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

O sistema renina-angiotensina-aldosterona, principal regulador da pressão arterial, é particularmente associado a seus efeitos pressóricos e hemodinâmicos. No entanto, evidências clínicas e experimentais mostram que ele está também relacionado ao sistema imunológico (GALVÃO et al., 2014).

As células endoteliais, uma vez ativadas, levam ao aumento da síntese de citocinas inflamatórias e à expressão de moléculas de adesão, favorecendo a migração e a adesão de leucócitos para o espaço subendotelial, iniciando, dessa forma, a inflamação vascular (GALVÃO et al., 2014; SUTHAHAR et al., 2017). Por sua vez, o aumento da concentração de angiotensina II provoca dano tecidual, causando a resposta inflamatória e a infiltração e ativação de macrófagos, com maior produção de ERO (NOSALSKI et al., 2017).

A hipertensão arterial promove modificação de proteínas endógenas, gerando neoantígenos. Assim, células apresentadoras de antígenos (APC) aos linfócitos T, como as dendríticas, podem também participar do processo inflamatório durante a HAS, por mecanismos ainda não bem esclarecidos (GALVÃO et al., 2014; WELSH et al., 2017). Segundo Brown (2013), os receptores mineralocorticoides e a aldosterona modulam a interação entre as APC e os linfócitos T por meio da liberação de IL-6 e TGF- $\beta$ 1. O número de linfócitos T circulantes ativados é maior em pacientes com HAS do que em indivíduos normotensos, e eles se acumulam na camada adventícia dos vasos sanguíneos e no tecido adiposo perivascular, principalmente

nos rins. Os linfócitos T ativados liberam citocinas inflamatórias, principalmente a IL-17, que estimula a migração de outras células inflamatórias para o vaso sanguíneo, especialmente os neutrófilos. É interessante observar que a IL-6 é um fator indutor da diferenciação de linfócitos T, secretor de IL-17 (TH17), e a ligação da angiotensina II a seu receptor (AT1) estimula a produção de IL-6 pelas células da musculatura lisa do tecido vascular. A angiotensina II também tem efeito pró-inflamatório pela indução da expressão de CAM e a ativação de NFκB (BROWN, 2013; NOSALSKI et al., 2017; RODRIGUEZ-ITURBE; PONS; JOHNSON, 2017).

A aldosterona também está relacionada com a resposta inflamatória e o estresse oxidativo na HAS, aparentemente por meio da liberação de mediadores inflamatórios, a saber: metabólitos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1) e ICAM-1. O aumento dessas substâncias promove o recrutamento de monócitos para os vasos cardíacos e renais, com consequente estímulo à fibrose tecidual e à perda de função do órgão (GALVÃO et al., 2014; RODRIGUEZ-ITURBE; PONS; JOHNSON, 2017; WELSH et al., 2017).

Outro importante mediador do processo inflamatório no sistema cardiovascular é a endotelina-1, um oligopeptídeo com 21 aminoácidos que é um dos responsáveis pela vasoconstrição e pelo aumento da pressão arterial. Essa biomolécula, liberada pela ação da angiotensina II e da aldosterona nas células endoteliais, estimula a secreção de IL-6 e ICAM-1 e a síntese de colágeno. A endotelina-1 contribui, dessa forma, para a fibrose do tecido cardíaco (RODRIGUEZ-ITURBE; PONS; JOHNSON, 2017).

Os mecanismos imunológicos associados à HAS potencializam a inflamação subclínica em diversos tecidos como o adiposo, o endotelial e o hepático, favorecendo a liberação exacerbada de

mediadores inflamatórios, contribuindo para a manutenção e o agravamento da SM.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Obesidade visceral, dislipidemia, hiperglicemia e HAS, cofatores da SM, são morbidades com prevalências crescentes em todo o mundo. As principais causas da atual epidemia de SM são os hábitos alimentares e de vida contemporâneos, com elevado consumo de gordura e açúcar e sedentarismo.

A inflamação metabólica, caracterizada por ser um processo inflamatório crônico de baixo grau e subclínico, que ocorre em resposta ao desequilíbrio metabólico, é o elo entre o acúmulo de tecido adiposo e a desregulação do metabolismo glicídico e SM.

Os significativos avanços na compreensão das vias de ativação e sinalização da inflamação permitiram elucidar a importância desse mecanismo na etiopatogênese dessas doenças e esclarecer a associação entre elas, em particular a obesidade e a resistência à insulina. Essas recentes evidências também contribuíram para explicar o efeito modulador do estilo de vida não sedentário e da mudança de hábitos alimentares na gênese desses distúrbios metabólicos. O conhecimento crescente nessa área tem tido impacto relevante no desenvolvimento de novas estratégias de prevenção e tratamento dos cofatores da SM.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- AIT-OUFELLA, Hafid et al. Recent advances on the role of cytokines in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Dallas, v. 31, n. 5, p. 969-979, 2011.

AKPALU, Josephine et al. The metabolic syndrome among patients with cardiovascular disease in Accra. *Ghana Medical Journal*, Accra, v. 45, n. 4, p. 177-180, 2011.

ALI, Niloufer Sultan et al. Retrospective analysis of metabolic syndrome: prevalence and distribution in executive population in urban Pakistan. *International Journal of Family Medicine*, Islamabad, v. 2012, p. 407-414, jul. 2012.

ARANGO DUQUE, Guillermo; DESCOTEAUX, Albert. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. *Frontiers In Immunology*, Lausanne, v. 5, p. 1-12, oct. 2014.

ARCIDIACONO, Biagio et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Experimental Diabetes Research*, New York, v. 2012, p. 1-12, 2012.

BAHIA, Luciana et al. O endotélio na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 291-303, 2006.

BAI, Yuntao; SUN, Qinghua. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obesity Reviews*, Oxford, v. 16, n. 2, p. 127-136, jan. 2015.

BARBATO, Mariana Tremel et al. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro, v. 87, n. 1, p. 97-104, 2012.

BROWN, Nancy J. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nature Reviews Practice – Nephrology*, London, v. 9, n. 8, p. 459-468, 2013.

CHAWLA, Ajay; NGUYEN, Khoa D.; GOH, Y. P. Sharon. Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nature Reviews – Immunology*, London, v. 11, n. 11, p. 738-749, oct. 2011.

CHOI, Myung-Sook; UN, Ju Jung. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and

nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

CHOI, Hong Y. et al. High-density lipoproteins: biology, epidemiology, and clinical management. *Canadian Journal Of Cardiology*, Oakville, v. 33, n. 3, p. 325-333, mar. 2017.

CHRISTIANA, Udenze Ifeoma et al. Plasma levels of inflammatory cytokines in adult Nigerians with the metabolic syndrome. *Nigerian Medical Journal*, Lagos, v. 57, n. 1, p. 64-68, jan.-feb. 2016.

DALI-YOUCHEF, Nassim et al. Metabolic inflammation: connecting obesity and insulin resistance. *Annals of Medicine*, London, v. 45, n. 3, p. 242-253, jul. 2012.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, Alba et al. Inflammation, oxidative stress and obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 12, n. 5, p. 3117-3132, 2011.

FORD, Earl S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*, New York, v. 28, n. 11, p. 2745-2749, Nov. 2005.

GALVÃO, André Luiz Baptista et al. Importance of inflammation in hypertension – Review. *Nucleus Animalium*, Ituverava, v. 6, n. 2, p. 47-57, may 2014.

GOMES, Fernando et al. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 94, n. 2, p. 273-279, 2010.

GUO, Haitao; CALLAWAY, Justin; TING, Jenny. P.-Y. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*, New York, v. 21, n. 7, p. 677-687, jun. 2015.

HILL, Andrea A.; BOLUS, W. Reid; HASTY, Alyssa H. A decade of progress in adipose tissue macrophage biology. *Immunological Reviews*, Copenhagen, v. 262, n. 1, p. 134-152, oct. 2014.

HOOFNAGLE, Andrew N.; HEINECKE, Jay W. Lipoproteomics: using mass spectrometry-based proteomics to explore the assembly, structure, and function of lipoproteins. *Journal of Lipid Research*, Memphis, v. 50, n. 10, p. 1967-1975, jul. 2009.

JANEWAY JUNIOR, Charles A.; MEDZHITOV, Ruslan; PRESTON-HURLBURT, Paula. A human homologue of the *Drosophila* toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, London, v. 388, n. 6640, p. 394-397, jul. 1997.

JOHNSON, Amy R.; MILNER, J. Justin; MAKOWSKI, Liza. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunological Reviews*, Copenhagen, v. 249, n. 1, p. 218-238, aug. 2012.

JUNQUEIRA, Camillo Lélis Carneiro; COSTA, Gerusa Maritimo; MAGALHÃES, Maria Eliane Campos. Síndrome metabólica: o risco cardiovascular é maior que o risco dos seus componentes isoladamente? *Revista Brasileira de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 5, p. 208-315, nov. 2011.

KAUR, Jaspinder. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, New York, v. 2014, p. 1-21, mar. 2014.

KHOVIDHUNKIT, Weerapan et al. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis – Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host. *Journal of Lipid Research*, Memphis, v. 45, n. 7, p. 1169-1196, apr. 2004.

KIM, Min Jung et al. Cell lysis-free quantum dot multicolor cellular imaging-based mechanism study for TNF- $\alpha$ -induced insulin resistance. *Journal of Nanobiotechnology*, London, v. 6, p. 13-24, 2015.

KIRWAN, Anna M. et al. Nutritional modulation of metabolic inflammation. *Biochemical Society Transactions*, London, v. 45, n. 4, p. 465-478, jul. 2017.

KLEINBONGARD, Petra; SCHULZ, Rainer; HEUSCH, Gerd. TNF- $\alpha$  in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Failure Reviews*, v. 16, p. 49-69, 2011.

LEAL, V. O.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*, [s.l.], v. 419, p. 87-94, 2013.

LEIFER, Cynthia A.; MEDVEDEV, Andrei E. Molecular mechanisms of regulation of toll-like receptor signaling. *Journal of Leukocyte Biology*, Hoboken, v. 100, n. 5, p. 927-941, jun. 2016.

LOPES, Heno F. et al. Visceral adiposity syndrome. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, London, v. 8, n. 1, p. 1-8, jul. 2016.

MANGARAJ, Manaswini; NANDA, Rachita; PANDA, Suchismita. Apolipoprotein A-I: a molecule of diverse function. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, Patna, v. 31, n. 3, p. 253-259, jul. 2015.

MARREIRO, Dilina do Nascimento. Obesidade: bases bioquímicas e moleculares. In: COZZOLINO, Silvia Maria Franciscato; COMINETTI, Cristiane. *Bases bioquímicas e fisiológicas da nutrição: nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença*. Barueri: Manole, 2013. p. 912-933.

MEDZHITOV, Ruslan. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, London, v. 454, n. 7203, p. 428-435, jul. 2008.

NAMIRI-KALANTARI, Ryan et al. The dual nature of HDL: anti-inflammatory and pro-inflammatory. *Biofactors*, Oxford, v. 41, n. 3, p. 153-159, may 2015.

NGUYEN, Andrew et al. Very low density lipoprotein receptor (VLDLR) expression is a determinant factor in adipose tissue inflammation and adipocyte-macrophage interaction. *Journal Of*

*Biological Chemistry*, Baltimore, v. 289, n. 3, p. 1688-1703, nov. 2014.

NOSALSKI, Ryszard et al. Novel immune mechanisms in hypertension and cardiovascular risk. *Current Cardiovascular Risk Reports*, Philadelphia, v. 11, n. 4, p. 1-12, mar. 2017.

OLEVATE, Isulpério Cardoso et al. Síndrome metabólica: aspectos clínicos e tratamento. *Revista Brasileira de Fisiologia*, São Paulo, v. 10, n. 1, p. 53-60, 2011.

OUCHI, N. et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews of Immunology*, v. 11, n. 2, p. 85-97, 2011.

PAIVA, Rita Azevedo de; DAVID, Cid Marcos; DOMONT, Gilberto Barbosa. Proteômica na sepse: estudo piloto. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 403-412, dec. 2010.

PAPACHRISTOU, Nicholaos I. et al. High-density lipoprotein (HDL) metabolism and bone mass. *Journal of Endocrinology*, Bristol, v. 233, n. 2, p. 95-107, mar. 2017.

PEREIRA, Fausto Edmundo Lima. Inflamações. In: BRASILEIRO FILHO, Geraldo. *Bogliolo: patologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 63-116.

PÉREZ FERNÁNDEZ, Ruth; KASKI, Juan Carlos. Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Revista Española de Cardiología*, Madrid, v. 55, n. 7, p. 738-750, 2002.

PERONA, Javier S. Membrane lipid alterations in the metabolic syndrome and the role of dietary oils. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*, Amsterdam, v. 1859, n. 9, p. 1690-1703, sept. 2017.

PIRILLO, Angela; CATAPANO, Alberico L. Pitavastatin and HDL: effects on plasma levels and function(s). *Atherosclerosis Supplements*, Amsterdam, v. 27, p. 1-9, jul. 2017.

- ROBBINS, Gregory R.; WEN, Haitao; TING, Jenny P.-Y. Inflammasomes and metabolic disorders: old genes in modern diseases. *Molecular Cell*, Cambridge, v. 54, n. 2, p. 297-308, apr. 2014.
- RODRIGUEZ-ITURBE, Bernardo; PONS, Hector; JOHNSON, Richard J. Role of the immune system in hypertension. *Physiological Reviews*, Bethesda, v. 97, n. 3, p. 1127-1164, may 2017.
- ROSENSON, Robert S. et al. Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, London, v. 13, n. 1, p. 48-60, sept. 2016.
- SCHRODER, Kate; TSCHOPP, Jurg. The inflammasomes. *Cell*, Cambridge, v. 140, n. 6, p. 821-832, mar. 2010.
- SEPEHRI, Zahra et al. Toll-like receptor 2 and type 2 diabetes. *Cellular and Molecular Biology Letters*, Wroclaw, v. 21, n. 1, p.1-9, 28 jul. 2016.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 84, supl. I, abr. 2005.
- SØNDERGAARD, Esben et al. Lean body mass, not FFA, predicts VLDL-TG secretion rate in healthy men. *Obesity*, Silver Spring, v. 23, n. 7, p. 1379-1385, Jun. 2015.
- SPERETTA, Guilherme Fleury Fina; LEITE, Richard Diego; DUARTE, Ana Cláudia Garcia de Oliveira. Obesidade, inflamação e exercício: foco sobre o TNF-alfa e IL-10. *Revista HUPE*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 61-69, 2014
- STROWIG, Till et al. Inflammasomes in health and disease. *Nature*, London, v. 481, n. 7381, p. 278-286, jan. 2012.
- SUTHAHAR, Navin et al. From inflammation to fibrosis: molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and

perspectives on differential treatment opportunities. *Current Heart Failure Reports*, Philadelphia, v. 14, n. 4, p. 235-250, jul. 2017.

TIMAR, Romulus et al. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*, v. 42, n. 5, p. 1131-1138, 2014.

VOLCHENKOV, Roman et al. The 2011 Nobel Prize in physiology or medicine. *Scandinavian Journal of Immunology*, Oslo, n. 75, v. 1, p. 1-4, jan. 2011.

VOLP, Ana Carolina Pinheiro et al. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008.

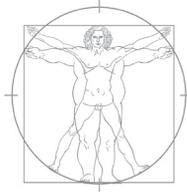
WELSH, Paul et al. Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect? *British Journal Of Pharmacology*, London, p. 1-9, jun. 2017.

WELTY, Francine K. How do elevated triglycerides and low HDL-cholesterol affect inflammation and atherothrombosis? *Current Cardiology Reports*, Philadelphia, v. 15, n. 9, p. 1-9, jul. 2015.

XU, Haiyan. Obesity and metabolic inflammation. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, Oxford, v. 10, n. 1-2, p. 21-25, jun. 2013.

XU, Jia-Ming; SHI, Guo-Ping. Emerging role of mast cells and macrophages in cardiovascular and metabolic diseases. *Endocrine Reviews*, Chevy Chase, v. 33, n. 1, p. 71-108, feb. 2012.

YOO, Chun-Sang et al. Relationship between iris constitution analysis and TNF-alpha gene polymorphism in hypertensives. *The American Journal of Chinese Medicine*, Garden City, v. 35, p. 621-629, 2007.



# INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SÍNDROME METABÓLICA

Luama Araújo dos Santos  
Eliane dos Santos da Conceição  
Marcos da Costa Silva

O corpo humano é um “superorganismo”, colonizado por cerca de 10 a 100 trilhões de bactérias, arqueobactérias, vírus e seres eucariotos, a exemplo dos fungos. Esse número supera em até 10 vezes o número de células humanas. Esse ambiente complexo é estabelecido por uma relação de simbiose, que constitui a microbiota e é responsável por modular parte do metabolismo e da homeostase do hospedeiro (ZAKI; LAMKANFI; KANNEGANTI, 2011). Os sítios de colonização microbiana são influenciados por fatores como pH, disponibilidade de nutrientes, umidade e temperatura e são encontrados nas superfícies cutâneas, mucosas e, sobretudo, no trato gastrointestinal (TGI), que alberga 70% destes micro-organismos (GONÇALVES, 2014; OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

A composição da microbiota varia ao longo do TGI devido às características de cada região. O estômago e o intestino delgado apresentam menor concentração de bactérias por conta da ação das

secreções gástricas, biliares e pancreáticas e do intenso peristaltismo. Dentre as regiões do intestino delgado, o íleo possui menor acidez e, conseqüentemente, maior concentração de micro-organismos, com prevalência de *Lactobacillus* e *Enterococcus*, sendo considerada uma região de transição bacteriológica com o cólon (RIBEIRO, 2015; SEKIROV et al., 2010).

Devido à menor concentração de secreções intestinais e peristaltismo, maior pH e disponibilidade de nutrientes, o cólon abriga a maior parte da microbiota intestinal (MI). Essa microbiota é composta por cerca de 1.000 espécies de micro-organismos entre fungos, vírus, protozoários e, principalmente, bactérias anaeróbias gram-positivas e gram-negativas. Dentre as gram-positivas, o filo *Firmicute* é o mais prevalente, abrangendo entre 60% e 80% da MI. Por outro lado, as bactérias gram-negativas, do filo *Bacteroidetes*, ocupam cerca de 20% a 40% da MI (Quadro 1). Em menor proporção, o intestino é colonizado pelos filos *Cianobacteria*, *Verrucomicrobia* e *Euryarchaeota* (MILLION et al., 2013; PINTO, 2016; THOMAS et al., 2011).

**Quadro 1** – Principais filó e características de bactérias encontrados na MI

(Continua)

Filo	Gênero	Espécies	Características
<b>Firmicutes</b>	<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus, bulgaricus, brevis, casei crispatus, fermentum, gasseri johnsonii, lactis, paracasei, plantarum, johnsonii, ruminis, salivarius reuteri e rhamnosus</i>	Composto por 274 gêneros de bactérias. Alguns, como <i>Lactobacillus</i> e <i>Clostridium</i> , podem ter efeitos benéficos para o hospedeiro, enquanto outros ( <i>Mollicutes</i> ) associam-se ao desenvolvimento de inflamação e de algumas doenças crônicas.
	<i>Streptococcus</i>	<i>agalactial, bovis, mutans, pneumoniae, pyogenes, salivarius, suis e viridans</i>	
	<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis, faecium, avium, galinarum, rafinosus, casseliflavus e durans</i>	
	<i>Clostridium</i>	<i>tetani, botulinum, perfringens e difficile</i>	
	<i>Eubacterium</i>	<i>nodatum e oxidoreducens</i>	
	<i>Ruminococcus</i>	<i>albus e flavefaciens</i>	
	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>magnus</i>	
<b>Bacteroidetes</b>	<i>Bacteroides</i>	<i>acidifaciens, gracilis, fragilis, vulgates, thetaiotaomicron, intestinalis e tectus</i>	<i>Bactérias fermentativas que são benéficas para o hospedeiro.</i>

(Conclusão)

Filo	Gênero	Espécies	Características
<b>Proteobacteria</b>	<i>Escherichia</i>	<i>albertii, blattal, coli, fergusonii, hermannii e hermannii</i>	<i>Bactérias gram-negativas, a grande maioria é patogênica. Algumas também são fixadoras de nitrogênio.</i>
<b>Actinobacteria</b>	<i>Bifidobacterium</i>	<i>adolescentis, angulatum, animalis, bifidum, breve, catenulatum, dentium, infantis, pseudocatenulatum, lactis e longum</i>	<i>Bactérias gram-positivas que podem ser benéficas para o hospedeiro.</i>

Fonte: Adaptado de Zambon (2013) e Beserra (2014)

A composição da MI é distinta entre os indivíduos e determinada pelo seu genótipo e por fatores epigenéticos e ambientais. A variação interpessoal é por volta de 80% e existem três enterotipos principais de bactérias: *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. e *Ruminococcus* spp., sendo que cada pessoa pode apresentar prevalência específica destes e dos demais gêneros (MILLION et al., 2013; PINTO, 2016; THOMAS, 2011). Essa diversidade de bactérias intestinais pode determinar o estado de saúde do hospedeiro, visto que a microbiota desempenha múltiplas funções no organismo.

## FUNÇÃO PROTETORA

A MI desempenha função protetora sobre o hospedeiro de diversas formas: a) forma uma barreira física entre o hospedeiro e

diversos agentes agressores ao se aderir à mucosa, formando uma barreira mecânica; b) estimula a formação e a manutenção da camada de muco por meio das células caliciformes; e c) sintetiza compostos que impedem a proliferação de bactérias alóctones e induz a produção de substâncias antimicrobianas (defensinas, catelicidinas, lectinas tipo C) pelo hospedeiro, as quais podem lesar as superfícies das bactérias comensais e patogênicas (SEKIROV et al., 2010; VAN VLIET et al., 2010).

O comprometimento em alguma das funções protetoras da MI, que pode ocorrer devido ao uso de fármacos, alterações emocionais e/ou mudança na alimentação, pode levar ao rompimento da barreira física e à redução da camada mucosa no lúmen intestinal. Esse rompimento parece favorecer a inflamação na parede luminal com consequente aumento da permeabilidade intestinal. Uma vez aumentada a permeabilidade, a translocação de produtos bacterianos – como o lipopolissacarídeo (LPS) presente na parede celular de bactérias gram-negativas – para a corrente sanguínea é facilitada, processo conhecido como endotoxemia metabólica. Essa endotoxemia, por sua vez, promove uma resposta inflamatória exacerbada, favorecendo a instalação de doenças como a síndrome metabólica (SM).

## FUNÇÃO IMUNOLÓGICA

A MI interage com o sistema imune do hospedeiro estimulando o desenvolvimento dos tecidos linfoides, promovendo uma resposta inflamatória de baixa intensidade. Essa resposta ocorre devido ao reconhecimento de moléculas presentes nos micro-organismos por receptores de reconhecimento de padrão (PRR, do inglês *pattern recognition receptor*), como receptores do tipo *toll*

(TLR, do inglês *toll like receptor*). A MI e seus metabólitos também podem induzir a síntese de imunoglobulinas, principalmente a imunoglobulina A (IgA) e lectinas do tipo C, favorecendo a eliminação de micro-organismos patogênicos (OLIVEIRA; HAMMES, 2016; VAN VLIET et al., 2010). Uma desregulação entre o sistema imunológico e a MI pode levar a uma resposta inflamatória persistente com liberação de citocinas pró-inflamatórias e, com isso, contribuir para o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, a exemplo da obesidade (CILDIR; AKINCILAR; TERGAONKAR, 2013).

## FUNÇÃO METABÓLICA

As bactérias intestinais fermentam carboidratos complexos como hemicelulose, pectinas e gomas, transformando-os em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente os ácidos acético (acetato), propiônico (propionato) e butírico (butirato). O butirato serve de substrato energético para os colonócitos e tem efeito anti-inflamatório e anticarcinogênico, enquanto que o propionato está envolvido na gliconeogênese e o acetato, na lipogênese. Esses ácidos graxos podem fornecer entre 1 a 2,5kcal/g, suprir 70% da demanda energética dos colonócitos e de 5% a 15% da necessidade calórica total do hospedeiro (BERNAUD; RODRIGUES, 2013; TREMAROLI; BACKHED, 2012).

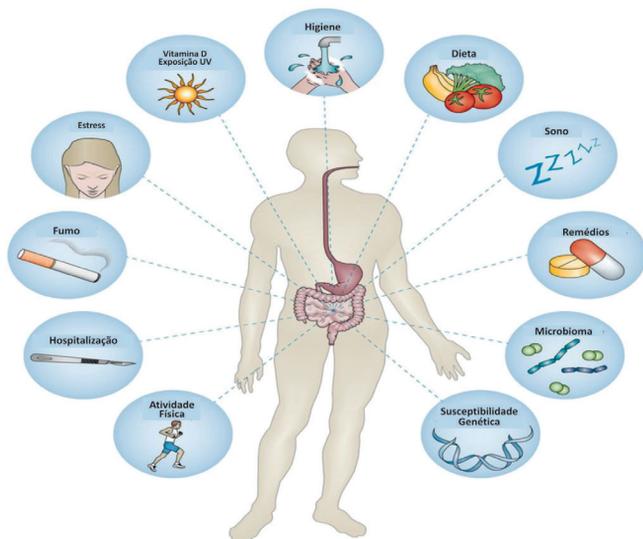
As bactérias também degradam os ácidos biliares; sintetizam vitaminas dos complexos B e K; realizam trocas com o hospedeiro de cobre, cobalto, ferro e zinco; aumentam a absorção de minerais e vitamina D; e regulam o metabolismo do cálcio (QUIGLEY et al., 2013; RESTA, 2009).

As bactérias presentes no intestino também podem secretar neurotransmissores e neuromoduladores, tais como o ácido gama-butírico (Gaba), pelos *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp.; serotonina, pelos *Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. e *Enterococcus* spp.; e dopamina, pelos *Bacillus* spp., entre outros. O Gaba é um importante neurotransmissor no sistema nervoso central (SNC), cujas alterações estão associadas à ansiedade e à depressão. A serotonina é um neurotransmissor do SNC e do TGI que regula ciclos circadianos, humor, apetite e peristaltismo intestinal, enquanto a dopamina atua no SNC nas funções de cognição, secreção de hormônios e locomoção (LANDEIRO, 2016).

## DISBIOSE

A disbiose intestinal acontece quando há a proliferação de bactérias patogênicas e/ou oportunistas, resultando em modificações na composição, função, diversidade e estrutura do ecossistema microbiano. Em condições fisiológicas, as populações de bactérias intestinais estão em equilíbrio (eubiose), porém com o predomínio de bactérias benéficas. Alguns fatores estão associados ao estabelecimento da disbiose, como tipo de parto ao nascimento, idade, alimentação, medicamentos, hospitalização, estresse, fumo, atividade física, sono, susceptibilidade genética, higiene e apendicectomia, entre outros (Figura 1) (ANANTHAKRISHNAN, 2015; CLAVEL et al., 2014, KINROSS; DARZI; NICHOLSON, 2011).

**Figura 1** – Principais fatores que exercem influência sobre a composição da MI



Fonte: adaptado de Ananthakrishnan (2015).

A transferência de bactérias do ambiente para o organismo humano tem início no parto, quando o bebê tem contato com a microbiota vaginal da mãe. As crianças que nascem por parto normal apresentam maior prevalência de *Lactobacillus* e *Prevotella*, enquanto no parto cesáreo há maior ocorrência de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*. As primeiras bactérias que se estabelecem no intestino são anaeróbicas facultativas, principalmente a *Escherichia coli*, seguindo-se um aumento gradual com bactérias estritamente anaeróbicas, como *Clostridium*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Ruminococcus*. Por volta dos três anos de idade, a composição e as funções metabólicas da microbiota se estabilizam, assemelhando-se à microbiota de um adulto, com maior prevalência dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (MONDOT et al., 2013).

A composição e a diversidade da MI durante a infância muda rapidamente, devido ao desmame e à introdução de alimentos sólidos. A senescência também tem importante influência sobre a composição da microbiota. Em comparação aos indivíduos jovens, os idosos possuem menor diversidade nos filamentos de bactérias intestinais, com baixa prevalência de *Firmicutes* e maior de *Bacteroidetes* (KUMAR et al., 2016).

Os hábitos alimentares estão entre os fatores que mais contribuem para as alterações na composição da MI. Observa-se que crianças amamentadas têm um predomínio de bifidobactérias (99%), que apresentam funções antipatogênicas, enquanto as que são expostas precocemente às fórmulas infantis apresentam uma microbiota mais diversificada, com a presença de *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides* e *Lactobacillus*. O leite materno contém antimicrobianos, moduladores inflamatórios, citoprotetores que protegem o intestino (FERNÁNDEZ et al., 2012; SILVESTRE, 2015). A ingestão elevada de carboidratos e proteínas estimula a resposta inflamatória e aumenta a fermentação e a permeabilidade intestinal. Por sua vez, o alto teor de gorduras saturadas e a baixa ingestão de fibras dietéticas estão associados ao crescimento de *Citrobacter* e à redução dos filamentos *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*. O mesmo fenômeno acontece com o consumo de bebidas alcoólicas e gorduras poli-insaturadas, o que favorece maior crescimento de *Ruminococcus* (MONDOT et al., 2013).

Medicamentos laxantes, anti-inflamatórios, anticoncepcionais, antiácidos e, principalmente, os antibióticos podem modificar a MI. Essa mudança dependerá da dosagem, do tempo de tratamento, da via de administração e da farmacocinética, podendo alterar a diversidade bacteriana. Devido a isso, o uso de medicamentos pode favorecer a proliferação de bactérias oportunistas e de fungos que produzem toxinas que irritam a mucosa intestinal, alterando sua

permeabilidade, além de poder aumentar a resistência antibiótica entre os agentes patogênicos (DETHLEFSEN; RELMAN, 2011).

A hospitalização é outro fator de risco para o desenvolvimento da disbiose, pois torna os indivíduos mais susceptíveis a infecções. Quando associada ao uso de medicamentos, esse risco é aumentado, principalmente para infecções gastrintestinais ocasionadas pelo *Clostridium difficile*, correspondendo a 12,1% dos casos (BRAUN et al., 2017).

Outro fator que pode promover o surgimento da disbiose é o estresse, por causa da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com maior secreção de cortisol, o que pode causar queda na resposta imunológica, levando a uma desregulação na composição da microbiota. O estresse também pode acarretar em maior liberação de epinefrina e norepinefrina, podendo estimular maior proliferação de bactérias patogênicas devido à presença de receptores nessas células para essas substâncias. Também pode modificar a permeabilidade intestinal, os movimentos peristálticos, a secreção e a produção de mucina e mucopolissacarídeos. O estresse fisiológico provocado pelo exercício físico extenuante também provoca alterações na MI devido a mudanças no fluxo sanguíneo, peristaltismo e secreção de hormônios (FORSYTHE, 2013; LIRA et al., 2008; MOREIRA; SPERANDIO, 2012; PINTO, 2016).

## CONSEQUÊNCIAS METABÓLICAS

As alterações na composição da microbiota e na permeabilidade intestinal, previamente apresentadas neste texto, podem promover alterações em outros órgãos e sistemas, com consequências distúrbios metabólicos para o indivíduo, dentre os quais podem ser citados os componentes da SM (apresentados na segunda seção da obra).

## OBESIDADE

A obesidade foi a primeira disfunção metabólica a ser relacionada com a composição da MI. Essa relação foi notada a partir da realização de transplante de fezes de camundongos obesos para camundongos *germ free* (GF, animais isentos de quaisquer parasitas internos e externos, como bactérias, fungos, protozoários, algas, *richetsia* e vírus, ou seja, sem microbiota). Após receber o transplante de microbiota, os camundongos GF tiveram aumento significativo de gordura corporal e resistência à insulina (RI), principais fatores causais da SM (DAHIYA et al. 2017; GÉRARD, 2016).

A partir desses resultados, novos estudos foram realizados e foi descoberto que a MI exerce influência na obesidade por conta de sua capacidade de modular a extração, o estoque e o gasto energético dos nutrientes da alimentação. A forma pela qual a MI atua nesses fatores depende do equilíbrio dos micro-organismos nesse meio. Camundongos *ob/ob*, geneticamente obesos, apresentam maior proporção de *Firmicutes* que *Bacteroidetes* quando comparados a camundongos com peso adequado. Aparentemente, isso também acontece com seres humanos, de modo que excesso de *Firmicutes* e deficiência de *Bacteroidetes* são encontrados em indivíduos com obesidade, e após perda de peso, a razão *Firmicutes/Bacteroidetes* parece diminuir, normalizando-se (AGUIRRE; VENEMA, 2017; DAHIYA et al. 2017; DURANTI et al., 2017; GÉRARD, 2016; LEY et al., 2006).

Outra linhagem que também se relaciona ao surgimento de doenças metabólicas é a *Akkermansia muciniphila*. Cerca de 3% a 5% da MI é composta por essa espécie que reside na camada de muco intestinal, utilizando-o como fonte energética. A concentração de *Akkermansia muciniphila* tem relação inversa com a permeabilidade intestinal: quanto menos dessa bactéria na microbiota intestinal, mais permeável se torna o intestino e, conseqüentemente, maior a probabilidade de endotoxemia metabólica. Assim, ela está associada

inversamente com obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2); no entanto, ainda não está claro de que forma isso ocorre, e alguns estudos têm encontrado resultados discordantes. Embora linhagens específicas sejam muito importantes, a diversidade de micro-organismos e a relação adequada e permanente de simbiose no intestino parecem ter maior influência na relação saúde-doença com o hospedeiro do que linhagens isoladas (AGUIRRE; VENEMA, 2017; DAO et al., 2016; DURANTI et al., 2017).

A inflamação pode ser outra via para instalação da obesidade, e a microbiota pode ter influência nesse processo. O excesso de bactérias gram-negativas na microbiota favorece a translocação de LPS para a corrente sanguínea, e essa endotoxina então se liga ao TLR2 e ao TLR4, estimulando a resposta inflamatória. Como resultado, há maior secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 6, interleucina 1 e fator de necrose tumoral (TNF, do inglês *tumor necrosis factor*) pelo sistema imunológico e adipócitos, com consequente aumento da obesidade (BOUTAGY et al., 2016; KELLY; COLGAN; FRANK, 2012; ZHOU et al., 2014).

A MI também participa da regulação do fator adipocitário induzido pelo jejum (Fiaf, do inglês *fasting-induced adipose factor*), também conhecido como proteína 4 semelhante à angiopoietina (ANGPTL4, do inglês *angiopoietin-like 4 protein*). Essa proteína é produzida principalmente por células do epitélio intestinal durante períodos de jejum e sua principal função é a inibição da atividade da lipoproteína lipase (LPL) e, consequentemente, menor acúmulo de triglicérides em adipócitos. No entanto, o excesso alimentar e a disbiose podem suprimir a expressão do Fiaf e, assim, promover o surgimento da obesidade. Além da redução do Fiaf, a disbiose também provoca redução na produção de adenosina monofosfato quinase (AMP-K), uma enzima que regula o metabolismo energético celular. Acredita-se também que essa enzima desempenhe papel na regulação

do apetite; no entanto, ainda não está bem esclarecido de que forma isso ocorre. Essa redução de AMP-K ocasiona menor oxidação de ácidos graxos, inclusive muscular, aumentando a adiposidade corporal e a RI, importantes fatores etiológicos da SM (BOUTAGY et al., 2016; DAHIYA et al. 2017; DURANTI et al., 2017; ZHOU et al., 2014).

A digestão de polissacarídeos com consequente produção de AGCC (principalmente acetato, butirato e propionato) por micro-organismos no intestino (em especial *Bacteroides*) parece também influenciar no desenvolvimento da obesidade. A constante aquisição de energia pelos colonócitos, proveniente do butirato, favorece uma maior deposição de gordura e, conseqüentemente, a obesidade. Além disso, os AGCC também influenciam na saciedade e na ingestão alimentar via modulação de peptídeos intestinais, derivados de células L neuroendócrinas, principalmente do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1, do inglês *glucagon-like peptide 1*) e peptídeo YY (PYY). Enquanto o PYY reduz o apetite pela inibição da motilidade gástrica, o GLP-1 o faz por meio da inibição do esvaziamento gástrico e do estímulo à secreção de insulina. A redução da ingestão alimentar, por sua vez, favorece uma redução no balanço energético e, por conseguinte, da obesidade (AGUIRRE; VENEMA, 2017; DAHIYA et al. 2017; ZHOU et al., 2014).

## RESISTÊNCIA À INSULINA E DIABETES MELLITUS TIPO 2

Diversos mecanismos envolvidos na obesidade são compartilhados na gênese da RI e da DM2. Bactérias produtoras de butirato, que possui atividade anti-inflamatória (por exemplo, *Roseburia* spp. e *Faecalibacterium* spp.), são menos abundantes em portadores de DM2 quando comparados a pessoas saudáveis, enquanto parece haver

predomínio de *Lactobacillus gassen* e *Streptococcus mutans* indivíduos diabéticos. Relação semelhante tem sido encontrada em pessoas com obesidade submetidas à cirurgia bariátrica. A cirurgia bariátrica via *bypass* gástrico promove aumento no número de *Faecalibacterium prausnitzii*, o que é correlacionado negativamente a marcadores inflamatórios e DM2. Semelhantemente ao que ocorre na obesidade, a quantidade de *Akkermansia muciniphila* no intestino também está associada ao DM2, de modo que pessoas com alteração no metabolismo da glicose geralmente tem menor concentração dessa bactéria na microbiota (WEN; DUFFY, 2017; LIOU et al., 2013).

A composição da microbiota também exerce efeitos sobre o estado de RI. Indivíduos com SM, após receberem transplante de microbiota de indivíduos saudáveis magros, apresentam aumento do número de bactérias envolvidas na produção de butirato, com consequente aumento da sensibilidade à insulina. Essa sensibilidade pode ser estimulada também em presença do GLP-1. Esse peptídeo é uma incretina intestinal que faz com que haja uma diminuição na secreção de glucagon e consequente aumento na biodisponibilidade e na sensibilidade à insulina, facilitando a captação de glicose pelas células. Em indivíduos saudáveis, as bactérias presentes no íleo estimulam a secreção de GLP-1 por meio da produção entérica de óxido nítrico (ON). Porém, em condição de supercrescimento bacteriano no intestino delgado (SIBO, do inglês *small intestinal bacterial overgrowth*), a produção de ON é prejudicada, o que provoca redução de GLP-1 e, portanto, maior resistência à insulina (GRASSET et al., 2017; MARGARET; GÖKHAN, 2011).

Por conta de seus efeitos sobre o controle da RI, análogos sintéticos do GLP-1 têm sido propostos como estratégia terapêutica para tratamento do DM2 nos indivíduos em tratamento com sulfonilureia ou metformina. A metformina tem sido um dos medicamentos mais utilizados no Brasil para terapia antidiabetes e o seu uso tem

efeito direto sobre a composição da MI humana, bem como sobre seus metabólitos. Esse medicamento promove aumento na produção de butirato, podendo esse efeito ser um dos responsáveis pelo controle da glicemia e pela melhora da inflamação resultantes de seu uso. Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão bem esclarecidos (POLLAK, 2017).

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A regulação da pressão arterial é complexa, pois diversos sistemas estão envolvidos nessa interação, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a via de sinalização do óxido nítrico, o sistema imunológico e o tecido adiposo. Estes estão também relacionados com a gênese de outros fatores da SM e são influenciados pela MI.

A forma pela qual a microbiota é capaz de modular a pressão arterial é complexa. Diversas vias têm sido sugeridas para elucidar essa relação; a maioria delas são vias indiretas que contribuem para a SM e o aumento do risco cardiovascular de maneira geral, e indiretamente provocam hipertensão. Uma dessas vias é o papel da microbiota no metabolismo da colina e da fosfatidilcolina, formando trimetilamina (TMA), que é então metabolizada para espécies pró-aterogênicas, como N-óxido de trimetilamina (TMAO). O aumento na produção de TMAO, por sua vez, especialmente pela microbiota do intestino delgado, favorece o aparecimento de aterosclerose, podendo levar à hipertensão. Outro mecanismo pelo qual a microbiota pode estar relacionada ao aumento da pressão arterial é pelos efeitos da microbiota sobre o sistema imunológico. Além dos efeitos anti-inflamatórios dos AGCC, a ativação de linfócitos T-*helper* 17 (Th17) é regulada por mecanismos intrínsecos ao intestino e essa ativação é mais elevada em situações de disbiose. Por outro lado, a disbiose pode também contribuir para o aumento da permeabilidade intestinal

e promover endotoxemia metabólica, que favorece um estado de inflamação crônica sistêmica e vascular por mecanismos dependentes de receptores do tipo *toll*.

A presença dos AGCC também modifica a resposta à sensibilidade ao sal. Especialmente os AGCC acetato e hetanoato são capazes de modular a resposta à absorção de sal em ratos. Os animais que apresentam maior absorção e, por conseguinte, maior risco de hipertensão produzem menos acetato e hetanoato; no entanto, essa relação necessita ser mais bem esclarecida. As bactérias da microbiota intestinal estão também envolvidas na síntese de sulfeto de hidrogênio ( $H_2S$ ), um gás sintetizado primariamente a partir dos aminoácidos cisteína e homocisteína. Essa molécula gasosa é utilizada pelos micro-organismos como mecanismo de defesa antioxidante, para produção de energia e para regulação do ciclo da célula. Uma vez circulante, o  $H_2S$  desempenha papel crucial numa variedade de funções fisiológicas, como relaxamento do músculo liso, controle da inflamação, angiogênese e regulação oxidante – e, assim, melhora no controle da pressão arterial (BOUTAGY et al., 2016).

## HDL-C BAIXO E HIPERTRIGLICERIDEMIA

Até o momento, existem poucas evidências mostrando o papel da microbiota sobre o perfil lipídico de humanos e animais. A hipótese mais aceita é que a inflamação causada pela disbiose intestinal favorece a resistência hepática à insulina, que, por sua vez, eleva a quantidade de triglicerídeos no fígado e na circulação e de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c, do inglês *very low density lipoprotein*). Esse aumento de VLDL-c, por sua vez, provoca uma redução dos níveis de HDL-c circulantes. Os AGCC, que, conforme apresentado neste texto, são capazes de modular outros cofatores da SM agem também sobre o metabolismo lipídico, mais especificamente sobre a síntese de colesterol total.

Esses metabólitos intestinais reduzem a síntese enzimática de colesterol ao inibir a hidroximetilglutaril CoA redutase (HMG-CoA redutase). As bactérias residentes na microbiota intestinal também facilitam a síntese de colesterol pelas fezes e reduzem a absorção desse lipídio (SHOAIE; NIELSEN, 2014; YANG; SHEU, 2016).

## FORMAS DE AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA

A microbiota pode ser investigada pelos métodos tradicionais como cultura, isolamento das colônias microbianas em meios de cultura seletivos e específicos e/ou por testes bioquímicos, como análise de metabólitos consumidos, convertidos e liberados nas culturas microbianas. Entretanto, nem todos os micro-organismos são detectados com a utilização dos métodos tradicionais. Os avanços das técnicas de biologia molecular estão permitindo estudos mais complexos da microbiota, favorecendo a identificação e a reclassificação de diversos micro-organismos.

Os estudos atuais da MI baseiam-se em técnicas moleculares que rastreiam o perfil genético e funcional dos micro-organismos, tendo como exemplo a análise do material genético por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), o sequenciamento gênico completo com o *next-generation sequencing* (NGS), a análise gênica utilizando sondas moleculares complementares ao ácido desoxirribonucleico (DNA) – *microarray* e *fluorescent in situ hybridization* (Fish). Utiliza-se também como forma de identificação a eletroforese e a citometria de fluxo, que é capaz de separar os micro-organismos pelo tamanho e por identificação de constituintes específicos que foram previamente marcados (GONÇALVES, 2014).

Essas novas ferramentas permitiram o estudo da genômica (material genéticos), do transcriptoma (estudos dos transcritos – ácido ribonucleico (RNA)), da proteômica (estudo das proteínas)

e metabolômica (estudo dos metabólitos), promovendo melhor entendimento do metabolismo microbiano e sua interação com a fisiologia do hospedeiro, inclusive na etiopatogênese de doenças. Com base nesses conhecimentos é possível desenvolver estratégias especializadas para modulação da microbiota, a fim de prevenir e tratar doenças (KINROSS; DARZI; NICHOLSON, 2011).

## TRATAMENTO

As abordagens terapêuticas para os distúrbios da MI baseiam-se na modulação das populações bacterianas por meio de bacterioterapia e controle bioecológico. A alimentação tem um papel fundamental, principalmente pelo consumo adequado de fibras e água, que pode ser associado ao uso de probióticos, prebióticos e simbióticos. Além disso, em alguns casos pode-se optar pelo transplante da microbiota fecal. O transplante fecal tem como objetivo restaurar a microbiota saudável por intermédio da transferência das fezes de um indivíduo saudável para um doente. Esse tratamento foi utilizado em indivíduos com infecção recorrente por *Clostridium difficile*, mostrando-se mais eficaz que o antibiótico vancomicina. Entretanto, ainda são necessários estudos para analisar suas consequências funcionais e metabólicas a longo prazo (GONÇALVES, 2014).

O aumento da ingestão de fibras na alimentação tem efeitos benéficos sobre o metabolismo da glicose pós-prandial e sobre a resposta à insulina. Embora atue na regulação do tempo de trânsito intestinal de maneira direta, esses efeitos positivos da ingestão de fibras parecem ser também dependentes do aumento de *Prevotella* no intestino (BRUNKWALL; ORHO-MELANDER, 2017).

Os prebióticos são carboidratos que não são digeridos por enzimas humanas, como fruto-oligossacarídeo (FOS) e galacto-oligossacarídeo (GOS), capazes de estimular o crescimento seletivo de bactérias

como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. A partir da fermentação bacteriana, produzem AGCC, aumentam a absorção de minerais como cálcio e magnésio e tem efeito anticarcinogênico. A dose de consumo dos prebióticos é de 2,5 e 10g/dia e o tempo de tratamento pode variar entre cinco e 180 dias. Em um estudo com pacientes portadores de DM2, Gargari et al. (2013) demonstraram que a ingestão de 10g/dia de inulina por 30 dias ( $p < 0,05$ ) propiciou uma redução na glicemia plasmática em jejum e na hemoglobina glicada quando comparado ao grupo que recebeu maltodextrina (AL-SHERAJIA et al., 2013; MONDOT et al., 2013; ROSARIO, 2015).

Por outro lado, os probióticos são micro-organismos vivos que, em concentrações adequadas, promovem benefícios à saúde do hospedeiro. Os gêneros mais utilizados são os *lactobacillus* e *bifidobacterium*, encontrados em preparações lácteas fermentadas e suplementos dietéticos, os quais devem fornecer no mínimo  $10^9$  unidades formadoras de colônia (UFC). Existem alguns fatores que caracterizam os probióticos, dentre eles estão resistência a ação do suco gástrico e da bile, aderência à mucosa intestinal, síntese de compostos antimicrobianos e modulação das respostas metabólicas e imunes do hospedeiro.

No estudo de Gomes (2014), duplo-cego randomizado, observou-se que houve redução da adiposidade abdominal e dos marcadores de risco cardiovascular (índices de Castelli I e II) quando os participantes receberam suplementação com  $2 \times 10^{10}$  UFC de *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus casei*, *lactobacillus lactis*, *bifidobacterium bifidum* e *bifidobacterium lactis* por 60 dias (FERNANDES, 2014; KINROSS; DARZI; NICHOLSON, 2011; ZAMBON, 2013).

Os simbióticos, por sua vez, resultam da combinação de prebióticos e probióticos. A porção prebiótica deve ser de 10g; seu efeito é complementar e sinérgico aos probióticos, pois potencializa suas

ações isoladas. Também pode promover o crescimento seletivo de bifidobactérias e melhorar a permeabilidade intestinal (FLESCH; POZIOMYCK; DAMIN, 2014; OLIVEIRA, 2010).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A MI modula a resposta metabólica no ser humano e em animais de diversas formas, controlando o surgimento ou não de várias doenças, inclusive a SM. A influência da microbiota sobre a SM envolve vias distintas, que podem ser responsáveis pelo surgimento de um ou mais cofatores da síndrome, e muitas das quais têm forte relação com o processo inflamatório crônico.

Uma vez que a MI é um sistema complexo composto por diversos micro-organismo, compreender profundamente de que maneira ela atua auxiliando a manutenção da homeostase corporal é uma tarefa que ainda não está completamente compreendida; no entanto, os avanços tecnológicos têm sido aliados nesse processo.

## REFERÊNCIAS

AGUIRRE, Marisol; VENEMA, Koen. Challenges in simulating the human gut for understanding the role of the microbiota in obesity. *Beneficial Microbes*, Wageningen, v. 8, n. 1, p. 31-53, 2017.

AL-SHERAJIA, Sadeq Hasan et al. Prebiotics as functional foods: a review. *Journal of Functional Foods*, Amsterdam, v. 5, n. 4, p. 1542-1553, 2013.

ANANTHAKRISHNAN, Ashwin. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. *Digestive Diseases and Sciences*, New York, v. 60, n. 2, p. 290-298, feb. 2015.

BERNAUD, Fernanda Sarmiento Rolla; RODRIGUES, Ticiania C. Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do

metabolismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 397-405, 2013.

BESERRA, Bruna Teles Soares. *Avaliação da microbiota intestinal e sua relação com parâmetros metabólicos em mulheres com obesidade mórbida*. 2014. 109 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

BRAUN, Tzipi et al. Fecal microbial characterization of hospitalized patients with suspected infectious diarrhea shows significant dysbiosis. *Scientific Reports*, London, n. 7, p. 1-9, 2017.

BRUNKWALL, Louise; ORHO-MELANDER, Marju. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia*, Berlin, v. 60, n. 6, p. 943-951, jun. 2017.

BOUTAGY, Nabil et al. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*, Paris, v. 124, p. 11-20, 2016.

CLAVEL, Thomas et al. Intestinal microbiota in metabolic diseases: from bacterial community structure and functions to species of pathophysiological relevance. *Gut Microbes*, Austin, v. 5, n. 4, p. 544-551, 2014.

CILDIR, Gökhan; AKINCILAR, Semih Can; TERGAONKAR, Vinay. Chronic adipose tissue inflammation: all immune cells on the stage. *Trends in Molecular Medicine*, Oxford, v. 19, n. 8, p. 487-500, 2013.

DAHIYA, Dinesh et al. Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review. *Frontiers in Microbiology*, Lausanne, v. 4, n. 8, p. 563-571, apr. 2017.

DAO, Maria Carlota et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*, London, v. 65, n. 3, p. 426-436, 2016.

DETHLEFSEN, Les; RELMAN, David A. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy Sciences*, Washington, v. 108, n. 1, p. 4554-4561, 2011.

DURANTI, Sabrina et al. Obesity and microbiota: an example of an intricate relationship. *Genes and Nutrition*, New Orleans, v. 12, n. 18, p. 1-15, 2017.

FERNANDES, Ricardo. *Efeito da suplementação de prebiótico ou simbiótico sobre marcadores inflamatórios após a derivação gástrica em Y de Roux*. 2014. 140 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

FERNÁNDEZ, Leónides et al. The human milk microbiota: origin and potential roles in health and disease. *Pharmacological Research*, London, v. 69, n. 1, p.1-10, 2012.

FLESCH, Aline Gamarra Taborda; POZIOMYCK, Aline Kirjner; DAMIN, Daniel de Carvalho. O uso terapêutico dos simbióticos. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 206-209, 2014.

FORSYTHE, Paul. Gut microbes as modulators of the neuro-immuno-endocrine system. *PharmaNutrition*, Amsterdam, v. 1, n. 4, p. 115-122, 2013.

GARGARI, Bahram Pourghassem et al. effects of high performance inulin supplementation on glycemic control and antioxidant status in women with type 2 diabetes. *Diabetes and Metabolism Journal*, Seoul, v. 37, n. 2, p. 140-148, 2013.

- GERARD, Philippe. Gut microbiota and obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*, Basel, v. 73, n. 1, p. 147-162, 2016.
- GOMES, Aline Corado. *Efeito da terapia complementar com probióticos sobre a composição corporal e a atividade das enzimas antioxidantes de mulheres com excesso de peso*. 2014. 136 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.
- GONÇALVES, Mara Andreia Pereira. *Microbiota: implicações na imunidade e no metabolismo*. 2014. 41 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.
- GRASSET, Estelle et al. A specific gut microbiota dysbiosis of type 2 diabetic mice induces glp-1 resistance through an enteric no-dependent and gut-brain axis mechanism. *Cell Metabolism*, Cambridge, v. 25, n. 5, p. 1075-1090, 2017.
- KELLY, Caleb; COLGAN, Sean; FRANK, Daniel. Of microbes and meals: the health consequences of dietary endotoxemia. *Nutrition in Clinical Practice*, Baltimore, v. 27, p. 215-225, 2012.
- KINROSS, James M; DARZI, Ara W.; NICHOLSON, Jeremy K. Gut microbiome-host interactions in health and disease. *Genome Medicine*, London, v. 3, n. 3, p. 1-12, 2011.
- KUMAR, Manish et al. Human gut microbiota and healthy aging: recent developments and future prospective. *Nutrition And Healthy Aging*, Amsterdam, v. 4, n. 1, p. 3-16, 2016.
- LANDEIRO, Joana Almeida Vilão Raposp. *Impacto da microbiota intestinal na saúde mental*. 2016. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2016.
- LEY, Ruth et al. Ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, London, v. 21, n. 444, p. 1022-1023, dec. 2006.

LIOU, Alice et al. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Science Translational Medicine*, Washington, v. 27, n. 5, p. 178-88, mar. 2013.

LIRA, Claudio Andre Barbosa de et al. Efeitos do exercício físico sobre o trato gastrointestinal. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 64-67, 2008.

MARGARET, Gregor; GÖKHAN, Hotamisligil. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual Review Immunology*, Palo Alto, v. 29, n. 2, p. 415-445, 2011.

MILLION, Matthieu et al. Gut bacterial microbiota and obesity. *Clinical Microbiology and Infection*, Paris, v. 19, n. 4, p. 305-313, 2013.

MONDOT, Stanilas et al. The human gut microbiome and its dysfunctions. *Digestive Diseases*, Basel, v. 31, n. 1, p. 278-285, 2013.

MOREIRA, Cristiano G.; SPERANDIO, Vanessa G. Interplay between the QseC and QseE bacterial adrenergic sensor kinases in *Salmonella enterica* serovar typhimurium pathogenesis. *Infection and Immunity*, Boston, Oct. 2012.

OLIVEIRA, Alynne Moniellen; HAMMES, Thais Ortiz. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. *Clinical and Biomedical Research*, Porto Alegre, v. 36, n. 4, p. 222-229. 2016.

OLIVEIRA, Ana Livia. *Avaliação nutricional e de atividade inflamatória sistêmica em pacientes com câncer colorretal submetidos a suplementação com simbióticos*. 2010. 69 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2010.

PINTO, Cátia Teixeira. *Homeostase da microbiota intestinal: saúde ou doença no homem*. 2016. 27 f. Dissertação (Mestrado em

Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

POLLAK, Michael. Cancer, obesity, and diabetes: TKIs exert multiple effects on glucose homeostasis. *Nature Reviews: Clinical Oncology*, London, v. 14, n. 5, p. 268-279, may 2017.

QUIGLEY, Eamonn M.M. et al. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterology and Hepatology*, New York, v. 9, n. 5, p. 560-569, 2013.

RESTA, Silvia C. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *The Journal of Physiology*, London, n. 587, p. 4169-4174, 2009.

RIBEIRO, Ana Rita Palmar. *A microbiota intestinal nas doenças inflamatórias do intestino e o potencial recurso a probióticos e prebióticos*. 2015. 30 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.

ROSARIO, Vinícius André. *Efeito da suplementação de prebiótico e simbiótico na glicemia, insulinemia e perfil lipídico após derivação gástrica em Y de Roux*. 2015. 130 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015.

SEKIROV, Inna et al. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, Washington, v. 90, n. 3, p. 859-904, 2010.

SHOAIE, Saeed; NIELSEN, Jens. Elucidating the interactions between the human gut microbiota and its host through metabolic modeling. *Frontiers in Genetics*, Lausanne, v. 22, p. 75-86, apr. 2014.

SILVESTRE, Carina Maria Rôlo Ferreira. *O diálogo entre o cérebro e o intestino: qual o papel dos probióticos?* 2015. 53 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2015.

THOMAS, François et al. Environmental and gut bacterioidetes: the food connection. *Frontiers in Microbiology*, Lausanne, v. 2, p. 1-16, 2011.

TREMAROLI, Valentina; BACKHED, Fredrik. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, London, v. 489, p. 242-249, 2012.

VAN VLIET, Michel J. et al. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS Pathogens*, San Francisco, v. 6, n. 5, p. 1-7, 2010.

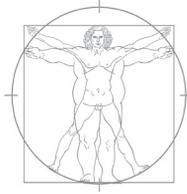
WEN, Li; DUFFY, Andrew. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *The Journal of Nutrition*, Springfield, v. 147, n. 7, p. 1468-1475, jul. 2017.

YANG, Yao-Jong; SHEU, Bor-Shyang. Metabolic interaction of helicobacter pylori infection and gut microbiota. *Microorganisms*, Basel, v. 16, n. 4, p. 1-10, feb. 2016.

ZAKI, Hasan; LAMKANFI, Mohamed; KANNEGANTI, Thirumala-Devi. The Nlrp3 inflammasome: contributions to intestinal homeostasis. *Trends in Immunology*, Oxford, v. 32, n. 4, p. 171-179. 2011.

ZAMBON, Renata Alves Bagarolli. *Efeitos da suplementação de probióticos na prevenção da obesidade e suas complicações em camundongos Swiss*. 2013. 154 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013.

ZHOU, Xin et al. A model of metabolic syndrome and related diseases with intestinal endotoxemia in rats fed a high fat and high sucrose diet. *PLoS One*, San Francisco, v. 9, n. 12, p. 1-22, 2014.



# **SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA (DHGNA)**

Rosângela Passos de Jesus  
Naiara Brunelle Oliveira Neiva  
Thomas Thássio Rodrigues de Araújo Silva

O fígado é um órgão metabólico que desempenha funções essenciais para manutenção da homeostase do organismo, sobretudo no metabolismo energético e na detoxificação de drogas, fármacos e outras moléculas externas ao organismo, denominadas de xenobióticos. A detoxificação é caracterizada como um processo de biotransformação de metabólitos ou xenobióticos por meio de diversas reações enzimáticas com gasto energético e participação de moléculas como vitaminas, aminoácidos específicos, oligoelementos e bioativos com efeito antioxidante e anti-inflamatório. Disfunções nesses mecanismos de detoxificação, seja por sobrecarga tóxica intestinal e hepática, por deficiência de nutrientes e bioativos essenciais para a completa eliminação dos xenobióticos ou pela associação desses dois fatores, podem favorecer maior risco para o surgimento da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) (LIU et al., 2017).

O termo DHGNA foi introduzido pela primeira vez em 1986 por Schaffner e Thaler, para descrever manifestações clínicas e histopatológicas no parênquima hepático de indivíduos sem consumo excessivo de etanol, bastante similares aquelas identificadas em pacientes com hepatite alcoólica (ABENAVOLI et al., 2016; ALLER et al., 2015; CARVALLO et al., 2017). O espectro da DHGNA inicia com a esteatose simples, na qual ocorre apenas o acúmulo de gordura hepatocelular, geralmente considerada benigna e, portanto, reversível. No entanto, quando o parênquima hepático já apresenta inflamação e necrose hepatocelular, a reversão da área lesada já não é mais viável e essa condição é denominada de esteato-hepatite não alcoólica (*nonalcoholic steatohepatitis* – Nash). As alterações histológicas características da Nash geralmente apresentam sinais de inflamação, balonização de hepatócitos, fibrose perissinusoidal e/ou portal, as quais estão associadas a maior risco de desenvolvimento de cirrose e do carcinoma hepatocelular (CHC) (ABENAVOLI et al., 2016; ALLER et al., 2015; CARVALLO et al., 2017).

A DHGNA é conhecida mundialmente como a causa mais comum de doença hepática crônica (ALLER et al., 2015), apresentando aumento da prevalência nos países ocidentais, associada com a epidemia de obesidade (DIETRICH; HELLERBRAND, 2014; KANWAR; KOWDLEY, 2016). A distribuição dessa doença afeta indivíduos residentes tanto nos países mais desenvolvidos quanto os de países em desenvolvimento e apresenta prevalência de 20% a 40% na população adulta em geral (ABENAVOLI et al., 2016). Em relação aos indivíduos obesos, tem sido relatado que aproximadamente 30% dos homens e 40% das mulheres desenvolvem esteatose hepática. Contudo, se forem considerados apenas os obesos com resistência à insulina (RI) e/ou diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), esses índices podem variar de 30% a 100% (ABENAVOLI et al., 2016). Diante desse panorama, estima-se que a DHGNA seja

hoje a doença hepática mais prevalente no mundo (TARANTINO; FINELLI, 2013).

Pesquisas demonstram que a presença de RI é o principal elemento na compreensão da patogênese e do diagnóstico da DHGNA pelo estímulo à lipólise, com consequente aumento de ácidos graxos livres (AGL) no plasma, e lipotoxicidade hepática. O acúmulo de AGL e triglicerídeos no fígado pode desenvolver a esteatose e, posteriormente, a Nash (CORDEIRO et al., 2015; HULEK; DRESSLEROVÁ, 2009; KANWAR; KOWDLEY, 2016).

Além disso, diversos estudos têm sugerido associação entre a DHGNA e a síndrome metabólica, tendo a resistência à insulina como principal gatilho comum (ABENAVOLI et al., 2016; BALLESTRI et al., 2015; EL-KOOFY et al., 2012; TARANTINO; FINELLI, 2013). A hipótese de que a resistência à insulina desencadeie a síndrome metabólica e a DHGNA é bidirecional, porém limitada, uma vez que outros agentes também estão envolvidos na patogênese das duas condições (HULEK; DRESSLEROVÁ, 2009; KANWAR; KOWDLEY, 2016).

Considerando que as etiopatogenias da síndrome metabólica e da DHGNA estão relacionadas, estratégias nutricionais especializadas e terapêuticas direcionadas para o controle dos fatores desencadeantes são emergentes.

## ASPECTOS ETIOPATOGÊNICOS DA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A esteatose caracteriza-se pelo acúmulo de gordura no fígado quando excede em 5% a 10% o peso médio do órgão, sendo classificada em macro e microvesicular. Na esteatose macrovesicular, observa-se uma única gotícula grande de gordura ou um acúmulo de gotículas bem definidas, as quais podem ocupar completamente o

citoplasma dos hepatócitos, empurrando o núcleo para a periferia da célula. Na esteatose microvesicular, o citoplasma dos hepatócitos é preenchido por pequenas gotículas lipídicas e o núcleo fica localizado centralmente (CARVALLO et al., 2017; TARANTINO; FINELLI, 2013). Na esteatose de origem alcoólica, observa-se mais frequentemente a forma microvesicular, enquanto na infiltração gordurosa hepática de origem não alcoólica é mais comum ocorrer a forma macrovesicular (KANWAR; KOWDLEY, 2016). Além das alterações histopatológicas, esse acúmulo pode levar à disfunção e à elevação das transaminases e de outras enzimas hepáticas (CARVALLO et al., 2017; TARANTINO; FINELLI, 2013).

A esteatose simples característica da DHGNA inicial pode evoluir para Nash, constituindo importante fator de risco para progressão para os estágios finais dessa doença hepática. Em crianças, a prevalência de Nash varia entre 13% e 80%, também com forte correlação positiva com a obesidade (DIETRICH; HELLERBRAND, 2014). Em adultos, aproximadamente 20% dos pacientes com Nash podem progredir para cirrose, e em 30% a 40% dos casos a cirrose estará relacionada com a fase terminal da doença hepática, associada ao CHC (KANWAR; KOWDLEY, 2016; TAKAHASHI; FUKUSATO, 2014).

Atualmente, os métodos mais amplamente utilizados para diagnosticar a esteatose ou Nash são o ultrassom abdominal, a ressonância magnética, a tomografia computadorizada, a medição das aminotransferases e, como padrão-ouro, a realização da biópsia hepática (CARVALLO et al., 2017).

O diagnóstico de Nash envolve a presença de:

- esteatose;
- inflamação lobular;
- balonismo hepático;

– a fibrose também pode estar presente, mas não é essencial para caracterizar o diagnóstico (KANWAR; KOWDLEY, 2016).

A inflamação intralobular caracteriza-se pela presença de infiltrado misto de células inflamatórias, como linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e células de Kupffer. Observa-se também a presença de microgranulomas lobulares dispersos, constituindo agregados de células de Kupffer e lipogranulomas, os quais são gotículas mistas contendo gordura, células inflamatórias e colágeno (KANWAR; KOWDLEY, 2016).

O balonismo hepatocelular é uma alteração morfológica caracterizada por hepatócitos expandidos que ficam com contornos arredondados, de citoplasma rarefeito, causada por alterações da permeabilidade da membrana plasmática que permitem a entrada de água intracelular (JESUS et al., 2014; KANWAR; KOWDLEY, 2016).

A cirrose, definida como a via final comum para a doença hepática crônica, é caracterizada pela ativação de fibroblastos e pela deposição de colágeno, resultando em fibrose e hipertensão portal à medida que a doença progride. A fibrose é a alteração histopatológica mais importante das doenças hepáticas crônicas, por promover alterações na arquitetura do parênquima hepático, as quais podem levar a diferentes graus de insuficiência hepatocelular. Caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a degradação e a maior produção da matriz extracelular, especialmente das moléculas de colágenos I, III e IV (JESUS et al., 2014; LIU et al., 2017).

Quando o fígado está funcionando adequadamente, o metabolismo dos macronutrientes é controlado por mecanismos complexos envolvendo múltiplos nutrientes, hormônios e sinais neuronais. Em estados de energia suficiente, como no período pós-prandial, a glicose é convertida em piruvato por meio da glicólise, e este é deslocado para as mitocôndrias para ser convertido em acetilcoenzima A (acetil-CoA) e, dessa forma, iniciar o ciclo do ácido tricarbóxico

(CAC) para gerar energia celular. O excedente de glicose é então desviado para dar início à síntese lipídica (LIU et al., 2017). No entanto, quando há excesso de carboidratos, o fígado não só armazena a glicose como glicogênio, mas também aumenta a conversão dessa pentose em ácidos graxos. Os ácidos graxos livres, por sua vez, são esterificados com o glicerol-3-fosfato para gerar triacilglicerol ou com o colesterol para produzir ésteres de colesterol, que são armazenados em gotículas de lipídios ou secretados para a corrente sanguínea como partículas de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL-c) (LIU et al., 2017).

As VLDL-c são partículas formadas pela incorporação de TG a moléculas de apolipoproteína B (Apo B) e, assim, exportam TG do fígado para tecidos periféricos (CORDEIRO et al., 2015). Os aminoácidos, ao contrário da glicose e dos ácidos graxos, não podem ser armazenados no fígado, sendo então metabolizados por meio do processo de desaminação ou transaminação para gerar  $\alpha$ -cetoácidos e fornecer energia para sintetizar aminoácidos não essenciais ou glicose (LIU et al., 2017).

O aumento da adiposidade visceral induz à resistência insulínica periférica e à lipólise devido à menor ação da insulina, resultando posteriormente na resistência insulínica hepática (SAMUEL; SHULMAN, 2016). Por sua vez, o acúmulo de gordura hepática ocorre devido ao desequilíbrio entre a produção e a liberação dos triglicerídeos pelo fígado e está diretamente associado ao excesso de calorias ingeridas, principalmente as provenientes de gordura e carboidratos de alta carga glicêmica. O excesso de AGL provenientes da alimentação ou a partir da lipogênese geralmente é armazenado no tecido adiposo, por meio do aumento de tamanho e número dos adipócitos. Porém o influxo de ácidos graxos no sistema sanguíneo também pode ser armazenado no interior dos hepatócitos (ABENAVOLI et al., 2016).

A resistência insulínica hepática promove o aumento de AGL no plasma e, subsequentemente, os metabólitos desses ácidos graxos – como diacilglicerol e ceramidas – são acumulados no fígado e no músculo esquelético, promovendo a fosforilação do receptor de insulina substrato-1 (IRS-1) por meio da ativação da proteína quinase C. Essa fosforilação inibe a ativação de fosfatidilinositol-3-quinase que, por sua vez, reduz a sinalização de insulina, induzindo ainda mais à resistência insulínica hepática e promovendo o aumento da gliconeogênese. O excesso de glicose decorrente do desequilíbrio dessas vias metabólicas é então desviado para ativar a lipogênese nos hepatócitos (CORDEIRO et al., 2015; FOTBOLCU; ZORLU, 2016; KANWAR; KOWDLEY, 2016).

Além da RI periférica e hepática, as alterações na síntese e secreção de Apo B podem contribuir para o acúmulo hepático de TG (CORDEIRO et al., 2015). A hiperglicemia de jejum e a pós-prandial também estão diretamente relacionadas ao acúmulo de gordura no fígado. De forma sinérgica, a própria DHGNA exacerba a RI, o que pode desencadear o DM2, gerando um ciclo vicioso (ABENAVOLI et al., 2016).

O excesso de AGL e consequente lipotoxicidade hepática pode ser devido à maior ingestão lipídica e ao aumento da lipólise periférica secundária à RI do tecido adiposo, além da menor produção e liberação de VLDL-c e do aumento da *lipogênese de novo* (LDN). A LDN é um processo promovido por hiperinsulinemia e ativação da transcrição gênica de enzimas relacionadas à síntese de ácidos graxos, colesterol, triglicerídeos, fosfolípidios e outros componentes lipídicos, a partir da ativação de fatores de transcrição por determinados componentes alimentares (ABENAVOLI et al., 2016). A LDN é a via metabólica induzida principalmente pelo excesso de glicose circulante e é ativada por meio da alta disponibilidade de carboidratos na dieta (LIU et al., 2017).

A regulação do metabolismo lipídico no fígado envolve dois importantes fatores de transcrição, os quais iniciam a transcrição de genes relacionados com a síntese ou degradação dos ácidos graxos. O receptor ativado por proliferador de peroxissomos alfa (PPAR, do inglês *peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$* , principalmente a isoforma PPAR- $\alpha$ ), que é expresso no parênquima hepático e regula todas as enzimas essenciais para as vias de oxidação dos ácidos graxos. Essa proteína age como um sensor e identifica quando há excesso de substratos energéticos ou aumento de influxo de ácidos graxos no fígado, promovendo aumento da transcrição de genes relacionados com a oxidação de ácidos graxos. Ao mesmo tempo, a proteína-1C de ligação ao elemento regulado por esteróis (SREBP-1C, do inglês *sterol regulatory element binding protein-1c*) ativa a transcrição de genes relacionados à lipogênese, iniciando a síntese de colesterol, ácidos graxos e fosfolipídios por meio de enzimas como ácido graxo sintase e acetil-CoA carboxilase (LIU et al., 2017).

Outro fator de transcrição que regula a síntese “de novo” de enzimas relacionadas a glicólise e lipogênese é a proteína de ligação ao elemento responsivo a carboidrato (ChREBP, do inglês *carbohydrate response elemento binding protein*), que também ativa vias de lipogênese a partir de carboidratos ingeridos na alimentação. A fisiopatogenia da DHGNA envolve a inativação de vias anti-inflamatórias e de oxidação de ácidos graxos, como a do PPAR- $\alpha$ , e o aumento da ativação das vias lipidogênicas, como as sinalizadas pelos fatores de transcrição SREBP-1C e ChREBP (LIU et al., 2017).

Não obstante, a lipotoxicidade associada ao acúmulo de AGL, o estresse oxidativo, o estresse do retículo endoplasmático e o aumento de citocinas pró-inflamatórias também são importantes gatilhos envolvidos na lesão hepatocelular (CARVALLO et al., 2017).

As células do sistema imunológico, como macrófagos, células de Kupffer, células naturais Killer e células T, podem tanto contribuir

para a progressão da esteatose para Nash quanto influenciar no tratamento, sendo potenciais alvos terapêuticos. As células de Kupffer, que são os macrófagos hepáticos específicos, bem como os macrófagos derivados da medula óssea são as principais células que secretam mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a interleucina IL-1 $\beta$ .

O aumento da produção desses mediadores inflamatórios causa a RI sistêmica e favorece a evolução da esteatose hepática para o Nash. Os macrófagos podem ser classificados como M1, ou macrófagos pró-inflamatórios “classicamente ativados”, e M2, ou macrófagos não inflamatórios “alternativamente ativados”. Os macrófagos M2 alternativos sustentam a sensibilidade à insulina via secreção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 e IL-13, enquanto os macrófagos M1 clássicos secretam citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-6 e IL-1 $\beta$ , o que, por sua vez, leva à resistência insulina e ao Nash. Além disso, o excesso de lipídios hepáticos promove a ativação das células de Kupffer, o que aumenta significativamente a RI. Assim, a desregulação e a polarização dos macrófagos M1 e M2 estão intimamente relacionadas a diversos transtornos metabólicos, entre eles obesidade e a DHGNA (KITADE et al., 2017).

Esses mecanismos envolvidos no desenvolvimento da DHGNA, a partir da esteatose hepática simples, foram inicialmente propostos por Day e James como a *hipótese dos dois hits*, na qual o primeiro *hit* seria o acúmulo de TG hepático, que aumenta a susceptibilidade ao segundo *hit*, caracterizado por estresse oxidativo e, consequentemente, inflamação crônica, peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e necrose tecidual. Nos últimos anos, essa hipótese foi revisada e evoluiu para a teoria dos *múltiplos hits paralelos*, na qual a RI seria o *hit* central e tornaria os hepatócitos mais vulneráveis aos demais *hits*, como radicais livres produzidos pela oxidação de ácidos graxos, desregulação na produção de citocinas, disfunção mitocondrial, ativação de

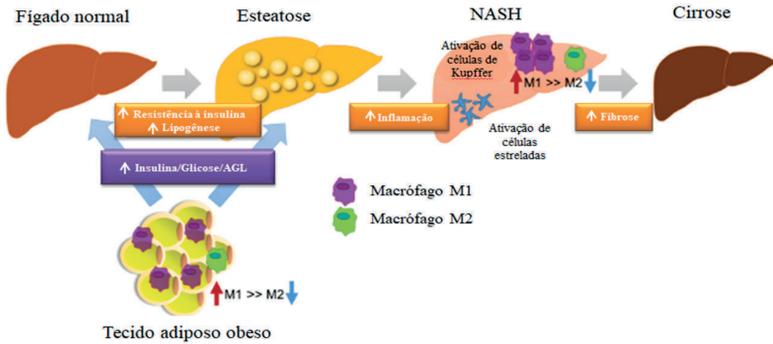
células estreladas e inflamação sistêmica de baixo grau secundária ao aumento da permeabilidade intestinal e mudanças na composição da microbiota (Figura 1) (ABENAVOLI et al., 2016; KITADE et al., 2017).

Os mecanismos envolvidos tanto no surgimento quanto na progressão da DHGNA, além de estarem associados à maior ingestão energética e aos diversos mecanismos de sinalização inflamatória e de estresse oxidativo, também estão relacionados com a predisposição genética (ABENAVOLI et al., 2016). Dessa forma, estima-se que os fatores relacionados com a hereditariedade na fisiopatogênese da esteatose hepática sejam de aproximadamente 39% (CARVALLO et al., 2017).

## DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E SÍNDROME METABÓLICA

Apesar de não fazer parte dos critérios de definição da SM, a DHGNA tem sido frequentemente associada a fatores de risco cardiometabólicos (ALLER et al., 2011; KANWAR; KOWDLEY, 2016). Alguns estudos têm demonstrado que pacientes com DHGNA apresentam maior taxa de SM do que aqueles sem anormalidades hepáticas (BALLESTRI et al., 2015; SMITS et al., 2013; YANG et al., 2016). Além disso, a DHGNA também tem sido relatada como fator de risco independente para aterosclerose subclínica, doença cardiovascular (DCV) e SM, bem como para aumentar o risco de mortalidade (YANG et al., 2016). Um estudo demonstrou que pacientes que não tinham diagnóstico de SM apresentavam prevalência de DHGNA de apenas 17%, aumentando para 91% naqueles que possuíam todos os cinco critérios que definem o diagnóstico dessa síndrome (SMITS et al., 2013). Portanto, atualmente a DHGNA é considerada o componente hepático da SM (TARANTINO; FINELLI, 2013).

**Figura 1** – Mecanismos inflamatórios envolvidos na evolução da DHGNA



Fonte: adaptado de Kitade et al. (2017).

Nota: No tecido adiposo do obeso, observa-se alteração da relação M1/M2 com o aumento de macrófagos M1 em detrimento de macrófagos M2, constituindo, assim, um perfil inflamatório desse tecido. Esse perfil pró-inflamatório pode induzir à resistência insulínica e maior lipogênese, com o acúmulo de triglicerídeos no fígado, caracterizando a esteatose simples, que pode progredir para a Nash, com aumento da inflamação e da ativação de células de Kupffer e células estreladas. A doença pode progredir para cirrose devido à maior produção de colágeno pelas células estreladas ativadas e, conseqüentemente, pelas alterações estruturais no parênquima hepático pela presença de fibrose.

Diversos estudos têm demonstrado a associação significativa de esteatose e Nash com todos os cofatores da SM, como hipertensão arterial (ALLER et al., 2015; CHAVES et al., 2012; YANG et al., 2016), glicemia de jejum (YANG et al., 2016; ROMANOWSKI et al., 2015), circunferência da cintura (CC) (ALLER et al., 2011; YANG et al., 2016; ROMANOWSKI et al., 2015) e fatores lipêmicos, como TG (CORDEIRO et al., 2015; ROMANOWSKI et al., 2015; YANG et al., 2016) e HDL- c (CORDEIRO et al., 2015; EL-KOOFY et al., 2012; DÍEZ-RODRÍGUEZ et al., 2014). Baixos níveis de HDL-c fazem parte dos distúrbios relacionados com as frações lipídicas que mais se associam à presença da esteatose (ALLER et al., 2011; YOO et al., 2010), sendo que já foi demonstrada a presença de

relação significativa entre valores insuficientes de HDL-c e DHGNA (PATTON et al., 2010; TROJAK et al., 2013; UED et al., 2015).

O mecanismo envolvido nessa relação parece estar relacionado principalmente com o desequilíbrio na homeostase da glicose. Embora os fatores genéticos e o estilo de vida desempenhem um importante papel nos fatores de risco da SM, a RI é o fator chave para o seu desencadeamento, independentemente da massa corpórea e do percentual de gordura visceral ou total (ABENAVOLI et al., 2016). Atualmente, sabe-se que há também correlação da RI com doenças hepáticas, em que o acúmulo de gordura intra-hepática prejudica a ação da insulina diretamente no fígado (YANG et al., 2016).

O tecido adiposo intra-abdominal em indivíduos com peso adequado é constituído de aproximadamente 10% dos depósitos de tecido corpóreo, sendo caracterizado por gordura em torno dos órgãos abdominais, cuja drenagem venosa é feita pelo sistema portal. Assim, o fígado está diretamente exposto a citocinas e AGL liberados pelo tecido adiposo visceral, o que não acontece com os mesmos metabólitos liberados pelo tecido adiposo de outras regiões, que são direcionados ao fígado transportados na circulação sistêmica. Em indivíduos obesos, ocorre a liberação excessiva no fígado de AGL, endotoxinas e citocinas pró-inflamatórias, provenientes da gordura visceral, via sistema porta, promovendo o desenvolvimento de RI hepática, esteatose e Nash (CORDEIRO et al., 2015). Essa anormalidade predispõe o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e inflamação, fatores presentes na SM. A associação entre esses fatores e o excesso de tecido adiposo envolve mecanismos tanto metabólicos quanto inflamatórios, que aumentam o risco cardiovascular (YANG et al., 2016).

Sabe-se que os adipócitos recebem a influência de diversas vias de sinalização, como aquelas mediadas por insulina, cortisol e catecolaminas; em resposta a esses estímulos, os adipócitos secretam

uma variedade de substâncias que atuam tanto local como sistemicamente. Essas substâncias secretadas pelo tecido adiposo são denominadas de adipocinas e participam da regulação de processos como função endotelial, aterogênese, sensibilidade à insulina e regulação do balanço energético (SERPA; MACHADO, 2009). Uma das adipocinas produzidas pelo tecido adiposo, a adiponectina, regula a oxidação de ácidos graxos e inibe o acúmulo de lipídios tanto no tecido adiposo quanto no fígado, além de favorecer a sensibilidade à insulina hepática e mantendo a homeostase da glicemia. A redução da concentração de adiponectina observada no indivíduo obeso e com SM também está relacionada com o maior risco para o desenvolvimento de DHGNA ou DM2, pois prejudica o metabolismo de ácidos graxos e promove um estado inflamatório crônico no fígado.

Assim, a manutenção dos níveis adequados de adiponectina pode impedir que pacientes com DHGNA desenvolvam inflamação e fibrose (KITADE et al., 2017).

Estudos adicionais são necessários para verificar se a inclusão da esteatose no painel de indicadores da SM melhorará o poder preditivo do risco cardiovascular (TARANTINO; FINELLI, 2013). Além disso, ainda não está definido se a esteatose hepática simples e a Nash apresentam o mesmo potencial para o desenvolvimento da SM ou se a presença de inflamação e fibrose do parênquima hepático, característicos da Nash, pode resultar em maior risco para a SM (ALLER et al., 2015; DÍEZ-RODRÍGUEZ et al., 2014). Uma metanálise recentemente publicada concluiu que os dados ainda são insuficientes para comprovar se existe uma relação dose-resposta, ou seja, se o maior teor de gordura hepática se correlaciona com o maior risco para distúrbios metabólicos (BALLESTRI et al., 2015).

Dessa forma, considerando a interface entre os gatilhos e os mecanismos fisiopatológicos relacionados com SM, obesidade a

DHGNA, torna-se essencial a promoção de estratégias nutricionais para prevenção e tratamento da doença hepática.

## ASPECTOS NUTRICIONAIS NA DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA E NA SÍNDROME METABÓLICA

### ESTILO DE VIDA E RECOMENDAÇÕES DE ENERGIA

Nos últimos anos, ocorreram várias mudanças no padrão dietético, caracterizadas pelo aumento de aproximadamente 24% da ingestão energética devido ao maior consumo de farinhas refinadas, cereais e açúcares adicionados aos produtos alimentícios ou ainda pela ingestão total de gorduras (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015).

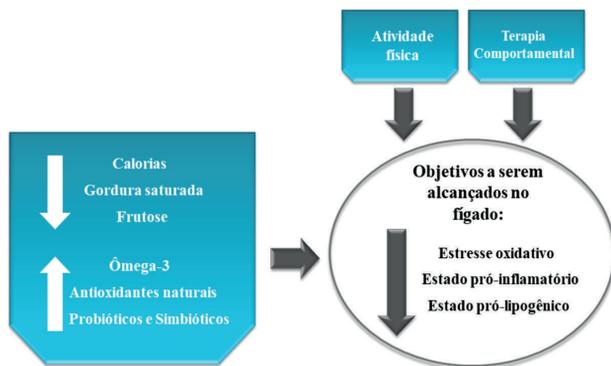
O aumento do volume energético consumido pode ter íntima relação com a alta frequência alimentar fora de casa, associada a maiores porções e difusão do estilo de vida atual. O ato de realizar refeições fora do domicílio foi o principal fator para aumentar o consumo global de energia em 14% no período de 1977 a 1978, sendo que essa taxa aumentou para 32% durante o período de 1994 a 1996. Além disso, o tamanho das porções de lanches, salgados, hambúrgueres, refrigerantes, batatas fritas e outros produtos similares aumentou ao longo do tempo em quase todos os sujeitos examinados no período de 1977 a 1998. Ademais, o consumo de alimentos processados à base de farinha de trigo refinada, como pães, biscoitos e produtos de padaria, também aumentou, o que pode ser uma das causas do aumento da prevalência de obesidade e DHGNA (YASUTAKE, 2014).

Um estudo avaliou a influência da ingestão de refeições do estilo *fast-food* sobre a função hepática durante quatro semanas

e demonstrou que jovens adultos com uma ingestão energética muito elevada apresentaram, significativamente, aumento do peso corporal e dos níveis séricos de alanina-aminotransferase (ALT) (KECHAGIAS et al., 2008).

Modificações no estilo de vida são consideradas as metas mais importantes para o tratamento primário da DHGNA, tanto na prevenção de maiores agravos como na manutenção da saúde em geral, conforme observado na Figura 2 (KANI et al., 2014). Embora ainda não haja um tratamento definitivo para a DHGNA e a perda de peso e o exercício físico sejam essenciais, é preciso haver sustentabilidade em longo prazo de qualquer intervenção terapêutica dessa doença (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015). Em todos esses aspectos, as recomendações são bastante similares das encontradas no tratamento nutricional indicado para a SM, descritas no Texto 10. O consumo dietético tem grande ênfase, em especial a ingestão energética total e a quantidade e qualidade dos macronutrientes, bem como a quantidade de micronutrientes, com destaque para vitaminas e oligoelementos antioxidantes (KANI et al., 2014).

**Figura 2** – Intervenção dietética e mudanças de estilo de vida no tratamento da DHGNA



Fonte: Adaptado de HERNANDEZ-RODAS; Valenzuela; Videla (2015).

Atualmente, as estratégias terapêuticas visam controlar os fatores de risco envolvidos em progressão e comorbidades associadas à DHGNA. Para tanto, recomenda-se estímulo à perda gradativa de peso, evitando-se dietas muito restritivas e buscando aquelas que tenham adequada ingestão de proteína, para promover maior redução da gordura corporal e manutenção da massa muscular (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015).

De modo geral, o valor energético da dieta é o fator mais importante para a redução da infiltração gordurosa intra-hepática (YKI-JÄRVINEN, 2015). Estudo publicado recentemente avaliou os efeitos de duas dietas isocalóricas – sendo uma com seleção das fontes de lipídios, as quais foram comparadas com uma dieta hipocalórica – e outra hipercalórica sobre o impacto no acúmulo de gordura hepática.

Os resultados demonstraram que houve redução significativamente maior da esteatose no grupo que consumiu uma dieta hipocalórica. Por isso, a perda de peso gradativa é recomendada para todos os pacientes com sobrepeso ou obesidade que sofram de DHGNA (YKI-JÄRVINEN, 2015). A redução de peso também é uma importante recomendação para os pacientes com SM, pois causa melhora na RI e redução do risco cardiovascular, provenientes da redução da adiposidade visceral (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005; GRUNDY et al., 2005).

Além disso, deve-se investigar a frequência da ingestão de alimentos do estilo *fast-food*, alimentos fritos e o padrão da alimentação ocidentalizada, geralmente realizada fora do domicílio. A melhora do padrão alimentar, com a redução da ingestão de produtos ultraprocessados e a inclusão de hábitos alimentares mais saudáveis, favorece o desenvolvimento e/ou a progressão da DHGNA. Recomenda-se que esses indivíduos planejem uma forma de garantir a realização das principais refeições em domicílio com mais frequência

e que reduzam a ingestão energética, aumentando o consumo de vegetais e alimentos integrais. Faz-se necessária também a avaliação de padrões mais inadequados da rotina alimentar, a exemplo da ausência do café da manhã, dos lanches intermediários e o elevado consumo de carboidratos com alta carga glicêmica à noite (YASUTAKE, 2014).

As recomendações dietéticas em pacientes com DHGNA e sobrepeso são de 1.000 a 1.200kcal/dia para mulheres e 1.200 a 1.600kcal/dia para homens, sendo que a distribuição ideal de macronutrientes é de aproximadamente 50% de carboidratos, 30% de lipídios e 20% de proteínas.

No entanto, recentes evidências recomendam também que, além do controle percentual de macronutrientes, o plano alimentar deve ser elaborado considerando a qualidade dos alimentos fontes. Dessa forma, sugere-se que o cardápio adequado para o tratamento nutricional de DHGNA e SM contenha maior percentual de carboidratos com menor carga glicêmica, de alimentos fontes de proteína vegetal e de alimentos contendo ácidos graxos poli-insaturados, com apenas de 7% a 10% de gorduras saturadas. Os planos alimentares devem ser desenvolvidos para fornecer um déficit energético de aproximadamente 500kcal do consumo habitual, com o objetivo de promover perda de peso entre 0,5 e 1,0kg/semana (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015).

Foi realizado um estudo com 44 pacientes obesos e com diagnóstico prévio de DHGNA, que receberam durante seis meses uma dieta com redução na ingestão diária de 500 a 1000kcal, contendo 30% de gordura, 15% de proteína e 55% de carboidratos. Os resultados demonstraram que 56,8% dos participantes perderam aproximadamente 5% do peso corpóreo e apresentaram melhora nos parâmetros de pressão arterial diastólica, colesterol total e frações, TG, ALT, aspartato aminotransferase (AST) e gama

glutamil transaminases ( $\gamma$ GT), sugerindo que a redução do peso é uma boa estratégia para tratar a DHGNA (GHAEMI et al., 2013).

## COMPOSIÇÃO DE MACRONUTRIENTES

Tem-se evidenciado que o possível aumento da gordura hepática em indivíduos com resistência insulínica pode estar relacionado, associadamente com a lipólise dos adipócitos e consequente LDN, ao excesso de ingestão de carboidratos e gordura (VATNER et al., 2015).

O controle da RI por meio de estratégias nutricionais é fundamental para o tratamento dos pacientes com DHGNA, sendo que as dietas com baixa ingestão de carboidratos, principalmente ultra-processados, podem ser consideradas no tratamento para esses indivíduos (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015).

Entretanto, enquanto algumas evidências científicas demonstram que o alto consumo de carboidratos pode ocasionar efeitos mais prejudiciais ao fígado, outras pesquisas ressaltam que a ingestão excessiva de gordura pode ser um dos principais gatilhos da DHGNA. Como mencionado anteriormente, já foi bem descrito que os níveis séricos excessivos de AGL, glicose e insulina podem induzir o acúmulo de componentes lipídicos no interior dos hepatócitos. Nesse contexto, há uma grande discussão sobre a importância da ingestão quantitativa e qualitativa dos macronutrientes no desenvolvimento e no tratamento da DHGNA (KANI et al., 2014).

Embora a maior parte do acúmulo de lipídios hepáticos seja proveniente do grande fluxo de ácidos graxos no fígado, a lipogênese também pode contribuir para esteatose em indivíduos que apresentam dieta rica em carboidratos (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; KANWAR; KOWDLEY, 2016). Recentemente, tem sido observado que dietas contendo baixo teor de carboidratos apresentam efeitos mais benéficos nesses pacientes. Isso ocorre porque a hiperglicemia

induz a ativação do fator de transcrição ChREBP, o que promove a transcrição de genes lipídicos e dificulta a ação da insulina. Dietas ricas em carboidratos induzem RI hepática para proteger o fígado da sobrecarga de glicose. Mas quando essa via é ativada de forma crônica, devido ao excesso do consumo desse macronutriente, favorece o acúmulo de gordura intra-hepática (KANI et al., 2014).

O consumo excessivo de carboidratos simples promove a rápida indução da hiperglicemia com hipoglicemia reativa, resultando em sensação de fome, aumento do apetite e, conseqüentemente, hiperfagia. Além disso, a ingestão adequada de carboidratos complexos, especialmente provenientes de grãos integrais, raízes e tubérculos, pode prevenir o desenvolvimento e/ou a progressão da DHGNA devido à composição de vitaminas, minerais, fibras dietéticas e antioxidantes presentes nesses alimentos (YASUTAKE, 2014).

Em recente metanálise, pesquisadores analisaram o efeito de dietas com baixo teor de carboidratos, ou *low carb*, sobre os testes de função hepática, incluindo o conteúdo de lipídios intra-hepáticos e transaminases (ALT e AST e  $\gamma$ GT) em pacientes com DHGNA. Foram consideradas *low carb* dietas que apresentavam o teor de carboidratos inferior à 50% da ingestão energética diária total. Os resultados demonstraram que esse tipo de dieta não foi capaz de reduzir a concentração sérica das transaminases hepáticas, mas reduziu o teor de gordura do fígado. No entanto, quando os resultados dos estudos que comparavam resultados antes e após a introdução da intervenção foram analisados por subgrupos, a dieta *low carb* apresentou efeito favorável sobre as transaminases e o conteúdo de gordura intra-hepática. Contudo, não houve redução dos níveis plasmáticos da  $\gamma$ GT. Os autores atribuem esses efeitos à maior oxidação lipídica estimulada pela menor oferta de carboidratos, além da melhora da resistência à insulina e a redução da LDN (HAGHIGHATDOOST et al., 2016).

Em contrapartida, outra metanálise publicada no mesmo ano demonstrou eficácia igualmente significativa na redução dos níveis de ALT e AST e na redução de peso corpóreo de pacientes com DHGNA quando se compararam dietas com teor moderado de carboidratos àquelas contendo de baixo a moderado teor de gordura (KATSAGONI et al., 2016). Em outro estudo realizado com pacientes idosos, demonstrou-se que o seguimento de uma dieta contendo baixo índice glicêmico e baixo teor de gorduras totais e saturadas apresentou efeito benéfico para a redução da esteatose hepática desses indivíduos (UTZSCHNEIDER et al., 2012). Dessa maneira, a quantidade e a qualidade dos macronutrientes apresentam efeitos importantes na indução ou controle da DHGNA.

Vários benefícios metabólicos têm sido atribuídos às fibras alimentares, incluindo o aumento da saciedade, a modulação da microbiota intestinal, a redução da taxa de absorção de carboidratos e a melhora no controle da glicemia. Uma metanálise evidenciou que a ingestão de grãos integrais pode reduzir significativamente o risco cardiovascular e de diabetes tipo 2, ressaltando a importância do consumo adequado das fibras no tratamento da SM (YE et al., 2012). Considerando que a fisiopatogenia da DHGNA se correlaciona diretamente com a SM, recomenda-se que a ingestão diária de fibras seja adequada também para os pacientes com esteatose e esteato-hepatite não alcoólica (FREIDOONY; KONG, 2014).

Cantero et al. (2017) avaliaram o efeito de duas dietas restritas em energia sobre marcadores não invasivos de danos hepáticos e o efeito do teor de fibras nos resultados metabólicos em 70 indivíduos obesos com diagnóstico de SM e DHGNA. Os resultados demonstraram que os pacientes que realizavam o maior consumo de fibras insolúveis, superior ou igual a 7,5g/dia, apresentaram melhora no índice de gordura intra-hepática. Vale ressaltar que o consumo igual ou superior a 8,8g/dia de fibras provenientes de frutas foi capaz de

promover também melhora significativa dos níveis plasmáticos de transaminases como a  $\gamma$ GT, AST e ALT.

Em relação aos lipídios, sabe-se que os diferentes tipos de gordura, como saturada, monoinsaturada, poli-insaturada e transaturada, podem agir de forma diferenciada no metabolismo hepático. Além da redução do consumo de gorduras saturadas e *trans*, recomenda-se aumentar a ingestão das gorduras poli-insaturadas, principalmente suplementando com ácidos graxos ômega-3 (KANI et al., 2014). Uma menor ingestão de ômega-3 parece estar associada a maior risco para DHGNA. Uma pesquisa com mulheres diagnosticadas com síndrome dos ovários policísticos (SOP), demonstrou que a suplementação com 4g/dia de ácido graxo ômega-3 durante oito semanas, foi capaz de reduzir o teor de gordura intra-hepática (CUSSONS et al., 2009).

Os ácidos graxos ômega-3 são moléculas que apresentam efeito pleiotrófico, ou seja, são capazes de ativar o fator de transcrição PPAR- $\alpha$  com conseqüente ligação ao elemento de resposta a esteróis e induzindo a expressão de enzimas envolvidas na oxidação de gordura. Além de apresentarem efeito anti-inflamatório por regularem a expressão de enzimas antioxidantes, esses ácidos graxos podem suprimir a LDN por desregulação do fator de transcrição SREBP-1c (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015). Uma revisão sistemática sobre os efeitos da suplementação dietética com ômega-3 em pacientes com a DHGNA demonstrou redução significativa no conteúdo de lipídios hepáticos, além da redução de alguns marcadores, como ALT e AST. No entanto, a dose ideal a ser prescrita para tratar a esteatose hepática ainda não foi bem definida (PARKER et al., 2012).

Parâmetros antropométricos e perfis hepático e glicídico foram avaliados em adultos que seguiram uma dieta contendo 25% de gordura – sendo 7% saturada, 10% monoinsaturada e 8% poli

-insaturada – 35% de proteína animal e vegetal, 40% de carboidratos – sendo 50% de grãos integrais – e 20g de fibra. Após acompanhamento de 75 dias, observou-se que o teor de HDL-c aumentou significativamente, enquanto as partículas LDL-c e VLDL-c, o teor de TG, as transaminases (AST, FA,  $\gamma$ GT), a glicemia de jejum e a hemoglobina glicada apresentaram redução significativa. No entanto, o IMC, a CC e o quantitativo de tecido adiposo não apresentaram alterações significantes (DUARTE et al., 2014).

Dietas hiperproteicas podem ser uma alternativa para manutenção de peso, importante na prevenção e tratamento da DHGNA e SM. No entanto, deve-se ter cuidado quanto à qualidade das fontes alimentares, uma vez que o consumo de carnes processadas tem sido associado a maior mortalidade cardiovascular. Recomenda-se priorizar a ingestão de peixes, aves e proteínas derivadas de leguminosas, a exemplo de soja, grão-de-bico e ervilha (FREIDOONY; KONG, 2014).

Artigo de revisão descreveu os mecanismos mediados pela proteína da soja na prevenção e tratamento da DHGNA. Os autores destacam modelos experimentais que demonstram que a ingestão de soja e seus componentes, em especial as isoflavonas, podem interferir na fisiopatogenia da doença por meio de modulação da expressão gênica de fatores de transcrição como PPAR $\alpha$  e SREBP-1, aumento da sensibilidade periférica à insulina, redução do estresse oxidativo e regulação do processo inflamatório (OLIVEIRA et al., 2012).

A dieta mediterrânea, por apresentar alta quantidade de nutrientes e bioativos antioxidantes, tem sido amplamente investigada em relação à redução do risco cardiovascular e melhora da sensibilidade à insulina, como abordado no Texto 10. As principais características dessa dieta são o alto consumo de compostos fenólicos provenientes dos vegetais, gorduras mono e poli-insaturadas e fitoquímicos, mas o impacto direto desse estilo alimentar sobre a

evolução da DHGNA ainda não foi bem determinado (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015).

Um estudo avaliou o efeito da dieta mediterrânea seguida durante seis semanas por 12 indivíduos com DHGNA, comparando-o com o seguimento de uma dieta controle, caracterizada por apresentar baixo teor de gordura e ser rica em carboidratos. Os resultados demonstraram que não houve diferença significativa entre a perda de peso, porém houve melhora da sensibilidade à insulina e redução da esteatose hepática nos indivíduos que seguiram a dieta mediterrânea (RYAN et al., 2013).

## FRUTOSE

A frutose é um monossacarídeo presente de forma natural em frutas, verduras e mel ou adicionado em produtos rotulados como *diet* ou *light*, bebidas e néctares. Tal adição é feita a partir da extração enzimática do amido proveniente do milho, o qual é denominado de xarope de milho rico em frutose. Sua ingestão tem aumentado de maneira significativa nos últimos anos, principalmente sob a forma de xarope de milho, presente em alimentos processados devido ao seu alto poder adoçante e baixo custo. Além disso, a sacarose proveniente do açúcar de mesa, tão comumente utilizado, é um composto igualmente de glicose e frutose e contém o dobro de potencial adoçante. Atualmente, tem-se demonstrado que o consumo de frutose seja aproximadamente de 80g/dia, sendo a maior parte proveniente da adição do xarope de milho. O refrigerante é um dos principais produtos adoçados artificialmente com esse xarope e seu consumo aumentou significativamente nos últimos anos em nível mundial (CARVALLO et al., 2017; RIVEROS; PARADA; PETTINELLI, 2014).

A frutose é metabolizada diferentemente da glicose, uma vez que, após ser absorvida no intestino, é diretamente transportada para o fígado, independentemente da insulina. Em seguida, pode ser convertida em glicose para, então, ser armazenada na forma de glicogênio ou ser usada como fonte de energia para os hepatócitos. Desse modo, exceto quando ainda há necessidade de armazenamento muscular ou hepático, qualquer excesso será metabolizado em lipídios. Por isso, o consumo excessivo torna-se tóxico para o fígado, semelhante ao que ocorre com o excesso de etanol, podendo favorecer a esteatose hepática (CARVALLO et al., 2017). Sua rápida metabolização gera substratos que ativam a LDN, induzindo a DHGNA (CARVALLO et al., 2017).

Um estudo de coorte realizado com pacientes saudáveis e pacientes com DHGNA, acompanhados por 36 meses, comparou o consumo de refrigerante entre esses indivíduos que não apresentavam outras morbidades como obesidade, RI e diabetes. Os resultados demonstraram correlação diretamente proporcional entre a gravidade da infiltração de gordura hepática e a quantidade de refrigerante consumido (ASSY et al., 2008).

Além disso, já foi demonstrado que o consumo de frutose, quando não ultrapassa 5% do total de calorias, como recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), pode melhorar a tolerância à glicose, a esteatose e a inflamação hepática. Desse modo, reduzir a ingestão de produtos e bebidas com adição de açúcares processados, especialmente a frutose, pode ser uma das estratégias mais eficazes para prevenir lesões hepatocelulares (CARVALLO et al., 2017).

É importante ressaltar que, embora as frutas contenham frutose em sua composição, existe uma relação inversa entre seu consumo e o ganho de peso. Este efeito antiobesidade das frutas é atribuído à saciedade prolongada, à presença de micronutrientes e fitoquímicos e

à modulação da microbiota intestinal por meio de fibras prebióticas (SHARMA et al., 2016). Assim, dentro de uma dieta hipocalórica e equilibrada em carboidratos, a presença da frutose das frutas não é considerada fator de risco para ganho de peso e doenças hepáticas.

## PROBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

As alterações na microbiota intestinal, ou disbiose, caracterizadas pela presença proporcionalmente maior de bactérias patogênicas em detrimento das bifidogênicas, têm sido cada vez mais relacionadas como uma das causas principais de instalação e evolução mais rápida da DHGNA. Essa alteração da microbiota intestinal em pacientes com doença hepática crônica tem sido estudada já há bastante tempo, mas apenas recentemente pesquisas com técnicas de biologia molecular têm demonstrado evidências consolidadas a respeito da associação da disbiose intestinal com a DHGNA. O crescimento excessivo de bactérias intestinais (Sibo) ocorre de forma significativa em 20% a 75% desses pacientes (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015; YU et al., 2016), sendo que disbiose e inflamação subclínica da mucosa podem aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de subprodutos bacterianos prejudiciais para o fígado, como os lipopolissacarídeos (LPS) (YU et al., 2016).

O aumento da liberação no lúmen intestinal de LPS, que são fragmentos provenientes da parede celular de bactérias gram-negativas, promove a indução da inflamação e o estresse oxidativo nesse órgão. Consequentemente, ocorrem o aumento da permeabilidade intestinal e a inflamação persistente de baixo grau sistêmica e também hepática (ARAÚJO et al., 2014; HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015). Assim, o fígado é susceptível à exposição desses produtos derivados de bactérias intestinais por

meio de uma conexão funcional e anatômica com o lúmen intestinal, representada pela circulação portal.

Além do aumento da permeabilidade intestinal, outros fatores podem contribuir para a patogênese da DHGNA por meio da microbiota alterada, como o aumento da produção e da absorção de ácidos graxos de cadeia curta e alterações no metabolismo da colina e do *pool* de ácidos biliares. Esses mecanismos promovem maior fornecimento de etanol, derivado da própria microbiota e dos componentes dietéticos (YU et al., 2016).

Várias espécies da microbiota estão envolvidas em diferentes funções biológicas intestinais, como a defesa contra a colonização por agentes oportunistas, a adequada integridade da barreira mucosa e a homeostase do sistema imunológico (HERNANDEZ-RODAS; VALENZUELA; VIDELA, 2015). Dessa forma, a manipulação da microbiota por meio da administração de probióticos, prebióticos ou simbióticos tem a capacidade de restaurar o equilíbrio intestinal, melhorando, assim, a saúde, como abordado no Texto 4.

Foi realizado um estudo com 28 pacientes com diagnóstico prévio de DHGNA, que foram divididos em dois grupos: 1) o grupo placebo, que recebeu 120mg de amido de milho; e 2) o segundo grupo, que recebeu 500 milhões de *Lactobacillus bulgaricus* e *Streptococcus thermophilus*. Os resultados demonstraram uma redução significativa dos níveis plasmáticos de AST, ALT e  $\gamma$ GT (ALLER et al., 2011).

Uma metanálise realizada com o objetivo de avaliar a ação terapêutica da suplementação com probióticos em pacientes com DHGNA demonstrou que houve redução dos níveis séricos de AST, ALT, colesterol total e TNF e da RI determinada pelo modelo de avaliação da homeostase da insulina (HOMA-IR, do inglês *homeostatic model assessment of insulin resistance*). Os resultados demonstraram que a suplementação com probióticos foi capaz de

melhorar a função hepática, o metabolismo lipídico e a resistência insulínica em pacientes com DHGNA (MA, 2013).

A suplementação dos simbióticos também tem demonstrado benefícios para os pacientes com DHGNA. Numa revisão de ensaios clínicos realizada com objetivo de investigar os efeitos dos probióticos e simbióticos sobre obesidade, RI, DM2 e DHGNA, os autores observaram melhora da DHGNA por meio da redução do acúmulo de TG hepáticos e transaminases (ALT e AST) e diminuição da inflamação hepática. No entanto, novos estudos são necessários para melhor compreensão dos mecanismos pelos quais os probióticos e simbióticos fazem efeito sobre tal distúrbio (SAÉZ-LARA et al., 2016).

Um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado foi realizado com 52 indivíduos com diagnóstico de DHGNA, recebendo simbiótico contendo sete cepas e fruto-oligossacarídeos ou placebo por 28 semanas. Ambos os grupos foram orientados a seguir uma dieta alimentar equilibrada, além de recomendações para a prática de exercício físico. Ao final do acompanhamento, observou-se redução dos níveis séricos de enzimas hepáticas (AST, ALT,  $\gamma$ GT) e dos marcadores de inflamação, como proteína C reativa (PCR) ultrasensível e TNF. Os autores concluíram que a suplementação nutricional com simbiótico apresenta efeitos benéficos e pode ser um instrumento terapêutico para o tratamento da DHGNA (ESLAMPARAST et al., 2014).

Ekhlesi et al. (2017) avaliaram os efeitos da suplementação de simbiótico contendo  $2 \times 10^8$  de cepas probióticas e 400UI de vitamina E em pacientes com DHGNA. Os resultados demonstraram redução de pressão arterial sistólica, AST, ALT e índices inflamatórios, como malondialdeído (MDA) e TNF.

## CURCUMINA

A curcumina, um pigmento extraído dos rizomas da *Curcuma longa*, apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas, podendo ser utilizada na prevenção e no tratamento da obesidade e de doenças crônicas relacionadas, a exemplo da DHGNA (INZAUGARAT et al., 2017).

A curcumina age em múltiplos alvos de sinalização e regula a expressão de vários fatores de transcrição, citocinas inflamatórias, enzimas, fatores de crescimento, receptores, moléculas de adesão, proteínas antiapoptóticas e do ciclo celular, alterando a expressão gênica e o microambiente celular (INZAUGARAT et al., 2017; SHISHODIA, 2012).

A redução dos níveis séricos e hepáticos de citocinas inflamatórias, IFN- $\gamma$ , TNF e IL-6 foi vista com a administração da cúrcuma em ratos, que foram induzidos a lesão e fibrogênese pelo tetracloreto de carbono (FU et al., 2008). Tal benefício se deve à supressão do TNF em nível de transcrição e pós-transcrição, inibindo a expressão do RNAm (SHISHODIA, 2012).

O efeito da administração de cúrcuma foi testado durante 28 semanas em ratos submetidos a três tipos de dietas: de baixo teor de gordura, representando apenas 10% das calorias totais; alto teor de gordura, contendo 45% das calorias à base de óleo de soja; e dieta similar àquela com alto teor de gordura, mas suplementada duas vezes por semana com 4g de curcumina por quilograma de dieta. Os resultados demonstraram atenuação significativa sobre o ganho de peso e a gordura corporal, bem como da RI, no grupo que ingeriu a dieta suplementada com o bioativo da cúrcuma. Foi observada ainda a redução da síntese de RNAm dos fatores de transcrição ChREBP e SREBP1-c, que são responsáveis pela ativação da expressão de genes lipogênicos (SHAO et al., 2012).

A curcumina foi utilizada para tratamento de ratos com Nash durante três semanas, os quais foram divididos em três grupos de acordo com o tipo de alimentação. Um grupo recebeu dieta padrão; outro, dieta rica em gordura, contendo 45% das calorias totais proveniente desse nutriente; o terceiro grupo recebeu dieta rica em gordura, mas com suplementação com 50mg de curcumina por quilograma de peso do animal. Os resultados demonstraram que a administração da curcumina foi capaz de proteger as mitocôndrias em modelo experimental de Nash.

Além disso, a curcumina reduziu a síntese do RNAm e a expressão dos genes apoptóticos como citocromo C (CytC), caspase 3 (Casp3) e caspase 8 (Casp8) (WANG et al., 2015). Outro estudo experimental realizado durante 24 semanas teve como objetivo verificar o efeito da suplementação de curcumina no desenvolvimento da DHGNA. Inicialmente, os animais, após cinco semanas de vida, foram divididos em dois grupos. O primeiro foi alimentado com dieta hipolipídica contendo apenas 5% do valor energético total (VET) de gordura, enquanto o segundo grupo recebeu dieta hiperlipídica contendo 60% do VET para induzir a DHGNA. Após quatro semanas de intervenção, os grupos foram divididos em dois subgrupos, um deles suplementado com 2g de curcumina por quilograma da dieta. Os resultados demonstraram que a administração de curcumina impediu a lesão hepática induzida pela dieta rica em gordura, além de reduzir o acúmulo de células CD4<sup>+</sup> e atenuar efeitos pró-inflamatórios e pró-oxidantes (INZAUGARAT et al., 2017).

A ingestão da cúrcuma traz benefícios pelo seu grande potencial antioxidante, demonstrado por meio da eliminação de espécies reativas de oxigênio (Eros), como peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e peroxinitrito. Nos mamíferos, Eros são produzidas principalmente pelas mitocôndrias e seu excesso pode induzir distúrbios do potencial de membrana dessas organelas, promovendo, como

consequência, alterações do metabolismo energético (WANG et al., 2015). Ultimamente, estudos têm demonstrado que a Nash é acompanhada por mudanças na estrutura mitocondrial dos hepatócitos, principalmente no tamanho celular e com mitocôndrias mais “edemaciadas” (WANG et al., 2015).

## PRODUTOS DE GLICAÇÃO AVANÇADA (AGE)

Os AGE constituem grande variedade de moléculas formadas a partir de interações aminocarbonila, de natureza não enzimática, entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados e proteínas, aminofosfolipídeos ou ácidos nucleicos (BARBOSA, 2009).

A via clássica da reação de Maillard, também denominada glicação, inicia-se com a formação de uma base de Schiff instável, gerada pela condensação do grupamento carbonila de um açúcar redutor, como a glicose ou a frutose, com um grupamento amina proveniente, por exemplo, do aminoácido lisina, molécula especialmente suscetível a essa reação. Na sequência, a base de Schiff sofre rearranjos que tornam essa estrutura mais estável e são denominados de produtos de Amadori, atualmente conhecidos como *early Maillard reaction products* (early MRPs) ou produtos iniciais da reação de Maillard. Quando formados, esses produtos possuem grupos carbonilas reativos, que se condensam com grupos amina primários acessíveis, dando origem aos produtos avançados da reação de Maillard, ou AGE (BARBOSA et al., 2008).

A formação de AGE ocorre lentamente sob condições fisiológicas e afeta predominantemente moléculas de meia-vida longa, como o colágeno, exercendo importante função no processo de envelhecimento. Como exemplo de marcador da glicação avançada, tem-se a mensuração da hemoglobina glicada (HbA1C), variante da hemoglobina que carrega um produto de Amadori em sua cadeia

$\beta$ , que reflete a ocorrência de hiperglicemia nos últimos três meses (BARBOSA et al., 2008).

A dieta é considerada a principal fonte exógena de AGE e pode exercer importante influência no desenvolvimento de diversas doenças e impactar negativamente na evolução destas. Sabe-se que aproximadamente 10% dos AGE ingeridos com a dieta são absorvidos, embora os mecanismos referentes a essa absorção não estejam totalmente esclarecidos. Da fração absorvida, aproximadamente 67% são retidos no organismo e o restante é excretado pela urina, no máximo em 48 horas quando os indivíduos apresentam função renal normal (BARBOSA et al., 2008).

A formação de AGE nos alimentos é potencializada por métodos de cocção que utilizam altas temperaturas e baixa umidade, como fritar, assar ou grelhar, sendo os alimentos ricos em lipídios, glicose e frutose os principais contribuintes do conteúdo dietético desses compostos. Há evidências de que os AGE dietéticos se associam ao *pool* de AGE endógenos, favorecendo o surgimento das diversas complicações do diabetes e aumentando a progressão de doenças renais e hepáticas.

Sob condições de RI, hiperglicemia e peroxidação lipídica, a produção de AGE aumenta consideravelmente, o que contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas como DM, aterosclerose, doença de Alzheimer, insuficiência renal, distúrbios gastrointestinais e doenças hepáticas, como esteatose hepática e cirrose (SANTOS et al., 2013).

Os efeitos nocivos dos AGE estão relacionados à sua capacidade de modificar as propriedades químicas e funcionais das mais diversas estruturas biológicas a partir da geração de radicais livres, da formação de ligações cruzadas com proteínas ou de interações com receptores celulares. Os AGE promovem estresse oxidativo,

alterações morfofuncionais e aumento da expressão de mediadores inflamatórios, tais como TNF, IL-6 e IL-1 $\beta$  (BARBOSA, 2009).

Os mecanismos de geração de Eros geralmente ocorrem em mitocôndrias, membranas celulares e citoplasma. Na RI, comum na DHGNA, o maior fluxo de AGL na circulação resulta em aumento da oxidação mitocondrial desses substratos no fígado e, com isso, há aumento da geração de Eros, uma vez que este compartilha vias comuns com a oxidação da glicose (SANTOS et al., 2013).

Alterações nos métodos de preparo e cocção dos alimentos, como a utilização de temperaturas próximas a 100°C em presença de água, por curto período de tempo, podem ter uma repercussão significativa na redução da produção de AGE. Esse procedimento é importante para reduzir a progressão da DHGNA e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com hiperinsulinemia; dessa forma, devem ser previstas no planejamento alimentar desses pacientes (BARBOSA, 2009).

Adicionalmente, a implicação do estresse oxidativo na formação de AGE e os benefícios já reconhecidos dos antioxidantes naturais para a saúde humana reforçam a recomendação do consumo de alimentos vegetais, preferencialmente crus ou cozidos no vapor. No entanto, investigações adicionais das propriedades de antiglicação de compostos presentes nos alimentos podem oferecer novas perspectivas no tratamento da RI (BARBOSA, 2009).

Um estudo foi realizado com o objetivo de analisar o quantitativo de produtos finais dietéticos de glicação avançada (Dage) de alguns alimentos e comparar procedimentos de cozimento e agentes inibitórios na nova formação destes. Os resultados demonstraram que o calor seco foi capaz de promover de dez a 100 vezes mais Dage em relação aos mesmos alimentos *in natura*. Os alimentos derivados de animais, que apresentam maior teor de gordura e proteína, são geralmente mais propensos ao surgimento de AGE durante o

cozimento. Em contrapartida, alimentos ricos em carboidratos, como vegetais, frutas e grãos integrais, contêm relativamente poucos AGE mesmo após a cocção. A formação de novos AGE durante o preparo foi prevenida pelo composto inibidor aminoguanidina e reduzida significativamente por meio de cozimento com calor úmido, usando tempos mais curtos, em temperaturas mais baixas e com ingredientes ácidos, como suco de limão ou ácido acético (vinagre) (URIBARRI et al., 2010). Dessa forma, o planejamento alimentar para pacientes com DHGNA também deve se basear na orientação para a inclusão de fontes alimentares contendo pouca quantidade de AGE, bem como menor capacidade de formação destes durante o processo de cocção.

O Quadro 1 resume as diferenças entre o padrão dietético ocidental e as principais recomendações nutricionais de energia, macronutrientes e fibras alimentares para os pacientes com DHGNA e SM, além de técnicas dietéticas para a redução de AGE.

**Quadro 1** – Dieta com padrão ocidental *versus* recomendações nutricionais para DHGNA e SM

(Continua)

	<b>Evitar dieta com padrão ocidental</b>	<b>Recomendações nutricionais para DHGNA e SM</b>
<b>Perda de peso</b>	Consumo excessivo de lanches e refeições estilo <i>fast-food</i> : ↑ calorias, ↑ gorduras saturadas e <i>trans</i> ; ↓ ingestão de ácidos graxos ômega-3, frutas e vegetais.	Dieta planejada individualmente com o objetivo de promover redução de 0,5 a 1kg/semana, com metas realistas.  A perda de aproximadamente 3% a 5% do peso corporal em seis meses parece ser necessária para melhorar a esteatose. No entanto, para melhorar a esteato--hepatite, pode ser necessária maior perda de peso, de até 10%.

(Continuação)

	<b>Evitar dieta com padrão ocidental</b>	<b>Recomendações nutricionais para DHGNA e SM</b>
<b>Valor Energético Total (VET)</b>	Dietas hipercalóricas	Criar um déficit de 500 a 1.000kcal, visando à redução sustentável de 5% a 10% do peso corporal inicial.
<b>Carboidratos</b>	Elevado consumo de açúcar de adição (sacarose), pães, biscoitos, massas, farinhas, bebidas açucaradas – como sucos industrializados e refrigerantes – e produtos alimentícios contendo xarope de milho, rico em frutose.	Dieta com baixo teor de carboidratos e sem grandes restrições, mas com baixo teor de frutose proveniente de produtos alimentícios.  Preferir frutas, verduras e grãos integrais.  Ressalta-se que a frutose presente nas frutas não é fator de risco para esteatose, mas o excesso de sucos de frutas, principalmente aqueles com açúcar de adição, deve ser evitado.
<b>Proteínas</b>	Elevado consumo de carnes processadas, como mortadela, presunto, salsicha, linguiça, salame, calabresa, bacon e nuggets, entre outros.	Valores de proteína para pacientes com DHGNA e/ou SM seguem as recomendações para a população em geral, de 0,8 a 1g/kg/dia. Nos pacientes com doenças hepáticas crônicas, essa recomendação pode chegar a 1,2g/kg/dia, e naqueles que evoluírem para cirrose hepática, recomenda-se um valor proteico de até 1,5g/kg/dia.  Preferir proteínas derivadas de peixes, aves e vegetais (soja, ervilha e grão-de-bico) e fontes lácteas com baixo teor de gordura.

(Continuação)

	<b>Evitar dieta com padrão ocidental</b>	<b>Recomendações nutricionais para DHGNA e SM</b>
<b>Lipídios</b>	<p>As fontes são o azeite de oliva, abacate, óleos de gergelim e de linhaça, oleaginosas, peixes e frutos do mar.</p> <p>Recomenda-se a suplementação com ácidos graxos ômega-3 provenientes de óleo de peixe (aproximadamente 1 a 2g/dia de EPA e DHA*).</p> <p>Elevado consumo de gorduras totais, especialmente as saturadas e trans.</p>	<p>Gordura total: 25% a 35% do VET. Gorduras saturadas: &lt; 7% das gorduras alimentares.</p> <p>Gordura trans: o mínimo possível.</p> <p>Colesterol dietético: &lt; 200mg/dL.</p> <p>A maioria das gorduras alimentares deve ser mono ou poli-insaturada.</p>
<b>Fibras</b>	<p>Ingestão abaixo das recomendações diárias.</p>	<p>A recomendação para a população em geral é de 38g de fibras alimentares por dia para homens e 25g/dia para mulheres de 19 a 50 anos.</p> <p>Recomenda-se que o consumo dos carboidratos da dieta seja, pelo menos, 50% proveniente de grãos inteiros.</p>

(Conclusão)

	<b>Evitar dieta com padrão ocidental</b>	<b>Recomendações nutricionais para DHGNA e SM</b>
<b>AGE</b>	Evitar métodos de preparo que utilizem altas temperaturas e baixa umidade, como o calor seco: fritar, grelhar, assar e saltear, em especial com alimentos de origem animal.	Preferir grãos integrais, frutas e verduras.  Utilizar método de cozimento úmido com temperaturas próximas a 100°C, em presença de água e por curto período de tempo. Sugestão: cozinhar no vapor, escalfar, ensopar etc.  Realizar o pré-preparo com a utilização de ervas e especiarias como pimenta preta, cúrcuma e gengibre. Se possível, marinhar previamente em ácido acético.

Legenda: \*EPA = ácido eicosapentaenoico e DHA = ácido docosaexaenoico.

Fonte: Barbosa (2009); Cotrim et al. (2016); Freidoony; Kong (2014); Hernandez-Rodas; Valenzuela; Videla (2015); Oliveira et al. (2012, 2014); Santos et al. (2013); SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (2005)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, não há comprovação científica que demonstre a eficácia de tratamentos farmacológicos específicos para a DHGNA. Alterações no estilo de vida, a exemplo da instituição da prática de exercício físico e modificações dos hábitos alimentares, constituem o ponto inicial para o tratamento desse quadro e da SM. Estratégias nutricionais visando à perda ponderal gradativa, associadas com maior ingestão de nutrientes, bioativos anti-inflamatórios e antioxidantes, devem ser recomendadas. Além disso, a redução da ingestão de produtos alimentícios ultraprocessados, contendo carboidratos refinados com alta carga glicêmica e gorduras saturada e transaturada,

além de aditivos alimentares como glutamato monossódico, corantes e conservantes, deve ser continuamente estimulada.

Assim, é fundamental reduzir significativamente o consumo de produtos alimentícios, principalmente os que contêm sacarose, xarope de milho rico em frutose e produtos de glicação avançada, como pães, biscoitos, pizza, bolos, gelatina e outras sobremesas artificiais. Além disso, o nutricionista deve estimular a maior ingestão de carboidratos ricos em fibras e antioxidantes, como vegetais, frutas e grãos integrais. Ademais, o consumo de gorduras poli-insaturada e monoinsaturada deve ser priorizado, a despeito do consumo de gorduras transaturada e saturada. Em relação às proteínas, deve-se ter cuidado em relação à quantidade e à frequência elevada do consumo daquelas de origem animal, em especial a carne vermelha processada ou *in natura* quando submetida a altas temperaturas, devido à formação de AGE que podem induzir a evolução mais rápida da esteatose para a esteato-hepatite não alcoólica.

O tratamento da disbiose intestinal, da inflamação e da hiperpermeabilidade intestinal deve ser sempre que possível priorizado, uma vez que o supercrescimento de bactérias gram-negativas em pacientes com doenças hepáticas está associado a pior evolução clínica da DHGNA. A utilização de probióticos e simbióticos constituem uma excelente estratégia nutricional, pois esses suplementos auxiliam na manutenção da integridade intestinal, evitando assim a translocação de subprodutos tóxicos para a circulação portal, contribuindo para a redução da inflamação sistêmica de baixo grau e da resistência à insulina.

## REFERÊNCIAS

ABENAVOLI, Ludovico et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 31, n. 22, p. 7006-7016, 2016.

ALLER, Rocío et al. Efeito de um probiótico em aminotransferases hepáticas em pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica: um ensaio clínico randomizado duplamente cego. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Roma, v. 9, n. 15, p. 1090-1095, set. 2011.

ALLER, Rocío et al. Predictive factors of non-alcoholic steatohepatitis: relationship with metabolic syndrome. *Nutrición Hospitalaria*, Madrid, v. 31, n. 6, p. 2496-502, 2015.

ARAÚJO, Edilene Maria Queiroz et al. Disbiose intestinal e doenças crônicas do fígado. In: JESUS, Rosângela Passos et al. (Org.). *Nutrição e hepatologia: abordagem terapêutica clínica e cirúrgica*. Rio de Janeiro: Rubio, 2014. p. 39-54.

ASSY, Nimer et al. Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Oakville, v. 22, n. 10, p. 811-816, 2008.

BALLESTRI, Stefano et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Melbourne, v. 31, n. 5, p. 936-944, 2015.

BARBOSA, Júnia Helena Porto. Produtos da glicação avançada dietéticos e as complicações crônicas do diabetes. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 1, n. 22, p. 113-124, 2009.

BARBOSA, Júnia Helena Porto et al. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, Maceió, v. 6, n. 52, p. 940-950, 2008.

CANTERO, Irene et al. Fruit fiber consumption specifically improves liver health status in obese subjects under energy restriction. *Nutrients*, Basel, v. 9, n. 7, p. 667-679, jun. 2017.

CARVALLO, Pamela et al. NAFLD e ingesta de fructosa en altas concentraciones. Una Revisión de la Literatura. *International Journal of Morphology*, Temuco, v. 35, n. 2, p. 676-683, 2017.

CHAVES, Gabriela Villaça et al. Associação entre doença hepática gordurosa não alcoólica e marcadores de lesão/função hepática com componentes da síndrome metabólica em indivíduos obesos classe III. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 58, n. 3, p. 288-293, 2012.

CORDEIRO, Adryana et al. Nonalcoholic fatty liver disease relationship with metabolic syndrome in class III obesity individuals. *BioMed Research International*, Cairo, May 2015.

COTRIM, Helma P. et al. Nonalcoholic fatty liver disease Brazilian society of hepatology consensus. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 53, n. 2, 2016.

CUSSONS, Andrea J. et al. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Western, v. 10, n. 94, p. 3842-3848, 2009.

DIETRICH, Peter; HELLERBRAND, Claus. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, London, v. 28, n. 4, p. 637-653, 2014.

DÍEZ-RODRÍGUEZ, Rubén et al. Insulin resistance and metabolic syndrome are related to non-alcoholic fatty liver disease, but not visceral adiposity index, in severely obese patients. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Madrid, v. 106, n. 8, p. 522-528, 2014.

DUARTE, Sebastião Mauro Bezerra et al. Hypocaloric high-protein diet improves clinical and biochemical markers in patients with

nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrición Hospitalaria*, Madrid, v. 29, n. 1, p. 94-101, 2014.

EKHLASI, Golnaz et al. Effects of symbiotic and vitamin e supplementation on blood pressure, nitric oxide and inflammatory factors in non-alcoholic fatty liver disease. *Excli Journal*, Tehran, v. 16, p. 278-290, 2017.

EL-KOOFY, Nehal M. et al. The association of metabolic syndrome, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease in overweight/obese children. *Saudi Journal of Gastroenterology*, Riyadh, v. 18, n. 1, p. 44-49, 2012.

ESLAMPARAST, Tannaz et al. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 99, n. 3, p. 535-542, jan. 2014.

FOTBOLCU, Hakan; ZORLU, Elçin. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 22, n. 16, p. 4079-4090, apr. 2016.

FREIDOONY, Leila; KONG, In Deok. Practical approaches to the nutritional management of nonalcoholic fatty liver disease. *Integrative Medicine Research*, Amsterdam, v. 3, n. 4, p. 192-197, 2014.

FU, Yumei et al. Curcumin protects the rat liver from CCl<sub>4</sub>-caused injury and fibrogenesis by attenuating oxidative stress and suppressing inflammation. *Molecular Pharmacology*, Nanjing, v. 2, n. 73, p. 399-409, 2008.

GHAEMI, Alireza et al. How much weight loss is effective on nonalcoholic fatty liver disease? *Hepatitis Monthly*, Tehran, v. 13, n. 12, p. 15227-15243, 2013.

GRUNDY, Scott M. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an american heart association/national heart,

lung, and blood institute scientific statement. *Circulation*, Dallas, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

HAGHIGHATDOOST, Fahimeh et al. The effects of low carbohydrate diets on liver function tests in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Journal of Research in Medical Sciences*, Isfahan, v. 21, n. 53, 2016.

HERNANDEZ-RODAS, Maria Catalina; VALENZUELA, Rodrigo; VIDELA, Luis A. Relevant aspects of nutritional and dietary interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 16, p. 25168-98, 2015.

HULEK, Petr; DRESSLEROVÁ, Irma. Metabolic syndrome and the liver (NAFLD/NASH). *Vnitřní Lekarství*, Praha, v. 55, n. 7-8, p. 646-649, jul.-aug. 2009.

INZAUGARAT, Maria Eugenia et al. New evidence for the therapeutic potential of curcumin to treat nonalcoholic fatty liver disease in humans. *PLoS One*, San Francisco, v. 12, n. 3, p. 1-15, mar. 2017.

JESUS, Rosângela Passos et al. *Nutrição e hepatologia: abordagem terapêutica clínica e cirúrgica*. Rio de Janeiro: Rubio, 2014. p. 225-238.

KANI, Ali Hashemi et al. Diet macronutrients composition in nonalcoholic fatty liver disease: a review on the related documents. *Hepatitis Monthly*, Tehran, v. 14, n. 2, p. 1-9, 2014.

KANWAR, Pushpjeet; KOWDLEY, Kris V. The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, Philadelphia, v. 20, p. 225-243, 2016.

KATSAGONI, Christina N. et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, Philadelphia, v. 68, p.119-132, 2016.

KECHAGIAS, Stefanos et al. Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*, London, v. 5, n. 57, p. 649-654, 2008.

KITADE, Hironori et al. Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: new insights and potential new treatments. *Nutrients*, Basel, v. 9, n. 4, p. 387-410, 2017.

LIU, Xin et al. Hepatic metabolism in liver health and disease. In: MURIEL, Pablo. *Liver pathophysiology: therapies and antioxidants*. Cambridge: Academic Press, 2017. p. 391-400.

MA, Yan-yan. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World Journal Of Gastroenterology*, Beijing, v. 19, n. 40, p. 6911-6918, 2013.

OLIVEIRA, Lucivalda Pereira Magalhães et al. Doença hepática gordurosa não alcoólica. In: JESUS, Rosângela Passos et al. (Org.). *Nutrição e hepatologia: abordagem terapêutica clínica e cirúrgica*. Rio de Janeiro: Rubio, 2014. p. 225-238.

OLIVEIRA, Lucivalda Pereira Magalhães et al. Possible molecular mechanisms soy-mediated in preventing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrición Hospitalaria*, Madrid, v. 27, p. 991-998, 2012.

PARKER, Helen. M. et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, Melbourne, v. 56, n. 4, p. 944-951, 2012.

PATTON, Heather M. et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 105, n. 9, p. 2093-2102, 2010.

RIVEROS, María Jesús; PARADA, Alejandra; PETTINELLI, Paulina. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud;

malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutrición Hospitalaria*, v. 29, n. 3, p.491-499, 2014.

ROMANOWSKI, Mariana Drechmer et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome and its correlation with metabolic syndrome. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 52, n. 2, p.117-123, 2015.

RYAN, Marno C. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, Melbourne, v. 59, n. 1, p. 138-143, 2013.

SÁEZ-LARA, Maria Jose et al. Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 17, n. 6, p. 928-943, jun. 2016.

SAMUEL, Varman T.; SHULMAN, Gerald I. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 126, p. 12-22, 2016.

SANTOS, Juliana et al. Development of nonalcoholic hepatopathy: contributions of oxidative stress and advanced glycation end products. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 14, n. 10, p. 19846-19866, oct. 2013.

SERPA, Faradiba Sarquis; MACHADO, Adelmir Souza. Desequilíbrio funcional na obesidade: uma doença nutrineuro-imunoendocrino-metabólica – A resistência insulínica na obesidade. In: NAVES, Andreia. *Nutrição clínica funcional: obesidade*. São Paulo: Valéria Paschoal, 2009. p. 135-180.

SHAO, Weijuan et al. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocytes. *PLoS One*, San Francisco, v. 7, n. 1, p. 1-13, jan. 2012.

SHARMA, Satya et al. Paradoxical effects of fruit on obesity. *Nutrients*, Basel, v. 8, n. 10, p. 633-649, oct. 2016

SHISHODIA, Shishir. Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression. *Biofactors*, Dallas, v. 1, n. 39, p. 37-55, 2012.

SMITS, Mark M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, Melbourne, v. 28, p. 664-670, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 84, supl. 1, p. 3-28, 2005.

TAKAHASHI, Yoshihisa; FUKUSATO, Toshio. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 20, n. 42, p. 15539-15548, 2014.

TARANTINO, Giovanni; FINELLI, Carmine. What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 12, n. 22, p. 3375-3384, jun. 2013.

TROJAK, Aleksandra et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low HDL cholesterol and coronary angioplasty in patients with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, Warsaw, v. 19, p. 1167-1172, 2013.

UED, Fabio da Veiga et al. Alterações antropométricas, bioquímicas e de variáveis da síndrome metabólica entre crianças e adolescentes obesos com e sem doença hepática gordurosa não alcoólica. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 25, n. 4, p. 529-536, 2015.

URIBARRI, Jaime et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the Diet. *Journal of The American Dietetic Association*, New York, v. 110, n. 6, p. 911-16.e12, jun. 2010.

UTZSCHNEIDER, Kristina M. et al. Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *British Journal of Nutrition*, London, v. 109, n. 6, p. 1096-1104, jul. 2012.

VATNER, Daniel F. et al. Insulin-independent regulation of hepatic triglyceride synthesis by fatty acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Washington, v. 112, p. 1143-1148, 2015.

WANG, Long et al. Curcumin prevents the non-alcoholic fatty hepatitis via mitochondria protection and apoptosis reduction. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, Shanghai, v. 9, n. 8, p. 11503-11509, 2015.

YANG, Kuen Cheh et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome independently of central obesity and insulin resistance. *Scientific Reports*, London, v. 6, p. 27034-27053, 2016.

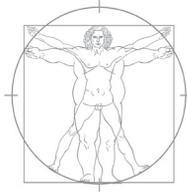
YASUTAKE, Kenichiro et al. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, Beijing, v. 20, n. 7, p. 1756-1767, 2014.

YE, Eva Qing et al. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *The Journal of Nutrition*, Springfield, v. 142, p.1304-1313, 2012.

YKI-JÄRVINEN, Hannele. Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nutrients*, Basel, v. 7, p. 9127-9138, 2015.

YOO, Hye Jin et al. Cutoff points of abdominal obesity indices in screening for non-alcoholic fatty liver disease in Asians. *Liver International*, Oxford, v. 30, p. 1189-1196, 2010.

YU, Jinsheng et al. The pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: interplay between diet, gut microbiota, and genetic background. *Gastroenterology Research and Practice*, Cairo, v. 2016, p. 1-13, 2016.



# NUTRIGENÉTICA E SÍNDROME METABÓLICA

Domingos Lázaro Souza Rios  
Márcia Cristina Almeida Magalhães Oliveira  
Viviane da Conceição Davino de Assis

A Nutrigenética é um dos pilares da Genômica Nutricional que estuda como a constituição genética (variabilidade genética) de uma pessoa afeta sua resposta à dieta, bem como o risco de desenvolver doenças. Inclui o estudo dos polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP), principalmente, em resposta à ingestão de energia, macro e micronutrientes e compostos bioativos de alimentos (CBA) (BOUCHARD; ORDOVAS, 2012). É, portanto, uma área-chave para a nutrição que surgiu na era do pós-genoma humano.

Entre as alterações estudadas pela Nutrigenética, encontra-se a síndrome metabólica (SM), de forte etiopatogenia genética, multigênica e com diversas manifestações clínicas simultâneas, como abordado no Texto 1. Assim, o estudo de sua etiologia encontra raízes tão profundas que para entendermos a grandiosidade de sua complexidade é necessário nos reportarmos a áreas de conhecimento da genética humana (HAFFNER; TAEGTMEYER, 2003), o que representa, atualmente, um dos maiores desafios da terapêutica nutricional.

A ocorrência da SM nos indivíduos reflete a interação entre fatores dietéticos e ambientais com a predisposição genética (FENECH et al., 2011). Esses fatores podem influenciar diretamente na deposição de gordura corporal e na resistência à insulina (RI), características geralmente presentes no desenvolvimento da SM. O aumento da prevalência da obesidade em quase todos os países durante os últimos anos demonstrou íntima relação entre predisposição ou susceptibilidade genética e fatores ambientais relacionados a estilo de vida, hábitos alimentares e atividade física. O excesso de peso advém do acúmulo de tecido adiposo que, por sua vez, depende do balanço positivo entre a ingestão alimentar e o gasto energético (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Marques-Lopes et al. (2004) relatam em sua revisão que os genes intervêm na manutenção de peso e gordura corporal estáveis ao longo do tempo. Essa ação advém da participação desses genes no controle de vias eferentes (leptina, nutrientes e sinais nervosos, entre outros), de mecanismos centrais (neurotransmissores hipotalâmicos) e de vias aferentes (insulina, catecolaminas, sistema nervoso autônomo).

A variação na propensão de ganhar mais ou menos peso é influenciada por diferenças em múltiplos genes envolvidos em vários aspectos do balanço energético, como a capacidade de acumular tecido adiposo. É importante salientar que uma alimentação desequilibrada e rica em gorduras (saturadas e transaturadas) e carboidratos de alto índice glicêmico proporciona aumento da adiposidade em qualquer indivíduo, e os geneticamente mais suscetíveis podem desenvolver SM.

## NUTRIGENÉTICA E OBESIDADE

A obesidade é uma das enfermidades responsáveis pela gênese da SM. Segundo estudo, existem 180 regiões genômicas relacionadas

a essa alteração metabólica (ALSALEH et al., 2011). Um dos genes é o *FTO*, envolvido na modulação do índice de massa corporal (IMC) e no aumento do risco de obesidade (CAUCHI et al., 2009). A nomenclatura do gene é, a princípio, *FT*, e deriva do inglês *fused toes*, que significa “dedos unidos”. Essa mutação foi observada após deleções de nucleotídeos do gene *FT* em camundongos, localizados no cromossomo 8, que é homólogo ao cromossomo 16 em humanos.

Ao longo dos anos, com a realização de estudos de clonagem desse gene e a constatação da sua associação com o acúmulo excessivo de gordura corporal, a Human Genome Organization (Gene Nomenclature Committee) alterou o nome do gene para *fat mass and obesity-associated protein*, abreviado na sigla *FTO*. Apesar da sua expressão ter sido detectada em vários tecidos, como o adiposo, pâncreas, fígado e musculatura esquelética estriada e cardíaca, ele é encontrado, principalmente, no núcleo arqueado do hipotálamo (FREDRIKSSON et al., 2008; VAN DER HOEVEN; DIETZ; LANDSMANN, 1994). Sua função e seus mecanismos de ação ainda não estão elucidados, porém é possível evidenciar, em estudos de *genome-wide association study* (GWAS) ou de varredura genética genômica, seu envolvimento na suscetibilidade a obesidade (MERUGU; MANCHALA; KALASHIKAM, 2016; SCHWENK; VOGEL; SCHÜRMAN, 2013; TAYLOR, 2013).

Polimorfismos relacionados a esse gene demonstram ação importante na regulação da ingestão de alimentos e IMC. Um dos mais estudados é o SNP rs9939609, localizado na região *intron 1* do gene *FTO*. Speakman, Rance e Johnstone (2008) investigaram os efeitos da presença desse SNP em 150 indivíduos adultos escoceses caucasianos e constataram sua associação com o aumento do consumo de alimentos e a diminuição da saciedade.

Aspectos relacionados à genotipagem desse polimorfismo também foram verificados por outros autores. Em metanálise realizada com 17.037 indivíduos caucasianos europeus, foi observada

associação entre o genótipo *FTO* e maior chance de síndrome metabólica (FREATHY et al., 2008). Contrariamente a esse achado, o rs9939609 não foi associado à SM em estudos envolvendo 1.488 japoneses (SHIMAOKA et al., 2010). Outro estudo desenvolvido em populações asiáticas, porém, demonstrou forte associação entre o SNP rs9939609 e o excesso de peso em adultos e crianças coreanos (LEE et al., 2010).

A presença dessa variante do gene *FTO* parece também influenciar a ingestão de grupos específicos de alimentos. Recentemente, Brunkwall et al. (2013) desenvolveram estudo com 22.799 suecos para analisar a relação entre o SNP rs9939609 e preferências alimentares. Nesse estudo, observaram que indivíduos suscetíveis à obesidade e portadores do alelo *A* tiveram preferência maior por alimentos de maior densidade energética, como biscoitos e massas. Entretanto, Lee et al. (2010) associaram esse SNP à maior ingestão de alimentos fontes de gorduras em crianças coreanas. Apesar do crescente interesse em relação ao gene *FTO* em distúrbios metabólicos, muitas questões ainda permanecem a serem esclarecidas, principalmente no que se refere à interação desses genes e suas variantes com a preferência por nutrientes específicos.

Outro gene importante no surgimento da obesidade e da SM é o *receptor 4 de melanocortina (MC4R)*, cuja localização cromossômica é 18q22, expresso no hipotálamo, no hipocampo, no tálamo e na medula espinhal (MOUNTJOY; WILD, 1998). Participa no controle do balanço energético por meio da regulação da ingestão de alimentos e da sinalização entre mecanismos sacietógenos e *estimula o hormônio alfa estimulador de melanócito ( $\alpha$ -MSH)* e a *proteína Agouti (AGRP)*, ambos orexígenos (GOVAERTS et al., 2005). Esse gene expressa uma proteína de mesmo nome, a MC4R, localizada na superfície de neurônios e do hipotálamo, cuja ativação reduz o apetite e leva à redução ponderal (MOUNTJOY; WILD, 1998).

Alterações na sequência desse gene geralmente estão associadas a maior risco de obesidade. O polimorfismo V1031I do gene *MC4R* é um exemplo. Este foi associado ao aumento da predisposição à obesidade de 18% em indivíduos portadores do alelo de risco (YOUNG et al., 2007).

Em outro estudo, ele foi positivamente associado à composição corporal de pacientes com obesidade grave (IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>) que tinham alto consumo de carboidratos (PICHLER et al., 2008). Em uma revisão sistemática e metanálise, com 80.957 casos e 220.223 controles, foram avaliados cinco polimorfismos: rs17782313, rs12970134, rs571312, rs17700144 e rs4450508. Desses, apenas o rs17782313 estava significativamente associado ao risco de obesidade e sob influência da etnia, pois houve resultados semelhantes para asiáticos e europeus, mas não para africanos (XI, 2012).

J. Ho-Urriola et al. (2014), em um estudo com 139 crianças de peso normal e 238 com obesidade e idades entre seis e 12 anos, observaram que o polimorfismo do *MCR4*, rs17782313, pode contribuir para a obesidade infantil, afetando a preferência dos alimentos e a capacidade de resposta da saciedade e, possivelmente, levando a criança a comer mesmo sem apetite. Nesse estudo, as crianças com genótipo C/C, em relação às com genótipo T/T, apresentaram menor saciedade e maior risco de ganho de peso e desenvolvimento da SM.

Mas como falar de influência genética sobre a obesidade e risco de SM sem falar do gene da leptina? A leptina foi descrita inicialmente em camundongos e identificada como um produto do gene *ob*, produzida pelo gene *LEP*, localizado no cromossomo 7. Trata-se de uma proteína de 16KDa, secretada em maior quantidade como hormônio de adipócitos que atua na regulação do apetite e metabólica de carboidratos e lipídeos e termogênese via hipotálamo (BAHIA et al., 2006).

Alterações polimórficas no gene da leptina e do seu receptor, *LEPR*, estão relacionadas ao maior risco de desenvolver obesidade

e SM. No polimorfismo Gln223Arg ocorre a substituição de uma adenina por uma guanina, ocasionando a troca de um aminoácido glutamina (Gln) por um aminoácido arginina (Arg) no códon 223 do éxon 6 (LAKKA et al., 2004). Wauters et al. (2001), no Quebec Family Study de 1999, observaram que esse polimorfismo foi o de maior influência no percentual de gordura corporal e no IMC. Ukkola et al. (2000), após estudarem 12 casais de gêmeos, concluíram que os indivíduos com genótipo *G/G* eram mais susceptíveis a anormalidades metabólicas quando expostos por um longo período em balanço energético positivo. Yan et al. (2016), por meio de uma metanálise, avaliaram a associação entre polimorfismos *LEP-2548G>A* e risco de obesidade em 2.594 indivíduos (1.235 casos de obesidade e 1.359 controles). Os autores observaram que o polimorfismo *LEP-2548G>A* não está associado ao risco de obesidade, embora tenham sido observadas associações significativas no modelo homocigótico ( $A/A \times G/G$ ) e no modelo recessivo ( $A/A \times G/G + G/A$ ) em populações africanas.

Oliveira et al. (2015) estudaram os polimorfismos *LEP-2548G>A*, *LEPR* Lys109Arg (c.326A>G), Gln233Arg (c.668A>G) e Lys656Asn (c.1968G>C) em uma população composta por 326 brasileiros caucasianos de origem europeia, sendo 87 homens e 239 mulheres, num total de 148 com obesidade e 178 não obesos. Ao final, observaram associação dos polimorfismos de *LEPR* com hiperleptinemia, perfil lipídico alterado e maior risco de desenvolver obesidade.

Quando analisados os portadores do haplótipo 3 do *LEPR* (AGG: 109Lys/233Arg/656Lys), observou-se relação com maior risco para obesidade. Além disso, esse haplótipo foi associado a IMC, CA e leptina aumentados.

Assim, por meio do estudo dos polimorfismos de genes candidatos à SM, é possível uma melhor compreensão sobre que tipo de

fatores biológicos determina suscetibilidade à obesidade e os motivos pelos quais alguns indivíduos permanecem sem SM compartilhando o mesmo ambiente daqueles que apresentam. Por isso, no próximo item serão discutidos os principais SNP relacionados aos cofatores da SM.

## NUTRIGENÉTICA E COFADORES DA SÍNDROME METABÓLICA

Estudos de GWAS têm evidenciado que traços da SM podem ser herdados. Na última década, foram identificados genes candidatos associados a esses traços, resultado da combinação de variantes genéticas raras e comuns. Dentre esses resultados, estão genes envolvidos em metabolismo lipídico, sensibilidade à glicose, sinalização da insulina, função das células-beta e controle do apetite. Entretanto, o reconhecimento desses genes por si só não elucidam totalmente os mecanismos da herdabilidade e nem são considerados fatores determinantes no aparecimento dessa síndrome em um indivíduo (LUSIS; ATTIE; REUE, 2008).

## NUTRIGENÉTICA E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Estudos genômicos mostram que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) pode ser determinada por mutações monogênicas, porém portadores de HAS essencial apresentam alterações poligênicas. A relação causal entre os polimorfismos identificados e o mecanismo real da doença ainda é um desafio (BURRELLO et al., 2017). Em pesquisa no site Hugenavigator,<sup>1</sup> foram encontrados 2.049 genes relacionados à HAS. Entre esses, dez possuíam mais de

---

<sup>1</sup> Disponível em: <<http://bit.ly/2OB2xi6>>. Acesso em: 18 jul. 2016.

100 artigos publicados, incluindo metanálises e estudos GWAS, a saber: 1) *angiotensin 1-converting enzyme (ACE)*; 2) *angiotensinogen (AGT)*; 3) *nitric oxide synthase 3 (NOS3)*; 4) *angiotensin II receptor type 1 (AGTR1)*; 5) *enzyme methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)*; 6) *apolipoprotein E (Apo E)*; 7) *aldosterone syntase (CYP11B2)*; 8) *G-protein  $\beta$ 3 subunit gene (GNB3)*; 9)  $\beta$ -2 adrenergic receptor (*ADRB2*); e 10) *alpha-adducin 1 (ADD1)*. Por exemplo, SNP nos genes *ACE* e *ADD1* tiveram relação significativa com a redução da pressão arterial sistólica (PAS) em pacientes que foram tratados com hidroclorotiazida (CHOI et al., 2013).

Em outro estudo, os autores avaliaram cinco SNP no gene *AGT* e sua relação com a HAS. Encontraram que o SNP rs2493134 contribuiu para o aumento da PAS, mas que essa associação estava intimamente relacionada à etnia (GUNDA; NAGALINGAM; TIRUNILAI, 2016). Em outra pesquisa, foram avaliados SNP nos genes *NOS3* e *ADRB2* em 546 indivíduos com HAS e 884 controles. Esses SNP foram associados à diminuição da expressão do óxido nítrico e o receptor  $\beta$ -adrenérgico nos pacientes hipertensos (KUMAR et al., 2015).

Outras associações significantes também foram vistas com SNP nos genes *MTHFR* (MCAULEY et al., 2016) e *APOE* (HESTAD et al., 2016). Porém, em metanálises com o *GNB3* (GUO et al., 2013) e o *CYP11B2* (CHEN et al., 2015), não foram observadas associações significantes com a susceptibilidade para a HAS, diferentemente do estudo com o gene *CYP11B2* realizado com uma população chinesa, em que o SNP-344C>T mostrou correlação significativa com a HAS (LI; LIU, 2014).

Esses estudos mostram que os resultados sobre Nutrigenética e HAS estão fortemente correlacionados à etnia, gerando a necessidade de pesquisas com populações específicas para entender melhor os mecanismos etiogenéticos de cada uma.

## NUTRIGENÉTICA E GORDURA ABDOMINAL

Kahn, Hull e Utschneider (2006) descreveram um fenômeno denominado “diabesidade”, decorrente do excesso de gordura corporal, especialmente na região visceral. Isso gera aumento na produção de adipocitocinas pró-inflamatórias, ácidos graxos livres e hormônios, entre outras biomoléculas envolvidas no aumento do risco de desenvolver RI e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Essa hipertrofia do tecido adiposo também promove atração de células do sistema imunológico, principalmente macrófagos, que iniciam e/ou aumentam o processo inflamatório nos adipócitos via produção de citocinas pró-inflamatórias, como abordado no Texto 3. Como resultado, ocorre uma resposta inflamatória sistêmica com RI no tecido adiposo e aumento da lipogênese (BLÜHER, 2013).

A alteração glicêmica é um dos pilares para diagnóstico da SM. É possível afirmar que as tendências de transição nutricional ocorridas neste século convergem para o consumo de dietas mais ricas em gorduras, principalmente as saturadas de origem animal, com maior teor de colesterol e menor de ácidos graxos mono e poli-insaturados, bem como de dietas ricas em açúcares de maior índice glicêmico e alimentos refinados com reduzido teor de fibras. Destaca-se também o desenvolvimento social e o processo de mecanização e urbanização, que reduziram a demanda das práticas de exercícios físicos, levando ao aumento do sedentarismo e, conseqüentemente, contribuindo para maior acúmulo de gordura corporal e aumento no número de pessoas obesas (JAMES, 2008).

Indivíduos com SM, com aumento de gordura intrabdominal, mesentéricas e omentais, podem apresentar alterações no metabolismo glicêmico por menor fosforilação em tirosina do substrato de receptor de insulina 1 (IRS-1) e redução da atividade da fosfatidilinositol-3-quinase no músculo esquelético. Essa condição favorece o aumento da concentração intracelular de lipídios, maior circulação

de ácidos graxos livres e triacilgliceróis, intensificando o processo inflamatório crônico de baixa intensidade que ocorre também nos tecidos periféricos (SAMUEL; SHULMAN, 2012).

Além da hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos como causa da obesidade central e elevação da circunferência da cintura (CC) (KAUR, 2014), tem sido postulada a influência genética como causa primária. Em um estudo GWAS publicado recentemente, autores avaliaram 224.459 indivíduos com 200 mil SNP; 49 deles tiveram significância para estudos GWAS e foram relacionados ao aumento da relação cintura/quadril (RCQ), muitos deles em genes relacionados ao sistema nervoso central (SNC), levando à obesidade e à SM (SHUNGIN et al., 2015), situações consideradas de inflamação de baixo grau (TIMAR et al., 2014).

Como entender o alimento, fundamental para a vida humana, como um fator desencadeador de um estado inflamatório? Primeiramente, os sistemas imunológico e metabólico se inter-relacionam e apresentam vias comuns por meio de mecanismos de sinalização similares (HOTAMISLIGIL, 2006). Um exemplo clássico é o receptor de membrana denominado receptor do tipo *toll* (TLR), expresso em macrófagos e adipócitos. O TLR tipo 4 é capaz de reconhecer o lipopolissacarídeo (LPS) constituído pelos ácidos graxos láurico (C12:0) e mirístico (C14:0) da parede celular de bactérias gram-negativas, como abordado no Texto 4. Uma alimentação rica em ácidos graxos saturados serve de gatilho sinalizador que dispara resposta inflamatória de baixa intensidade, sem processo infeccioso, característica da SM. Paralelamente, inicia-se um processo de RI via ativação de quinases, especialmente a *IkappaB kinase* (IKK) e *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), que atuam fosforilando o receptor de insulina em serina.

Genes que codificam proteínas do sistema imune inato, como os TLR, podem influenciar a resposta imunológica, bem como o desenvolvimento do DM2. Os polimorfismos Asp299Gly (rs4986790)

e Thr399Ile (rs4986791) no gene *TLLR4* reduzem a afinidade desse receptor em reconhecer ácidos graxos saturados, oriundos da dieta. Assim, indivíduos portadores desses polimorfismos sofrem menos influência da dieta sobre o metabolismo, estado inflamatório reduzido e melhor resposta à terapêutica tradicional (BAGAROLLI; SAAD; SAAD, 2010).

## NUTRIGENÉTICA E DM

Estudos de GWAS ao longo da última década identificaram o gene *transcription factor 7-like 2 (TCF7L2)* como um dos mais importantes relacionados à susceptibilidade ao DM2. Está localizado no cromossomo 10q25.3 e o risco de desenvolver DM2 é 50% maior em portadores de variantes desse gene (FLOREZ et al., 2006).

Sua relação com a SM reside na associação de polimorfismos do gene *TCF7L2* causarem alterações nos níveis glicêmicos, seja por promoverem deficiência na função das células-beta pancreáticas ou por favorecerem a RI. É possível encontrar na literatura trabalhos que evidenciam a interação do gene *TCF7L2* com o surgimento de hiperglicemia, hipertrigliceridemia e alterações na secreção de insulina (PHILLIPS, 2013; RANGEL et al., 2014). Nesse sentido, o SNP rs7903416 tem se destacado nos estudos por sua participação no desencadeamento de fatores de risco da SM. Povel et al. (2011), em revisão sistemática, ao tratarem de variantes genéticas da SM, correlacionaram fortemente a presença desse polimorfismo com elevação da RI, hipertensão e aumento da obesidade abdominal. A composição da dieta parece influenciar o risco da ocorrência da SM em indivíduos com o SNP rs7903416. Foi verificado que um elevado consumo de gorduras saturadas em indivíduos portadores do alelo *T* causa risco significativamente maior de desenvolver a síndrome, bem como menor sensibilidade à insulina, tanto em pessoas do

sexo feminino quanto nas do masculino (PHILLIPS et al., 2012), o mesmo visto em uma revisão sistemática produzida pelo nosso grupo de pesquisa (RANGEL et al., 2014).

Além do *TCF7L2*, mais 12 genes se destacaram, relacionados com o DM, escolhidos entre os que possuíam mais de 100 publicações e que mais apareceram nos estudos GWAS, a saber: 1) *peroxisome proliferator activated receptor-gamma (PPARG)*; 2) *CDK5 regulatory subunit associated protein 1-like 1 (CDKAL1)*; 3) *adiponectina (ADIPOQ)*; 4) *Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily J Member 11 (KCNJ11)*; 5) *ACE*; 6) *Solute Carrier Family 30 Member 8 (SLC30A8)*; 7) *Hematopoietically-expressed homeobox protein (HHEX)*; 8) *Cyclin-dependent kinase 4 inhibitor B (CDKN2B)*; 9) *Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 2 (IGF2BP2)*; 10) *cyclin dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A)*; 11) *APOE*; e 12) *FTO*, já abordado (KONG et al., 2015). Entre estes, alguns foram estudados no Brasil: o rs1801282 do *PPARG*, , por exemplo, não teve correlação com a SM em pacientes brasileiros, numa pesquisa feita em Brasília (ROCHA et al., 2015), mas houve correlação com alto risco de alteração da insulina e do modelo de avaliação da homeostase para RI (HOMA-IR, do inglês *homeostasis model assessment insulin resistance*) em adolescentes com sobrepeso (QUEIROZ et al., 2015). Para outros autores brasileiros, os polimorfismos nesse gene teriam associação com obesidade e SM de forma gênero-específica com efeito maior em homens, o que poderia gerar resultados discrepantes entre estudos com diferentes proporções de homens e mulheres (MATTEVI; ZEMBRZUSKI; HUTZ; 2007).

Outros autores também encontraram que variantes no gene *ADIPOQ* contribuíam para o risco cardiometabólico em indivíduos brasileiros obesos (OLIVEIRA et al., 2015), efeito este também observado para uma mutação no éxon 2 do *ADIPOQ* que modula os

níveis de adiponectina e contribui para o risco de DM em nipo-brasileiros (VENDRAMINI et al., 2009).

Outro aspecto a ser levado em consideração e que pode influenciar em adipogênese, metabolismo da glicose e inflamação é a ação dos fatores de transcrição denominados *PPAR* (receptores ativados por proliferadores de peroxissoma) (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007). Estes fazem parte da subfamília de receptores que incluem o receptor do hormônio da tireoide (TR), o da vitamina D (VDR) e o do ácido retinoico (RAR).

O *PPAR-γ* está no cromossomo 3, região 3p25, dando origem a três RNA mensageiros: *PPAR-γ 1*, *PPAR-γ 2* e *PPAR-γ 3*, que diferem em sua extremidade 5' como consequência de diferentes promotores e do *splicing* alternativo. Os RNAm tanto do *PPAR-γ 1* quanto do *PPAR-γ 2* são abundantemente expressos no tecido adiposo. A expressão do RNAm do *PPAR-γ 2* está presente também em células do sistema imunológico, sendo este, portanto, o que se relaciona diretamente com o desenvolvimento da lesão aterosclerótica (VIDAL-PUIG et al., 1997).

A ativação do *PPAR-γ* regula a concentração plasmática e o transporte de ácidos graxos para o tecido muscular, via aumento do *clearance* de ácidos graxos pelo tecido adiposo. Essa redução de ácidos graxos no músculo aumenta a sensibilidade à insulina. Estudos de polimorfismos no gene que codifica o *PPAR-γ* apresentam associação com o DM2.

O gene *PPAR-γ 2* é expresso nas células-beta pancreáticas, e portadores do polimorfismo Pro12Ala (rs1801282) podem ter maior risco de desenvolver DM2 por redução da capacidade dessas células em ativar a transcrição e a provável diminuição na secreção de insulina (MORI et al., 2001). Ruchat et al. (2009) também descreveram possível associação entre o SNP Pro12Ala (rs1801282) e

o SNP Gly487Ser do seu ligante *PGC-1 alfa* (coativador 1-alfa do PPAR- $\gamma$ ) com o desenvolvimento do DM2.

Da mesma forma que no gene do PPAR- $\gamma$ , a presença de polimorfismos no gene da calpaína 10 tem sido relacionada a fenótipos encontrados na SM, como hipertrigliceridemia, IMC elevado e hipertensão. A calpaína 10 é uma protease neutra cálcio-ativada, responsável por coordenar a ativação ou a inibição de inúmeras proteínas de sinalização intracelular. Ela é expressa em vários tecidos, como coração, fígado, músculo esquelético e pâncreas, e age em proliferação, diferenciação celular e mecanismos de secreção de insulina. Seu gene codificador, o *CAPN10*, localizado no cromossomo 2q37.3, foi o primeiro gene candidato de susceptibilidade ao DM2 a ser reconhecido por meio de estudos de GWAS seguidos de clonagem de posicionamento (MERUGU; MANCHALA; KALASHIKAM, 2016; REIS; VELHO, 2002).

Os polimorfismos SNP-43(rs3792267) e SNP-44 (rs2975760), presentes no gene *CAPN10*, têm sido alvo de estudos, pois podem causar alterações na ação ou secreção da insulina, característica presente na SM. Ao investigar adultos portadores do alelo G do SNP-43, Zhou et al. (2010) constataram que esses indivíduos apresentaram RI, aumento dos níveis de glicose plasmática em jejum e taxas reduzidas da produção de glicose endógena. Em outra pesquisa, variantes do polimorfismo SNP-44 já evidenciaram diminuição da tolerância à glicose em pacientes hipertensos (PÁNICO et al., 2014).

Apesar da escassez de estudos que demonstrem a ação direta desses polimorfismos na etiologia de diabetes e SM, Perez-Martinez et al. (2011) verificaram que indivíduos sindrômicos com genótipo G/G, portadores do polimorfismo rs2953171, tinham taxas de insulina em jejum maiores e diminuição dos efeitos da glicose ao consumirem quantidades elevadas de ácidos graxos saturados, quando comparados aos portadores do alelo A.

## NUTRIGENÉTICA E DISLIPIDEMIA

A SM está também associada a alterações lipídicas e aumento do risco de doenças cardiovasculares. Cerca de 50% da variabilidade da lipoproteína da alta densidade (HDL-c) está relacionada à genética (NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM, 2002). Entre os genes relacionados aos níveis de HDL-c, tem-se o *FTO*, discutido anteriormente. SNP nesse gene, o rs9939609, além de estar relacionado a preferências alimentares, como pontuado no início deste texto, também foi relacionado ao HDL-c. O alelo associado com o risco para obesidade (A) foi mais prevalente em homens que em mulheres e o genótipo A/A tinha, significativamente, maior relação com IMC, CC e CA, além de ácido úrico e menores concentrações de HDL-c e ferro sérico, e menor gasto energético que o genótipo T/T (EGORENKOVA et al., 2015).

Em outro artigo, avaliou-se uma variante rara no gene do receptor (SR)-B1 (*SCARB1*). Os autores observaram que quando o indivíduo era homocigoto para uma substituição de uma leucina por uma prolina na posição 376 (P376L), ocorria uma grande elevação do HDL-c e, paradoxalmente, um aumento da aterosclerose (ZANONI et al., 2016). Ao contrário desses resultados, pacientes que carregam a variante E40K, uma mutação que inativa o gene angiopoetina 4 (*ANGPTL4*), responsável por inibir a lipoproteína lipase (LPL), possuíam menores níveis de TG e maiores níveis de HDL-c do que os não portadores dessa variante, diminuindo o risco de doença cardiovascular (DCV) (DEWEY et al., 2016). Outro gene atualmente relacionado ao HDL-c é o *cholesteryl ester transfer protein* (*CETP*). Num estudo de ressequenciamento realizado em 95 americanos caucasianos e 95 africanos, 279 variantes foram identificadas, sendo que 25 eram novas. Destas, duas tinham associações independentes com os níveis de HDL-c em africanos, a rs1968905 e a rs289740, explicando, segundo os

autores, os níveis mais elevados de HDL-c comumente observados nesse grupo étnico (PIRIM et al., 2016).

Diversos genes têm sido associados com hipertrigliceridemia; porém, sua genotipagem para uso clínico ainda não é recomendada, como mostra um artigo recentemente publicado sobre uma população espanhola (LAMIQUIZ-MONEO et al., 2016). Neste estudo, os autores avaliaram 23.310 pessoas adultas com TG acima de 500mg/dL e os que possuíam hipertrigliceridemia primária foram genotipados. Regiões promotoras, codificantes e limítrofes de éxons e íntrons dos genes *LMF1*, *APOC2*, *APOA5*, *APOE*, *GPIHBP1* e *LPL* foram sequenciadas e a frequência de variantes raras foi estudada no grupo com hipertrigliceridemia primária e em 90 controles. Esse estudo concluiu que a prevalência de mutações nesses genes em sujeitos com hipertrigliceridemia primária era baixa, sugerindo que o uso da análise genética desses genes na prática clínica não seria recomendado. Entretanto, não foram investigadas as variantes polimórficas mais frequentes que poderiam estar relacionadas à variação mais sutil nos níveis de TG, e não com a hipertrigliceridemia extrema.

O gene da LPL está localizado no cromossomo 8p2.2 e expressa uma proteína com 448 aminoácidos (ALMEIDA et al., 2007). A lipogênese depende da atividade da LPL, e estima-se que fatores genéticos influenciem de 20% a 40% as alterações no processo de ganho de peso e aumento do IMC (WADDEN; STUNKARD, 2002). Além da associação com ganho de peso, os polimorfismos no gene da LPL também mostraram relação com maior acúmulo de gordura abdominal, risco de desenvolver SM e doenças cardiovasculares (NETTLETON et al., 2007).

A LPL é uma enzima importante no metabolismo das lipoproteínas transportadoras de TG, como a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) e os quilomícrons. As lipoproteínas ricas em TG, por meio da apoproteína (Apo) CII, ligam-se à LPL presente

nas superfícies endoteliais e sofrem hidrólise dos TG, gerando ácidos graxos livres que serão utilizados como substratos energéticos e armazenados (GOLDBERG, 1996). As remanescentes são posteriormente captadas por receptores hepáticos e metabolizadas. Nesse sentido, a função catalítica da LPL promove a diminuição dos níveis séricos de TG e aumento dos níveis de HDL-c, podendo, dessa maneira, apresentar efeito cardioprotetor. Entretanto, polimorfismos capazes de modificar a função catalítica da LPL podem influenciar a gênese de doenças cardiovasculares, aumentando o risco de síndrome metabólica (SANTOS et al., 1999)

O polimorfismo S447X no gene *LPL* é um SNP resultante da substituição de citosina (C) por guanina (G), expressando uma proteína alterada, devido à formação de um códon de parada (HATA et al., 1990). A incidência em afrodescendentes norte-americanos é de aproximadamente 4%, e em caucasianos varia entre 17% e 22% (WITTRUP et al., 1999).

Os efeitos desse polimorfismo têm sido considerados controversos. Em estudo realizado por Almeida et al. (2007), foi observada a redução de triglicérides plasmáticos apenas em homens portadores de doença arterial coronariana (DAC). Hall et al. (2000), por sua vez, sugerem que as alterações dos níveis de TG em jejum e o aumento do risco de DAC sejam influenciados por mais de um polimorfismo no gene da LPL, e não apenas pelo S447X.

No estudo de Pasalić et al. (2006), houve associação positiva entre os polimorfismos S447X e Hind III com hipertrigliceridemia e DAC. Oliveira (2012) evidenciou que o polimorfismo S447X do gene da LPL foi associado ao risco de obesidade de início na infância em afrodescendentes de ambos os sexos no estado da Bahia. O genótipo 447XX teve sua frequência aumentada no grupo de obesos quando comparado ao grupo eutrófico no sexo feminino. Nas mulheres, as homozigotas para a variante 447X tiveram as medidas de IMC,

circunferência abdominal e quadril aumentadas. Não houve associação entre a variante S447X e os níveis de TG e HDL-c no sexo feminino, mas os homens portadores da mutação 447X tiveram níveis de HDL-c reduzidos. A esteatose hepática, uma possível comorbidade da SM, como abordado no Texto 5, foi associada à mutação 447X em ambos os sexos.

Em outro estudo recente, autores avaliaram a associação do SNP rs17782313 do gene *MCR4*, abordado anteriormente com outro enfoque, com os níveis de TG e HDL-c em mulheres chinesas acima de 40 anos. O receptor de melanocortina é uma proteína G expressa no SNC que participa de regulação do balanço energético, síntese de TG, depósito de lipídios e mobilização de gordura no tecido adiposo branco. Num total de 1.337 mulheres, as que carregavam genótipo C/C apresentavam maiores níveis de triglicerídeos e hemoglobina glicada e menor HDL-c quando comparadas ao genótipo C/T ou T/T. Porém, curiosamente, não houve diferenças entre esses genótipos ao se compararem IMC, colesterol total, LDL-c, ácidos graxos livres, proteína C reativa (PCR), glicose sérica de jejum e pressão arterial. Ao realizar uma regressão linear logística, observou-se que três ou mais cofatores da SM foram significativamente associados ao TG. Em outro estudo, com o objetivo principal de analisar o efeito de lipoproteínas ricas em TG na função endotelial de pacientes com SM, os autores concluíram que essas lipoproteínas induziriam a disfunção endotelial, contribuindo para o aumento do risco cardiovascular nessa síndrome (LUCERO et al., 2016) e que seria ainda pior na presença de baixo HDL-c (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Por fim, estudos GWAS identificaram mais de 150 *loci* relacionados com a lipídios sanguíneos e níveis de colesterol. No entanto, os mecanismos funcionais e moleculares envolvidos ainda não estão bem compreendidos. Entre esses *loci*, encontra-se a expressão

do gene *GALNT2*. Esse gene pode influenciar os níveis de TG e estar envolvido com o DM2, bem como com vários tipos de câncer. Também foi associado a níveis de HDL-c em tecido adiposo subcutâneo humano. Os pesquisadores demonstraram que os alelos associados ao aumento de HDL-c estão relacionados com um modesto aumento na expressão da *GALNT2*, com destaque para os SNPs rs4846913 e rs2281721 (ROMAN et al., 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SM é um transtorno marcado por alterações bioquímicas, metabólicas, clínicas e fisiológicas. O progresso do conhecimento advindo da identificação de genes envolvidos em sua etiologia rompe fronteiras na terapêutica nutricional tradicional ao favorecer melhor entendimento a respeito dos impactos provenientes da interação entre a genética dos indivíduos, associada a fatores alimentares e ambientais.

Muitas questões ainda permanecem sem respostas; entretanto, o progresso da nutrigenética, principalmente com os estudos GWAS, tem se mostrado como um recurso importante no estudo das variantes genéticas relacionadas aos fatores de risco da SM. Por isso, reforçamos a posição da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (COMINETTI et al., 2017) quanto ao cuidado com recomendações de suplementação e planejamento de dietas baseados somente nos testes genéticos. Estes podem ser usados concomitantemente a uma acurada avaliação nutricional, sem perder de vista o custo ainda alto para sua realização.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Kátia A. et al. Polimorfismo S447X da lipase lipoprotéica: influência sobre a incidência de doença arterial coronariana prematura e sobre os lípidos plasmáticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 88, n. 3, p. 297-303, mar. 2007.
- ALSALEH, Aseel et al. Single nucleotide polymorphisms at the ADIPOQ gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 94, p. 262-269, 2011.
- BAGAROLLI, Renata A.; SAAD, Mario José A.; SAAD, Sara Teresinha O. Toll-like receptor 4 and inducible nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with Type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, New York, v. 24, n. 3, p. 192-198, p. 192-198, jun. 2010.
- BAHIA, Luciana et al. O endotélio na síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 291-303, abr. 2006.
- BLÜHER, Matthias. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, Amsterdam, v. 27, n. 2, p. 163-177, apr. 2013.
- BOUCHARD, Claude; ORDOVAS, Jose M. Fundamentals of nutrigenetics and nutrigenomics. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Amsterdam, v. 108, p. 1-15, 2012.
- BRUNKWALL, Louise et al. Genetic variation in the fat mass and obesity-associated gene (FTO) in association with food preferences in healthy adults. *Food & Nutrition Research*, Bålsta, v. 57, p. 1-8, 2013.

BURRELLO, Jacopo et al. Is there a role for genomics in the management of hypertension? *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 18, n. 6, p. 1131, 2017.

CAUCHI, Stéphane et al. Combined effects of MC4R and FTO common genetic variants on obesity in European general populations. *Journal of Molecular Medicine*, Berlin, v. 87, n. 5, p. 537-546, may 2009.

CHEN, Jian-Fei et al. Lack of association of CYP11B2-344C/T polymorphism with essential hypertension: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Experimental Medicine*, Madison, v. 8, n. 6, p. 9162-9167, jun. 2015.

CHOI, Hye Duck et al. Effects of ACE and ADD1 gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide: a meta-analysis. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, München, v. 51, n. 9, p. 718-24, set. 2013.

COMINETTI, Cristine et al. Brazilian Society for Food and Nutrition position statement: nutrigenetic tests. *Nutrire*, São Paulo, v. 5, n. 42, p. 10, apr. 2017.

DEWEY, Frederick E. et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 374, n. 12, p. 1123-1133, mar. 2016.

EGORENKOVA, Natalia et al. The study of the peculiarities of metabolism in individuals with rs9939609 polymorphism of FTO gene. *Voprosy Pitanniia*, Moscow, v. 84, n. 4, p. 97-104, 2015.

FENECH, Michael et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, Basel, v. 4, n. 2, p. 69-89, 2011.

FLOREZ, Jose C. et al. TCF7L2 polymorphisms and progression to diabetes in the Diabetes Prevention Program. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 355, n. 3, p. 241-250, Jul. 2006.

FREATHY, Rachel M. et al. Common variation in the FTO gene alters diabetes-related metabolic traits to the extent expected given its effect on BMI. *Diabetes*, New York, v. 57, n. 5, p. 1419-1426, may 2008.

FREDRIKSSON, Robert et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology*, Los Angeles, v. 149, n. 5, p. 2062-2071, May 2008.

GAGNÉ, S. Eric et al. A common truncation variant of lipoprotein lipase (Ser447X) confers protection against coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *Clinical Genetics*, Copenhagen, v. 55, n. 6, p. 450-454, jun. 1999.

GOLDBERG, Ira J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Journal of Lipid Research*, Memphis, v. 37, n. 4, p. 693-707, apr. 1996.

GOVAERTS, Cedric et al. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides*, Fayetteville, v. 26, n. 10, p. 1909-1919, oct. 2005.

GUNDA, Padma; NAGALINGAM, Swapna; TIRUNILAI, Padma. Role of tagged SNPs of the AGT gene in causing susceptibility to essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, New York, v. 38, p. 1-6, jul. 2016.

GUO, Lu et al. The C825T polymorphism of the G-protein  $\beta 3$  subunit gene and its association with hypertension and stroke: an updated meta-analysis. *PloS One*, San Francisco, v. 8, n. 6, p. e65863, 2013.

HAFFNER, Steven; TAEGTMEYER, Heinrich. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*, Dallas, v. 108, n. 13, p. 1541-1545, sept. 2003.

HALL, Stephen et al. Frequency and allelic association of common variants in the lipoprotein lipase gene in different ethnic groups: the Wandsworth Heart and Stroke Study. *Genetic Epidemiology*, New York, v. 18, n. 3, p. 203-216, mar. 2000.

HATA, Akira et al. Direct detection and automated sequencing of individual alleles after electrophoretic strand separation: identification of a common nonsense mutation in exon 9 of the human lipoprotein lipase gene. *Nucleic Acids Research*, London, v. 18, n. 18, p. 5407-5411, sept. 1990.

HENDERSON, Howard E. et al. Lipoprotein lipase activity is decreased in a large cohort of patients with coronary artery disease and is associated with changes in lipids and lipoproteins. *Journal of Lipid Research*, Memphis, v. 40, n. 4, p. 735-743, apr. 1999.

HESTAD, Knut A. et al. The effect of ApoE e4 on blood pressure in patients with and without depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Albany, v. 12, p. 1365-1370, jun. 2016.

HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, London, v. 444, n. 7121, p. 860-867, dec. 2006.

HO-URRIOLA, Judith et al. Melanocortin-4 receptor polymorphism rs17782313: association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children. *Nutrition*, Burbank, v. 30, n. 2, p. 145-149, feb. 2014.

JAMES, William Philip T. The epidemiology of obesity: the size of the problem. *Journal of Internal Medicine*, Oxford, v. 263, n. 4, p. 336-352, apr. 2008.

KAHN, Steven E.; HULL, Rebecca L.; UTZSCHNEIDER, Kristina M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, London, v. 444, n. 7121, p. 840-846, dec. 2006.

KAUR, Jaspinder. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, New York, v. 20, p. 1-21, 2014.

KONG, Xiaomu et al. The association of type 2 diabetes loci identified in genome-wide association studies with metabolic syndrome and its components in a Chinese population with type 2 diabetes. *PLoS One*, San Francisco, v. 10, n. 11, nov. 2015.

KUMAR, Rahul et al. Interactions between the genes of vasodilatation pathways influence blood pressure and nitric oxide level in hypertension. *American Journal of Hypertension*, New York, v. 28, n. 2, p. 239-47, feb. 2015.

LAKKA, Timo A. et al. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and changes in glucose homeostasis in response to regular exercise in nondiabetic individuals: the HERITAGE Family Study. *Diabetes*, New York, v. 53, n. 6, p. 1603-1608, jun. 2004.

LAMIQUIZ-MONEO, Itziar et al. Frequency of rare mutations and common genetic variations in severe hypertriglyceridemia in the general population of Spain. *Lipids in Health and Disease*, London, v. 15, n. 1, p.1-6, apr. 2016.

LEE, Hye-Ja et al. Effects of common FTO gene variants associated with BMI on dietary intake and physical activity in Koreans. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry*, Amsterdam, v. 411, n. 21-22, p. 1716-1722, nov. 2010.

LI, Weixing; LIU, Chibo. Polymorphism in the CYP11B2 gene is associated with essential hypertension in the Chinese. *Journal of the Renin-Angiotensin- Aldosterone System*, Birmingham, v. 15, n. 2, p. 150-155, jun. 2014.

LUCERO, Diego et al. Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry*, Toronto, v. 49, n. 12, p. 932-935, aug. 2016.

LUSIS, Aldons J.; ATTIE, Alan D.; REUE, Karen. Metabolic syndrome: from epidemiology to systems biology. *Nature Reviews Genetics*, London, v. 9, n. 11, p. 819-830, nov. 2008.

MARQUES-LOPES, Iva et al. Aspectos genéticos da obesidade. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 17, n. 3, p. 327-338, set. 2004.

MATTEVI, Vanessa Suñé; ZEMBRZUSKI, Verônica Marques; HUTZ, Mara H. Effects of a PPAR $\gamma$  gene variant on obesity characteristics in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, São Paulo, v. 40, n. 7, p. 927-932, jul. 2007.

MCAULEY, Edward et al. Riboflavin status, MTHFR genotype and blood pressure: current evidence and implications for personalised nutrition. *The Proceedings of the Nutrition Society*, London, v. 12, p. 1-10, may 2016.

MERUGU, Naga Muralidhar; MANCHALA, Raghunath; KALASHIKAM, Rajendar Rao. Nutri (epi) genomics and metabolic syndrome. *Proceedings of the Indian National Science Academy*, New Delhi, p. 1425-1436, dec. 2016.

MORI, Hiroyuki et al. The Pro12  $\rightarrow$  Ala substitution in PPAR $\gamma$  is associated with resistance to development of diabetes in the general population: possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, New York, v. 50, n. 4, p. 891-894, apr. 2001.

MOUNTJOY, Kathleen G.; WILD, John Martin Melanocortin-4 receptor mRNA expression in the developing autonomic and central nervous systems. *Brain Research: Developmental Brain Research*, Amsterdam, v. 107, n. 2, p. 309-314, may 1998.

NATIONAL CHOLESTEROL EXPERT PROGRAM. Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults – Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol. *Journal of American Medical Association*, Chicago, v. 285, p. 2486-2497, sept. 2002.

NETTLETON, Jennifer A. et al. Associations between HDL-cholesterol and polymorphisms in hepatic lipase and lipoprotein lipase genes are modified by dietary fat intake in African American and white adults. *Atherosclerosis*, Amsterdam, v. 194, p. 131-140, 2007.

OLIVEIRA, Márcia. *Polimorfismos no gene da lipoproteína lipase e seu papel na obesidade de início na infância em afrodescendentes do Estado da Bahia*. 2012. 116 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2012.

OLIVEIRA, Raquel de et al. ADIPOQ and IL6 variants are associated with a pro-inflammatory status in obesese with cardiometabolic dysfunction. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, London, v. 7, apr. 2015.

PÁNICO, Pablo et al. Role of calpain-10 in the development of diabetes mellitus and its complications. *Archives of Medical Research*, Mexico City, v. 45, n. 2, p. 103-115, feb. 2014.

PASALIĆ, Daria et al. Association of two genetic variations of lipoprotein lipase, S447X and Hind III, with coronary artery disease and hypertriglyceridemia. *Collegium Antropologicum*, Zagreb, v. 30, n. 3, p. 549-554, sept. 2006.

PHILLIPS, Catherine M. Nutrigenetics and metabolic disease: current status and implications for personalised nutrition. *Nutrients*, Basel, v. 5, n. 1, p. 32-57, jan. 2013.

PHILLIPS, Catherine M. et al. Dietary saturated fat, gender and genetic variation at the TCF7L2 locus predict the development of metabolic syndrome. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, Stoneham, v. 23, n. 3, p. 239-244, mar. 2012.

PEREZ-MARTINEZ P et al. Calpain-10 interacts with plasma saturated fatty acid concentrations to influence insulin resistance in individuals with the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* v. 93, n. 5, p. 1136-41. Oxford, may, 2011.

PICHLER, Michaela et al. Association of the melanocortin-4 receptor V103I polymorphism with dietary intake in severely obese persons. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 88, n. 3, p. 797-800, sept. 2008.

PIRIM, Dilek et al. Resequencing of the CETP gene in American whites and African blacks: Association of rare and common variants with HDL-cholesterol levels. *Metabolism: Clinical and Experimental*, New York, v. 65, n. 1, p. 36-47, jan. 2016.

POVEL, Cecile M. et al. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, Oxford, v. 12, n. 11, p. 952-967, nov. 2011.

PREVIATO, Lorenzo et al. A novel missense mutation in the C-terminal domain of lipoprotein lipase (Glu410-->Val) leads to enzyme inactivation and familial chylomicronemia. *Journal of Lipid Research*, Memphis, v. 35, n. 9, p. 1552-1560, sept. 1994.

QUEIROZ, Erica Maria et al. IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, São Paulo, v. 48, n. 7, p. 595-602, jul. 2015.

RANGEL, Sidney Rosa et al. Special review: the RS7903146 SNP Of TCF7L2 gene and its association with the metabolic syndrome. *Brazilian Journal of Medicine and Human Health*, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 111-122, 2014.

REIS, André F.; VELHO, Gilberto. Bases genéticas do diabetes mellitus tipo 2. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 46, n. 4, p. 426-432, ago. 2002.

ROCHA, Renato Marano et al. Prevalence of the rs1801282 single nucleotide polymorphism of the PPARG gene in patients with metabolic syndrome. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, São Paulo, v. 59, n. 4, p. 297-302, aug. 2015.

ROMAN, Tamara S. et al. Multiple hepatic regulatory variants at the GALNT2 GWAS locus associated with high-density lipoprotein cholesterol. *American Journal of Human Genetics*, Baltimore, v. 97, n. 6, p. 801-815, dec. 2015.

RUCHAT, Stephanie-May et al. Evidence for interaction between PPARG Pro12Ala and PPARGC1A Gly482Ser polymorphisms in determining type 2 diabetes intermediate phenotypes in overweight subjects. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, Heidelberg, v. 117, n. 9, p. 455-459, oct. 2009.

SAMUEL, Varman T.; SHULMAN, Gerald I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*, Cambridge, v. 148, n. 5, p. 852-871, mar. 2012.

SANTOS, José Ernesto dos; GUIMARÃES, Armênio Costa; DIAMENT, Jayme. Consenso brasileiro sobre dislipidemias: detecção, avaliação e tratamento. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 287-305, ago. 1999.

SCHWENK, Robert Wolfgang; VOGEL, Heike; SCHÜRMAN, Annette. Genetic and epigenetic control of metabolic health. *Molecular Metabolism*, München, v. 2, n. 4, p. 337-347, sept. 2013.

SHIMAOKA, Yayoi et al. Clinical and genetic features of 20 Japanese patients with vascular-type Ehlers-Danlos syndrome. *The British Journal of Dermatology*, Oxford, v. 163, n. 4, p. 704-710, oct. 2010.

SHUNGIN, Dmitry et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*, London, v. 518, p. 187-208, 2015.

SING, Karandeep et al. Lipoprotein lipase gene mutations, plasma lipid levels, progression/regression of coronary atherosclerosis, response to therapy, and future clinical events. Lipoproteins and coronary atherosclerosis study. *Atherosclerosis*, Amsterdam, v. 144, n. 2, p. 435-442, jun. 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 84, supl. I, abr. 2005.

SPEAKMAN, John R.; RANCE, Kellie A.; JOHNSTONE, Alexandra M. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity*, Silver Spring, v. 16, n. 8, p. 1961-1965, aug. 2008.

TAVARES, Vladimir; HIRATA, Mario Hiroyuki; HIRATA, Rosario D. Crespo. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 526-533, jun. 2007.

TAYLOR, Steven. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular Psychiatry*, Houndmills, v. 18, n. 7, p. 799-805, jul. 2013.

TIMAR, Romulus et al. Metabolic syndrome, adiponectin and proinflammatory status in patients with type 1 diabetes mellitus. *The Journal of International Medical Research*, Northampton, v. 42, n. 5, p. 1131-1138, oct. 2014.

UKKOLA, Olavi et al. Leptin receptor Gln223Arg variant is associated with a cluster of metabolic abnormalities in response to long-term overfeeding. *Journal of Internal Medicine*, Oxford, v. 248, n. 5, p. 435-439, nov. 2000.

VAN DER HOEVEN, Cornelia; DIETZ, Antje; LANDSMANN, Jörg. Expression of phosphinothricin acetyltransferase from the root specific par promoter in transgenic tobacco plants is sufficient for herbicide tolerance. *Plant Cell Reports*, Berlin, v. 14, n. 2-3, p. 165-170, dec. 1994.

VENDRAMINI, Marcio F. et al. Novel mutation in the adiponectin (ADIPOQ) gene is associated with hypoadiponectinaemia in Japanese-Brazilians. *Clinical Endocrinology*, Oxford, v. 71, n. 1, p. 50-55, jul. 2009.

VIDAL-PUIG, Antonio J. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *The Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 99, n. 10, p. 2416-2422, may 1997.

WADDEN, Thomas A.; STUNKARD, Albert J. (Ed.). *Handbook of obesity treatment*. New York: Guilford Press, 2002.

WAUTERS, Machteld et al. Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, Hampshire, v. 25, n. 5, p. 714-720, may 2001.

WITTRUP, Hans H. et al. Mutations in the lipoprotein lipase gene associated with ischemic heart disease in men. The Copenhagen city heart study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Dallas, v. 19, n. 6, p. 1535-1540, jun. 1999.

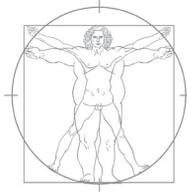
WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The World Health Report 1998: life in the 21<sup>st</sup> century*. Geneva: WHO, 1998.

XI, Bo et al. Association between common polymorphism near the MC4R gene and obesity risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, San Francisco, v. 7, n. 9, p. e45731, sept. 2012.

YAN, Wanjun et al. Association between leptin (-2548G/A) genes polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis. *Medicine*, Baltimore, v. 95, n. 4, p. e2566, jan. 2016.

YOUNG, E. H. et al. The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 31, n. 9, p. 1437–1441, set. 2007.

ZANONI, Paolo et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science*, New York, v. 351, p. 1166-1171, mar. 2016.



# **A SÍNDROME METABÓLICA E SUAS IMPLICAÇÕES PSICOLÓGICAS: CONTRIBUIÇÕES DA TERAPIA COGNITVA**

Aiala de Brito Corrêa  
Juliana Bomfim Silva de Menezes  
Tuíra Brandão Pereira

A síndrome metabólica (SM) é reconhecida pela complexidade de fatores que envolvem sua caracterização clínica, desde a conceituação até o tratamento. No entanto, não apenas os fatores orgânicos devem ser levados em consideração, mas também as implicações psicoculturais associadas à síndrome: hábitos alimentares, cultura familiar, representação do alimento para o indivíduo, contexto social, autoimagem, estresse cotidiano e a presença ou não de transtornos psicológicos, como ansiedade e depressão, dentre outras comorbidades psiquiátricas.

No mundo contemporâneo, o novo estilo de vida tem implicado crescimento do sedentarismo e da obesidade, bem como a prevalência de doenças relacionadas aos riscos cardiovasculares e da SM (DALACORTE, 2008). Diante desse cenário, a escolha de um

alimento saudável não depende somente do acesso à informação nutricional adequada. A seleção de alimentos aponta para as preferências adquiridas desde a infância e relacionadas com o prazer, associadas ao sabor da comida (VIANA, 2002). Dessa forma, ao levar em consideração as questões de ordem emocional e as influências de origem cultural no que se refere ao fenômeno alimentar, é possível contribuir para a melhora da adesão à dieta na compreensão das informações sobre hábitos alimentares fornecidas à população (VIEIRA; TURATO, 2010).

A literatura tem demonstrado associação entre depressão e ansiedade em pacientes portadores da SM. Tais complicações psicológicas podem influenciar significativamente a qualidade de vida das pessoas com esse quadro, pois esses transtornos podem gerar sofrimentos que acabam dificultando as mudanças de hábitos alimentares e agravando ainda mais o estado de saúde (LUDWIG et al., 2012).

A partir disso, cabe salientar a importância de identificar os sintomas psicológicos que podem influenciar no tratamento da SM, como os da depressão, em que os pacientes apresentam comportamentos não saudáveis: dietas restritivas ou ingestão de alimentos como tentativa de busca de prazer, alteração no sono (insônia ou hipersonia) e sedentarismo (SHAROVSKY et al., 2005). Além destes, há o estresse, outro fator que também pode ser observado e que, na maioria das vezes, está relacionado ao ambiente externo, como sobrecarga no trabalho ou mudanças no ambiente familiar ou social, em que a resposta aos eventos e o aumento do nível de estresse predispõem o agravamento de fatores relacionados à SM (LUDWIG et al., 2012). Rangé (2001) afirma que atitudes, valores e crenças disfuncionais podem influenciar diretamente no nível de estresse e, dessa forma, na experiência de uma doença crônica, assim como na compreensão, na expressão e no manejo desta, impactando na adesão à proposta terapêutica.

Compreender as variáveis psicológicas possibilita elaborar uma intervenção assertiva para tais aspectos citados, permitindo propostas interdisciplinares que incluam o psicólogo, a fim de atender às demandas de motivação pessoal, autoestima e crenças que possam contribuir para a manutenção dos hábitos não saudáveis (ÁVILA et al., 2004).

Dotar o paciente de estratégias cognitivas e comportamentais, assim como capacitá-lo para generalização de ganhos, prevenção de recaídas e conscientização de hábitos alimentares saudáveis, visa não unicamente à preservação do corpo, e sim da saúde. Isso implica envolvimento não apenas do indivíduo, mas do auxílio do terapeuta, com objetivo de desenvolver habilidades que possibilitem ao paciente responder ao real de forma funcional e compreender as nuances das relações simbólicas implícitas em torno do alimento.

## O CORPO, O COMER E A COMIDA – SUAS REPRESENTAÇÕES SIMBÓLICAS

A comida participa da construção do corpo não apenas do ponto de vista material, mas também dos aspectos culturais e simbólicos, ainda que como uma relação incipiente. Dessa maneira, as práticas alimentares são socialmente construídas e uma marca identitária da cultura de uma sociedade. Na contemporaneidade, o comportamento alimentar constitui-se em dois contrapontos: um em que uma parcela da população encontra-se em privação alimentícia, vivenciando problemas alimentares do mundo contemporâneo, e outro que diz respeito à pluralidade étnico-racial dos corpos brasileiros e sua interação com os fenômenos modernos de culto ao corpo que culminam para um padrão particular, o corpo magro (SANTOS, 2006). A imagem corporal representa cada vez mais um espelho do *self*, em que a aparência e a essência se confundem (GIDDENS, 2002).

Embora recente, a terapia cognitiva (TC), uma abordagem psicoterápica, tem aberto novos caminhos e possibilitado condições que favorecem o desenvolvimento e a manutenção das alterações cognitivas e comportamentais. Para esse referencial, o sistema de crenças de um indivíduo exerce papel determinante em seus sentimentos e comportamentos (DUCHESNE; ALMEIDA, 2002). Pacientes que apresentam visão distorcida da sua imagem corpórea tendem a pensamentos extremos, dicotômicos, adotando regras rígidas e inflexíveis, nas quais pequenos desvios são vistos como fracassos e perda de autocontrole e podem ser seguidos de um abandono temporário do domínio sobre a alimentação. Dessa maneira, tendem a atribuir tais falhas de autocontrole às deficiências pessoais, perpetuando tendências disfuncionais de raciocínio e, seletivamente, para subsídios que confirmem suas crenças, ignorando ou distorcendo as que se contrapõem a elas (OLIVEIRA; DEIRO, 2013).

A nova filosofia de comer – ou as novas práticas alimentares – é uma decisão que se faz a todo momento sobre o que, como e quando se deve ou não comer. Envolve controle de desejos, sensações, fomes e ansiedades e reconstrução do gosto alimentar que, por muitas vezes, podem desestruturar vidas humanas (SANTOS, 2006).

As propostas nutricionais ou dietoterápicas para portadores da SM devem estabelecer escuta acurada para as demandas de cunho emocional, manifestadas por meio da insatisfação com o próprio corpo e de dificuldades das mudanças dos hábitos alimentares. Ações preventivas e estímulo ao comportamento de autocuidado são frequentemente indicados aos portadores dessa síndrome. No entanto, alterações no comportamento alimentar podem estar vinculadas a processos mentais primitivos infantis, reflexo no desenvolvimento do aparelho psíquico e formação do pensamento. Essas experiências primitivas, que formam a base psicológica infantil, podem interferir futuramente na aceitação ou rejeição dos alimentos, ampliadas ao

longo da vida pelas relações interpessoais e interações culturais socialmente construídas (VIEIRA; TURATO, 2010).

## TERAPIA COGNITIVA E SUAS INTERFACES

A TC, idealizada por Aaron Beck na década de 1960, tem-se desenvolvido de forma progressiva em todo o mundo. Constitui uma das principais abordagens psicoterápicas utilizadas para o tratamento de um amplo espectro de transtornos psicológicos e psiquiátricos, como depressão, transtorno de ansiedade, dependência química, psicoses, transtorno de personalidade e transtornos alimentares, entre outros (BECK, 1997).

O objetivo central da TC é avaliar o paciente e conceituá-lo cognitivamente, o que consiste em elaborar seus problemas em termos cognitivos, fornecendo estrutura para seu entendimento pelo terapeuta (BECK, 1997). Paralelamente, desenvolve-se um plano de intervenção, no intuito de promover progressivamente a flexibilidade e a reestruturação cognitiva, assim como a generalização e manutenção dos ganhos. Dessa forma, dotamos o paciente de habilidades para resolução de problemas, para que ele se torne autônomo e tenha um controle maior sobre os sintomas (SERRA, 2011).

Partindo-se desse pressuposto, a abordagem beckiana que se baseia no modelo cognitivo afirma que não é uma situação/um evento que determina emoções e comportamentos de um indivíduo, mas sim suas cognições ou interpretações a respeito dessa situação (BECK, 1997). O reflexo de nossas interpretações, representações ou atribuições de significado é expresso por meio de cognições ou pensamentos pré-conscientes que ativam estruturas básicas inconscientes, esquemas e crenças. O significado atribuído pelo sujeito ao real determina sua emoção e seu comportamento (SERRA, 2011). Diante disso, para haver modificação a nível emocional e comportamental,

é preciso intervir sobre a forma que o indivíduo processa as informações, ou seja, em sua interpretação, representação e atribuição de significado a eventos, na tentativa de promover mudanças em seus sistemas de crenças e esquemas (construídos ao longo da vida do indivíduo) (SERRA, 2011).

A TC postula que há pensamentos espontâneos, rápidos e de interpretação imediata de qualquer situação e que são chamados de *pensamentos automáticos* (livres de raciocínio lógico). Na raiz dessas interpretações automáticas e distorcidas estão os pensamentos disfuncionais mais profundos, chamados de *esquemas* (estruturas cognitivas internas, relativamente duradouras, de armazenamento de características genéticas, ideias ou experiências, que são utilizadas para organizar novas informações de maneira significativa e que determinam como os fenômenos são percebidos e conceitualizados). Podem modelar o pensamento do indivíduo e promover erros cognitivos encontrados na psicopatologia. Agem como “filtros” pelos quais as informações e experiências são processadas, e são construídos ao longo da vida. Os esquemas de indivíduos “bem-ajustados” (funcionais) permitem avaliações realistas, ao passo que os de indivíduos “mal-ajustados” (disfuncional) levam a distorções da realidade que, por sua vez, geram um transtorno psicológico.

Como estratégias de enfrentamento para tentar evitar o contato com suas crenças, os pacientes podem empregar estratégias compensatórias. Embora tais manobras cognitivas e comportamentais aliviem seu sofrimento emocional momentaneamente, em longo prazo as estratégias compensatórias podem reforçar e piorar crenças disfuncionais (KNAPP; BECK, 2013).

A reestruturação cognitiva baseia-se na reformulação de esquemas e crenças do paciente, no qual, por meio do questionamento socrático, desafiamos esses esquemas e crenças disfuncionais, que se tornaram rígidos e supergeneralizados no decorrer da

vida. O questionamento socrático auxilia o paciente a compreender a estrutura do seu pensamento para flexibilizá-lo e mudar as crenças rígidas sobre si, o outro e o ambiente. O terapeuta, com esses questionamentos, busca explorar a situação interpretada pelo paciente, evidenciando o que confirma e o que não confirma seus conteúdos cognitivos. Além disso, capacita os pacientes, expandindo suas escolhas sobre a forma como reagem à situação e ajudando-os a descobrir informações que lhes permitam decidir entre as alternativas disponíveis de maneira fundamentada (SALKOVSKIS, 2005, p. 62).

Assim, é pela percepção e pelas experiências vividas que os esquemas são construídos ao longo da vida do indivíduo, e a TC busca dotar o paciente de recursos para que ele possa processar e responder ao real de forma funcional. Portanto, as crenças representam a tradução em palavras dos esquemas e, quando disfuncionais, pre-dispõem a transtornos emocionais, como transtorno de ansiedade e depressão.

Dessa forma, salienta-se a importância de relacionar a coexistência da ansiedade e da depressão no cenário nutricional, uma vez que esses fatores interferem nos hábitos alimentares do indivíduo.

## ANSIEDADE: UM DIÁLOGO COTIDIANO

Sentir-se ansioso é uma experiência comum a qualquer ser humano. A ansiedade pode ser considerada como uma resposta a diversas situações da vida, porém torna-se disfuncional quando a reação desencadeada é desproporcional à situação e persiste por um longo período. Nesse sentido, o fenômeno atual do repúdio à obesidade e outros aspectos psicoculturais que envolvem práticas alimentares e imagem corporal refletem em manejos das enfermidades metabólicas (VIEIRA; TURATO, 2010). Aproximadamente 70% das pessoas ansiosas não procuram tratamento ou não o fazem de forma eficaz.

Dessa forma, esses problemas acarretam em danos significativos na qualidade de vida, podendo incentivar a depressão e o uso do álcool e drogas, além de reduzir a afetividade e as relações sociais (LEAHY, 2011).

Do ponto de vista psicodinâmico, o comer por impulso pode ser a manifestação da pessoa em ter que lidar com o momento de fragilidade, estafa, traumas ou histórias de vida que predominam situações de vulnerabilidade (VIEIRA; TURATO, 2010). Sendo assim, o sujeito ansioso processa seletivamente os sinais de ameaça, que são originados da superestimação da própria vulnerabilidade, não considerando interpretações alternativas. Frequentemente, tem pensamentos negativos, sempre focado no perigo e orientado para o futuro, de modo antecipatório, com perguntas frequentes como “E se?” (SERRA, 2011).

A hipótese de vulnerabilidade cognitiva explica a instalação e manutenção dos transtornos emocionais, em que o indivíduo portador do quadro tende a cometer distorções no processamento do real interno e externo, mantendo o pensamento rígido e desconsiderando outras maneiras de interpretar (BECK; CLARK, 2012). A hipótese da vulnerabilidade cognitiva afirma que um indivíduo altamente vulnerável, ao deparar com um pequeno estressor, poderá chegar a um transtorno emocional.

Paul Salkovskis (2005) nos oferece uma equação que permite explorar especificamente o quadro de cada paciente, auxiliando no entendimento dos fatores que interagem e determinam a intensidade das experiências, assim como no planejamento das intervenções e do processo clínico. É possível visualizar a equação descrita a seguir:

**Equação 1** – Identificação de ansiedade

$$\begin{aligned} \text{Ansiedade} = & \\ & \text{Probabilidade de ocorrência} \quad \times \quad \text{Grau de aversão ao evento} \\ & \text{do evento temido} \\ & \\ & \text{Recursos de enfrentamento} \quad + \quad \text{Possibilidade de resgate} \end{aligned}$$

Fonte: Adaptado de Salkovskis, 2005.

Vale ressaltar que os fatores cognitivos envolvidos na manutenção da ansiedade podem ser divididos em três ciclos. O primeiro deles é classificado como atenção seletiva, em que o sujeito ansioso identifica um sinal de perigo e o interpreta de forma errônea e excessiva, aumentando a preocupação. O segundo ciclo refere-se à alteração fisiológica, em que a ansiedade gera no indivíduo uma percepção de perigo, ocasionando sensações corporais e liberação de adrenalina. O terceiro e último ciclo está relacionado às mudanças comportamentais. O ansioso tende à evitação com a percepção do perigo, o que pode aumentar ainda mais a preocupação com a ameaça (SALKOVSKIS, 2005).

Os indivíduos condensam no corpo e justificam seus conflitos emocionais pela questão do peso, perdendo o foco no processo de adoecimento crônico por SM e no desenvolvimento do autocuidado. Diferentemente, mas não menos importante, o diabetes *mellitus*, a hipertensão e a dislipidemia não parecem sofrer o mesmo grau de rejeição social e cultural que a obesidade (VIEIRA; TURATO, 2010). Diante desse contexto, o indivíduo vivencia experiências paradoxais entre o prazer e a culpa.

Para Greenberger e Padesky (1999), a ansiedade pode ser reduzida tanto pela diminuição da percepção de perigo quanto pelo aumento da confiança na capacidade de lidar com as ameaças. Dessa

forma, a ansiedade pode diminuir se há uma avaliação das evidências e a descoberta de que o perigo com o qual se depara não é tão terrível quanto se imaginava. No entanto, quando ameaças ou perigos encontram-se presentes, é útil descobrir quais as melhores estratégias para lidar com ambos.

## DEPRESSÃO

A depressão é considerada um dos transtornos psiquiátricos de maior prevalência, causando mais sofrimento humano do que qualquer outra doença. Beck e Alford (2011) afirmam que a depressão pode ser definida por alteração específica no humor (tristeza, solidão, apatia), autoconceito negativo, desejos de fugir ou morrer, alterações vegetativas (anorexia, insônia, perda da libido) e alteração no nível de atividade. A queixa principal apresentada por pacientes deprimidos assume formas relacionadas ao estado emocional, mudanças de atitudes perante a vida e sintomas somáticos. Observa-se também, na prática clínica, alguns adjetivos mais usados pelos pacientes em resposta ao terapeuta, sendo mais evidentes afirmações como “Eu estou triste”; “Eu me sinto culpado”; “Eu me sinto envergonhado”.

Pacientes portadores de SM podem cursar com complicações psicológicas, orgânicas e sociais, entre as quais se destaca a depressão. A literatura aponta que essa enfermidade pode influenciar na qualidade de vida das pessoas, aumentar os riscos cardiovasculares e as ocorrências de internações, assim como interferir no controle do diabetes *mellitus*. A fim de prevenir e tratar os sintomas apresentados por portadores da SM, visto que estes, diante do quadro depressivo, apresentam-se desmotivados, o psicólogo deve auxiliar o paciente a adotar um novo estilo de vida, associado a mudanças alimentares,

prática de exercício físico, redução do uso de álcool e cigarro e manejo do estresse (LUDWIG et al., 2012).

Diante da literatura, observa-se nos pacientes que apresentam sintomas depressivos baixa adesão ao tratamento, associada à falta de suporte social e à dificuldade para modificar hábitos de vida. Autores revelam ainda que os pacientes depressivos demonstram alterações metabólicas associadas ao aumento de triglicérides, circunferência abdominal, colesterol e obesidade (LUDWIG et al., 2012).

Na fase de tratamento é importante identificar os fatores psicológicos que podem interferir na aceitação da doença, já que os pacientes depressivos tendem a manter uma dieta rica em gorduras e carboidratos, além da ingestão de alimentos com baixo valor nutricional em busca do prazer; sedentarismo e alterações do sono. É necessário que ele receba todas as informações referentes ao seu estado atual para melhor compreensão dos fatores emocionais relacionados à SM. Dessa forma, a equipe poderá encontrar a melhor estratégia para orientá-lo, contribuindo para a adesão ao tratamento proposto (medicação, acompanhamento nutricional e modificação das crenças).

## COMPORTAMENTO ALIMENTAR E EFICÁCIA DA TERAPIA COGNITIVA

O comportamento alimentar é um importante aspecto relacionado aos hábitos e estilo de vida de uma população. Por isso se faz necessário ser abordado sob o ponto de vista da Psicologia, já que tradicionalmente esse processo tem sido estudado no âmbito das perturbações do comportamento alimentar (VIANA, 2002).

A intervenção da nutrição nem sempre é bem sucedida, devido ao não entendimento por parte do profissional da relação entre o comportamento alimentar e os aspectos psicológicos que envolvem

o padrão alimentar. É importante compreender crenças e outros fatores psicossociais que fazem parte desse processo de escolha, a fim de se tornarem medidas habituais e comportamentais. Nesse contexto, o uso de tratamento comportamental aplicado em conjunto com técnicas cognitivas vem se mostrando eficaz no auxílio para o controle de peso e a reeducação alimentar (ANDRIOLA; FLORES; TISSER, 2014).

Apesar de não existirem na literatura produções que confirmem a eficácia da TC no tratamento de paciente com SM, ela tem se tornado alvo da comunidade científica nos últimos anos pela contribuição e eficácia no processo de emagrecimento e modificações de hábitos alimentares. Além disso, a TC colabora também nos casos de perturbação do comportamento alimentar, como compulsão, e no tratamento de transtornos ansiosos e depressivos, ou seja, fatores que, na maioria dos casos, estão ligados à SM.

Dessa forma, intervenções cognitivas terão como objetivo reestruturar pensamentos disfuncionais. Especificamente em relação à TC para o emagrecimento, parte-se do pressuposto de que modificando o pensamento, o comportamento alimentar também será alterado e, conseqüentemente, dar-se-á a redução do peso. Então, para que o paciente com SM consiga alcançar os objetivos de emagrecer e minimizar os sintomas que levam à síndrome, é necessário também resolver alguns problemas psicológicos, como as sensações de estar sobrecarregado pelas exigências das dietas, de estar em privação, de estar desmotivado quando seu emagrecimento não correspondeu ao previsto e de estar estressado e ansioso com outros problemas da vida (BECK, 2011).

A TC irá auxiliar no aprendizado de novos pensamentos em relação ao alimento (flexibilidade cognitiva) e, conseqüentemente, de novas habilidades comportamentais, que irão ajudar a alcançar o resultado esperado. Poderá também psicoeducar sobre a diferença

entre fome e desejo, já que há divergências entre a fome e outras sensações que se assemelham a ela. Portanto é importante a distinção entre essas sensações para que possam ser tomadas decisões assertivas sobre alimentação (BECK, 2011).

Além disso, a TC proporciona benefícios clinicamente significativos em aspectos como dificuldades interpessoais, adaptação social, autoestima, níveis de ansiedade, sentimento de bem-estar e diminuição da compulsão alimentar (NEUFELD; MOREIRA; XAVIER, 2012). Essa terapia pode então ser combinada com o tratamento dietético padrão, fazendo com que os efeitos tenham maior duração após a finalização do tratamento, produzindo menos recaídas em comportamentos alimentares não saudáveis. Essa combinação de cuidados gera outros benefícios, como a diminuição do índice de massa corporal (IMC), da compulsão alimentar, das preocupações com a alimentação e da depressão, além de produzir melhora da imagem corporal e da autoestima (WERRIJ et al., 2007).

Portanto, é necessário considerar que as questões relativas à SM requerem uma abordagem abrangente, estruturada, direcionada para o presente e para a resolução de problemas. Esses aspectos prevenirão recaídas, além de levarem em consideração quais nuances em torno da alimentação emergem de uma concepção de construção científica da identidade alimentar do indivíduo, considerando seu contexto familiar e seu ambiente social e religioso.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando o objetivo central do texto, que consiste em discutir as implicações psicológicas associadas à SM, ressalta-se a importância de identificar os aspectos psicológicos, culturais e sociais que estão ligados ao fenômeno alimentar e que podem influenciar na aderência ao tratamento proposto.

Dessa forma, para um planejamento eficaz da intervenção, faz-se necessária uma atuação multidisciplinar, sendo o psicólogo essencial para o entendimento global do sujeito. Nessa perspectiva, a TC mostra-se como uma psicoterapia promissora no tratamento dos portadores da SM, uma vez que compreende crenças e repertórios comportamentais ligados ao processo saúde/doença.

## REFERÊNCIAS

- ANDRIOLA, Fabíola Frezza; FLORES, Juliana; TISSER, Luciana. Mudança no comportamento alimentar: contribuições da terapia cognitivo-comportamental. *Nutrição em Pauta*, São Paulo, p. 337-345, abr. 2014.
- ÁVILA, Adriana Lúcia van-Even et al. Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: abordagem do nutricionista. *Revista da Sociedade de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 14, p. 652-658, 2004.
- BECK, Aaron T.; ALFORD, Brad A. *Depressão: causas e tratamentos*. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- BECK, Aaron T.; CLARK, David. *Terapia cognitiva para os transtornos de ansiedade*. Porto Alegre: Artmed, 2012.
- BECK, Judith S. *Terapia cognitiva: teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed, 1997.
- BECK, Judith S. *Pense magro por toda vida*. Tradução S. Costa. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- DALACORTE, Roberta Rigo. *Síndrome metabólica e atividade física em idosos de uma comunidade do Sul do Brasil*. 2008. 88 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

DUCHESNE, Mônica; ALMEIDA, Paola Espósito de Moraes. Terapia cognitivo-comportamental dos transtornos alimentares. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 24, supl. III, p. 49-53, 2002.

GIDDENS, Anthony. *Modernidade e identidade*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 2002.

GREENBERGER, Dennis; PADESKY, Christine. *A mente vencendo o humor: mude como você se sente, mudando o modo como você pensa*. Porto Alegre: Artmed, 1999.

KNAPP, Paulo; BECK, Aaron T. Fundamentos, modelos conceituais, aplicações e pesquisa da terapia cognitiva. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 30, supl. 2, p. s54-s64, 2013.

LEAHY, Robert L. *Livre de ansiedade*. Porto Alegre: Artmed, 2011.

LUDWIG, Martha Wallig Brusius et al. Ansiedade, depressão e estresse em pacientes com síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Psicologia*, Rio de Janeiro, v. 64, n. 1, p. 31-46, abr. 2012.

NEUFELD, Carmem Beatriz; MOREIRA, Cleidimara Aparecida Martins; XAVIER, Gabriela Salim. Terapia cognitivo-comportamental em grupos de emagrecimento: o relato de uma experiência. *Psico*, Porto Alegre, v. 43, n. 1, p. 93-100, 2012.

OLIVEIRA, Leticia Langlois; DEIRO, Carolina Peixoto. Terapia cognitivo-comportamental para transtornos alimentares: a visão de psicoterapeutas sobre o tratamento. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, São Paulo, v. 15, n. 1, p. 36-49. 2013.

RANGÉ, Bernard. *Psicoterapia cognitivo-comportamental: um diálogo com a psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed, 2001.

SALCOVSKIS, Paul M. *Fronteiras da terapia cognitiva*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2005.

SANTOS, Ligia Amparo da Silva. *O corpo, o comer e a comida: um estudo sobre as práticas corporais e alimentares a partir da cidade de Salvador-Bahia*. Salvador: Edufba, 2006.

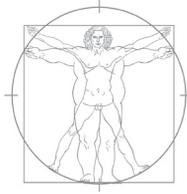
SERRA, Ana Maria. *Curso de introdução à terapia cognitiva*. São Paulo: Instituto de Terapia Cognitiva, 2011.

SHAROVSKY, Lilian L. et al. Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: visão do psicólogo e do nutricionista. *Revista Brasileira de Hipertensão*, Rio de Janeiro, v. 12, n. 3, p. 182-185, 2005.

VIANA, Victor. Psicologia, saúde e nutrição: contributo para o estudo do comportamento alimentar. *Análise Psicológica*, Lisboa, v. 20, n. 4, p. 611-624, 2002.

VIEIRA, Carla Maria; TURATO, Egberto Ribeiro. Percepção de pacientes sobre alimentação no seu processo de adoecimento crônico por síndrome metabólica: um estudo qualitativo. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 23, n. 3, p. 425-432, maio-jun. 2010.

WERRIJ, Marieke Q. et al. Adding cognitive therapy to dietetic treatment is associated with less relapse in obesity. *Journal of Psychosomatic Research*, London, v. 64, n. 4, p. 315-324, 2007.



# SÍNDROME METABÓLICA NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Thaisy Cristina Honorato Santos Alves  
Joselita Moura Sacramento  
Tamila das Neves Ferreira

A síndrome metabólica (SM) é considerada um problema de saúde pública em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento (LEE; SANDERS, 2012). Em vários países de América Latina e Caribe, Oriente Médio, Norte da África e Europa Central e Oriental, crianças menores de cinco anos apresentam os níveis de excesso de peso tão elevados quanto nos Estados Unidos (ROKHOLM; BAKER; SORENSEN, 2010).

No Norte da África, a porcentagem de crianças com excesso de peso ultrapassou 8%, e a de crianças com desnutrição excedeu 7%. Da mesma forma, no Leste da Ásia, 4,3% das crianças em idade pré-escolar estavam acima do peso, enquanto 3,4% apresentavam desnutrição. Nos países em desenvolvimento, entre crianças e adolescentes de seis a 18 anos, a prevalência de sobrepeso/obesidade em escolares é relatada como sendo muito maior do que em pré-escolares (KELISHADI, 2007).

No que se refere à população brasileira, também tem sido observado o aumento da prevalência da obesidade infantil. Um estudo realizado na cidade de São Paulo entre crianças de oito a dez anos de idade, de ambos os sexos, demonstrou um aumento das variáveis de índice de massa corporal (IMC) e o percentual de gordura na população analisada (MIRANDA et al., 2015). Dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 evidenciam que o sobrepeso e a obesidade já atingem 30% ou mais das crianças e adolescentes (VESPASIANO; MOTA; CESAR, 2015).

De acordo com o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (Erica), no Brasil, a prevalência nacional de SM foi 2,6%, discretamente maior no sexo masculino e naqueles de 15 a 17 anos na maioria das macrorregiões, sendo maior nos adolescentes que frequentam escolas públicas (2,8%) do que nos oriundos de escolas privadas (1,9%), e nos obesos comparados aos não obesos (KUSCHNIR et al., 2016). Em um estudo realizado por Ferreira, Oliveira e França (2007), que avaliou 52 crianças brasileiras obesas entre sete e dez anos, foi constatado que 17,3% delas apresentavam SM.

As crianças constituem um dos grupos mais vulneráveis da população ao estarem expostas a altos riscos de saúde durante seu crescimento. A nutrição adequada é um dos fatores de maior impacto na saúde infantil, ressaltando que a multifatorialidade causal e o uso de diferentes critérios diagnósticos limitam a comparação das frequências da SM entre populações.

## CRITÉRIOS PARA DEFINIÇÃO DE SM NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Da mesma forma que nos adultos, na infância e adolescência as evidências indicam que os eventos cardiovasculares são mais

prevalentes em indivíduos obesos, considerando que crianças desde uma idade precoce podem apresentar alterações metabólicas preditivas para a vida adulta (ANDAKI et al, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Entretanto, diferentemente dos adultos, em que a SM ainda é amplamente discutida e já bem estabelecida, os critérios para definição de SM na infância e adolescência ainda não estão claramente estabelecidos (JESUIT et al., 2010; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016). Os diferentes estudos aplicam distintas definições e pontos de corte para a síndrome; além disso, a infância e a adolescência são períodos marcados por mudanças físicas e hormonais que interferem na composição e no metabolismo corporais (ANDAKI et al., 2017; DUARTE et al., 2015).

Nos últimos anos, uma diversidade de autores tem estudado a SM na infância e adolescência, estabelecendo diferentes critérios para definição dessa condição clínica. Serão abordadas aqui quatro das principais referências utilizadas para essa definição (COOK et al., 2003; DE FERRANTI et al., 2004; WEISS et al., 2004; ZIMMET et al., 2007).

Utilizando dados do *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III, 1988-1994), Cook et al. (2003) avaliaram 2.430 adolescentes de 12 a 19 anos por meio dos critérios definidos para SM em adultos, o National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), porém com algumas modificações (Tabela 1). A primeira delas é que a obesidade visceral foi definida como circunferência da cintura (CC)  $\geq 90\%$  para idade e sexo. O ponto de corte da pressão arterial (PA) foi extraído de referências publicadas pelo *National Blood Pressure Education Program* (NBPEP), e para o perfil lipídico, foram retirados do *National Cholesterol Education Report on Lipid Levels in Children*. Assim, obteve-se nesse estudo uma prevalência de 4,2% de SM na amostra

analisada. Quando estratificados pelo IMC, 28,7% dos adolescentes obesos (percentil do IMC  $\geq 95$  para idade e sexo) preencheram os critérios para SM. Esses autores defendem que a medida de CC deve ser utilizada em vez de outras medidas de obesidade, como o IMC, por conta do forte indicativo de correlação entre a distribuição corporal de gordura e o risco cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

De Ferranti et al. (2004) analisaram a mesma população de adolescentes, incluindo 1.960 indivíduos na amostra, também utilizando os critérios definidos pelo NCEP/ATP-III para definição de SM, porém com diferentes modificações – em especial, diferentes pontos de corte da CC e do perfil lipídico (Tabela 1). Tais modificações provavelmente explicam a maior prevalência de SM encontrada nesse estudo: 9,2% de indivíduos apresentam SM, e 31,2% do mesmo modo quando estratificado para IMC  $\geq$  percentil 85% para idade e sexo. Os autores defendem que os critérios utilizados por eles estão relativamente mais próximos daqueles usados nos adultos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Por sua vez, Weiss et. al. (2004) analisaram 429 crianças e adolescentes obesos de quatro a 20 anos e encontraram 38,7% de portadores de SM no grupo de obesos moderados (IMC com escore Z de 2 a 2,5) e 49,7% no grupo definido como obesos graves (IMC com escore Z  $> 2,5$ ). Nesse estudo, o IMC foi o critério utilizado para avaliar a obesidade em vez da CC, utilizada nos demais levantamentos (Tabela 1). De acordo com os autores, o IMC está menos sujeito a variações decorrentes de puberdade ou raça, tem forte correlação com adiposidade visceral e se correlaciona melhor com a pressão arterial (PA) e com o perfil lipídico em comparação com a medida de CC (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

**Tabela 1** – Propostas de classificação de SM em crianças e adolescentes

	<b>Cook et al. (2004)</b>	<b>De Ferranti et al. (2004)</b>	<b>Weiss et al. (2004)</b>
<b>Três ou mais dos seguintes critérios</b>			
<b>Adiposidade: CC ou IMC</b>	CC $\geq$ p 90%	CC > p 75%	IMC escore Z $\geq$ 2
<b>Glicemia de jejum ou no teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (mg/dL)</b>	Glicemia de jejum $\geq$ 110	Glicemia de jejum $\geq$ 110	Glicemia no TTOG de 140 a 200
<b>Pressão arterial (PA)</b>	$\geq$ p 90%	> p 90%	> p 95%
<b>Colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (mg/dL)</b>	$\leq$ 40	< 50 (meninas) e < 45 (meninos)	< p 5%
<b>Triglicérides (TG) (mg/dL)</b>	$\geq$ 110	$\geq$ 100	> p 95%

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2016).

A substituição da CC pelo IMC para definir a SM em crianças e adolescentes é um aspecto que merece importante discussão. Aparentemente, o IMC seria o método preferido para a definição de obesidade em crianças e adolescentes porque, apesar de não medir diretamente a gordura corporal, foi reconhecido como preditor útil de adiposidade e complicações clínicas da obesidade. Há evidências crescentes, inclusive, de que índice para sexo e idade na infância acima do percentil 95 prevê maior prevalência de obesidade e mortalidade na vida adulta (GOMEZ-ARBELAEZ et al., 2016; JESUIT et al., 2010). São necessários, entretanto, mais dados de rastreamento, pois embora o IMC seja um método de triagem adequado, sua força como indicador de adiposidade diminui em idades mais jovens (menores de 13 anos); pode variar de acordo com etnia, raça, maturação sexual; e não informa a distribuição de gordura corporal (CUNHA; CHIARELLI; VARGAS, 2016; JESUIT et al., 2010).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006, 2007) estabelece os parâmetros para classificação de sobrepeso e obesidade segundo o IMC (Quadro 1).

**Quadro 1** – Pontos de corte para indicador IMC por idade conforme faixa etária em escore Z e percentil para crianças e adolescentes

Pontos de corte		Crianças de 0 a 5 anos incompletos	Crianças 5 a 10 anos incompletos	Adolescentes
> percentil 85 e ≤ percentil 97	> escore Z +1 e ≤ escore Z +2	Risco de sobrepeso	Sobrepeso	Sobrepeso
> percentil 97 e ≤ percentil 99,9	> escore Z +2 e ≤ escore Z +3	Sobrepeso	Obesidade	Obesidade
> percentil 99,9	> escore Z +3	Obesidade	Obesidade grave	Obesidade grave

Fonte: adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION (2006, 2007).

Por outro lado, sugere-se que a CC forneça uma melhor estimativa do tecido adiposo visceral do que o IMC, sendo significativamente mais eficiente na predição de resistência à insulina (RI), PA e níveis de colesterol e TG; além disso, estaria menos sujeita à variabilidade na mensuração e características raciais, por se tratar de uma medida única (CUNHA; CHIARELLI; VARGAS, 2016). Além disso, o IMC não fornece informações sobre a distribuição da gordura corporal e pode mascarar o risco real relacionado à obesidade em crianças (MCCARTHY et al, 2005). Tais resultados sugerem a relevância da medida de CC ser incluída como componente básico da avaliação nutricional na prática clínica e em estudos epidemiológicos (CUNHA; CHIARELLI; VARGAS, 2016).

Outro aspecto a ser discutido é o método de medida da CC. Por ser um parâmetro utilizado nas definições estabelecidas por diferentes autores como um importante indicativo de obesidade visceral e importante preditor independente de RI, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) – e, conseqüentemente, um parâmetro crucial para definição da SM –, é essencial existir um consenso em sua utilização. Entretanto, ainda existem muitos questionamentos e divergências quanto à maneira correta de aferir a CC na criança e no adolescente (CUNHA; CHIARELLI; VARGAS, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016; ZIMMET et al., 2007).

Alguns autores estabelecem que a medida da CC deve ser aferida da mesma forma que a utilizada em adultos: no ponto médio entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca. Outros autores descrevem o ponto entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca superior ou não descrevem o modo de aferição. Percebe-se, assim, a relevância de se normatizar uma medida que favoreça resultados concordantes e possa ser usada clínica e epidemiologicamente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016).

Apesar de existirem diferentes referências para avaliação da CC, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) sugere como referencial a proposta por Freedman et al. (1999) (MCDOWELL et al., 2008; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2012; TAYLOR et al., 2000). Esses autores utilizaram como base dados provenientes do *Bogalusa Heart Study*, estudo no qual avaliaram a relação entre CC e valores séricos de lipídios e insulina em indivíduos com idade entre cinco e 17 anos. Com base no risco de alteração dessas medidas, foram produzidas tabelas com pontos de corte, baseados nos percentis 50 e 90 da distribuição encontrada, sendo o valor maior ou igual a 90 considerado como aumentado (Tabela 2).

Utilizando Freedman et al. (1999) como base de referência para avaliação da CC, mais recentemente, a International Diabetes Federation

(IDF) (ZIMMET et al., 2007) desenvolveu uma nova definição de SM para crianças e adolescentes, que é o critério adotado atualmente no Brasil pela Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e pela SBP (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2012). Nesse estudo, considerando as diferenças de desenvolvimento de acordo com a faixa etária, os indivíduos foram categorizados em três diferentes grupos: seis a nove anos, dez a 16 anos e acima de 16 anos. Crianças menores de seis anos não foram incluídas na amostra pela falta de dados em relação a essa faixa etária (ZIMMET et al., 2007).

**Tabela 2** – Distribuição em percentis da circunferência abdominal segundo sexo e idade

(Continua)

Idade (anos)	Branços				Negros			
	Meninos		Meninas		Meninos		Meninas	
	Percentil							
	50	90	50	90	50	90	50	90
5	52	59	51	57	52	56	52	56
6	54	61	53	60	54	60	53	59
7	55	61	54	64	56	61	56	67
8	59	75	58	73	58	67	58	65
9	62	77	60	73	60	74	61	78

(Conclusão)

Idade (anos)	Branços				Negros			
	Meninos		Meninas		Meninos		Meninas	
	Percentil							
	50	90	50	90	50	90	50	90
10	64	88	63	75	64	79	62	79
11	68	90	66	83	64	79	67	87
12	70	89	67	83	68	87	67	84
13	77	95	69	94	68	87	67	81
14	73	99	69	96	72	85	68	92
15	73	99	69	88-	72	81	72	85
16	77	97	68	93	75	91	75	90
17	79	90	66	86	78	101	71	105

Fonte: Adaptado de Freedman et al. (1999).

A IDF sugere que a SM não deve ser diagnosticada em crianças menores de 10 anos, porém, a redução de peso deve ser fortemente recomendada para aquelas com obesidade abdominal. A partir de 10 anos, a SM é diagnosticada pela presença de obesidade abdominal associada a dois ou mais critérios clínicos (Tabela 3) (BURROWS et al., 2015; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2016; ZIMMET et al., 2007).

**Tabela 3** – Definição de SM para crianças e adolescentes de acordo com a IDF

	6 a 9 anos	10 a 16 anos	> 16 anos
Diagnóstico de SM	Não estabelecido	Sim (presença de obesidade abdominal e mais dois critérios)	Sim (presença de obesidade abdominal e mais dois critérios), mesmos critérios usados em adultos
Obesidade abdominal (CC)	≥ percentil 90	≥ percentil 90	≥ 94 cm para homens ≥ 80 cm para mulheres
Glicemia de jejum (mg/dL)	---	≥ 100	≥ 100
Pressão arterial (mmHg)	---	Sistólica/ diastólica ≥ 130 ou ≥ 85	Sistólica/diastólica ≥ 130 ou ≥ 85
Colesterol HDL-c (mg/dL)	---	< 40	< 40 para homens < 50 para mulheres
Triglicérides (mg/dL)	---	≥ 150	≥ 150

Fonte: adaptado de SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (2016); Zimmet et al. (2007)

## NOVAS ABORDAGENS NA DEFINIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA

Apesar das diferentes definições, a maioria dos autores concorda com os componentes individuais que constituem a SM, que

incluem dislipidemia (TG elevados ou HDL-c baixo), HAS, intolerância à glicose e adiposidade central. Entretanto, tem-se sugerido recentemente que, uma vez que a RI desencadeia um mecanismo que afeta PA, HDL-c, TG, tolerância à glicose e obesidade central, esse parâmetro deveria ser considerado fator primordial na etiologia da SM.

Andersen et al. (2015) realizaram um estudo com crianças e adolescentes de seis a 18 anos, visando desenvolver um novo método para identificar jovens com maior risco metabólico e resolver as fragilidades das demais definições já utilizadas. Esses autores sugerem o uso de fatores de risco de doenças cardiovasculares como variáveis contínuas em vez de dicotomizadas para definição da SM em crianças e adolescentes. Além disso, a inclusão de outros fatores de risco, como aptidão cardiorrespiratória e dosagem do hormônio leptina, bem como substituição da glicemia em jejum pelo índice de HOMA-IR, melhorou o critério diagnóstico da SM na faixa etária avaliada, achado também confirmado por Burrows et al. (2015).

Outra reflexão a respeito de novos critérios de definição da SM foi realizada por Carmona-Montesinos et al. (2015). Os autores afirmam que as alterações metabólicas que ocorrem em crianças obesas são caracterizadas por aumento nos marcadores de inflamação e no perfil lipídico, evidenciado pelos níveis de proteína C reativa (PCR), TG, lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), HDL-c e níveis de glicose, que estão diretamente associados ao aumento da RI. Portanto, é essencial realizar avaliação do perfil bioquímico de crianças obesas no início da pré-escola, incluindo medida de PCR, lipídios e glicose, uma vez que esses marcadores são fortes preditores de RI e SM nos estágios posteriores da vida. Considerando que é durante a idade pré-escolar que a programação e o número de adipócitos de toda a vida do indivíduo são determinados, esse

estágio é crucial no desenvolvimento de complicações associadas à obesidade (CARMONA-MONTESINOS et al., 2015).

Recentemente, Andaki et al. (2017) estudaram as dobras cutâneas (DC) de crianças com idade entre seis e dez anos, realizando associação dessas medidas com a presença de SM. Esse estudo objetivou realizar a primeira pesquisa com amostra representativa no Brasil, visando projetar referências de quatro DC (subescapular, supra-ilíaca, bicipital e tricaptal) e determinar pontos de corte que prevejam o risco de SM em crianças com idade entre seis e dez anos. Foi verificado que tanto a adiposidade central quanto as DC de adiposidade periférica e a soma de quatro dobras apresentaram pontos de corte com valores de alta sensibilidade e especificidade para prever o risco de SM em crianças. Aproximadamente 75% dos indivíduos analisados com valores de dobras subcutâneas acima do percentil 75, independentemente da dobra avaliada, apresentaram SM (ANDAKI et al., 2017). De acordo com Ali et al. (2014), o acúmulo de adiposidade subcutânea constitui um forte preditor de RI e hipertrigliceridemia em crianças e adolescentes e demonstrou-se mais forte preditor de fatores de risco cardiometabólicos do que a gordura visceral. Além disso, a influência da adiposidade subcutânea no risco de SM está presente em crianças e adolescentes, mas não em adultos, demonstrando-se um achado inovador para essa faixa etária.

Ainda abordando sobre DC, Gomez-Arbelaez et al. (2016) encontraram correlação positiva do percentual de DC com PA sistólica e diastólica, PCR de alta sensibilidade, insulina e HOMA-IR e correlação inversa com HDL-c em ambos os sexos. Além disso, os autores avaliaram a associação entre a circunferência do pescoço (CP) de crianças e adolescentes e a identificação de risco cardiometabólico. Os pontos de corte adotados para CP de indivíduos entre oito e 14 anos foram positivamente associados com glicemia e TG em jejum, PA, PCR, insulina e HOMA-IR e negativamente

com HDL-c, mostrando-se superior a todos os outros parâmetros antropométricos, como IMC e DC. Todas as relações foram estatisticamente significantes e identificaram a CP como um marcador consistente e robusto.

A medida da CP foi realizada com a borda superior da fita métrica colocada logo abaixo da proeminência laringea e aplicada perpendicularmente ao eixo longo do pescoço. Os pontos de corte da CP foram definidos conforme a Tabela 4. Por ser uma medida de fácil aplicabilidade, eficaz e de baixo custo, torna-se um bom instrumento a ser implementado em situações nas quais a disponibilidade de equipamentos ou questões culturais venha a limitar o uso de outros parâmetros antropométricos. O uso dessa medida como método padrão em consultório e atendimento ambulatorial parece relevante. Dessa forma, será possível avaliar a viabilidade de utilizá-la em conjunto ou substituição dos demais parâmetros disponíveis atualmente, a fim de mais facilmente diagnosticar crianças e adolescentes com risco cardiometabólico (GOMEZ-ARBELAEZ et al., 2016).

**Tabela 4** – Pontos de corte de circunferência do pescoço para identificar SM, inflamação sistêmica de baixo grau e RI para indivíduos de oito a 14 anos, conforme o gênero

(Continua)

	Pontos de corte (cm)
SM	
Meninas	28,5
Meninos	29,0
Inflamação sistêmica de baixo grau	
Meninas	29,3
Meninos	29,2

(Conclusão)

	Pontos de corte (cm)
RI	
Meninas	29,0
MeninoS	30,0

Fonte: Adaptado de Gomez-Arbelaez et al. (2016).

O método indicado pela IDF (ZIMMET et al., 2007) parece ser hoje o mais completo para definição da SM em crianças e adolescentes. Entretanto, as medidas das DC e da CP parecem ser bons instrumentos complementares para estabelecer critérios de definição da *síndrome nessa faixa etária*. Cabe salientar, porém, que ainda há muitos aspectos a serem estudados no que diz respeito à SM na infância e adolescência, podendo-se destacar entre eles a relação entre gordura corporal e sua distribuição, investigação do melhor método para definição de obesidade na infância e adolescência e definição dos padrões de reservas corporais de acordo com aspectos étnicos, além de associação de diferentes fatores, como padrões de peso ao nascer e de crescimento na infância com a ocorrência da SM (ZIMMET et al., 2007).

## FATORES ASSOCIADOS À OBESIDADE E À SM NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Conforme já discutido nos textos anteriores, a obesidade é uma condição crônica multifatorial. Consideraremos, destarte, os principais fatores atualmente associados à ocorrência de sobrepeso e obesidade, bem como ao desenvolvimento de SM na infância e adolescência. (BURGOS et al., 2016; ZIMMET et al., 2007).

Desde a gestação e o nascimento, variadas circunstâncias podem predispor uma criança a condições como obesidade ou

alterações glicêmicas. São exemplos: diabetes gestacional, baixo peso ao nascer, práticas alimentares inadequadas na infância e adolescência, acúmulo precoce de adiposidade, convivência em um ambiente “obesogênico” e fatores genéticos (BURGOS et al., 2016; ZIMMET et al., 2007).

Nas últimas décadas, com a ascensão da globalização e a influência incisiva da mídia, é evidente a adoção de hábitos alimentares centrados no consumo de alimentos industrializados, ricos em calorias, gorduras saturadas e trans, sódio e aditivos químicos. Tais hábitos são adicionados à frequente inatividade física resultante do advento da tecnologia, tornando-se fatores extremamente relevantes para o aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade na infância e adolescência (ASGHARI et al., 2015; BURGOS et al., 2016). Estudos comprovam claramente que a ingestão de *fast-food* e outros alimentos industrializados, como salsichas, batatas fritas e pizza, por crianças e adolescentes possui importante efeito sobre a ocorrência de SM, provavelmente por conta da associação positiva com o aumento do risco de obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e RI (ASGHARI et al., 2015).

É evidente, portanto, que com o aumento do consumo de *fast-food* em todo o mundo, as doenças não transmissíveis realmente se tornaram um fardo global, afetando países desenvolvidos e em desenvolvimento, o que exige estratégias prioritárias de saúde direcionadas à prevenção de fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes (ASGHARI et al., 2015; BURGOS et al., 2016). A expressão e a secreção de citocinas inflamatórias, como interleucina-6 e PCR, são aumentadas com a maior ingestão de ácidos graxos saturados e trans presentes nos alimentos, contribuindo para desequilíbrio da homeostase corporal e ocasionando distúrbios como RI, intolerância à glicose, hiperlipidemia e HAS, componentes presentes na SM (ASGHARI et al., 2015; BURROWS et al., 2015).

Além do *fast-food*, o consumo de açúcar (proveniente de bebidas adoçadas artificialmente) por crianças parece estar associado à maior prevalência de SM, ao passo que a maior ingestão de açúcar das frutas associa-se significativamente a menores IMC e gordura corporal (HUR et al, 2016; LEE et al., 2016). O efeito fisiológico de consumo de bebidas adoçadas artificialmente com anormalidades metabólicas encontradas em crianças e adolescentes pode ser explicado por aumento da lipogênese, resistência à leptina, armazenamento de gordura intra-abdominal, anormalidade do nível de glicose devido à RI e elevação da PA. O consumo excessivo de frutose e sacarose a partir de bebidas adoçadas aumenta a síntese hepática de gorduras, o que resulta em elevação dos níveis séricos de colesterol e TG e acúmulo de adiposidade visceral. Além disso, o consumo de tais produtos pode aumentar o risco de diabetes e DCV por conta da rápida absorção do açúcar consumindo e súbita elevação do nível de glicose sanguínea, resultando em RI e comprometimento na função das células-beta (HUR et al., 2016).

Dentre os hábitos alimentares atuais, é relevante discutir ainda a elevada prevalência de desmame precoce, seguida da introdução alimentar inadequada. Evidências sugerem que amamentar por mais de três meses foi associado a menores grau de obesidade, CC e potencial de complicações associadas à SM na infância e adolescência. Comprovando essas evidências, De Armas et al. (2009) encontraram que até 64% das crianças com provável diagnóstico de SM foram alimentadas com leite artificial em vez de leite materno (FOLIĆ et al., 2015).

Ainda no que diz respeito ao período de gestação e lactação e à influência dos pais na ocorrência da SM, estudos sugerem que maior peso corporal materno e elevado IMC materno e paterno estão associados ao aumento da prevalência de SM em crianças e adolescentes (FOLIĆ et al., 2015). Os perfis de adiposidade e cardiometabólicos

adversos dos filhos estão altamente correlacionados aos perfis de seus pais e podem, conseqüentemente, identificar crianças em risco (LEE et al., 2016). Observou-se ainda maior prevalência de diabetes gestacional nas mães de crianças e adolescentes com SM, mostrando-se ser esse um dos fatores que melhor contribui para o aumento do risco de obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) em crianças (FOLIĆ et al., 2015).

Estudos apontam ainda que crianças que são relativamente pequenas ao nascimento podem estar em maior risco para o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade na infância, aumento da gordura visceral, baixo nível de HDL-c e altas concentrações de TG (HIRSCHLER et al., 2008). Outros estudos observaram que a combinação entre baixo peso ao nascer e período de recuperação rápida de crescimento pode estar relacionada com o aumento no depósito de gordura abdominal e RI (GASCON et al., 2014).

Quanto à influência hormonal na ocorrência da SM, o destaque é dado à ação do cortisol, um hormônio do córtex adrenal envolvido na regulação de muitas funções fisiológicas do corpo e que pode estar relacionado à etiologia da SM. É bem conhecido que os glicocorticoides ajudam na diferenciação e na proliferação de adipócitos e que seus receptores são mais densos no tecido adiposo visceral do que no tecido subcutâneo, o que leva ao aumento da exposição ao cortisol – contribuindo, portanto, para elevação da concentração de gordura em depósitos viscerais (FOLIĆ et al., 2015). Fatores como adrenergia precoce e polimorfismos parecem também estar fortemente associados à SM na infância e adolescência, pela influência na composição e na distribuição de gordura corporal, bem como na ocorrência de RI, HAS e esteatose hepática. Atualmente, avanços da ciência têm direcionado a realização de pesquisas nessa área (BOYRAZ et al., 2016; CEBECI; TAŞ, 2015).

No que diz respeito aos hábitos e ao estilo de vida, a ocorrência de distúrbios do sono e de sedentarismo são alguns dos fatores mais associados à ocorrência de SM. Em geral, a duração do sono mais longo tem sido associada a parâmetros de adiposidade mais baixos, melhor regulação emocional, melhor qualidade de vida e bem-estar. Por outro lado, o sono mais curto está associado a resultados adversos à saúde física e mental (CHAPUT et al., 2016).

A instituição americana National Sleep Foundation recomenda entre nove e 11 horas de sono por noite para crianças em idade escolar (6-13 anos) e de oito a dez horas de sono por noite para adolescentes (14-17 anos) para maximizar a saúde geral e o bem-estar (HIRSHKOWITZ et al., 2015). Porém, apesar da sugestão da quantidade de sono ideal para a população, é possível que existam diferentes durações de sono ideais individuais, influenciadas por fatores como diferenças genéticas ou contextos socioculturais (CHAPUT et al., 2016). O aumento da severidade de distúrbios respiratórios do sono também está associado à elevação de concentrações de insulina e valores de IMC e CC em crianças obesas, sugerindo a influência da gravidade de tais distúrbios sobre fatores de risco cardiometabólico (ISACCO et al., 2017).

Complementando os riscos para SM, estudos sugerem que sedentarismo ou baixos níveis de atividade física em crianças e adolescentes acima do peso ou obesos aumentam a probabilidade de desenvolver SM ou, no mínimo, a alteração de seus componentes (CÁRDENAS-CÁRDENAS et al., 2015; LEE et al., 2016). Além disso, maiores durações ou frequências de tempo de tela (computadores, jogos eletrônicos, aparelhos celulares e televisão) foram associadas à composição desfavorável do corpo e a maiores escores de risco cardiometabólico. Maiores durações de visualização de televisão e uso de *videogames* foram associadas também a condutas comportamentais e pró-sociais desfavoráveis, baixa sociabilidade e menor aptidão

física (CARSON et al., 2016). Adicionalmente, a aptidão muscular e cardiorrespiratória parece ser independentemente associada ao risco metabólico em adolescentes (BURROWS et al., 2015). Soma-se a isso a influência da etnia nos fatores de risco da SM. Variações étnicas nos perfis lipídicos foram encontradas em jovens com obesidade grave. Esses achados poderiam explicar a menor prevalência da SM nos jovens negros. Porém, mais estudos são necessários para melhor identificar essa relação (DHUPER et al., 2017).

No estudo realizado por Burrows et al. (2015), a inatividade física foi associada independentemente com a ocorrência de SM apenas em meninos. Isso pode ser explicado pelo fato de que homens e mulheres possuem diferentes níveis de atividade física e as variáveis associadas a esses índices não são consistentes em ambos os sexos, podendo haver diferenças no impacto da inatividade física no risco metabólico.

Dentre os diversos fatores associados à SM, *há que se destacar ainda o câncer infantil. Nos últimos 20 anos*, os avanços no diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer têm favorecido a redução de índices de mortalidade por essa doença. Acredita-se, entretanto, que a longo prazo, cerca de dois em cada três sobreviventes de câncer infantil terão pelos menos efeitos tardios, sendo que 40% podem desenvolver condições graves, incapacidades e situações fatais até 30 anos após o diagnóstico (HUDSON et al., 2015). A patogênese dessa complicação coloca os sobreviventes em risco aumentado de sequelas cardiopulmonares e metabólicas (OEFFINGER et al., 2009), apresentando, também, maior prevalência de obesidade/sobrepeso (AGÜERO; SANZ, 2015; GREEN et al., 2012).

Estudos têm sugerido que pacientes sobreviventes de câncer infantil apresentam maior tendência à obesidade e à CC aumentada, com desenvolvimento de SM, aterosclerose e eventos cardiovasculares mais precocemente na vida adulta. Acredita-se que isso

se deva aos tratamentos utilizados, como quimioterapia e radioterapia, associados à inatividade física, consumo frequente de álcool, tabagismo e acompanhamento médico irregular. Idade de diagnóstico do câncer entre cinco e nove anos mostrou-se um fator independente preditor de obesidade na vida adulta (AGÜERO; SANZ, 2015; GREEN et al., 2012).

## PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA SM NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Visando auxiliar na prevenção de SM e no tratamento de doenças cardiometabólicas em crianças e adolescentes, o tratamento não farmacológico se constitui na opção mais apropriada (ZLATOHLÁVEK et al., 2015), englobando principalmente a associação de dieta, por meio de diferentes estratégias nutricionais, e exercício físico. O objetivo da dieta, nesse caso, é o controle do peso e, conseqüentemente, da adiposidade visceral e alcance das taxas de normalidade das alterações que diagnosticam a SM (CORREIA, 2009; ZLATOHLÁVEK et al., 2015).

Compostos bioativos, como flavonoides e fitoquímicos, presentes nas hortaliças e frutas são recomendados para prevenção e tratamento da SM, por agirem no processo oxidativo presente na fisiopatologia do quadro. Os flavonoides são compostos antioxidantes e anti-inflamatórios, inibem a ação de citocinas pró-inflamatórias e atuam sobre enzimas da cascata do ácido araquidônico, propiciando efeitos benéficos sobre doenças cardiovasculares por meio de redução da PA e ação sobre o endotélio, o que diminui a agregação plaquetária (DAVI; SANTILLI; PATRONO, 2010). Observam-se associações inversas significativas da ingestão de frutas e vegetais com alterações indesejáveis de PA sistólica, TG e HDL-c,

bem como de prevalência de obesidade abdominal e SM entre crianças e adolescentes (COLLESE et al., 2017).

O consumo dos carboidratos de baixo índice glicêmico, ricos em fibras solúveis, auxilia na resposta glicêmica, recomendando-se assim o uso de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, responsáveis por aumentar a saciedade e reduzir o consumo energético (CORREIA, 2009). A ingestão de fibras é associada a um efeito protetor ao risco de DCV ou cofatores da SM. Esse nutriente tem influência na sensibilização à insulina e propriedade de reduzir colesterol e TG, além de controlar os níveis da PA associada a uma dieta hipossódica (DAVI; SANTILLI; PATRONO, 2010; GUSMÃO et al., 2014). Quanto à composição proteica, as dietas com alto teor de proteínas e equilibradas em gorduras e carboidratos também podem ter efeitos benéficos no peso corporal, além de aumentarem a saciedade (CORREIA, 2009; JUANOLA-FALGARONA et al., 2015). Contrário a isso, sabe-se que a alta ingestão de proteínas na primeira infância pode estar associada a riscos cardiometabólicos, aumentando fatores de crescimento associados com a adipogênese (VOORTMAN et al., 2016).

Micronutrientes, como vitaminas A, C, E  $\beta$ -caroteno, vão atuar como cofatores enzimáticos no processo de detoxificação do organismo, além de prevenir e reduzir o desenvolvimento de aterosclerose (CORREIA, 2009; DAVI; SANTILLI; PATRONO, 2010). Outro nutriente usado frequentemente nas suplementações para a obesidade é a vitamina D. Nas crianças obesas, essa vitamina encontra-se com níveis séricos reduzidos devido à deposição de vitaminas lipossolúveis no tecido adiposo, diminuindo sua disponibilidade; além disso, a menor ingestão de vitamina D tem associação com o aumento da prevalência de DM2. Portanto, recomenda-se sua suplementação para melhora da sensibilidade e da RI em crianças e adolescentes obesos, por ter ação imunomoduladora e anti-inflamatória

(BELENCHIA et al., 2013; DAVI; SANTILLI, PATRONO, 2010). O zinco, nutriente também antioxidante, tem uma ação direta no metabolismo da insulina e a redução dos seus níveis séricos está relacionada com a intolerância à glicose. Inclusive, existe efeito benéfico da suplementação de zinco em crianças para os níveis de insulina e na avaliação do HOMA-IR (HASHEMIPOUR et al., 2009).

Outros agentes antioxidantes, como o ômega-3, também têm ação na função endotelial sobre a redução oxidativa, reparando-a e inibindo o estado pró-inflamatório da SM em jovens (AHMADI et al., 2014). A suplementação de ômega-3 tem importante efetividade na redução de marcadores inflamatórios, TG e PA, além de agir no tratamento da esteatose hepática (DAVI; SANTILLI; PATRONO, 2010; JANCZYK et al., 2013).

A presença de uma alimentação inadequada, associada a ausência dos nutrientes citados anteriormente, pode influenciar na microbiota intestinal. Geralmente, os alimentos com função protetora e preventiva possuem componentes pró e prebióticos que vão estimular a presença de bactérias benéficas, influenciando também na saúde das crianças (CORREIA, 2009), como abordado no Texto 4. Os probióticos são microrganismos vivos que habitam a microbiota intestinal humana e podem ser suplementados, com funções associadas à produção das vitaminas, à imunomodulação e à modificação do perfil de citocinas. Os prebióticos, por sua vez, são componentes alimentares com propriedades benéficas ao organismo, como redução de colesterol e TG e controle da PA, bem como ação na microbiota, levando à produção de substâncias capazes de alterar benéficamente a composição intestinal de indivíduos com SM (VANDENPLAS et al., 2011).

Uma das fontes ricas em pré e probióticos é o leite materno. Além desses componentes, esse leite contém substâncias específicas, como hormônios e nutrientes, com função protetora contra o

desenvolvimento de sobrepeso, obesidade infantil e outras doenças metabólicas, como a HAS. A amamentação favorece a diminuição da insulina plasmática e traz redução significativa das reservas de gordura e prevenção do desenvolvimento de adipócitos (FOLIĆ et al., 2015). Estudos demonstram que crianças e adolescentes que consumiram outros tipos de leites que não o materno, ou foram amamentadas por curto período, tiveram alta prevalência de SM, podendo expandir tal enfermidade para a vida adulta (DE ARMAS et al., 2009; SILVA et al., 2016).

Além da importância dos componentes nutricionais, o exercício físico também tem influência na intervenção não farmacológica utilizada para crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, como alternativa à utilização de medicamentos (BRAMBILLA; POZZOBON; PIETROBELLI, 2011). Demonstra-se que a prática intensa de exercício físico por crianças e adolescentes melhora os níveis de colesterol total, LDL-c, TG, HDL-c, RI e de pressão sanguínea e reduz a CC nesse grupo populacional, exercendo um papel cardioprotetor, além de diminuir a gordura corporal e aumentar a massa muscular, atuando na prevenção e no tratamento da SM (BRAMBILLA; POZZOBON; PIETROBELLI, 2011; BRITO et al., 2016; CÁRDENAS-CÁRDENAS et al., 2015). Para crianças e adolescentes sedentários, é recomendada a realização de exercícios leves, com aumento gradativo da sua intensidade, por conta de sua associação com o aumento do gasto energético e redução do peso corporal (DUBOSE et al., 2015; SILVA et al., 2016). As recomendações para prática de exercício físico entre cinco e 17 anos de idade incluem o mínimo de 60 minutos de intensidade moderada a vigorosa por dia, com benefícios adicionais à saúde em exercícios realizados acima desse corte (DUBOSE et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Mesmo associando a dieta e o exercício físico, em algumas circunstâncias, é necessária a utilização da terapêutica farmacológica, principalmente pelo fato de a SM ser composta por algumas enfermidades. Geralmente, os medicamentos são prescritos de acordo com a presença de cada cofator, como hipotensores, diuréticos, hipolipemiantes e antidiabéticos, a fim de reduzir os riscos cardiovasculares na infância e adolescência (BRAMBILLA, POZZOBON; PIETROBELLI, 2011; KENNEDY et al., 2013; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). Portanto, para prevenção e tratamento da SM na infância, é imprescindível todas ou boa parte das intervenções explicadas anteriormente, a fim de que sejam evitadas complicações a longo prazo, como a prorrogação dessas enfermidades da infância para a vida adulta.

## CÁLCULOS NUTRICIONAIS PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SM

Não existem referências específicas para cálculos nutricionais direcionados a crianças e adolescentes com SM. Considerando que o excesso de peso constitui o ponto de partida para ocorrência do quadro, a conduta nutricional em geral deve ser direcionada a limitar o aumento de peso corporal.

Normalmente, recomenda-se de forma segura as seguintes metas para perda de peso gradual de crianças e adolescentes: quando o z-score do IMC é maior que +2, sugere-se a perda de 500 gramas mensais; se o z-score do IMC é maior do que +3, a perda de peso pode ser maior, mas não excedendo 1kg por semana (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2016). De acordo com a SBP (2012), para crianças e adolescentes ainda em fase de crescimento, a redução de 108kcal da ingestão habitual diária pode levar a uma perda aproximada de 15g

diários ou 450g mensais no peso corporal. Devem ser evitadas dietas muito restritivas, pelo risco de associação com comprometimento da velocidade de crescimento e complicações como colelitíase, hipotensão ortostática, alterações de comportamento, diarreia, halitose e declínio da síntese proteica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2012).

Cabe salientar, ainda, que a perda, a manutenção ou o ganho ponderal depende de diversos aspectos, dentre eles, individualidade bioquímica, aspectos genéticos e hormonais, hábitos e estilo de vida. Assim, em muitas situações, as condutas individuais adotadas para cada paciente tornam os cálculos nutricionais muito mais efetivos. Com crianças e adolescentes, o estabelecimento de metas progressivas de ajustes no cardápio e a redução ponderal costumam ser bastante efetivos. A Tabela 5 reúne as fórmulas para cálculos energéticos de crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade.

**Tabela 5** – Recomendações nutricionais para crianças e adolescentes obesos

(Continua)

Sexo/ idade	Fórmula
Meninas com sobrepeso e obesas de 3 a 18 anos	<p>GEB (kcal/d) = <math>516 - 26,8 \times \text{idade [a]} + 347 \times \text{altura [m]} + 12,4 \times \text{peso [kg]}</math></p> <p>GET manutenção do peso em meninas com sobrepeso e obesas de 3-18 anos</p> <p>GET = <math>389 - 41,2 \times \text{idade (a)} + \text{atividade física} \times (15,0 \times \text{peso [kg]} + 701,6 \times \text{altura [m]})</math></p>
	<p>Coefficiente de atividade física</p> <p>AF = 1,00 (sedentário)</p> <p>AF = 1,18 (atividade leve)</p> <p>AF = 1,35 (atividade moderada)</p> <p>AF = 1,60 (atividade intensa)</p>

(Conclusão)

Sexo/ idade	Fórmula
Meninos com sobrepeso e obesos de 3 a 18 anos	$\text{GEB (kcal/d)} = 420 - 33,5 \times \text{idade [a]} + 418,9 \times \text{altura [m]} + 16,7 \times \text{peso (kg)}$ <p>GET manutenção do peso em meninos com sobrepeso e obesos de 3-18 anos</p> $\text{GET} = 114 - 50,9 \times \text{idade (a)} + \text{atividade física} \times (19,5 \times \text{peso [kg]} + 1161,4 \times \text{altura [m]})$
	<p>Coeficiente de atividade física</p> <p>AF = 1,00 (sedentário)</p> <p>AF = 1,12 (atividade leve)</p> <p>AF = 1,24 (atividade moderada)</p> <p>AF = 1,45 (atividade intensa)</p>

Legenda: GEB = gasto energético basal; GET = gasto energético total.

Fonte: Institute of Medicine (2005).

## CRIANÇAS OBESAS HOSPITALIZADAS

A obesidade pediátrica atingiu proporções epidêmicas e está associada à elevada frequência de complicações (JESUIT et al., 2010). Em algumas circunstâncias, a criança ou adolescente obeso pode ser submetido ao processo de hospitalização por condições clínicas decorrentes ou não de seu excesso de peso. Considerando que a subnutrição pode resultar em privação de energia, proteínas e outros nutrientes, enquanto que o suporte nutricional exagerado pode resultar em hiperalimentação, conclui-se que nem a subnutrição nem a supernutrição podem ser recomendadas durante a internação da criança obesa. Assim, como não há evidências dos efeitos de dietas hipo ou hipercalóricas durante a hospitalização desse grupo, sugere-se

o uso de recomendações energéticas semelhantes às utilizadas para pacientes não obesos (FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNITED NATIONS UNIVERSITY, 2001, JESUIT et al., 2010; INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

Ressalta-se ainda que, quando possível, os requisitos de energia de crianças e adolescentes obesos hospitalizados sejam avaliados usando calorimetria indireta em vez de equações preditivas, que se mostram imprecisas por conta da variabilidade individual (JESUIT et al., 2010).

Dessa forma, na prática clínica, habitualmente dietas normocalóricas deverão ser a melhor alternativa na condução do paciente pediátrico obeso hospitalizado. Contudo, tanto na oferta de calorias quanto no que diz respeito à distribuição de macro e micronutrientes, cada paciente deverá ser avaliado individualmente, possibilitando-se a adoção de estratégias específicas à sua condição física. Adicionalmente, faz-se imprescindível o cuidado em se estabelecer condutas nutricionais que favoreçam a manutenção de tecidos corporais e a estabilização do quadro clínico do paciente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados epidemiológicos demonstram que a SM na infância e adolescência vem apresentando uma alta prevalência. A gênese desse quadro é multifatorial, incluindo aspectos não modificáveis, como idade, genética e etnia, e modificáveis, como estilo de vida (hábitos alimentares e atividade física). Sendo encontrada mundialmente em diferentes populações e considerando-se seu efeito na morbimortalidade dos indivíduos por ela acometidos, é de suma importância o conhecimento dos fatores causais ou de risco para essa síndrome.

Observa-se claramente a necessidade de mais estudos para a definição de critérios claros para definição da SM nessa faixa etária, pois as diversas pesquisas aplicam diferentes definições e pontos de corte dos critérios utilizados para sua classificação. Alterações relacionadas à dislipidemia (TG elevados ou HDL-c baixo), HAS, intolerância à glicose e adiposidade central são componentes individuais da SM observados pela maioria dos pesquisadores. Por sua vez, alguns autores têm sugerido a associação da SM com RI, marcadores de inflamação e perfil lipídico, por serem instrumentos com forte predição de RI e SM na vida adulta e senescência, e a dados antropométricos, como DC e CP, que parecem ser boas ferramentas complementares para estabelecer critérios de definição da síndrome na faixa etária em questão.

Os avanços nos diversos estudos sobre a SM têm-se direcionado a pesquisas sobre a influência da alimentação em sua gênese, prevenção e cuidado, e em estratégias nutricionais que possibilitem recomendações personalizadas visando ao controle de seus fatores de risco e ao tratamento. Para tanto, a atuação de uma equipe multiprofissional capacitada mostra-se imprescindível. Desse modo, mostra-se evidente que muitos esforços ainda são necessários para que o cuidado nutricional individualizado da criança ou adolescente portador de SM seja efetivamente alcançado.

## REFERÊNCIAS

AGÜERO, Gonzalo; SANZ, Carlos. Evaluación de factores de riesgo cardiometabólico en adolescentes sobrevivientes de cáncer infantil. *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 113, n. 2, p. 119-125, 2015.

AHMADI, Alireza et al. The effects of vitamin E and Omega-3 PUFAs on endothelial function among adolescents with metabolic syndrome. *BioMed Research International*, Cairo, v. 2014, p. 1-6, 2014.

ALI, Omar et al. Obesity, central adiposity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents: a family-based study. *Pediatric Obesity*, Oxford, v. 9, p. 58-62, 2014.

ANDAKI, Alynne C. R. et al. Skinfold reference curves and their use in predicting metabolic syndrome risk in children. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 93, n. 5, p. 490-496, 2017.

ANDERSEN, Lars Bo et al. A new approach to define and diagnose cardiometabolic disorder in children. *Journal of Diabetes Research*, Cairo, v. 2015, p. 1-10, 2015.

ASGHARI, Golaleh et al. Fast food intake increases the incidence of metabolic syndrome in children and adolescents: Tehran lipid and glucose study. *PLoS One*, San Francisco, v. 10, n. 10, p. 1-11, oct. 2015.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. *Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016*. 4. ed. São Paulo: Abeso, 2016.

BELENCHIA, Anthony M. et al. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 97, n. 4, p. 774-781, 2013.

BOYRAZ, Mehmet et al. Effect of cytokine signaling 3 gene polymorphisms in childhood obesity. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, Istanbul, v. 8, n. 4, p. 452-460, 2016.

BRAMBILLA, Paolo; POZZOBON, Gabriella; PIETROBELLI, Angelo. Physical activity as the main therapeutic tool for metabolic syndrome in childhood. *International Journal of Obesity*, London, v. 35, n. 1, p. 16-28, 2011.

BRITO, Lilian Messias Sampaio et al. Influência da atividade física sobre critérios diagnósticos da síndrome metabólica em estudantes.

*Arquivos de Ciência e Saúde*, São José do Rio Preto, v. 23, n. 1, p. 73-77, jan.-mar. 2016.

BURGOS, Miria Suzana et al. Associação entre hábitos alimentares inadequados e inatividade física com fatores de risco cardiometabólicos: um estudo em Santa Cruz do Sul. *Cinergis*, Santa Cruz do Sul, v. 17, n. 1, p. 39-43, jan.-mar. 2016.

BURROWS, Raquel et al. High cardiometabolic risk in healthy Chilean adolescents: associations with anthropometric, biological and lifestyle factors. *Public Health Nutrition*, Wallingford, v. 19, n. 3, p. 486-493, 2015.

CÁRDENAS-CÁRDENAS, Luz M. et al. Leisure-time physical activity and cardiometabolic risk among children and adolescents. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 91, n. 2, p. 136-142, 2015.

CARMONA-MONTESINOS, Enrique et al. Changes in C-reactive protein and biochemical profile in preschool children with obesity. *Nutrición Hospitalaria*, v. 32, n. 4, p. 1548-1553, 2015.

CARSON, Valerie et al. Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth: an update. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, Ottawa, v. 41, p. S240-S265, 2016.

CEBECI, Ayşe Nurcan; TAŞ, Ayşegül. Higher body fat and lower fat-free mass in girls with premature adrenarche. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, Istanbul, v. 7, n. 1, p. 45-48, 2015.

CHAPUT, Jean-Philippe et al. Systematic review of the relationships between sleep duration and health indicators in school-aged children and youth. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, Ottawa, v. 41, p. S266-S282, 2016.

COLLESE, Tatiana Sadalla et al. Role of fruits and vegetables in adolescent cardiovascular health: a systematic review. *Nutrition Reviews*, Washington, v. 75, n. 5, p. 339-349, may 2017.

COOK, Stephen et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from NHANES III, 1988-1994. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, Chicago, v. 157, p. 821-827, 2003.

CORREIA, Eva Aparecida Trombeta. *Nutrição e síndrome metabólica: dietoterapia e mudança no estilo de vida*. 2009. 56 f. Monografia – (Especialização em Nutrição e Metabolismo na Prática Clínica) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2009.

CUNHA, Janaína Bittencourt; CHIARELLI, Graciella; VARGAS, Deisi Maria. Síndrome metabólica em crianças e adolescentes com excesso de peso assistidas em policlínica universitária de nível secundário. *Revista da AMRIGS*, Porto Alegre, v. 60, n. 3, p. 206-213, jul.-set. 2016.

DAVI, Giovanni; SANTILLI, Francesca; PATRONO, Carlo. Nutraceuticals in diabetes and metabolic syndrome. *Cardiovascular Therapeutics*, Oxford, v. 28, n. 4, p. 216-226, aug. 2010.

DE ARMAS, María Guadalupe Guijarro et al. Importance of breastfeeding in the prevalence of metabolic syndrome and degree of childhood obesity. *Endocrinología y Nutrición*, Barcelona, v. 56, n. 8, p. 400-403, 2009.

DE FERRANTI, Sarah D. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, Dallas, v. 110, n. 16, p. 2494-2497, 2004.

DHUPER, Santa et al. Ethnic differences in lipid profiles of overweight, obese, and severely obese children and adolescents 6-19

years of age. *Childhood Obesity*, New Rochelle, v. 13, n. 3, p. 236-241, jun. 2017.

DUARTE, Aline Silveira et al. Síndrome metabólica na infância e adolescência: uma revisão. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, Porto Alegre, v. 30, n. 2, p. 170-173, 2015.

DUBOSE, Katrina D. et al. The relationship between physical activity and the metabolic syndrome score in children. *Pediatric Exercise Science*, Champaign, v. 27, n. 3, p. 364-371, 2015.

FERREIRA, Aparecido Pimentel.; OLIVEIRA, Carlos E. R.; FRANÇA, Nanci Maria. Metabolic syndrome and risk factors for cardiovascular disease in obese children: the relationship with insulin resistance (HOMA-IR). *Jornal de Pediatria*, Porto Alegre, v. 83, n. 5, p. 21-26, 2007.

FOLIĆ, Nevena et al. Risk factors for the development of metabolic syndrome in obese children and adolescents. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, Belgrade, v. 143, n. 3-4, p. 146-152, mar.-apr. 2015.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION OF UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION; UNITED NATIONS UNIVERSITY. *Human energy requirements*. Geneva: WHO, 2001. p. 17-24. (WHO Food and Nutrition Technical Report Series).

FREEDMAN, David S. et al. Relation of circumference and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 69, p. 308-317, 1999.

GASCON, Montserrat Bacardí et al. Efecto de la desnutrición pre y posnatal sobre componentes del síndrome metabólico sobre etapas posteriores de la vida: revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, v. 29, n. 5, p. 997-1003, 2014.

GOMEZ-ARBELAEZ, D. et al. Neck circumference as a predictor of metabolic syndrome, insulin resistance and low-grade systemic inflammation in children: the ACFIES study. *BioMed Central Pediatrics*, London, v. 16, n. 31, p. 31, 2016.

GREEN, Daniel M. et al. Risk factors for obesity in adult survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 30, n. 3, p. 246-255, 2012.

GUSMÃO, Laís Silveira et al. Utilização de indicadores dietéticos como critérios prognósticos da síndrome metabólica. *Rasbran*, São Paulo, v. 6, n. 1, p. 37-46, 2014.

HASHEMIPOUR, Mahin et al. Effect of zinc supplementation on insulin resistance and components of the metabolic syndrome in prepubertal obese children. *Hormones*, Athens, v. 8, n. 4, p. 279-285, oct.-dec. 2009.

HIRSCHLER, Valeria et al. Does low birth weight predict obesity/ overweight and metabolic syndrome in elementary school children? *Archives of Medical Research*, Mexico City, v. 39, n. 8, p. 796-802, 2008.

HIRSHKOWITZ, Max et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, New York, v. 1, n. 1, p.40-43, 2015.

HUDSON, Melissa M. et al. Age-dependent changes in health status in the childhood cancer survivor cohort. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 33, n. 5, p. 479-491, 2015.

HUR, Yang-Im et al. Associations between sugar intake from different food sources and adiposity or cardio-metabolic risk in childhood and adolescence: the Korean child-adolescent cohort study. *Nutrients*, Basel, v. 8, n. 1, p. 1-17, 2016.

INSTITUTE OF MEDICINE. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids*. Washington: National Academy of Sciences, 2005.

ISACCO, Laurie et al. Cardiometabolic risk is associated with the severity of sleep-disordered breathing in children with obesity. *Physiology and Behavior*, Oxford, v. 170, p. 62-67, march 2017.

JANCZYK, Wojciech et al. Omega-3 fatty acids for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: design and rationale of randomized controlled trial. *BioMed Central Pediatrics*, London, v. 13, p. 1-11, 2013.

JESUIT, Cheryl et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). Clinical Guidelines: nutrition support of hospitalized pediatric patients with obesity. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, Thorofare, v. 34, n. 13, p. 13-20, 2010.

JUANOLA-FALGARONA, Martí et al. Dietary glycemic index and glycemic load are positively associated with risk of developing metabolic syndrome in middle-aged and elderly adults. *Clinical Investigations*, Malden, v. 63, n. 10, p. 1991-2000, 2015.

KELISHADI, Roya. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiologic Reviews*, Baltimore, v. 29, p. 62-76, 2007.

KENNEDY, Mary Jayne et al. Challenges in the pharmacologic management of obesity and secondary dyslipidemia in children and adolescents. *Pediatric Drugs*, Auckland, v. 15, p. 335-342, 2013.

KUSCHNIR, Maria Crisitina C. et al. ERICA: prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 50, n. 1, p. 1-13, 2016.

LEE, Chun-Ying et al. Association of parental overweight and cardiometabolic diseases and pediatric adiposity and lifestyle

factors with cardiovascular risk factor clustering in adolescents. *Nutrients*, Basel, v. 8, p. 567, 2016.

LEE, Lana; SANDERS, Renata Arrington. Metabolic syndrome. *Pediatrics in Review*, Evanston, v. 33, n. 10, p. 459-468, 2012.

MCCARTHY, H. David et al. Trends in waist circumferences in young British children: a comparative study. *International Journal of Obesity*, London, v. 29, p. 157-162, 2005.

MC DOWELL, Margaret A. et al. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports*, Hyattsville, n. 10, p. 1-48, Oct. 2008. Disponível em: <<http://bit.ly/2M8Pckd>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

MIRANDA, João Marcelo de Queiroz et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade infantil em instituições de ensino: públicas vs. privadas. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*, São Paulo, v. 21, n. 2, p. 104-107, 2015.

OEFFINGER, Kevin C. et al. Insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, New York, v. 27, n. 22, p. 3698-3704, 2009.

ROKHOLM, Benjamin; BAKER, Jennifer L.; SORENSEN, Thorkild I. A. The levelling off of the obesity epidemic since the year 1999 – A review of evidence and perspectives. *Obesity Reviews*, Oxford, v. 11, p. 835-846, 2010.

SILVA, Maria Joana Carvalho et al. Associação da atividade física e prática esportiva com os fatores de risco metabólicos e força da musculatura respiratória em crianças obesas. *Saúde em Revista*, Piracicaba, v. 16, n. 43, p. 21-28, maio-ago. 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, n. 84, supl. 1, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)*. São Paulo: A. C. Farmacêutica, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. *Obesidade na infância e adolescência: manual de orientação*. 2. ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012.

TAYLOR, Rachel et al. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, n. 2, p. 490-495, 2000.

VANDENPLAS, Yvan et al. Probiotics and prebiotics in prevention and treatment of diseases in infants and children. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, v. 87, n. 4, p. 292-300, 2011.

VESPASIANO, Bruno de Souza; MOTA, Joelma Lirane Pontes da; CESAR, Marcelo de Castro. Prevalência de obesidade infantil, suas principais consequências e possíveis intervenções. *Saúde em Revista*, Piracicaba, v. 15, n 41, p. 57-64, 2015.

VOORTMAN, Trudy et al. Protein intake in early childhood and cardiometabolic health at school age: the generation R study. *European Journal of Nutrition*, Darmstadt, v. 55, n. 6, p. 2117-2127, 2016.

WEISS, Ram et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 350, p. 2362-2374, 2004.

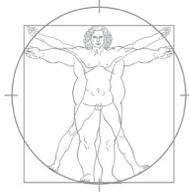
WORLD HEALTH ORGANIZATION. *WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age – Methods and development*. Geneva: WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 89, n. 2, p. 660-667, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva: WHO, 2010.

ZIMMET, Paul et al. The metabolic syndrome in children and adolescents: an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, Copenhagen, v. 8, p. 299-306, 2007.

ZLATOHLÁVEK, Lukáš et al. The impact of physical activity and dietary measures on the impact of physical activity and dietary measures on the biochemical and anthropometric parameters in obese children. Is there any genetic predisposition? *Central European Journal of Public Health*, Prague, v. 23, p. 62-66, nov. 2015.



# FITOTERAPIA E SÍNDROME METABÓLICA

Fernanda Magalhães Borges  
Maria Angélica Fiut  
Sula de Camargo

O consumo de plantas com finalidades terapêuticas é uma prática milenar já com validação pelos órgãos internacionais em saúde. No início da década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou documento ressaltando que muitos países dependem essencialmente de plantas medicinais nos cuidados básicos (AKARELE, 1993). A fitoterapia estaria inserida, nesse contexto, na medicina tradicional e medicina complementar e alternativa (MT/MCA), recomendada pela OMS para ser inserida na atenção primária em saúde (APS) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

No Brasil, palco da maior biodiversidade do planeta, grande parte da população recorre às plantas medicinais como prática de cultura que atravessa gerações. Em 2006, o Ministério da Saúde aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), contemplando, entre outras especialidades, as plantas medicinais e a fitoterapia (BRASIL, 2006).

Entende-se por fitoterapia uma modalidade terapêutica que utiliza exclusivamente matérias-primas vegetais em diferentes preparações, sem a utilização de substâncias ativas isoladas. Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014, fitoterápico é um produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa, incluindo medicamento fitoterápico e produto tradicional fitoterápico, podendo ser simples, quando o ativo é proveniente de uma única espécie vegetal medicinal, ou composto, quando o ativo é proveniente de mais de uma espécie (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014a).

A fitoterapia engloba a utilização de plantas medicinais *in natura* e de drogas vegetais e seus derivados, podendo ser consumidos como chás (decoção, infusão ou maceração em água) ou em alguma forma farmacêutica (cápsulas, comprimidos ou xaropes). Essas formas possuem eficácia semelhante dependendo da planta utilizada, da parte que é ativa e da forma correta de preparação: o infuso é recomendado para partes mais “moles”, como flores e folhas, e é obtido vertendo-se água quente sobre a planta. O decocto é recomendado para partes mais “duras”, como rizomas, raízes e cascas, sendo obtido pela fervura da planta por tempo adequado. Já a maceração com água ocorre com a água em temperatura ambiente e pode ser aplicada a todas as partes das plantas, variando no tempo adequado a cada parte (SAAD, 2016).

Para as diferentes formas farmacêuticas, os fitoterápicos podem, também, ser utilizados em pó, tintura ou extratos. Os extratos podem ser padronizados ou concentrados. Nos padronizados, o teor de um ou mais constituintes é ajustado a valores previamente definidos e, assim, perfis de eficácia clínica e efeitos farmacológicos podem ser desenhados mais facilmente do que os não padronizados. Segundo definição da *Farmacopeia brasileira*, extratos são preparações

de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtidas a partir de material vegetal ou animal (no caso da fitoterapia, apenas vegetal) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2010).

No tratamento da síndrome metabólica (SM), a fitoterapia é uma aliada importante e com resultados já validados pela ciência. Sabe-se que o diagnóstico de SM se dá pela alteração de vários marcadores bioquímicos e fisiológicos, como abordado no Texto 1. As plantas medicinais, por serem formadas por um conjunto de fitocomplexos originados do metabolismo primário ou secundário, podem atuar melhorando os cofatores da SM ao mesmo tempo. Inclusive, com menores efeitos colaterais quando comparados às intervenções medicamentosas alopáticas (SAAD, 2016).

Para melhor entendimento dos mecanismos de ação envolvidos nas intercorrências da SM e por entender que a fitoterapia deve ser aplicada de forma individualizada, dividimos as plantas medicinais em cinco grupos de acordo com a ação principal de cada fitoterápico. São estes: 1) plantas lipolíticas e anti-inflamatórias; 2) plantas termogênicas; 3) plantas redutoras de absorção; 4) plantas redutoras da compulsão alimentar; e 5) plantas redutoras da ansiedade.

Assim, no decorrer deste texto vamos trabalhar com estudos que abordam a fitoterapia em todas essas modalidades de tratamento. Sempre que possível, apresentaremos diferentes formas de aplicação e padronização dos fitoterápicos.

## PLANTAS MEDICINAIS LIPOLÍTICAS E ANTI-INFLAMATÓRIAS

São extratos vegetais que atuam diretamente nos adipócitos, induzindo a lipólise por meio da oxidação preferencial de ácidos graxos como fonte de energia para o organismo e reduzindo a

inflamação por diminuição dos marcadores inflamatórios. Com isso, o tecido adiposo reduz sua capacidade de estocar gorduras.

### *CURCUMA LONGA* L.

Planta da família da *Zingiberaceae*, a parte utilizada na fitoterapia é seu rizoma. Seus nomes comuns são cúrcuma, açafrão-da-terra, gengibre-dourado e *tumeric* (inglês), entre outros. Tem sua origem na Índia, mas é cultivada em todo o mundo tropical (LORENZI; MATOS, 2008). O rizoma da cúrcuma, que apresenta características flavorizantes, corantes e conservantes de alimentos, pode ser utilizado em sua forma natural ou em pó, sendo muito usado na culinária. Nele são encontrados amido, proteínas, fibras e cinzas, além das substâncias responsáveis pelo seu valor mercadológico e sua ação terapêutica – os pigmentos curcuminoides e os óleos essenciais. Os pigmentos curcuminoides, responsáveis pela coloração alaranjada do interior do rizoma, estão presentes na concentração de 2% a 5%, chegando até a 9% em algumas variedades. Já os óleos essenciais estão presentes em proporções que variam de 2,5% a 5% (ALONSO, 2016; ZHOU et al., 2012).

Entre os curcuminoides, destaca-se a curcumina (diferuloilmetano), principal marcador e princípio ativo da *Curcuma longa*. Possui uma padronização variável, podendo chegar a um extrato de 95%. Devido às suas características químicas, a curcumina possui capacidade de modular múltiplas vias da sinalização celular e afetar vários alvos moleculares diferentes. Inibe fatores de transcrição pró-inflamatórios, como o NF- $\kappa$ B e as interleucinas, além de bloquear a expressão de genes de citocinas (JURENKA, 2009; LEE et al., 2016).

Para melhorar a biodisponibilidade da curcumina, alguns medicamentos fitoterápicos utilizam a nanotecnologia como adjuvante. Estudos sugerem, porém, que a associação da curcumina com a piperina se mostra benéfica, pois o alcaloide extraído das sementes de

*Piper nigrum* L. e *Piper longum* L. inibem os processos de biotransformação da curcumina no intestino e no fígado, tornando-a mais biodisponível tanto em ensaios *in vitro* quanto nos *in vivo* (ZHOU et al., 2012). Num estudo com 100 pacientes portadores de SM, randomicamente divididos, a proporção da curcumina para a piperina foi de 100 : 1. Após oito semanas de tratamento, houve resultado positivo sobre os níveis de lipídios no sangue comparado ao placebo. O grupo apresentou diminuição na lipoproteína de baixa densidade colesterol (LDL-c) e nos triglicerídeos (TG), bem como aumento de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (PANAHI et al., 2014).

Além da atividade anti-inflamatória, é atribuída à curcumina ação hipoglicemiante, antiagregante plaquetária e antioxidante. Estudos mostram toxicidade baixa e a principal contraindicação está relacionada à oclusão das vias biliares por sua atividade colerética e colagoga. Nas interações medicamentosas, vale ressaltar a interação com medicamentos anticoagulantes (ALONSO, 2016).

### *RUBUS IDAEUS* L.

Da família da *Rosaceae*, a framboesa tem na fitoterapia os frutos como a principal parte utilizada. Seus constituintes mais presentes são os taninos, os flavonoides e o ácido fólico. A padronização encontrada desse fitoterápico é de 95% de cetonas, sendo essa substância eficaz na quebra da gordura dentro das células (GHALAYINI; AL-GHAZO; HARFEIL, 2011).

O mecanismo de ação consiste no aumento da lipólise, tornando as células mais sensíveis aos efeitos do hormônio norepinefrina, causando liberação de adiponectina – hormônio responsável pelo controle da ingestão alimentar –, homeostase energética, proteção contra aterosclerose e aumento da sensibilidade à insulina. Os níveis de adiponectina são inversamente correlatos ao percentual de gordura corporal, pois ela quebra a gordura armazenada nas células de

forma mais eficaz. As cetonas também atuam com a enzima lipase (responsável pela quebra das moléculas de lipídios para a utilização em forma de energia quando necessário) (SEGANTINI et al., 2015).

Não há estudos de toxicidade e relatos de contraindicação, a não ser na gestação, pois não se deve utilizar o extrato seco padronizado em cetonas (GHALAYINI; AL-GHAZO; HARFEIL, 2011).

### *OPUNTIA FÍCUS-INDICA* (L.) MILL

A figueira-da-índia, ou tuna, é um cacto da família da *Cactaceae*. Na fitoterapia são utilizados flores, sementes e caules (frutos) e a padronização desse ativo é um extrato de 10 % de betalaínas, obtido do fruto. O suco do fruto tem mostrado resposta positiva para redução das taxas de glicose e lipídios no sangue em estudos. Isso se deve, principalmente, à atividade antioxidante da *Opuntia*, que atua reduzindo a peroxidação lipídica (ALONSO, 2016; PADILLA-CAMBEROS et al., 2015).

As flores são usadas em infusão, uma colher de sobremesa por xícara. Possuem atividade diurética devido à presença de flavonoides e sais minerais, que também promovem um efeito secundário na redução da pressão arterial. Contraindicações não foram relatadas até o momento por falta de estudos; no entanto, foram relatados casos de diarreia por pessoas sensíveis. O uso do suco pode interagir com terapia hipoglicemiente (LINARÈS; THIMONIER; DEGRE, 2007).

### PLANTAS MEDICINAIS TERMOGÊNICAS

Aumentam a produção fisiológica de calor no organismo, o que gera maior gasto energético, contribuindo para a redução de peso.

### *CAMELLIA SINENSIS* (L.) KUNTZE

Conhecida popularmente como “chá verde”, sua parte utilizada é a folha. O efeito termogênico é atribuído à interação entre cafeína e

catequinas, que implicam liberação de noradrenalina e estimulação do sistema nervoso simpático (DULLOO et al., 2000).

Pode ser usada na forma de infusão ou extrações mais concentradas em ativos, como tinturas e extratos secos. Existem extratos padronizados em polifenóis em até 95% e em epigallocatequina galato (EGCG) em até 50%. Um estudo com consumo diário do extrato contendo 375mg de catequinas, sendo 270mg de EGCG, demonstrou aumento na termogênese e na oxidação de gorduras (DULLOO et al., 1999). Outro estudo com a mesma quantidade implicou redução do peso, mas sem alteração no tecido adiposo e no índice de massa corporal (IMC) (CHANTRE; LAIRON, 2002). Valores superiores contendo 583mg de catequinas diminuíram peso corporal, IMC, circunferências de cintura (CC) e quadril (CQ), pressão arterial e LDL-c. Em idosos, um grama do chá verde em sachê, três vezes ao dia por 60 dias, reduziu peso, IMC e CC (SENGER et al., 2012).

Os polifenóis do chá verde são interessantes para estabilizar a taxa metabólica (TM), que geralmente diminui logo após o início de um programa de redução de peso (ALONSO, 2016). Além do mais, contribuem alterando a emulsificação, a digestão, a absorção e o transporte de lipídios, reduzindo LDL-c e VLDL-c, além de aumentar a excreção fecal de gorduras. Uma xícara da infusão parece ser suficiente para reduzir o colesterol total, mas sem interferência no HDL-c e no TG, e sete xícaras diárias contribuíram com a redução dos níveis de malonil-aldeído no sangue (marcador de LDL-oxidada) (TOKUNAGA et al., 2002). Além disso, o chá e o seu extrato desempenham um papel antidiabético, aliviando o estresse oxidativo, melhorando a resistência à insulina, a supressão da hiperglicemia e as complicações hiperglicêmicas (FU et al., 2017).

Podem ocorrer efeitos adversos, como insônia (menor efeito com o uso na forma de chá branco), constipação, aumento de secreção gástrica e interferência na absorção de micronutrientes,

como o ferro, e na atividade de enzimas digestivas. Em altas quantidades, é contraindicado na gestação e na lactação e para hipertensos, indivíduos com úlcera gástrica, insônia, hipotireoidismo e diabetes. Há relatos na literatura sobre efeitos colaterais tóxicos do uso indiscriminado, principalmente quando ingerido em jejum e de forma frequente. Pode aumentar efeitos das cumarinas e potencializar a hiperexcitabilidade produzida por inibidores da monoaminoxidase (Imao) e de receptação de serotonina (ALONSO, 2016; JESUS et al., 2014).

#### *ILEX PARAGUARIENSIS* A. ST.-HIL.

Popularmente conhecida como erva-mate, sua parte utilizada como ação termogênica é a folha. Essa ação é obtida por meio dos compostos polifenólicos (ácido clorogênico e ácido cafeico, entre outros) e flavonoides sobre a enzima catecol-oxi-metiltransferase (Comt), que reduz a degradação de norepinefrina. Esse mesmo efeito pode ocorrer pela inibição da fosfodiesterase, decorrente da ação da cafeína. Acredita-se que as saponinas também exerçam ação relevante no efeito antiobesidade. Pode ser usado na forma de infusão ou extrações com maior concentração de ativos (tinturas ou extratos secos). Existem extratos padronizados em fenóis totais e em metilxantinas com até 20% desses marcadores (ALONSO, 2016).

Essa planta medicinal possui propriedades benéficas e protetoras em relação à SM. Em ratos obesos, o efeito é mais pronunciado do que em relação aos humanos, mas observa-se nestes maior sensibilidade do organismo à insulina, melhora da captação de glicose e dos níveis de adiponectina, diminuição dos níveis de colesterol e TG no sangue e dos depósitos de gordura. Também há melhora da resposta sinalizadora da saciedade por meio do retardo do tempo de esvaziamento gástrico e da redução de leptina circulante. Há inibição da adipogênese pela diminuição da expressão de

genes reguladores dessa ação em células 3T3-L1 pelo ácido clorogênico (ALONSO, 2016; HUSSEIN et al., 2011).

Foram identificadas reduções em LDL-c, não-HDL-c e apolipoproteína B e aumento de HDL-c em um estudo com ingestão de 330mL, três vezes ao dia, de infusão com 50mg das folhas verdes picadas por mL de água ou 20mg da erva torrada por mL de água, com descanso de dez minutos após o preparo. No entanto, os níveis de TG não foram alterados. No grupo com uso de estatinas e de *Ilex*, houve redução no LDL-c e aumento de HDL-c. Foram observados efeitos de antiglicação, antioxidantes, digestivos, tônico-estimulantes e anti-inflamatórios (LIMA et al., 2014).

Apesar de os alcaloides pirrolizidínicos (hepatotóxicos) geralmente não atingirem quantidades suficientes para gerar lesão hepática, já foi relatado um caso de hepatite tóxica atribuível à ingestão frequente de erva-mate. Em doses elevadas, é contraindicada em casos de gestação, presença de acidez gástrica, gastrite, insônia, colites e excitação nervosa. Pode interagir antagonicamente com sedativos, antidepressivos com lítio e betabloqueadores (ALONSO, 2016).

### *CAPSICUM ANNUUM* L.

Conhecida popularmente como pimenta-vermelha, sua parte utilizada é o fruto. Dentre os capsaicinoides presentes, destacam-se a capsaicina e a diidrocapsaicina na ação termogênica. Utiliza-se também o pimentão-doce, que é um cultivar da *Capsicum annuum*. Este possui outro subconjunto de moléculas que são semelhantes à capsaicina e, apesar de menor pungência, mantêm quase a mesma atividade biológica em humanos. Também tem sido utilizado como termogênico (HUANG et al., 2014). Esse efeito termogênico desencadeado pela capsaicina é bem conhecido e ocorre pela sua atuação nos receptores potencial transitório V1 (TRPV1) nas glândulas suprarrenais, aumentando a liberação de adrenalina (JOO et al., 2010).

O consumo de 10g de pimenta-vermelha conseguiu aumentar a taxa metabólica durante 30 minutos após uma refeição com seu uso. Entretanto, parece ser interessante o consumo de várias doses por dia para resultados mais efetivos. Seu forte efeito sensorial pode ser um limitante em sua utilização pela maioria das pessoas que não deseja consumir a pimenta; sendo assim, o uso na forma de cápsulas pode ser uma alternativa (WHITING; DERBYSHIRE; TIWARI, 2014). Uma metanálise demonstrou que os estudos trabalharam com 0,4mg a 33mg de capsaicina por dia para redução da ingestão alimentar, porém identificou-se que no mínimo 2mg são necessários e que doses maiores têm melhor efeito na redução da ingestão energética. Também pode auxiliar na redução dos níveis séricos de glicose pós-prandial (ZHANG et al., 2017).

Segundo Huang et al. (2014), as capsaicinas, mas não os capsinoides (moléculas de menor pungência presentes nos pimentões), podem diminuir os níveis de colesterol total no plasma e a formação da placa aterosclerótica, além de relaxar a artéria aórtica. Ademais, apresentam ação antioxidante e anti-inflamatória, melhoram a digestão e a absorção de nutrientes e exercem ação gastroprotetora. Existem extratos padronizados em até 40% de capsinoides e até 2% de capsaicina. Podem gerar flatulência e diarreia. Deve-se evitar uso excessivo na presença de úlceras gastroduodenais, síndrome do cólon irritável, gravidez e lactação. Interações com anticoagulantes, corticoides, anti-inflamatórios, sedativos e betabloqueadores podem ocorrer (PANIZZA; VEIGA; ALMEIDA, 2012).

## PLANTAS MEDICINAIS REDUTORAS DE ABSORÇÃO DE MACRONUTRIENTES

Geralmente ricas em fibras alimentares e/ou substâncias que interferem na absorção de macronutrientes, podem levar à saciedade,

auxiliando na redução do peso e no controle de colesterol e glicemia, além de contribuírem com melhor funcionamento intestinal.

### *PLANTAGO OVATA* FORSK

Popularmente conhecida como *psyllium*, a parte usada é a casca da semente. Rica em fibras alimentares, tem atividade laxante (emolientes) e sacietógena, interfere na síntese de colesterol e na reabsorção intestinal, promovendo sua eliminação. Diminui a absorção intestinal de glicose e auxilia na redução da pressão arterial sistólica. As doses associadas a esses efeitos variam de três a 30g do pó por dia, conjuntamente ao consumo de água. Também pode ser usada na forma de decocção (ALONSO, 2016; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014b). Pode ocorrer flatulência, cólicas intestinais e sensação de obstrução no esôfago e no intestino caso não se consuma quantidade suficiente de água. Contraindicada em obstruções esofágicas e intestinais. Pode reduzir absorção de fármacos e nutrientes (ALONSO, 2016).

### *PHASEOLUS VULGARIS* L.

Popularmente conhecida como feijão-branco, as partes usadas são a vagem do fruto e as sementes. Rica em fibras alimentares, tem atividade hipoglicemiante por inibição da  $\alpha$ -amilase salivar e pancreática; atividade hipolipemiante, por inibição da absorção intestinal de ácidos biliares e aumento de excreção fecal; e sacietógena, auxiliando na redução do peso. As doses associadas a esses efeitos variaram entre 500 e 3000mg do extrato por dia. Pode causar flatulência e sensação de plenitude gástrica, além de interagir com hipoglicemiantes (ALONSO, 2016; LUZZI et al., 2014).

## CYNARA SCOLYMUS L.

Popularmente conhecida como alcachofra, a parte utilizada é a folha. Tem atividade levemente diurética, hipoglicemiante – por inibição da enzima  $\alpha$ -glicosidase e da glicose-6-fosfato translocase –, colerética/colagoga, antioxidante, hipolipemiante, hipotensora (quando ingerida na forma de suco) e auxilia na redução do peso. As doses associadas a esses efeitos variaram entre 24 e 48mg de derivados de ácido cafeoilquínico expressos em ácido clorogênico (ALONSO, 2016; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014b; RONDANELLI et al., 2014).

Cabe ressaltar que alguns profissionais, como os nutricionistas, não devem prescrever o princípio ativo ou marcador isoladamente, e sim calcular a quantidade de derivado vegetal adequada para alcançar as doses recomendadas em ativos isolados. Contraindicada na lactação e em casos de obstrução biliar. Pode interagir com diuréticos, hipoglicemiantes e cardiotônicos (PANIZZA; VEIGA, ALMEIDA, 2012).

## PLANTAS MEDICINAIS REDUTORAS DE COMPULSÃO ALIMENTAR

Plantas que por meio de interações metabólicas, hormonais e neuromoduladoras ocasionam controle e redução do apetite.

## CROCUS SATIVUS L.

Da família *Iridaceae*, conhecido como açafrão-verdadeiro. Na fitoterapia, utilizam-se os estigmas vermelhos, tendo como padronização o safranal que apresenta efeito anti-hipertensivo, ansiolítico (funcionando como sacietógeno), antioxidante, relaxante e nefroprotetor, entre outros (SRIVASTAVA et al, 2010).

Num estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com o uso oral do estigma de açafraão duas vezes ao dia, totalizando 176,5mg do extrato, por oito semanas em 60 mulheres saudáveis e ligeiramente acima do peso, foi observado boa tolerabilidade, bem como redução no consumo de lanches por aumentar a saciedade, contribuindo com menor compulsão alimentar e perda de peso corporal (GOUT; BOURGESB; PAINEAU-DUBREUILB, 2010).

Possui como efeitos adversos náusea, vômito, dor de cabeça e reações alérgicas (rinoconjuntivite, asma brônquica e prurido cutâneo), além de anafilaxia. Já em altas doses, pode ser abortivo (hemorragia intensa) e gerar vertigens. Interage com antiagregantes e drogas serotoninérgicas, inclusive, tendo como dose letal em adultos de 12 a 20g (SRIVASTAVA et al., 2010; KARAFAKIOĞLU et al., 2017).

#### *GARCINIA CAMBOGIA* (GAERTN.) DESR.

Da família *Clusiaceae*, tem como fitoativo o ácido hidroxícitrico (HCA), que parece lhe atribuir a capacidade de reduzir os níveis da leptina e aumentar a concentração de serotonina – esta última, um neurotransmissor responsável pela sensação de prazer e saciedade –, funcionando como um inibidor de apetite natural. Pode ocasionar algumas interações quando associada aos antianêmicos e hipoglicemiantes. Sem relatos de toxicidade (RANG et al., 2012; SANTOS et al., 2007).

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, realizado em 60 indivíduos com obesidade moderada, divididos aleatoriamente em três grupos, notou-se que os usuários de HCA (4.667mg do extrato ao dia) tiveram redução do peso corporal e dos níveis séricos de leptina após oito semanas de uso. Os autores sugeriram-no como uma alternativa sacietógena efetiva, combinada ou não a ativos (PREUSS et al., 2004).

## GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA BAILL

Pertencente à família *Caesalpinaceae*, contém em suas sementes elevado teor de L-5-hidroxitriptofano, aminoácido aromático produzido naturalmente pelo organismo e considerado como um percurso de serotonina. É indicada para depressão, fibromialgia, insônia, obesidade e dores crônicas de cabeça (SUBBARAJUA et al., 2005).

Num estudo científico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, durante dois meses, em 27 mulheres com sobrepeso, foi utilizado um *spray* sublingual com extrato de grifonia, cinco vezes ao dia. Os pesquisadores obtiveram como resultado um aumento significativo na sensação de saciedade e consequente controle da compulsão alimentar, bem como redução de IMC, espessura de dobra cutânea e circunferência do quadril (RONDANELLI et al., 2012).

É contraindicado seu uso com inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) e da MAO. Podem ocorrer reações adversas, como náuseas, vômitos, diarreia e sonolência, além de dor abdominal e dor de cabeça leve (IOVIENO et al., 2011; SMARIUS et al., 2008).

## PLANTAS REDUTORAS DA ANSIEDADE

Na atualidade, o tratamento da ansiedade inclui a psicoterapia (vide Texto 7), os exercícios físicos e uma alimentação adequada. Os fitoterápicos surgem também como uma alternativa terapêutica, a depender do perfil do paciente, para que ajude na redução da sintomatologia, bem como na melhora no humor.

## PASSIFLORA INCARNATA L. (PASSIFLORA KERII SPRENG.)

Chamada de passiflora ou maracujá, tem efeito popularmente conhecido como sedativo e ansiolítico; na fitoterapia, usa-se a folha, e não o fruto, como demonstrado em diversos estudos clínicos. Possui

como constituintes químicos principais os flavonoides (di-C-heterosídeos de flavonas e apigenina). Também possui fitoesteróis, heterosídeos cianogênicos (folha fresca), alcaloides indólicos e cumarinas (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011, 2016; APPEL et al., 2010; ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS, 2005).

Há recomendação de doses e formas farmacêuticas variadas: infusão da droga vegetal (1 a 2g em 150mL de água fervente, de uma a quatro vezes ao dia, por dez a 15 minutos após o preparo para adolescentes e adultos), droga vegetal encapsulada (0,5 a 2g, de uma a quatro vezes ao dia), extrato fluído (1 : 1 em álcool etílico 25% de 0,5 a 1mL, três vezes ao dia), tintura (1 : 8 em álcool 45%, de 0,5 a 2mL, três vezes ao dia) e extrato seco (concentração equivalente à posologia das formas farmacêuticas descritas anteriormente). É contraindicado durante a gravidez; em uso de sedativos, inibidores da MAO e depressores do sistema nervoso; para crianças de três a 12 anos; lactantes; e diabéticos. Quanto aos efeitos adversos, há relatos de hipersensibilidade, asma ocupacional – mediada por imunoglobulina E (IgE) – e rinite. Já em doses elevadas pode causar estados de sonolência excessiva (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011, 2016; KAMALDEEP et al., 2004).

O mecanismo de ação ocorre devido à presença de flavonoides que se ligam aos receptores benzodiazepínicos, causando relaxamento muscular e estabilização do sistema nervoso central. Também se ligam a receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA)-A e GABA-B e inibem a recepção de GABA, causando efeito ansiolítico (APPEL et al., 2010).

### *ERYTHRINA MULUNGU MART.*

Conhecida como mulungu, tem a fitoterapia aplicada na casca-córtex. Possui como constituintes químicos principais alcaloides

de isoquinolina, flavonoides e triterpênicos. Essas substâncias conferem à planta os efeitos anti-inflamatório, cardioprotetor, hipnótico e ansiolítico com ação agonista sobre o Gaba. Também tem efeito hipotensor e cronotrópico cardíaco, atribuído aos alcaloides. Supõe-se que possa potencializar a ação de alguns ansiolíticos (diazepam) e anti-hipertensivos (LIMA, 2012).

### *MELISSA OFFICINALIS* L.

Tradicionalmente conhecida como melissa ou erva-cideira, tem a folha como referência na fitoterapia, com os seguintes constituintes químicos: flavonoides, ácidos e ésteres fenólicos (ácido cafeico, clorogênico e rosmarínico, entre outros), óleo essencial com predominância de aldeídos monoterpênicos (citronelal e citral) e seu marcador, o ácido hidroxicinâmico, calculado em ácido rosmarínico (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011; ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS, 2005).

É indicada para ansiedade, agitação, palpitação nervosa, insônia e flatulência, devendo, porém, ser usada de forma cuidadosa na hipertensão. Contraindicada no hipotireoidismo. Possui recomendação de doses e formas farmacêuticas variadas: extrato seco (5 : 1) 500mg, duas vezes ao dia; tintura (1 : 5), de 50 a 100 gotas de uma a duas vezes ao dia; chá-infusão de 1,5 a 3,5g por xícara, três vezes ao dia; e extrato padronizado de 60 a 180mg de ácido rosmarínico (ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS, 2005; LIMA, 2012).

Além dos fitoterápicos supracitados, há outras opções terapêuticas alternativas para redução da ansiedade, a saber: *Matricaria chamomilla*, *Magnolia officinalis* e *Phellodendron amurense*.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a SM é resultante da desordem de vários fatores e que seu tratamento deve vir acompanhado de outras medidas, desde a modificação do estilo de vida e melhora dos padrões alimentares até intervenções medicamentosas, quando necessário. O uso de plantas medicinais é bastante útil, benéfico e seguro, desde que a fitoterapia seja adotada de forma criteriosa e complementar à prescrição dietética. Portanto, recomenda-se o aprofundamento desses diferentes mecanismos de ação das plantas medicinais, inclusive do uso de mais de uma via de atuação do fitoterápico em uma mesma fórmula magistral.

Para o bom manejo da fitoterapia, é imperioso o estudo aprofundado da legislação vigente e das plantas que se deseja utilizar. Além disso, é necessário uma anamnese detalhada do paciente, monitoramento de sua evolução clínica e a reavaliação do uso dessas plantas, substituindo-as ou até retirando-as, se necessário, ao longo do tratamento.

## REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Farmacopeia brasileira*. 5. ed. Brasília: Anvisa, 2010. v. 1.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Formulário de fitoterápicos da farmacopeia brasileira*. Brasília: Anvisa, 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Práticas integrativas e complementares: plantas medicinais e fitoterapia na atenção básica*. Brasília: Anvisa, 2012. (Série A: Normas e Manuais Técnicos; Cadernos de Atenção Básica, v. 31).

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA.

*Resolução RDC nº 26, de maio de 2014.* Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Brasília: Anvisa, 2014a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução normativa nº 2, de 13 de maio de 2014. Publica a “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a “Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2014b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Memento fitoterápico da farmacopeia brasileira. Brasília: Anvisa, 2016.

AKERELE, Olayiwola. Summary of WHO guidelines for assessment of herbal medicines. *Herbal Gram*, Austin, v. 28, p. 13-19, 1993.

ALONSO Jorge R. *Tratado de fitofármacos e nutracêuticos*. São Paulo: AC Farmacêutica, 2016.

APPEL, Kurt et al. Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy Research*, London, v. 25, n. 6, p. 838-843, 2010.

ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMACÊUTICOS MAGISTRAIS. *Fitoterapia magistral: um guia prático para manipulação de fitoterápicos*. São Paulo: Anfarmag, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. *Diário Oficial da União*, Brasília, 4 maio 2006.

CHANTRE, Philippe; LAIRON, Denis. Recent findings of green tea extract AR25 (Exolise) and its activity for the treatment of obesity. *Phytomedicine*, Stuttgart, v. 9, n. 1, p. 3-8, 2002.

DULLOO, Abdull G. et al. Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24-h energy expenditure and fat oxidation in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 70, p. 1040-1045, 1999.

DULLOO, Abdull G. et al. Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *International Journal of Obesity*, London, v. 24, p. 252-258, 2000.

FU, Qiu-Yue et al. Antidiabetic effects of tea. *Molecules*, Basel, v. 22, n. 5, p. 1-19, 2017.

GHALAYINI, Ibrahim F.; AL-GHAZO, Mohmmad A.; HARFEIL, Mohammad N. A. Prophylaxis and therapeutic effects of raspberry (*Rubus idaeus*) on renal stone formation in Balb/c mice. *International Brazilian Journal of Urology*, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 259-266, 2011.

GOUT, Bernard; BOURGESB, Cédric; PAINEAU-DUBREUILB, Séverine. Satiereal, a *Crocus sativus* L extract, reduces snacking and increases satiety in randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. *Nutrition Research Journal*, New York, v. 30, p. 305-313, 2010.

HUANG, Weihuan et al. Capsaicinoids but not their analogue capsinoids lower plasma. *Journal Agricultural Food Chemistry*, Washington, v. 62, n. 33, p. 8415-8420, 2014.

HUSSEIN, Ghazi M. et al. Protective and ameliorative effects of maté (*Ilex paraguariensis*) on metabolic syndrome in TSOD mice. *Phytomedicine*, Stuttgart, v. 19, n. 1, p. 88-97, 2011.

IOVIENO, Nadia et al. Second-tier natural antidepressants: review and critique. *Journal of Affect Disorders*, Amsterdam, v. 130, n. 3, p. 343-357, 2011.

JESUS, Rosângela Passos et al. Fitoterapia em hepatologia. In: JESUS, Rosângela Passos et al. (Org.). *Nutrição e hepatologia: abordagem terapêutica, clínica e cirúrgica*. Rio de Janeiro: Rubio, 2014.

JOO, Jeong In et al. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *Journal of Proteome Research*, Washington, v. 9, p. 2977-2987, 2010.

JURENKA, Julie S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, Sandpoint, v. 14, n. 2, p. 141-153, 2009.

KAMALDEEP, Dhawan et al. Correct identification of *Passiflora incarnata* linn., a promising herbal anxiolytic and sedative. *Journal of Medicinal Food*, Larchmont, v. 4, n. 3, p. 137-144, 2004.

KARAFAKIOĞLU, Yasemin Sunucu et al. Efficacy of safranal to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochemical Journal*, London, v. 474, n. 7, p. 1195-1203, 2017.

LEE, Hwa-Young et al. Turmeric extract and its active compound, curcumin, protect against chronic CCl<sub>4</sub>-induced liver damage by enhancing antioxidation. *BioMed Central Complementary and Alternative Medicine*, London, v. 16, n. 1, p. 316, 2016.

LIMA, Natália da Silva et al. Effects of *Ilex paraguariensis* (yerba mate) treatment on leptin resistance and inflammatory parameters in obese rats primed by early weaning. *Life Science*, Oxford, v. 115, n. 1-2, p. 29-35, 2014.

LIMA, Sonia Maria Rolim. *Fitomedicamento na prática médica*. São Paulo: Atheneu, 2012.

LINARÈS, Elodie; THIMONIER, Catherine; DEGRE, Michel. The effect of *NeOpuntia* on blood lipid parameters: risk factors

for the metabolic syndrome (syndrome X). *Advances in Therapy*, Metuchen, v. 24, n. 5, p. 1115-1125, 2007.

LORENZI, Harri; MATOS, Francisco José de Abreu. *Plantas Mediciniais no Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008.

LUZZI, Raimondo et al. Beanblock® (standardized dry extract of *Phaseolus vulgaris*) in mildly overweight subjects: a pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, Rome, v. 18, p. 3120-3125, 2014.

PADILLA-CAMBEROS, Eduardo et al. Hypocholesterolemic effect and in vitro pancreatic lipase inhibitory activity of an opuntia ficus-indica extract. *Biomed Research International*, Cairo, v. 2015, p. 1-4, 2015.

PANAHI, Yunes et al. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids-piperine combination in patients with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*, Edinburgh, v. 22, n. 5, p. 851-857, 2014.

PANIZZA, Sérgio Tinoco; VEIGA, Rogério da Silva; ALMEIDA, Mariana Corrêa. *Uso tradicional de plantas medicinais e fitoterápicos*. São Luís: Conbrafito, 2012.

PREUSS, Harry G. et al. Effects of a natural extract of (-)-hydroxycitric acid (HCA-SX) and a combination of HCA-SX plus niacin-bound chromium and *Gymnema sylvestre* extract on weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Oxford, v. 6, n. 3, p. 171-180, 2004.

RANG, Humphrey et al. *Farmacologia*. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RONDANELLI, Mariangela et al. Metabolic management in overweight subjects with naive impaired fasting glycaemia by

means of a highly standardized extract from cynara scolymus: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial.

*Phytother Research*, London, n. 28, p. 33-41, 2014.

RONDANELLI, Mariangela et al. Relationship between the absorption of 5-hydroxytryptophan from an integrated diet, by means of Griffonia simplicifolia extract, and the effect on satiety in overweight females after oral spray administration. *Eat and Weight Disorders*, Milano, v. 17, n. 1, p. 22-28, 2012.

SAAD, Glaucia de Azevedo et al. (Org.). *Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SANTOS, Ana C. S. et al. Garcinia cambogia: uma espécie vegetal como recurso terapêutico contra a obesidade? *Natureza On Line*, Santa Teresa, v. 5, n. 1, p. 37-43, 2007. Disponível em: <<http://bit.ly/2OXsxF3>>. Acesso em: 10 ago. 2018.

SEGANTINI, Daniela Mota et al. Chemical quality parameters and bioactive compound content of Brazilian berries. *Food Science and Technology*, Campinas, v. 35, n. 3, p. 502-508, 2015.

SENGER, A. E. Viera et al. Effect of green tea (*Camellia sinensis*) consumption on the components of metabolic syndrome in elderly. *The Journal of Nutrition*, Paris, v. 16, n. 9, p. 738-742, 2012.

SMARIUS, Laetitia J. et al. Pharmacology of rising oral doses of 5-hydroxytryptophan with carbidopa. *Journal of Psychopharmacology*, Oxford, v. 22, n. 4, p. 426-33, 2008.

SRIVASTAVA, Ranjan et al. Crocus sativus L.: a comprehensive review. *Pharmacognosy Review*, Mumbai, v. 4, n. 8, p. 200-208, 2010.

SUBBARAJUA, Gottumukkala et al. Spectrophotometric estimation of L-5-hydroxytryptophan in Griffonia

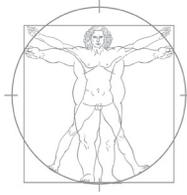
simplicifolia extracts and dosage forms. *International Journal of Applied Science and Engineering*, Taipei, v. 3, n. 2, p. 111-116, 2005.

TOKUNAGA, Shoji et al. Tea consumption and serum lipids and lipoproteins in a population of healthy workers in Japan. *Annals of Epidemiology*, New York, v. 12, p. 157-165, 2002.

WHITING, Susan; DERBYSHIRE Emma J.; TIWARI Brijesh. Could capsaicinoids help to support weight management? A systematic review and meta-analysis of energy intake data. *Appetite*, London, v. 73, p. 183-188, 2014.

ZHANG, Shiqi et al. Capsaicin reduces blood glucose by increasing insulin levels and glycogen content better than capsiate in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Washington, v. 25, n. 65, p. 2323-2330, 2017.

ZHOU, Hongyu et al. Targets of curcumin. *Current Drug Targets*, Hilversum, v. 12, n. 3, p. 332-347, 2012.



# **ESTRATÉGIAS NUTRICIONAIS PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA**

Radamés Coutinho de Lima  
Najara Amaral Brandão  
Laila de Freitas dos Santos

Uma alimentação balanceada, livre de alimentos industrializados, com o objetivo de redução de peso corporal, associada à prática de exercício físico, configura-se como preceito fundamental no tratamento da síndrome metabólica (SM). A dieta, no entanto, deverá ser individualizada, priorizando as necessidades de cada indivíduo. As características da composição alimentar e das quilocalorias da dieta deverão ser preconizadas por nutricionistas, considerando uma redução ponderal de 5 a 10% do peso corporal que previna o reganho. Desta forma, é importante, para uma intervenção efetiva, considerar questões socioeconômicas e culturais de cada indivíduo, para estimular maior adesão ao plano alimentar.

O principal objetivo da intervenção dietética na SM é o controle dos seus parâmetros metabólicos e bioquímicos, sendo necessário traçar estratégias que favoreçam o emagrecimento, a redução da gordura visceral, a normalização e o controle da hiperglicemia, dislipidemia e

pressão arterial. Algumas evidências têm mostrado que dietas hipocalóricas, ricas em fibras, com controle da qualidade de macronutrientes, principalmente carboidratos e gorduras, têm se mostrado ferramentas importantes para a mudança do quadro de SM.

De modo geral, devem ser evitados alimentos como carnes gordurosas, embutidos, frituras, molhos, cremes, doces ricos em açúcares e gorduras hidrogenadas e trans. E no caso contrário, gorduras mono (AGMI – ácidos graxos monoinsaturados) e poli-insaturadas (AGPI – ácidos graxos poli-insaturados) devem ser privilegiadas, incluindo os ácidos graxos ômega-3, encontrados naturalmente em peixes como salmão, sardinha, cavala e arenque.

Segundo Koh-Banerjee et al. (2004), o controle do peso corporal configura-se como um dos principais mecanismos para tratamento da obesidade e dos distúrbios cardiovasculares e metabólicos, tais como: hipertensão, diabetes tipo 2 (DM2), aterosclerose e dislipidemias, cofatores presentes em pacientes portadores da SM. Inúmeras dietas têm sido estudadas para atingir tal objetivo, sendo a redução da gordura alimentar, associada à dieta hipocalórica, uma das estratégias mais usadas e propostas nos últimos anos. Esta e outras estratégias nutricionais serão discutidas neste texto.

## DIETA CETOGÊNICA

A dieta cetogênica (DC) é comumente utilizada no tratamento da epilepsia refratária em crianças e adultos. Caracterizada basicamente como uma alimentação hiperlipídica e *low carb* (reduzida em carboidratos), tem sido também utilizada como protocolo nos casos de obesidade, através dos mecanismos fisiológico e bioquímico atribuídos à dieta, denominados como “cetose fisiológica” (KOSSOFF; KANIA; RHO, 2009). Entende-se como cetose fisiológica o processo “natural” do organismo em resposta a uma privação de dois ou três

dias de carboidratos da alimentação. Nesta situação, o corpo utilizará as reservas adiposas como fonte principal de energia, favorecendo então o processo de lipólise e betaoxidação. Novas abordagens também sugerem a DC como manejo para perda de peso efetiva, além de melhorar os parâmetros metabólicos, relacionados com a síndrome (PAOLI, 2014).

Veech (2004) refere que as DC são caracterizadas por uma redução nos carboidratos (geralmente a menos de 50g/dia) e um aumento relativo nas proporções de proteína e gordura. O conhecimento sobre os efeitos metabólicos das DCs clássicas se origina no trabalho pioneiro de Owen et al. (1967) na década de 1960, mas começou a ser utilizada nos anos 1920, com sucesso, no tratamento da epilepsia (KESSLER, 2011). Muitas evidências apoiam o conceito de que uma dieta com baixo teor de carboidratos pode trazer melhoras em algumas vias metabólicas, acarretando em efeitos benéficos para a saúde.

As DCs apresentam propriedades mais saudáveis do que as dietas convencionais de alto teor de carboidratos e baixas gorduras (PÉREZ-GUISADO et al., 2006; 2008). Em comparação com a dieta mediterrânea (DietaMed), que também apresenta benefícios evidentes para a saúde, a DC possui maior capacidade de reprodutibilidade. Isto acontece porque é difícil definir os componentes mais saudáveis da DietaMed, por ela ser uma dieta muito variada, que pode mudar entre os países mediterrâneos. Por exemplo, na Espanha o peixe é um componente importante, bem como o azeite, o vinho tinto e os vegetais – três componentes essenciais dessa dieta em todos os países (PÉREZ-GUISADO; MUÑOZ-SERRANO, 2008).

Alguns estudos, no entanto, trazem como possibilidade a combinação dos conceitos de DC e os quatro componentes essenciais da DietaMed espanhola – peixes, azeite, vinho e hortaliças. Portanto, esta dieta se caracteriza como uma dieta cetogênica-proteica (DCP),

porque incorpora altas doses de azeite virgem e ácidos graxos do tipo ômega 3 (PÉREZ-GUISADO; MUÑOZ-SERRANO, 2011).

Essa combinação de DC e DietaMed promove propriedades terapêuticas potenciais para a SM. Mostrou-se ser uma maneira segura e eficaz de perda de peso, promovendo perfis lipídicos não aterogênicos, diminuindo a pressão arterial e melhorando os níveis de glicemia no jejum em indivíduos obesos saudáveis (PAOLI et al., 2013). Em contrapartida, Giuseppe Castaldo e colaboradores (2016) trazem como benefício uma intervenção com DC, seguida de Dieta-Med, como eficaz no controle de manutenção dos resultados, obtidos na fase da DC, em indivíduos com SM.

## DIETAS HIPERPROTEICAS

O balanço energético fundamental para a manutenção do peso corporal dos indivíduos se faz pelo equilíbrio entre o gasto energético e a ingestão calórica. O gasto energético diário pode ser dividido em três componentes: taxa metabólica basal (TMB) ou de repouso (TMR); efeito térmico do alimento; e gasto energético associado com a atividade física. O efeito térmico do alimento, também conhecido por termogênese de indução dietética, deve-se principalmente aos processos de digestão, absorção e assimilação dos nutrientes e representa, para uma pessoa ativa, menos de 10% do gasto energético diário (SCHUTZ, 1995).

No metabolismo energético, a termogênese induzida pela dieta é diferenciada pela proporção de macronutrientes do plano alimentar (HERMSDORFF; VOLP; BRESSAN, 2007). A proteína é o macronutriente considerado mais termogênico, levando a um gasto energético de 19% da energia ingerida para sua utilização e estocagem, enquanto o lipídio necessita de um gasto de 3% para o mesmo metabolismo (WESTERTERP-PLATENGA et al., 1999).

O aumento do metabolismo associado às proteínas após a ingestão de aminoácidos está mais fortemente relacionado com a saciedade do que a ingestão de carboidratos, que por sua vez é maior que na ingestão de lipídios (HERMSDORFF et al., 2003). Stubbs et al. (1996) verificaram um aumento na fome subjetiva após a ingestão de refeições ricas em gorduras em relação às refeições ricas em carboidratos e proteína. A razão principal para as diferenças no efeito térmico do alimento pode ser o fato de o organismo não ter capacidade de armazenar proteínas e, portanto, necessitam ser processadas metabolicamente de imediato (HALTON; HU, 2004).

Alguns estudos têm mostrado importante redução no peso e na gordura corporal total mais eficientes após o consumo de dietas ricas em proteínas (LAYMAN et al., 2003; NOAKES et al., 2005; WEIGLE et al., 2005) quando comparadas a outras ricas em carboidratos ou lipídios. Ou seja, a composição da dieta pode interferir diretamente na homeostase energética.

No que diz respeito ao uso das dietas hiperproteicas para alterar o perfil lipídico, ainda não existe consenso. Noakes et al. (2005) encontraram menores concentrações de LDL-c, HDL-c e colesterol total após dieta pobre em proteínas; e menor concentração de triglicerídeos e maior de HDL-c, após dieta rica em proteína. Opostamente, Layman et al. (2003) obtiveram redução do colesterol total tanto na dieta pobre como na rica em proteína; e na dieta rica em proteína, encontraram também menores valores de triglicerídeos e HDL-c.

Devido à falta de literatura suficiente para recomendar uma ingestão diária de proteínas, sugere-se de 0,8g a 1g/kg de peso atual ou 15% do valor energético total. Embora dietas hiperproteicas e baixas em carboidratos possam reduzir o peso e melhorar a glicemia a curto prazo, sua efetividade a longo prazo não está bem estabelecida (BREHM et al., 2003; FOSTER et al., 2003; SAMAHA et al., 2003).

## DIETA PARA O CONTROLE GLICÊMICO

A dieta para controle glicêmico considera o tipo de alimento ingerido, ou seja, prioriza o consumo de alimentos com baixo índice glicêmico (IG). É uma dieta indicada geralmente a pacientes que apresentam hiperglicemia, tolerância à glicose diminuída ou DM (STEEMBURGO et al., 2007). O IG é um indicador da capacidade de o carboidrato aumentar a glicemia pós-prandial. Nesta dieta, utiliza-se uma escala de 0 a 100 que classifica os alimentos contendo carboidratos de acordo com a resposta de glicose pós-prandial (AUGUSTIN et al., 2017; IGLESIA et al., 2016).

O IG difere de acordo com a taxa de digestão e absorção, que depende do tipo de carboidrato e proteína, gordura e teor de fibra do alimento (RAJABI et al., 2015). Quanto maior o IG do alimento, mais rápido será o aumento da glicemia e da resposta à insulina. O consumo habitual e exagerado de alimentos industrializados, contendo altos níveis de açúcares adicionados, incluindo bebidas adoçadas, como refrigerantes e sucos prontos, biscoitos, bolos e doces, podem contribuir de forma significativa para o ganho de peso. Além disso, também podem promover e intensificar estresse oxidativo no organismo e inflamação aguda e crônica de baixo grau, contribuindo para o desenvolvimento de SM e DM a longo prazo (BUYKEN et al., 2014).

Uma resposta rápida à ação da insulina leva a um estado de hipoglicemia, com diminuição da saciedade e, conseqüentemente, aumento da ingestão alimentar (IGLESIA et al., 2016; PEREIRA et al., 2014). Nesse sentido, uma dieta rica em carboidratos com alto IG por muito tempo, combinada a outros hábitos alimentares inadequados, como excesso de ingestão calórica e alimentos industrializados, tem sido associada à hiperglicemia, resistência à insulina, DM, hipertrigliceridemia, DCV, obesidade e SM.

A hiperglicemia aguda, entre outras consequências, reduz a disponibilidade de óxido nítrico, agravando a vasodilatação endotelial e elevação da pressão sanguínea, podendo ser um potente precursor de DCV (BUYKEN et al., 2014; PEREIRA et al., 2014).

A redução do IG e/ou da carga glicêmica (CG) da dieta tem sido associada a uma absorção mais lenta de carboidratos e, consequentemente, a uma liberação gradual de insulina (IGLESIA et al., 2016).

A CG é obtida pela multiplicação do IG do alimento, considerando a glicose como nutriente-padrão, com seu conteúdo de carboidratos disponível (PEREIRA et al., 2014). Assim a dieta com IG baixo confere mais saciedade por ter taxas mais lentas de digestão e absorção. Como consequência, os receptores de nutrientes no trato gastrointestinal são estimulados por um período mais longo, levando a um prolongamento dos sinais de ativação da colecistoquinina e do peptídeo-1 do tipo glucagon, liberados no centro de saciedade do cérebro (RAJABI et al., 2015).

Sendo assim, uma dieta composta por alimentos de baixo IG, com adição de fibras, particularmente dos cereais integrais, frutas, leguminosas e legumes, está associada a um risco reduzido para SM e DM. Além disso, pode reduzir os níveis séricos de marcadores pró-inflamatórios, como o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), da proteína C reativa (PCR) e do fator de necrose tumoral (TNF), bem como da melhora dos níveis de colesterol total e LDL-c (AUGUSTIN et al., 2017; PEREIRA et al., 2014). Rajabi et al. (2015), estudando pacientes portadores de SM, observaram que, após oito semanas de tratamento com dieta de baixo IG, houve diminuição de peso corporal, IMC, pressão arterial e perfil lipídico dos pacientes, confirmando os efeitos positivos desta dieta nos parâmetros da SM.

Os alimentos integrais, presentes nesta dieta para o controle glicêmico, são adicionalmente ricos em vários compostos bioativos com propriedades anti-inflamatórias e de eliminação de radicais

livres, a partir da ativação de enzimas antioxidantes. Alimentos como aveia ou cevada podem diminuir as taxas de glicose e de lipídios no sangue e reduzir a hiperinsulinemia (BUYKEN et al., 2014). Assim, o controle glicêmico deve ser considerado uma ferramenta útil na seleção dos carboidratos de qualidade, sendo incluído em uma dieta nutricionalmente equilibrada, aliada a hábitos de vida saudáveis, mostrando-se eficaz no tratamento da SM.

## DIETA DASH

A dieta DASH (do inglês *dietary approaches to stop hypertension*) é um conjunto eficaz de recomendações dietéticas para prevenir e controlar a pressão arterial elevada (KIM; ANDRADE, 2016). É caracterizada pelo aumento no consumo de vegetais, frutas, grãos integrais, carnes magras, produtos lácteos, com baixo teor de gordura e menor ingestão de gordura saturada e colesterol (SHENOY et al., 2010). Por ser uma dieta rica em magnésio, potássio, cálcio e fibra, reduz a pressão arterial e possui efeitos favoráveis na resistência à insulina, perfil lipídico, marcadores da inflamação e estresse oxidativo, situações encontradas na SM (AZADBAKHT et al., 2005; FOROOZANFARD et al., 2017; ZHENG, 2017).

De acordo com as diretrizes da DASH, recomenda-se que não se consumam mais de 2.300mg de sódio por dia, sendo 1.500 considerados melhores para reduzir a pressão arterial. Esta redução diminui o risco de doença coronariana e AVC (KIM; ANDRADE, 2016). Indivíduos portadores de SM apresentam predisposição ao desenvolvimento de DCV, sendo uma das principais causas de óbito por doenças crônicas não transmissíveis e está geralmente associada a distúrbios metabólicos, incluindo obesidade, diabetes, hipertensão e elevação no colesterol (ZHENG, 2017). Para esses indivíduos uma

dieta rica em vegetais apresenta efeitos benéficos nos parâmetros: glicemia em jejum, dislipidemia e hipertensão (SHENOY et al., 2010).

Os vegetais geralmente possuem poucas quilocalorias e podem fornecer uma variedade de nutrientes essenciais e fitoquímicos específicos favoráveis à saúde. Exemplo disto são os carotenoides que podem inibir danos e espessamento da parede arterial, possivelmente devido à sua capacidade de diminuir a produção de citocinas inflamatórias (SHENOY et al., 2010).

A dieta DASH estimula o consumo de produtos lácteos. Estes produtos podem estar envolvidos na redução da SM, melhora na resistência à insulina e efeitos favoráveis sobre as alterações metabólicas (AZADBAKHT et al., 2005). O cálcio se destaca entre os principais nutrientes encontrados nos produtos lácteos, pois apresenta importante papel na oxidação de gorduras, na diminuição da síntese de ácidos graxos e no aumento da atividade lipolítica nos adipócitos, reduzindo o ganho de peso (PIMPIN et al., 2016).

O efeito benéfico do cálcio na prevenção do acúmulo de gordura corporal também pode ser atribuído à expressão de proteína de desacoplamento (UCP 2) no tecido adiposo branco, estimulando a termogênese (AZADBAKHT et al., 2005). Em relação à pressão arterial, o cálcio pode agir nos hormônios paratireoidianos e na 1,25-di-hidrovitamina D, mudando a atividade de células da musculatura lisa e inibindo a enzima conversora da angiotensina (ECA). Este último efeito catalisa um potente vasoconstrictor, a angiotensina II, bloqueando o sistema renina-angiotensina, diminuindo a pressão arterial (PA) (COZZOLINO, 2016; DREHMER et al., 2017; HARAGUCHI et al., 2006). Os efeitos benéficos do cálcio no controle da pressão arterial e ação lipolítica têm sido associados a uma ingestão habitual de leite e não com a suplementação (AL-SOLAIMAN et al., 2010; COZZOLINO, 2016).

Ainda abordando os produtos lácteos, eles têm recebido bastante atenção no meio científico, devido ao seu potencial sobre a DM e DCV. Porém, ao contrário das diretrizes para DCV, estudos apontam que os indivíduos devem consumir laticínios integrais em vez de produtos desnatados. Outros fatores ou substâncias além do cálcio podem desempenhar um papel na prevenção da acumulação de gordura, como o perfil dos ácidos graxos presentes nos laticínios integrais. Entre eles, o ácido mirístico, que pode ser um ativador da conversão de ácido linolênico em ácido docosa-hexaenoico (DHA) se consumido em quantidade moderada, demonstrando efeitos benéficos sobre a diabetes e doença cardiovascular (AZADBAKHT et al., 2005; DREHMER et al., 2015). Os ácidos mirístico e palmítico aumentam o colesterol LDL-c, e o ácido mirístico eleva o HDL-c (DREHMER et al., 2015). Não está claro como o teor de gordura do leite na dieta pode modular o efeito de ácidos graxos saturados sobre o risco de DM e SM (DREHMER et al., 2017).

A gordura láctea também contém gorduras monoinsaturadas que podem melhorar as respostas glicêmicas e a sensibilidade à insulina (PIMPIN et al., 2016). Além dos ácidos graxos saturados presentes em produtos lácteos, outros componentes nutricionais podem estar envolvidos na redução da SM. Por exemplo, a vitamina D pode reduzir a dislipidemia e melhorar a pressão arterial através da manutenção da homeostase do cálcio, estimulação e liberação da produção de insulina e regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, já abordados anteriormente (COZZOLINO, 2016; INDA FILHO; MELAMED, 2013; PIMPIN et al., 2016).

Outro aspecto interessante é que os produtos lácteos fermentados, como queijos e iogurtes, tiveram a associação inversa mais forte com a glicemia e melhora da sensibilidade à insulina. Uma das hipóteses é que a presença de bactérias probióticas constituintes dos iogurtes e menaquinonas dos produtos lácteos fermentados promovem

mudanças na população de microrganismos intestinais (PIMPIN et al., 2016). Além disso, a baixa CG da maioria dos produtos lácteos, resultante do maior teor de proteína e gordura, pode aumentar a saciedade, ajudando assim a controlar o apetite e o equilíbrio energético, bem como reduzir direta e indiretamente a glicemia e insulinemia.

Em um grande estudo de coorte no Brasil (ELSA) foram acompanhados grupos com diferentes padrões de ingestão alimentar, entre eles a dieta comum brasileira, dieta com consumo regular de leite integral e dieta DASH. Foi observado que a dieta-padrão brasileira (arroz branco, feijão, cerveja, carnes frescas e processadas) estava associada à predisposição de diabetes e demais componentes da SM, enquanto quem ingeria mais sobremesas feitas com leite comum apresentou menor ocorrência de diabetes, embora com maior circunferência da cintura. O grupo com dieta-padrão DASH apresentou uma menor prevalência de SM e menor pressão arterial. Tais resultados podem, provavelmente, ter ocorrido pela ingestão de produtos lácteos presentes nas duas dietas (DREHMER et al., 2017).

Por ser uma dieta rica em frutas e legumes, possui alto teor de folato, potássio, vitamina C, flavonoides, carotenoides e fitosterol. Esses fitoquímicos aumentam a capacidade antioxidante, diminuindo a pressão arterial e reduzindo o estresse oxidativo induzido por hiperlipidemia (ZHENG, 2017); melhoram a função endotelial e, conseqüentemente, reduzem a hipertensão. Portanto, os antioxidantes da dieta DASH podem desempenhar um papel importante, especialmente nos pacientes com SM, porque reduzem o estresse oxidativo, que representa um mecanismo potencial de ligação entre obesidade, resistência à insulina e DCV (AZADBAKHT et al., 2005).

Estudos com pacientes hipertensos e normotensos têm demonstrado melhores resultados de redução da pressão arterial quando foi seguida a dieta DASH em comparação com dietas-padrão, ou as que seguiram a dieta DASH mas com maior aporte de vegetais

(SACKS et al., 2001; AL-SOLAIMAN et al., 2010). As concentrações de arginina, licopeno, vitaminas C e E e a ingestão de folatos, além de reduções significativas na quantidade de sódio ingerido, foram maiores em pacientes que consumiram a dieta DASH. Isto explica os efeitos observados na pressão arterial e nos marcadores de função endotelial e vascular nos indivíduos obesos.

O consumo de grãos integrais, fibras e alimentos de baixo IG facilitam a perda de peso e a saciedade e diminuem a pressão arterial e o risco de AVC. O consumo de vitamina C, cálcio, magnésio e arginina na dieta DASH pode melhorar o estado metabólico a partir da diminuição da atividade da NADPH oxidase e níveis reduzidos de angiotensina II. Deve-se observar que as mudanças no peso e no IMC, com a dieta DASH, podem resultar em melhora de outros parâmetros metabólicos, tais como insulina HOMA e glicose em jejum (FOROOZANFARD et al., 2017). As especiarias também podem contribuir para reduzir a hipertensão se consumidas de forma moderada. Isto se deve ao seu poder antioxidante, como pimentas do gênero *Capsicum*, incluindo pimentões e páprica, pimenta preta, a canela e a curcumina.

Azadbakht et al. (2005) separaram um grupo seguindo a dieta DASH e o outro grupo apenas com dieta de redução de peso. Eles verificaram que pacientes que seguiram a dieta DASH apresentaram melhora significativa nos parâmetros e na prevalência da SM, quando comparados ao outro grupo. Em outro estudo realizado por Foroozanfard e colaboradores (2017), agora com mulheres portadoras de síndrome do ovário policístico, utilizando a dieta DASH por 12 semanas, houve resultados positivos sobre o peso, IMC e marcadores do metabolismo de insulina em comparação com a dieta de baixa quilocaloria. A redução de peso no grupo que consumiu a dieta DASH pode estar relacionada ao maior teor de micronutrientes,

principalmente o cálcio e magnésio, aos produtos de baixo IG e ao menor consumo de açúcar simples.

Finalmente, tem-se a hipótese de que o aumento das proteínas lácteas pode conferir propriedades reguladoras da glicemia, principalmente pós-prandial, estimulando hormônios intestinais, particularmente incretinas, que aumentam a motilidade intestinal (DREHMER et al., 2015).

Desta forma, a dieta DASH pode ser efetiva na redução dos riscos metabólicos, necessitando de uma investigação mais aprofundada dos padrões alimentares e sua relação com diabetes e a SM em populações distintas, pois a maioria dos estudos são realizados com populações europeias e norte-americanas, o que poderia fornecer informações valiosas sobre o papel de combinações específicas de alimentos e nutrientes.

## DIETA SEM LACTOSE

A intolerância à lactose (IL) é uma das condições que mais acometem a população no Brasil e no mundo, variando de acordo com características étnicas (MATTAR et al., 2009). Uma das principais causas desta condição é a hipolactasia primária do tipo adulto (HPTA). É determinada geneticamente, com padrão de herança autossômico recessivo, e se caracteriza pela redução programada da expressão da lactase (LPH), a partir dos primeiros anos de vida. Não é transitória nem reversível, e recebeu este nome para contrastar com a ausência de LPH ao nascer, chamada de alactasia hereditária (MATTAR et al., 2010; MONTGOMERY et al., 2007).

Quando não ocorre a hidrólise da lactose, esta passa para o cólon intacta e sofre fermentação por bactérias intestinais, transformando-se em ácidos graxos de cadeia curta e gases, como o metano, que podem ser eliminados como flatos ou pela expiração

(KRAWCZYK et al., 2008; MATTAR et al., 2010), gerando dor abdominal, flatulência, diarreia, borborigmos e, em alguns casos, obstipação (KRAWCZYK et al., 2008). Mas também pode ser subclínica ou com sintomas e sinais pouco comuns de serem relacionados com a IL, tais como cefaleias, acnes, renites etc. Devido a estas alterações, foram desenvolvidos métodos de diagnósticos para IL, como o teste do hidrogênio expirado e da curva glicêmica para lactose (MATTAR et al., 2010).

A curva glicêmica, em particular, por ser o teste usado pelo Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas (Genut/UNEB), é também chamada de teste de tolerância à lactose (TTL). É um método simples e amplamente utilizado no meio clínico, que tem menos sensibilidade e especificidade (LEVITT; WILT; SHAUKAT, 2013), mas seu custo é bem mais acessível à população, pois tem cobertura do SUS. O diagnóstico de IL ocorre quando o pico de glicemia após ingestão de lactose não excede 20 mg/dL da glicemia de jejum (MATTAR et al., 2010).

A expressão clínica da IL é extremamente variável e difere de pessoa para pessoa, fazendo com que alguns tolerem pequenas ou grandes quantidades de lactose. Esta quantidade representa dois copos de leite por dia, que equivalem a mais ou menos 11g deste dissacarídeo. Essas diferenças individuais podem estar relacionadas com a variação na microbiota intestinal (presença ou não de disbiose intestinal) (ARAÚJO et al., 2011), alterações gastrointestinais, quantidade de lactase produzida, bem como da lactose ingerida (HE et al., 2008). O problema é que em muitos alimentos industrializados e medicamentos a lactose é acrescentada e não declarada nos rótulos, fenômeno chamado de “lactose oculta”. Estas situações precisam ser levadas em consideração para aconselhamento nutricional destes pacientes, e não apenas as fontes dietéticas (WORTMANN; SIMON; SILVEIRA, 2013).

Quanto aos testes genéticos, analisam-se polimorfismos de nucleotídeo único (do inglês *single nucleotide polymorphisms* – SNP) associados ao fenótipo IL, utilizando técnicas de biologia molecular (FRIEDRICH, 2013). Atualmente dois SNPs têm se destacado no nosso meio: o -13910C>T e o -22018G>A (FRIEDRICH et al., 2012). O -13910C>T está localizado no íntron 13 do gene MCM6 a 13.910 pares de bases do códon de iniciação do gene LCT. Este SNP demonstrou completa associação com a IL, 100%. Já o SNP -22018G>A está localizado no íntron 9 do gene MCM6, a 22.018 pares de bases do códon de iniciação do gene LCT, e foi fortemente associado à IL, mas não completamente, chegando a 97% (ENATTAH et al., 2002). Estas variantes na sequência de íntrons do gene MCM6 estão em desequilíbrio de ligação com o gene LCT (HOLLOX et al., 2001).

Apesar dos fortes indícios da contribuição da IL para a SM, há controvérsias nesta relação. Para alguns autores, indivíduos tolerantes à lactose possuem maior probabilidade de desenvolver a SM (ALMON et al., 2011; ENATTAH et al., 2002), principalmente mulheres (ALMON et al., 2010), e para outros pesquisadores, os indivíduos intolerantes à lactose é que possuem maior propensão à SM (FRIEDRICH et al., 2012). Esta última hipótese também foi demonstrada em crianças afro-americanas (MALEK et al., 2013). Estas discrepâncias podem estar relacionadas à etnia e à maior ingestão energética em quem não é intolerante à lactose (ALMON et al., 2011). No Genut/UNEB, encontramos uma prevalência de 87% de IL. Elaborando uma dieta sem lactose, observamos que ela foi mais eficaz em retirar os pacientes da SM, 2,72x mais, p valor = 0,022, quando comparada à dieta hipocalórica ou hipoenergética (ARAÚJO, 2016). É um dado inédito de pesquisa, autorizada pelo comitê de ética e pesquisa da UNEB, sob o número CAEE: 03409712.9.3001.5023. Além disso, foi mais eficaz na redução dos parâmetros lipídicos (triglicerídios, LDL-c e colesterol total),

glicídicos (glicemia e insulina) e antropométricos (peso, CC, IMC, percentual de massa gorda e aumento da massa magra). A melhor explicação para estes resultados talvez se deva à microbiota intestinal. A presença de lactose não digerida serve de substrato para as bactérias patogênicas, principalmente as firmicutes, presentes em excesso no intestino de pacientes com SM (ARAÚJO, 2016; HE et al., 2008). A partir daí haverá aumento de metano, citocinas inflamatórias, via absorção de lipopolissacarídeos, diminuição de incretinas, levando à resistência à insulina (RI). Retirando a lactose, é possível a melhora dos parâmetros citados anteriormente. Assim, a dieta sem lactose surge como uma alternativa eficiente no tratamento da SM para pacientes com IL.

## DIETA MEDITERRÂNEA

A DietaMed (ou dieta do mediterrâneo) é um padrão alimentar originado nas populações da região do Mar Mediterrâneo. Culturalmente é caracterizada pela ingestão elevada de alimentos mais saudáveis, como, frutas, legumes, cereais, hortaliças e azeite de oliva; moderada ingestão de peixes e bebidas alcoólicas, principalmente vinhos; e baixa ingestão de laticínios, doces e carnes, especialmente vermelhas. Como prática comum, o uso abundante do azeite de oliva e de frutos secos na culinária pelos adeptos desta dieta faz com que a DietaMed apresente elevado teor de gorduras insaturadas, que atuam como fator protetor às doenças do coração e podem reduzir o risco de doenças cardiovasculares (DCV) e disfunções metabólicas. Além disso, dados clínicos e epidemiológicos sugerem que o consumo regular destes alimentos (azeite de oliva e frutos secos) podem melhorar o estado de resistência à insulina, adiposidade visceral e minimizar a progressão de disfunções no metabolismo associadas

à SM (ESTRUCH et al., 2016; RAJARAM; SABATÉ, 2006; SALAS-SALVADÓ et al., 2008).

A DietaMed tem sido bastante relacionada com a melhora do perfil lipídico de pacientes com risco cardiovascular elevado, quadro também comum nos indivíduos portadores da síndrome. Neste contexto, Estruch et al. (2016) verificaram que o seguimento desta dieta, durante um ano, foi capaz de reduzir de forma bastante expressiva os níveis séricos de triglicerídeos e elevar os de HDL-c. Com o intuito de otimizar os resultados encontrados, outras medidas podem ser associadas a intervenção nutricional, como redução da ingestão de bebidas alcoólicas e incentivo à prática de atividade física, que podem ser utilizadas no tratamento não farmacológico de dislipidemias e da SM (DUSSAILLANT et al., 2016).

Devido a sua estrutura e composição, a DietaMed apresenta padrão alimentar bastante saudável e perfil altamente anti-inflamatório. Estas características presentes podem minimizar e combater doenças associadas à inflamação crônica, sobretudo a subclínica e de baixo grau, como obesidade, diabetes *mellitus* e SM. Além do uso para acompanhar tratar disfunções endocrinometabólicas, sua utilização na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) também deve ser encorajada aos nutricionistas, essencialmente por promover benefícios para indivíduos com maior risco de desenvolver a SM (MARQUES-ROCHA et al., 2016).

A DietaMed é considerada bastante funcional porque apresenta crescentes evidências científicas que descrevem seus efeitos benéficos na saúde humana. Estudos observacionais de corte transversal e prospectivo sugerem que há associação entre esta dieta e uma menor prevalência e incidência de DCNT, câncer, DCV, diabetes, SM, bem como redução geral na mortalidade. Os mecanismos pelos quais a DietaMed protege o organismo são multifatoriais, pois as substâncias contidas na dieta têm efeitos protetores no organismo devido a

suas ações anti-inflamatórias, antioxidantes e antiaterogênicas. Dados de estudos clínicos de intervenção concluíram que esta dieta foi capaz de reduzir em 30% novos casos de doenças do coração (cardiovasculares), prevenir o desencadeamento de diabetes e envelhecimento cognitivo, além de reverter complicações presentes na SM (DI-DANIELE et al., 2017; DUSSAILLANT et al., 2016).

A DietaMed representa uma possível terapia para a SM, por estar associada com a prevenção e redução do acúmulo de tecido adiposo visceral. Além disso, o hábito alimentar mediterrâneo tem exercido efeitos extremamente benéficos na saúde de indivíduos idosos com risco elevado ou não de desenvolver DCNT. Nos EUA, o consumo alimentar inadequado representa 30-35% de óbitos relacionados ao câncer, entre as formas mais variadas. Contemporaneamente, o câncer é descrito como a segunda causa da morte após DCV em todo o mundo.

De forma contrária, as populações que vivem na região do Mediterrâneo possuem menor incidência de câncer quando comparadas com populações que residem no norte da Europa ou nos EUA, muito provavelmente devido a hábitos alimentares mais saudáveis, como a ingestão de alimentos menos processados e mais naturais. Vale ressaltar que boa parte dos alimentos comumente utilizados na DietaMed são ricos em compostos bioativos com potencial ação preventiva contra o câncer, além de outras doenças provocadas por desregulação no metabolismo, sobretudo glicídico e lipídico (DI-DANIELE et al., 2017; MARQUES-ROCHA et al., 2016).

Existem algumas ferramentas validadas de utilização em contexto clínico para avaliar o seguimento da DietaMed entre as populações. A ferramenta oficial (Quadro 1) e mais comumente usada em pesquisas, por ser prático e de fácil aplicabilidade, é a proposta do estudo *Prevención con dieta mediterránea* (Predimed), desenvolvido na Espanha. O objetivo é testar a eficácia da DietaMed na prevenção

primária da doença cardiovascular e observar seu efeito a longo prazo em participantes com elevado risco cardiovascular. Os autores desenvolveram um questionário com 14 itens, a partir do qual, de forma rápida e prática, consegue-se categorizar o indivíduo com boa ou fraca adesão à DietaMed. Inúmeros estudos clínicos de intervenção são realizados por todo o mundo e em diferentes populações utilizando o questionário do Predimed. Os dados têm mostrado, com fortes evidências científicas, que a adesão à DietaMed, investigada principalmente a partir desta ferramenta, tem sido utilizada para esclarecer a etiopatogenia de diversas doenças associadas a hábitos alimentares (MARTINEZ-GONZALEZ et al., 2012a, 2012b).

Vários estudos fornecem evidências que potencializam o efeito benéfico da DietaMed sobre o risco de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) e SM. Dados de estudos prospectivos de coorte, descritos em uma recente meta-análise, mostraram que indivíduos com maior adesão à DietaMed tiveram redução significativa no risco de desenvolver diabetes e tiveram maiores benefícios na prevenção de diabetes gestacional. Estudos prospectivos observaram associações inversas entre a DietaMed e a síndrome ou seus componentes; ou seja, quanto maior a adesão à dieta, menor a associação com o surgimento e complicações da SM e seus cofatores. Resultados de ensaios controlados randomizados que avaliaram o efeito desta dieta no DM2 e na SM, a partir da aplicação do Predimed, mostraram que os participantes que aderiram à dieta do mediterrâneo tiveram redução de 30% no risco de desenvolver DM2.

**Quadro 1** – Questionário que avalia a adesão à DietaMed

(Continua)

		<b>Critérios para atribuir 1 ponto</b>
1	Utiliza azeite como principal gordura culinária?	Sim
2	Que quantidade de azeite consome num dia (incluindo uso para fritar, temperar saladas, refeições fora de casa etc.)?	≥ 4 colheres de sopa
3	Quantas porções de produtos hortícolas consome por dia? (1 porção: 200g; considere acompanhamentos como metade de uma porção)	≥ 2 porções por dia (ou ≥ 1 porção crua ou em salada)
4	Quantas peças de fruta (incluindo sumos de fruta natural) consome por dia?	≥ 3 por dia
5	Quantas porções de carne vermelha, hambúrguer ou produtos cárneos (presunto, salsicha etc.) consome por dia? (1 porção: 100-150g)	< 1 porção por dia
6	Quantas porções de manteiga, margarina ou natas consome por dia? (1 porção: 12g)	< 1 porção por dia
7	Quantas bebidas açucaradas ou gaseificadas bebe por dia?	< 1 por dia
8	Quantos copos de vinho bebe por semana?	≥ 7 copos por semana
9	Quantas porções de leguminosas consome por semana? (1 porção: 150g)	≥ 3 por semana
10	Quantas porções de peixe ou marisco consome por semana? (1 porção: 100-150g de peixe ou 4-5 unidades ou 200g de marisco)	≥ 3 por semana
11	Quantas vezes por semana consome produtos de pasteleria ou doces comerciais (não caseiros), como bolos, bolachas, biscoitos?	< 3 vezes por semana

(Conclusão)

		<b>Critérios para atribuir 1 ponto</b>
<b>12</b>	Quantas porções de oleaginosas (nozes, amêndoas, incluindo amendoins) consome por semana? (1 porção 30 g)	≥ 3 por semana
<b>13</b>	Consome preferencialmente frango, peru ou coelhos em vez de vaca, porco, hambúrguer ou salsicha?	Sim
<b>14</b>	Quantas vezes por semana consome hortícolas, massa, arroz ou outros pratos confeccionados com um refogado (molho à base de tomate, cebola, alho-francês ou alho e azeite)?	≥ 2 vezes por semana
<b>BOA ADESÃO À DIETA MED. →</b>		<b>PONTUAÇÃO FINAL ≥ 10</b>

Fonte: adaptado de MARTÍNEZ-GONZÁLEZ et al. (2012)

Esta adesão também foi capaz de promover a reversão da SM e seus componentes, especialmente: resistência à insulina e obesidade abdominal (MILLER et al., 2016; PASANISI et al., 2018; SALAS-SALVADÓ et al., 2016).

Vários efeitos benéficos, relacionados à homeostase glicídica, com o uso da DietaMed já foram comprovados. Este melhor efeito hipoglicídico tem sido observado, mesmo quando a dieta do mediterrâneo é comparada a outras dietas específicas para reduzir a glicemia em pacientes com DM2 e SM (SALAS-SALVADÓ et al., 2016).

Assim, a abundância de alimentos saudáveis e altamente nutritivos que compõem a base da DietaMed prediz sua elevada bioatividade (relacionada aos compostos bioativos dos alimentos). Além disso, tem potencial ação preventiva a DCNT, redução do risco de doença cardiovascular e de outras condições endocrinometabólicas.

## DIETA HIPOCALÓRICA

De acordo com a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (DBSM, 2005), a terapia de primeira escolha para o tratamento de pacientes com SM deve conter uma estratégia de modificação e melhora dos seus hábitos alimentares e de vida. A redução do peso e a prática de exercícios físicos regulares devem ser incentivadas logo no primeiro momento. Estudos têm comprovado que a associação da dieta com a atividade física provoca a redução expressiva da circunferência cintura e de gordura visceral; melhora a resistência à insulina; diminui a glicemia e diminui a incidência de DM2; reduz de forma bastante significativa os níveis pressóricos, os níveis séricos de triglicerídeos e aumenta as frações circulantes de HDL-c (BUSNELLO et al., 2011; DBSM, 2005; NUNES, 2011; TORJESEN, 2010).

Cabe ainda salientar que, conforme as orientações da DBSM, a dieta para o paciente com SM e/ou obesidade deve conter redução de 500 kcal a 1000 kcal do gasto energético total diário, e que o uso de dietas com quilocalorias inferiores a 800 kcal devem ser desestimuladas, pois não são efetivas para a redução de peso, sobretudo nestes pacientes.

A redução de quilocalorias dietéticas é uma importante aliada dos nutricionistas no acompanhamento dos portadores de síndrome e obesidade, além de ser, normalmente, a estratégia de primeira escolha para o tratamento do excesso de peso. O aporte calórico reduzido pode diminuir o tecido adiposo corporal em resposta ao balanço energético negativo. Trata-se de uma condição caracterizada como um feedback contrário, no qual o gasto energético supera o consumo de energia. Muitos pacientes apresentam respostas bastante rápidas com a adesão a dietas hipocalóricas, como diminuição de medidas e melhora de parâmetros bioquímicos (LEÃO et al., 2011). Estes resultados podem ser otimizados quando a prática de exercício físico

for adicionada ao tratamento, especialmente em indivíduos com SM, em que a manutenção da massa magra aumentaria a sensibilidade à insulina (NUNES et al., 2015).

Em outro estudo envolvendo indivíduos com e sem obesidade, foi observado que quem estava acima do peso e aderiu a orientações da dieta hipocalórica durante três meses apresentou redução de peso corporal, melhora significativa nos níveis séricos de glicose e insulina, representados pelo HOMA-IR, e na relação leptina/adiponectina. Estes efeitos resultam em maior sensibilidade à insulina (SCHULTE et al., 2012).

## SUPLEMENTAÇÃO DE MICRONUTRIENTES E NUTRACÊUTICOS

Nutracêuticos são alimentos ou parte de um alimento que fornece benefícios na saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças. De acordo com sua definição, eles diferem dos suplementos dietéticos e outros suplementos alimentares, porém a forma como são administrados pode ser a mesma (pílulas, comprimidos, cápsulas ou líquidos) e podem ajudar a combater a SM, obesidade, doenças cardiovasculares, osteoporose, diabetes e hipercolesterolemia (SANTINI; NOVELLINO, 2017).

Em pacientes portadores de SM, a alteração no perfil lipídico tende a interferir no padrão de crescimento celular, promovendo danos celulares e estimulando os radicais livres. O estresse oxidativo nos adipócitos desempenha um papel central no DM e na resistência à insulina, sendo as espécies reativas de oxigênio (ROS) uma característica comum nas alterações citadas (GAO et al., 2015). Sendo assim, a terapia antioxidante pode ser uma estratégia útil para a DM e a RI, com o uso combinado de vitamina C e E, polifenóis, flavonoides (como quercetina e epicatequina), curcuminoides e representantes de ácidos fenólicos alimentares (GAO et al., 2015; KIM et al., 2015).

A vitamina E, principalmente o  $\alpha$ -tocoferol, possui propriedades antioxidantes, hipolipemiantes, combate os radicais livres e inibe os peróxidos lipídicos (MOHAMMADI et al., 2017). Mais efetivo ainda é a combinação de antioxidantes com vitaminas B-1 (tiamina), B-2 (riboflavina), B-6 (piridoxina) e B3 (niacina) no combate à SM e alterações comuns do envelhecimento. Isto ocorre devido aos efeitos sinérgicos destes nutrientes, melhorando o metabolismo energético e de proteínas e evitando o acúmulo de radicais livres e peróxidos (WU et al., 2017). A suplementação de riboflavina isolada também melhora a função dos macrófagos (M1), reduzindo sua atividade pró-inflamatória (MAZUR-BIALY; POCHEĆ, 2016).

Além do complexo B, a suplementação com micronutrientes como a vitamina D mostrou-se eficaz no tratamento da SM, pois reduz a ocorrência de DM, dislipidemia e DCVs (PHAM et al., 2015). A suplementação com zinco também diminuiu a concentração de colesterol total, triglicerídeos e aumentou o HDL-c no soro. O uso da vitamina D e zinco, acompanhado de uma dieta equilibrada, promoveu perda de peso corporal e de marcadores do estresse oxidativo (SICIŃSKA et al., 2015).

Ainda abordando a dislipidemia, o aumento dos níveis séricos de colesterol não HDL, apesar de não ser um cofator da SM, normalmente aparece associado a esta síndrome e é um fator de risco de DCV. Assim, recentemente têm surgido alvos terapêuticos nutricionais para seu tratamento. Entre estes, tem-se estudado nutracêuticos compostos de esteróis vegetais e alguns estanois, como a berberina, monacolina K, quitosana e coenzima Q-10. Além disso, também atuam na inibição da absorção intestinal de colesterol e aumentam a sensibilidade a insulina. Há também os clássicos nutracêuticos bem conhecidos no tratamento das dislipidemias, que são as fibras solúveis, fitatos, polifenóis e catequinas presentes nos chás e em muitos outros alimentos, como azeitonas, azeite, uvas, vinho, frutas e vegetais

(SANTINI; NOVELLINO, 2017; SPIGONI et al., 2017). Entre os chás, há um destaque para o chá verde, fonte natural de antioxidantes sob a forma de catequinas, em especial a epigallocatequina-3-galato. Este grupo de flavonoides inibe a expressão da síntese do óxido nítrico, o que reduz inflamação, agregação plaquetária, estresse oxidativo e colesterol (SICIŃSKA et al., 2015; SANTINI; NOVELLINO, 2017).

Outros nutracêuticos também possuem ação sobre o metabolismo lipídico e glicídico. Por exemplo, a combinação de inositol e ácido alfa lipoico em mulheres portadoras de SM, pós-menopausadas, apresentou efeitos benéficos na RI, aumento nos níveis sanguíneos de HDL-c e diminuição de triglicerídeos. Em conjunto, também atuam como antioxidantes, aumentam a captação de glicose pela célula e participam do catabolismo de lipídeos no ciclo de Krebs. O inositol isolado, por outro lado, pode ser usado como suplemento dietético em pacientes insulino-resistentes para aumentar a sensibilidade à insulina (CAPASSO et al., 2013). O mesmo foi visto com o ômega-3, a partir dos seus derivados ácidos eicosapentanoico (EPA) e docosa-hexaenoico (DHA), atuando também sobre o metabolismo lipídico, na redução do risco de DCV, na melhora da resistência à insulina e na maior produção de enzimas antioxidantes (SICIŃSKA et al., 2015).

Além do ômega-3, há destaque na literatura para o resveratrol, um composto polifenólico proveniente das frutas vermelhas, com ação anti-inflamatória, antioxidante e sobre o desacoplamento das mitocôndrias na gordura marrom. Assim, tem função cardioprotetora e de melhora da obesidade e da RI. Em relação às mitocôndrias, o resveratrol ativa a SIRT1 (proteína desacetilase) e a PGC-1 $\alpha$ , que regulam a biogênese mitocondrial (SICIŃSKA et al., 2015; HIGASHIDA et al., 2013).

Outros elementos nutricionais podem ser utilizados no tratamento e prevenção da SM, tais como os flavonoides derivados de

frutas *chokeberry*, *ginseng* e alho, que possuem atividade antioxidante, anti-inflamatória, regulam a pressão arterial e o perfil de lipídeos no sangue, além da curcumina presente na cúrcuma longa, que apresenta efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, imunomoduladores, cardioprotetores, entre outros (MOHAMMADI et al., 2017; SICIŃSKA et al., 2015).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A composição ideal da dieta mais apropriada para pacientes com SM ainda está em discussão, porém parece consensual a importância da normalização ponderal. Diante desta discussão, estudos sugerem um plano alimentar com distribuição normal de carboidratos e proteínas e com gorduras reduzidas ou em limite mínimo da normalidade. Além da implementação de um plano alimentar adequado (elaborado por nutricionistas) que atenda necessidades nutricionais e otimize a adesão do paciente, deve-se estimular a realização de exercício físico e a exclusão de fatores ambientais, como situações de estresse, fumo e ingestão elevada de bebidas alcoólicas.

Com isso, esforços devem ser conjugados no sentido de propor recursos e estratégias dietéticas, com participação ativa do paciente e manutenção da sua qualidade de vida, visando minimizar ou evitar complicações presentes nos componentes da SM.

## REFERÊNCIAS

ALMON, Ricardo et al. Associations between lactase persistence and the metabolic syndrome in a cross-sectional study in the Canary Islands. *European Journal of Nutrition*, New York, v. 49, n. 3, p. 141-146, 2010.

ALMON, Ricardo et al. Lactase persistence and milk consumption are associated with body height in Swedish preadolescents and

adolescents. *Food & Nutrition Research*, Abingdon, v. 55, p. 6-14, set. 2011.

AL-SOLAIMAN, Yaser et al. DASH Lowers Blood Pressure in Obese Hypertensives Beyond Potassium, Magnesium and Fiber. *Journal of Human Hypertension*, London, v. 24, n. 4, p. 237-246, 2010.

ARAÚJO, Edilene Maria Queiroz. *Intervenção dietoterápica na síndrome metabólica e sua associação com o perfil genético da intolerância à lactose*. 2016. 165 p. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2016. Disponível em: <[bit.ly/2nmF6NP](http://bit.ly/2nmF6NP)>. Acesso em: 8 ago. 2018.

ARAÚJO, Elena Marques Pereira. Disbiose intestinal. In: PUJOL, Ana Paula. *Nutrição aplicada à estética*. 1. ed. Rio de Janeiro: Rúbio, 2011. p. 139-153.

AUGUSTIN, Livia et al. Low glycemic index diet, exercise and vitamin D to reduce breast cancer recurrence (DEDiCa): design of a clinical trial. *BMC Cancer*, London, v. 17, n. 69, 2017.

AZADBAKHT, Lelia et al. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, [S.l.], v. 28, n. 12, p. 2823-2831, dez. 2005.

BREHM, Bonnie et al. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Oxford, v. 88, p. 1617-1623, 2003.

BUSNELLO, Fernanda Michielin et al. Intervenção nutricional e impacto na adesão ao tratamento em pacientes com síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 97, n. 3, p. 217-224, 2011.

BUYKEN, Anthony et al. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Rockville, v. 99, n. 4, p. 813-833, 2014.

CAPASSO, Ivan et al. Combination of inositol and alpha lipoic acid in metabolic syndrome-affected women: a randomized placebo-controlled trial. *Trials*, London, v. 14, n. 273, 2013.

CASTALDO, Gaetano et al. An observational study of sequential protein-sparing, very low-calorie ketogenic diet (Oloproteic diet) and hypocaloric Mediterranean-like diet for the treatment of obesity. *International Journal of Food Sciences Nutrition*, London, v. 67, n. 6, p. 696-706, 2016.

COZZOLINO, Silvia Maria Franciscato. *Biodisponibilidade dos nutrientes*. Barueri: Manole, 2016.

DI-DANIELE, Nicola et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget*, [S.l.], v. 31, n. 8, p. 8947-8979, jan. 2017.

DBSM – DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA, 1., 2005. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 84, p. 3-28, 2005. Suplemento.

DREHMER, Michele et al. Associations of dairy intake with glycemia and insulinemia, independent of obesity, in Brazilian adults: the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *The American Journal of Clinical Nutrition*, Oxford, v. 101, n. 4, p. 775-782, 2015.

DREHMER, Michele et al. Brazilian dietary patterns and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet-relationship with metabolic syndrome and newly diagnosed diabetes in the ELSA-Brasil study. *Diabetology e Metabolic Syndrome*, New York, v. 9, n. 13, 2017.

- DUSSAILLANT, Alejandro et al. Current evidence on health benefits of the mediterranean diet. *Revista Médica de Chile*, Santiago, v. 144, n. 8, p. 1044-1052, ago. 2016.
- ENATTAH, Nabil et al. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nature Genetics*, London, v. 30, n. 2, p. 233-237, 2002.
- ESTRUCH, Sara et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, v. 145, p. 1-11, 2016.
- FOROOZANFARD, Fatemeh et al. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti- Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Clinical Endocrinology*, Hoboken, v. 87, n. 1, p. 51-58, jul. 2017.
- FOSTER, Gary et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *New England Journal of Medicine*, New England, v. 348, p. 2082-2090, 2003.
- FRIEDRICH, Deise Cristine. *A diversidade do gene LCT e a persistência da lactase na população brasileira*. 2013. 106 f. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) – Curso de Pós-Graduação em Genética e Biologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.
- FRIEDRICH, Deise Cristine et al. Several different lactase persistence associated alleles and high diversity of the lactase gene in the admixed Brazilian population. *PLoS One*, San Francisco, v. 7, n. 9, 2012.
- GAO, Mu et al. Quantitative combination of natural anti-oxidants prevents metabolic syndrome by reducing oxidative stress. *Redox Biology*, Amsterdam, v. 6, p. 206-217, 2015.

HALTON, Thomas L.; HU, Frank B. The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, New York, v. 23, n. 5, p. 373-385, Oct. 2004.

HARAGUCHI, Fabiano Kenji; ABREU, Wilson César; DE PAULA, Heberth. Proteínas do soro do leite: composição, propriedades nutricionais, aplicações no esporte e benefícios para a saúde humana. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 4, p. 479-488, 2006.

HE, Tao et al. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *European Journal of Clinical Investigation*, Hoboken, v. 38, n. 8, p. 541-547, 2008.

HERMSDORFF, Helen Hermana Miranda; VOLP, Ana Carolina Pinheiro; BRESSAN, Josefina. O perfil de macronutrientes influencia a termogênese induzida pela dieta e a ingestão calórica. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, Caracas, v. 57, n. 1, p. 33-42, jun. 2007.

HERMSDORFF, Helen Hermana Miranda et al. Termogênese induzida pela dieta: uma revisão sobre seu papel no balanço energético e no controle de peso. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, Porto Alegre, v. 18, n. 1, p. 37- 41, 2003.

HIGASHIDA, Keikasu et al. Effects of resveratrol and SIRT1 on PGC-1 $\alpha$  activity and mitochondrial biogenesis: a reevaluation. *PLoS Biology*, San Francisco, v. 11, n. 7, p. e1001603, 2013.

HOLLOX, Edward et al. Lactase haplotype diversity in the old world. *The American Journal Of Human Genetics*, Baltimore, v. 68, n. 1, p. 160-172, Jan. 2001.

IGLESIA, Rodrigo et al. Dietary strategies implicated in the prevention and treatment of metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 17, n. 11, p. E1877, 2016.

INDA FILHO, Antônio José; MELAMED, Michal Leora. Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 323-331, dez. 2013.

KESSLER, Stuart et al. Dietary therapies for epilepsy: future research. *Epilepsy & Behavior*, Amsterdam, v. 22, p. 17-22, 2011.

KIM, Gi Hyun; ANDRADE Flavia. Diagnostic status of hypertension on the adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *Preventive Medicine Reports*, Amsterdam, v. 4, p. 525-531, dez. 2016.

KIM, Gi Hyun et al. Effect of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome: A propensity score-matched cohort study. *Clinical and Molecular Hepatology*, Seoul, v. 21, n. 4, p. 379-386, 2015.

KOH-BANERJEE, Pauline et al. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *American Journal of Epidemiology*, Oxford, v. 159, n. 12, p. 1150-1159, 2004.

KOSSOFF, Eric; KANIA, Beth Zupec; RHO, Jong. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *Journal of Child Neurology*, Thousand Oaks, v. 24, p. 979-988, 2009.

KRAWCZYK, Michal et al. Concordance of genetic and breath tests for lactose intolerance in a tertiary referral centre. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, Cluj-Napoca, v. 17, n. 2, p. 135-139, 2008.

LAYMAN, Donald K. et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. *The Journal of Nutrition*, Springfield, v. 133, n. 2, p. 411-417, feb. 2003.

LEÃO, Leila Sicupira Carneiro de Souza et al. Intervenções nutricionais em síndrome metabólica: uma revisão sistemática. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rio de Janeiro, v. 97, n. 3, p. 260-265, set. 2011.

LEVITT, Michael; WILT, Timothy; SHAUKAT, Ali. Clinical implications of lactose malabsorption versus lactose intolerance. *Journal of Clinical Gastroenterology*, Philadelphia, v. 47, n. 6, p. 471-480, jul. 2013.

MALEK, Alan et al. Associations of the lactase persistence allele and lactose intake with body composition among multiethnic children. *Genes and Nutrition*, New York, v. 8, n. 5, p. 487-494, mar. 2013.

MARQUES-ROCHA, José Luiz et al. Expression of inflammation-related miRNAs in white blood cells from subjects with metabolic syndrome after 8 wk of following a Mediterranean diet-based weight loss program. *Nutrition*, Amsterdam, v. 32, n. 1, p. 48-55, jan. 2016.

MARTINEZ-GONZALEZ, Malite et al. A 14-item Mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: the Predimed trial. *PLoS One*, San Francisco, v. 7, n. 8, p. 431-444, 2012a.

MARTINEZ-GONZALEZ, Malite et al. cohort profile: design and methods of the Predimed study. *International Journal of epidemiology*, Oxford, v. 41, n. 7, p. 377-385, 2012b.

MATTAR, Rejane et al. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910C>T. *Clinics*, São Paulo, v. 65, n. 12, p. 1399-1400, 2010.

MATTAR, Rejane et al. Frequency of LCT -13910C>T single nucleotide polymorphism associated with adult-type hypolactasia/

lactase persistence among Brazilians of different ethnic groups. *Nutrition Journal*, Amsterdam, v. 8, n. 46, p. 1-3, 2009.

MAZUR-BIALY Agnieszka Irena; POCHEĆ, Ernesto. Riboflavin reduces pro-inflammatory activation of adipocyte-macrophage co-culture. potential application of vitamin B2 enrichment for attenuation of insulin resistance and metabolic syndrome development. *Molecules*, Washington DC, v. 21, n. 12, 2016.

MILLER, Michael et al. Poly is more effective than monounsaturated fat for dietary management in the metabolic syndrome: The Muffin Study. *Journal of Clinical Lipidology*, Amsterdam, v. 10, n. 4, p. 996-1003, jul.-aug. 2016.

MOHAMMADI, Ali et al. Effects of curcumin on serum vitamin E concentrations in individuals with metabolic syndrome. *Phytotherapy Research*, Hoboken, v. 31, n. 4, p. 657-662, 2017.

MONTGOMERY, Richard Klein et al. Lactose and lactase – Who is lactose intolerance and why? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, Philadelphia, v. 45, p. S131-S137, 2007.

NOAKES, Manny et al. Effect of an energy-restricted, high-protein, low-fat diet relative to a conventional high-carbohydrate, low-fat diet on weight loss, body composition, nutritional status, and markers of cardiovascular health in obese women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 81, n. 6, p. 1298-1306, jun. 2005.

NUNES, Cristina Maki. *Dieta hipocalórica e treinamento físico em pacientes com síndrome metabólica com apneia do sono*. 2011. 140 p. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

NUNES, Cristiane Maki et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity*, Silver Spring; v. 23, n. 8, p. 1582-90, aug. 2015.

OWEN, Oshua Edward et al. Brain metabolism during fasting. *Journal of Clinical Investigation*, New Haven, v. 46, p. 1589-1595, 1967.

PAOLI, Antonio. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Basel, v. 11, p. 2092-2107, 2014.

PAOLI, Antonio et al. Beyond weight loss: A review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition*, London, v. 67, p. 789-796, 2013.

PASANISI, Patrizia et al. A randomized controlled trial of Mediterranean diet and metformin to prevent age-related diseases in people with metabolic syndrome. *Tumori*, Thousand Oaks, v. 20, n. 10, p. 530-541, jan. 2018.

PEREIRA, Patricia Feliciano; ALMEIDA, Crislaine das Graças de; ALFENAS, Rita de Cássia Gonçalves. Glycemic index role on visceral obesity, subclinical inflammation and associated chronic diseases. *Nutrición Hospitalaria*, Madrid, v. 30, n. 2, p. 237-243, 2014.

PÉREZ-GUISADO, Joan. Arguments in favor of ketogenic diets. *The Internet Journal of Nutrition and Welness*, [S.l.], v. 4, n. 2, 2006.

PÉREZ-GUISADO, Joan. Ketogenic diets: additional benefits to the weight loss and unfounded secondary effects. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, Caracas, v. 58, p. 323-329, 2008.

PÉREZ-GUISADO, Joan; MUÑOZ-SERRANO, Alfredo. A pilot study of the Spanish ketogenic Mediterranean diet: an effective therapy for the metabolic syndrome. *Journal of Medicinal Food*, New York, v. 14, n. 7-8, p. 681-687, 2011.

PÉREZ-GUISADO, Joan; MUÑOZ-SERRANO, Alfredo; ALONSO-MORAGA, Angeles. Spanish ketogenic Mediterranean

diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutrition Journal*, Amsterdam, v. 7, n. 30, p. 7-30, 2008.

PHAM, Tuan Minh et al. The effect of changing serum 25-hydroxyvitamin D concentrations on metabolic syndrome: a longitudinal analysis of participants of a preventive health program. *Nutrients*, Basel, v. 7, n. 9, p. 7271-7284, 2015.

PIMPIN, Laura et al. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes, and total mortality. *PloS One*, San Francisco, v. 11, n. 6, p. e0158118, 2016.

RAJABI, Siavash et al. Effect of low glycemic index diet versus metformin on metabolic syndrome. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, Hyderabad, v. 13, n. 4, p. e23091, 2015.

RAJARAM, Shireen; SABATÉ, Joan. Nuts, body weight and insulin resistance. *British Journal of Nutrition*, Cambridge, v. 96, n. 2, p. S79-S86, 2006.

SACKS, Friederich McCarthy et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 344, n. 1, p. 3-10, jan. 2001.

SALAS-SALVADÓ, Jordi. et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one year results of the Predimed randomized trial. *Archives of Internal Medicine*, Chicago, v. 168, n. 22, p. 2449-2458, 2008.

SALAS-SALVADÓ, Jordi. et al. Protective effects of the mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *The Journal of Nutrition*, Oxford, v. 146, n. 4, p. 920-927, apr. 2016.

SAMAHA, Frederick et al. A low-carbohydrate as compared with a low fat diet in severe obesity. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 48, p. 2074-2081, 2003.

SANTINI Alberto; NOVELLINO, Ettore. Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview. *British Journal of Pharmacology*, Hoboken, v. 174, n. 11, p. 1450-1463, 2017.

SCHULTE, Tim et al. Pro-inflammatory WNT5A and anti-inflammatory SFRP5 are differentially regulated by nutritional factors in obese human subjects. *PLoS One*, San Francisco, v. 7, n. 2, p. 324-337, 2012.

SCHUTZ, Yves. The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials. *Diabetes/Metabolism Reviews*, New York, v. 11, n. 4, p. 383-408, dec. 1995.

SHENOY, Sonia F. et al. Weight loss in individuals with metabolic syndrome given DASH diet counseling when provided a low sodium vegetable juice: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, London, v. 9, p. 8, feb. 2010.

SICIŃSKA, Piotr et al. Zastosowanie różnych suplementów diety w zespole metabolicznym. *Postępy Higieny I Medycyny Doświadczalnej*, Warsaw, v. 69, p. 25-33, 2015.

SPIGONI, Valetina et al. Effects of a new nutraceutical formulation (berberine, red yeast rice and chitosan) on non-HDL cholesterol levels in individuals with dyslipidemia: results from a randomized, double blind, placebo-controlled study. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 18, n. 7, p. 1498, 2017.

STEEMBURGO, Thais et al. Fatores dietéticos e síndrome metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 51, n. 9, p. 1425-1433, 2007.

STUBBS, James R. et al. Breakfasts high in protein, fat or carbohydrate: effect on within-day appetite and energy balance.

*European Journal of Clinical Nutrition*, London, v. 50, n. 7, p. 409-417, jul. 1996.

TORJESEN, Peter et al. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care*, New York, v. 20, n. 1, p. 26-31, 2010.

VEECH, Richard. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, Amsterdam, v. 70, n. 3, p. 309-319, 2004.

WEIGLE, David S. et al. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Bethesda, v. 82, n. 1, p. 41-48, jul. 2005.

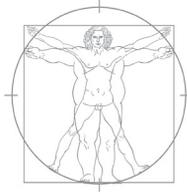
WESTERTERP-PLATENGA, Margriet S. et al. Satiety related to 24 h diet-induced thermogenesis during high protein/carbohydrate vs high fat diets measured in a respiration chamber. *European Journal of Clinical Nutrition*, London, v. 53, n. 6, p. 495-502, jun. 1999.

WORTMANN, André Castaga; SIMON, Daniel; SILVEIRA, Themis Reverbel da. Análise molecular da hipolactasia primária do tipo adulto: uma nova visão do diagnóstico de um problema antigo e frequente. *Revista da AMRIGS*, Porto Alegre, v. 57, n. 4, p. 335-343, out.-dez. 2013.

WU, Shuilin et al. Effects and mechanisms of a new multivitamin on chronic metabolic syndromes and aging. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, Ile-Ife, v. 14, n. 1, p. 52-61, 2017.

Edilene Maria Queiroz Araújo [Organizadora]

ZHENG, Jie et al. Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, Basel, v. 18, n. 3, p. 555, 2017.



## **SOBRE OS AUTORES**

Aiala de Brito Corrêa

Especialista em Terapia Cognitiva pelo Instituto de Terapia Cognitiva (ITC), em São Paulo, em 2013. Graduada em Psicologia pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) em 2010. Psicóloga do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Genômica Nutricional e Disfunções Metabólicas da Universidade do Estado da Bahia (Genut/UNEB).

Denise Carneiro Lemaire

Doutora em Imunologia pela Université d'Aix-Marseille II, Marselha, França. Professora plena da UNEB. Professora permanente do Programa de Pós-graduação dos Processos Interativos dos órgãos e Sistemas (UFBA). Graduada em Ciências Biológicas, com Habilitação em Biomedicina, na Universidade de Brasília (UnB).

Domingos Lázaro Rios

Pós-doutor em Genética Cardiovascular no University College London. Doutor em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), em 2003. Graduado em Medicina pela UFBA. Atualmente é professor titular de Genética Humana na UNEB.

Edilene Maria Queiroz Araújo

Doutora em Biotecnologia pela Uefs/FioCruz, mestre em Nutrição pela UFBA, especialista em Nutrição Clínica pela Associação Brasileira de Nutrição (Asbran), graduada em Nutrição e professora assistente da UNEB, professora do quadro permanente de pós-graduação *strictu sensu* do programa Processos Interativos de Órgãos e Sistemas (PIOS/UFBA), e coordenadora do Genut/UNEB.

Eliane dos Santos da Conceição

Pós-graduada em Nutrição Clínica: Prática, Metabolismo e Terapia Nutricional. Graduada pela UNEB. Nutricionista clínica/supervisora de estágio no Centro de Estudos e Atendimento Dietoterápico (Cead/UNEB).

Fernanda Magalhães Borges

Especialista em Farmácia Magistral pela Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (Anfarmag/Unoeste), em Cosmetologia pela Oswaldo Cruz e em Homeopatia pelo Conselho Federal de Farmácia (CFF). Docente em pós-graduação para nutricionistas na Estácio de Sá, graduada em Farmácia pela UFBA e gerente farmacêutica de pesquisa e desenvolvimento da Fórmula, uma rede de farmácia de manipulação.

Jamile das Virgens Silva

Pós-graduada em Nutrição Clínica Funcional pela VP Centro de Nutrição Funcional/Unicsul. Graduada em Nutrição pela União Metropolitana para o Desenvolvimento de Educação e Cultura (Unime). Nutricionista voluntária em supervisão e atendimento ambulatorial do Genut/UNEB.

Joselita Moura Sacramento

Mestre em Nutrição Humana (Universidade do Chile), especialista em Metodologia do Ensino Superior (Olga Metting) e em Elaboração e Análise de Projetos (Cedap), graduada em Nutrição pela UFBA, licenciada em Nutrição e Dietética (UNEB), docente do curso de Nutrição (UNEB) e coordenadora do curso de pós-graduação *lato sensu* em Nutrição Clínica na Obesidade e Estética (UNEB).

Juliana Bomfim Silva de Menezes

Pós-graduada em Terapia Cognitiva pelo Instituto de Terapia Cognitiva (ITC) de São Paulo. Psicóloga graduada pela EBMSP, coach formada pela Academia Emocional (Programa Coaching de Excelência) e psicóloga do Genut.

Laila de Freitas dos Santos

Especialista em Docência no Ensino Superior e pós-graduada em Nutrição Clínica na Obesidade e Estética (UNEB) e em Fitoterapia pelo Instituto de Pesquisas, Ensino e Gestão em Saúde (iPGS). Nutricionista graduada pela UNEB e atualmente é coordenadora de Nutrição na Clínica da Obesidade na mesma universidade.

Luama Araújo dos Santos

Mestre e doutoranda em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas (PPgPIOS/UFBA), com ênfase em Imunologia e Genética. Pós-graduada em Nutrição Clínica na Obesidade e Estética pela UNEB e em Nutrição e Fitoterapia pela UnYLeYa. Graduada em Nutrição pela UNEB e pesquisadora do Genut.

Márcia Cristina A. Magalhães Oliveira

Especialista em Obesidade e Emagrecimento pela Universidade Veiga de Almeida e mestre em Biotecnologia, com estudos de polimorfismos genéticos em obesidade pela Uefs/Fiocruz. Graduada em Nutrição pela UNEB e professora na mesma universidade.

Marcos da Costa Silva

Mestre e doutor em Imunologia, graduado em Ciências Biológicas pela UFBA e professor assistente da UNEB.

Maria Angélica Fiut

Mestre em Psicanálise, Saúde e Sociedade. Pós-graduada em Nutrição Clínica, em Fitoterapia Aplicada a Nutrição Funcional e em Nutrição Ortomolecular. Presidente da Associação Brasileira de Fitoterapia (ABFIT). Graduada em Nutrição e coordenadora de pós-graduação em Fitoterapia Aplicada a Nutrição da NutriNew/Faculdade Inspirar.

Naiara Brunelle O. Neiva

Pós-graduada em Nutrição Clínica em Obesidade e Estética (UNEB) e em Fitoterapia pela UnYLeYa, e graduada em Nutrição pela UNEB. Residente em Nutrição Clínica pela UFBA.

Najara Amaral Brandão

Graduada em Nutrição pela UNEB. Nutricionista, pesquisadora e supervisora de estágio do Genut.

Radamés O. Coutinho de Lima

Mestre e doutorando em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas no Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (PPgPIOS/ICS/UFBA). Especialista em Nutrição Clínica na Obesidade e Estética (UNEB). Pós-graduado em Fitoterapia pela Faculdade UnYLEYa. Nutricionista graduado pela UNEB. Pesquisador e coordenador administrativo do Genut/DCV/UNEB.

Rosângela Passos de Jesus

Pós-doutora pela Universidade de Worcester, Reino Unido, doutora em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e mestre em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Graduada em Nutrição pela UFBA e professora associada da mesma universidade.

Sula de Camargo

Mestre em Ciências pela Coordenadoria de Controle de Doenças (CCD) da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP). Pós-graduada em Nutrição Clínica pelo Grupo de Apoio de Nutrição Enteral e Parenteral (Ganep), Educação e Formação em Saúde pela Faculdade Santa Marcelina (FASM) e MBA Executivo em Saúde pela Fundação Getúlio Vargas (FGV). Nutricionista graduada pela Universidade São Judas Tadeu (USJT).

Tamila das Neves Ferreira

Graduanda do Curso de Nutrição da UNEB. Bolsista de iniciação científica pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (Fapesb), no Genut/Cead/UNEB.

Thaisy Cristina Honorato S. Alves

Mestre em Alimentos, Nutrição e Saúde (UFBA) e especialista em Nutrição Clínica (UFBA) e em Nutrição Clínica (Ganep-SP). Nutricionista (UFBA) e docente do Curso de Nutrição da UNEB. Coordenadora do Núcleo de Assistência Nutricional em Pediatria (Nanup) do Cead/UNEB e do Núcleo de Nutrição Clínica da Residência Multiprofissional em Saúde (UNEB).

Thomas Thássio R. de Araújo Silva

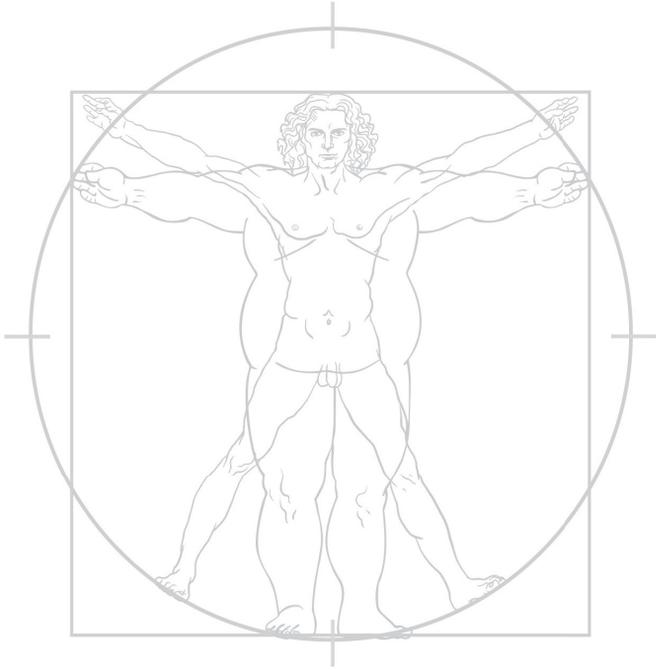
Pós-graduado em Nutrição Clínica e Esportiva pelo Instituto de Pesquisas, Ensino e Gestão em Saúde (IPGS), em Fitoterapia (UnYLeYa) e em Nutrição Esportiva Funcional pela VP Consultoria Nutricional. Graduado em Nutrição pela UNEB.

Tuíra Brandão Pereira

Graduanda da Especialização em Terapia Cognitivo-Comportamental pela Capacitar pelo Centro de Educação Superior (CAPACITAR/ Novo Hamburgo-RS). Graduada em Psicologia pela Faculdade da Cidade do Salvador (FCS) e psicóloga do Genut/UNEB.

Viviane da Conceição Davino de Assis

Especialista em Nutrição Clínica Funcional (Universidade Cruzeiro do Sul) e em Nutrição Clínica na Obesidade e Estética (UNEB). Nutricionista graduada na UNEB, docente no Instituto de Saúde São Judas Tadeu (INSSJT) e pesquisadora do Genut/UNEB.



Formato: 150 mm x 210 mm  
Tipografia: Minion Pro, GoudyOlSt Bt e  
Akzidenz Grotesk Light  
Papel: Offset, 90 g/m<sup>2</sup> (miolo)  
Cartão Supremo, 300 g/m<sup>2</sup> (capa)  
Impressão: Dezembro / 2018  
ImpressãoBigraf



<https://portal.uneb.br/eduneb>



ISBN 978 85 7887 361 5



9 788578 187361 >