

Atualização Terapêutica

SÍNDROME METABÓLICA

METABOLIC SYNDROME

JOEL ALVES LAMOUNIER*; ORESTES RODRIGUES VILEFORT**; ROSANE LUIZA COUTINHO**; SABRINA SOUZA ARAÚJO**

RESUMO

A resistência à insulina evidencia a importância biológica deste hormônio. Nos estágios mais precoces de resistência há aumento compensatório das concentrações de insulina circulantes. Entretanto, a hiperinsulinemia, da mesma forma que procura compensar a deficiência relativa desse hormônio, também resulta numa ação excessiva nos tecidos que mantêm sensibilidade normal ou levemente alterada à insulina. Assim, a desproporção de ação entre tecidos mais e menos sensíveis à insulina determina diversas manifestações clínicas e doenças, tais como *Diabetes Mellitus*, hipertensão e doenças cardiovasculares. As consequências existentes, em termos de saúde pública, são enormes, o que justifica os esforços que visem a diminuir ou acabar com os fatores de risco para a população.

Palavras-chave: Resistência a insulina; *Diabetes Mellitus*; Hipertensão; Doenças Cardiovasculares; Hiperinsulinemia

A síndrome da deficiência plurimetabólica tem vasta sinonímia. Síndrome X de Reaven, síndrome de resistência à insulina, “deadly quartet” e síndrome metabólica estão entre as várias denominações que a doença recebe.^{1,2}

Em 1988, a Organização Mundial de Saúde propôs uma definição única para a síndrome, tendo escolhido denominá-la síndrome metabólica, em detrimento dos termos mais conhecidos. Não houve ainda a criação de um conceito reconhecido internacionalmente, mas uma definição da síndrome deve incluir dois ou mais dos seguintes critérios:

- Intolerância à glicose, ou *Diabetes Mellitus*;
- Elevação da pressão arterial;
- Hipertrigliceridemia e baixos níveis de colesterol HDL;
- Resistência à insulina;
- Obesidade central;
- Hiperuricemia.

A resistência à insulina e a hiperinsulinemia são os principais elos de associação das condições supracitadas.^{1,3,4,5} Essa resistência é a deterioração da resposta aos efeitos fisiológicos do hormônio sobre o metabolismo de glicose, lipídeos e proteínas, assim como em suas ações sobre o endotélio vascular. Em seus estágios iniciais, há um aumento compensatório das concentrações do hormônio. O excesso de insulina pode compensar a resistência a algumas de suas ações, mas também induz ao funcionamento exagerado de tecidos em que a sensibilidade dos receptores encontra-se normal ou minimamente afe-

tada. Assim, o aumento de algumas funções mediadas pela insulina, paralelamente à hipofunção de outras, resulta em manifestações clínicas e seqüelas que constituem a síndrome de resistência à insulina.⁶

HISTÓRICO

Em 1923, Kyrin descreveu a ocorrência conjunta de hipertensão, hiperglicemia e gota como uma síndrome. Subsequentemente, muitas outras anormalidades metabólicas foram associadas à mesma, incluindo obesidade, microalbuminúria e anormalidades na fibrinólise e na coagulação. Já em 1948, Himsworth demonstrou que pacientes com Diabetes eram “invisíveis à insulina”. Com base nesse achado, sugeriu que os pacientes com Diabetes poderiam ser divididos em duas categorias: sensíveis e insensíveis à insulina.

Em 1988, Reaven publicou na revista *Diabetes* um artigo no qual relata que a resistência à insulina, estimulada pela permanente elevação dos níveis de glicose periférica, ocorre na maioria dos pacientes com intolerância à glicose e *Diabetes Mellitus*, e em 25% dos indivíduos não-obesos com tolerância normal à glicose.⁵

FISIOPATOLOGIA

Resistência à insulina

A resistência à insulina nos tecidos periféricos, sobretudo em músculos e no tecido adiposo, é um fator determinante na etiopatogenia do Diabetes, doença que acomete cerca de 135 milhões de indivíduos no mundo, dos quais 30% têm mais de 60 anos. O envelhecimento da população e os maus hábitos da vida moderna são fatores ligados ao contínuo aumento da doença, cuja projeção de incidência para o ano de 2010 é de mais de 20 milhões de diabéticos diagnosticados, só na América Latina.

Essa resistência é a alteração primordial presente em 92% dos pacientes diabéticos. A resistência à insulina envolve um aumento da secreção pancreática do hormônio, induzindo um estado hiperinsulinêmico, destinado a evitar o

* Professor Adjunto, Doutor, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da UFMG

** Acadêmicos do 11º período da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Av. Prof. Alfredo Balena, 190
Belo Horizonte – MG
CEP 30.130-100
E-mail: jolamo@medicina.ufmg.br

aumento da glicemia. O resultado é uma temporária tolerância normal à glicose.

De forma geral, a resistência à insulina pode ser uma anormalidade no pré-receptor, receptor ou pós-receptor. Sabe-se que a insulina exerce suas funções conjuntamente com o *Insulinlike Growth Factor 1* (IGF-I) por via enzimática comum, o sistema fosfatidilinositol quinase 3 (PI3-quinase). Os hormônios se ligam aos receptores celulares. Em seguida, ocorre a autofosforilação da subunidade, que determina a ativação de algumas enzimas e a inativação de outras.⁶

Resíduos de tirosina, produto de fosforilação das proteínas ativadas, prendem-se fortemente à subunidade da PI3-quinase. A competição pelos sítios de ligação aumenta proporcionalmente de acordo com o aumento da atividade da enzima, como nos estados hiperinsulinêmicos. A ocupação dos sítios de ligação pelos resíduos de tirosina gera resistência às ações da insulina (transporte de glicose, estimulação à produção de óxido nítrico vascular, entre outras) nos tecidos sensíveis, como músculo e tecido adiposo.⁶

Em segunda etapa, seja por disfunção, seja por superação da capacidade normal das células beta, ocorre redução da secreção pancreática de insulina. Tal fato manifesta-se como intolerância à glicose, primeiramente com aumento da glicemia pós-prandial e, em seguida, no jejum, à medida que a insuficiência progride rumo ao *Diabetes Mellitus*.

Outras afecções encontram-se relacionadas à resistência à insulina: aterosclerose; obesidade; hipertensão arterial; dislipidemia. A obesidade, assim como fatores genéticos, é elemento associado de forma mais intrínseca à resistência. Em relação àquela, tem-se apontado a gordura visceral abdominal como principal responsável pela resistência. O tecido adiposo abdominal possui mais células por área, tem fluxo sanguíneo maior, mais receptores de glicocorticóides e de androgênios e maior lipólise induzida por catecolaminas em relação ao tecido adiposo subcutâneo. Esses fatores o tornam mais suscetível ao estímulo hormonal, a mudanças no metabolismo e ampliam sua capacidade de acumulação de lipídes.³

Quanto aos fatores genéticos, o aumento da concentração de insulina plasmática provavelmente teria pouca ou nenhuma consequência na maioria dos indivíduos. Entretanto, nos portadores de alteração no gene que codifica a glicoquinase, há limitação da capacidade da célula beta de aumentar a secreção de insulina. A resistência ao hormônio, associada à condição acima, levaria ao Diabetes.

Outros órgãos do corpo que mantêm sensibilidade inalterada à insulina respondem a esse estado metabólico com hiperfunção. Os rins, cuja capacidade de reabsorção de sódio é insulino-mediada, têm tal atividade aumentada, participando da fisiopatologia da hipertensão arterial. Nos ovários, a hiperinsulinemia induz à hipersecreção de andrógenos e à síndrome dos ovários policísticos.^{7,8}

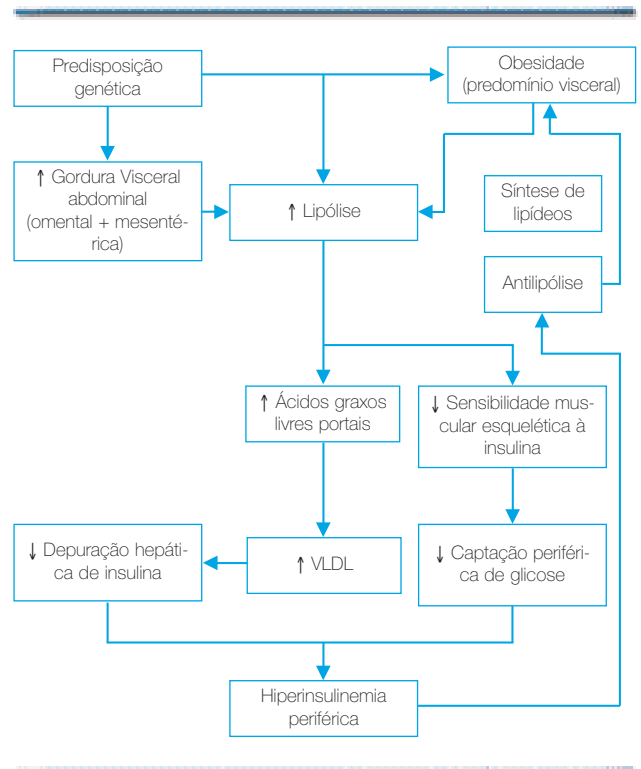
Diabetes Mellitus, obesidade e resistência à insulina

A obesidade é fator importante no Diabetes. Com o avançar do tempo em que o indivíduo permanece obeso ou com o aumento do peso corporal, a hiperinsulinemia não pode mais ser mantida. Devido à grave resistência à insuli-

na, mesmo um suave declínio na sua secreção levará ao desenvolvimento do Diabetes franco. Diabéticos de peso normal também possuem resistência à ação da insulina. Contudo, ao contrário do que ocorre na obesidade, em que o defeito na ação da insulina é adquirido, a resistência à insulina nesses indivíduos é geneticamente transmitida.^{3, 5, 9, 10}

A célula normal é capaz de reconhecer a presença da resistência à insulina e aumentar sua secreção. Nos obesos não-diabéticos, a resposta compensatória é praticamente perfeita e nenhuma alteração significativa na tolerância à glicose é observada por um período variável de tempo. Nos diabéticos, a resposta da célula é insuficiente, ocorrendo intolerância à glicose. Em ambos os grupos, no entanto, há hiperinsulinemia. O Quadro 1 mostra os mecanismos patogênicos que levam à hiperinsulinemia. No Diabetes franco, nem sempre isso ocorre porque, muitas vezes, já se faz o diagnóstico numa fase de “normoinsulinemia”.³

Quadro 1 - Patogenia da hiperinsulinemia⁸



HIPERTENSÃO E RESISTÊNCIA À INSULINA

Manejo do sódio nos rins

Há muito tempo vem sendo reconhecido que a concentração corporal total de sódio está aumentada em obesos hipertensos.³ Da mesma forma, a redução do peso está associada com a natriurese, com a redução da pressão e com o declínio da concentração plasmática de insulina. O

efeito antinatriurético da insulina tem sido demonstrado nas regiões proximal e distal do néfron.¹¹ É importante enfatizar que um aumento mínimo de 30 a 40 mU/ml de insulina é capaz de exercer esse efeito.³ Essa reabsorção aumentada de sódio gera aumento no volume extracelular, o que contribui para o quadro de hipertensão.¹²

Ação sobre o Sistema Nervoso Simpático

A hiperinsulinemia pode causar hipertensão devido à estimulação do Sistema Nervoso Simpático (SNS)¹². A alteração na atividade do SNS está intimamente relacionada com o aumento da concentração plasmática de insulina.³ A insulina causa aumento dose-dependente nos níveis plasmáticos de norepinefrina, nos quais a hiperglicemia não exerce nenhum efeito. O aumento na concentração plasmática de norepinefrina está intimamente relacionado a aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial.

O SNS pode alterar a pressão sanguínea por meio de diferentes mecanismos, tais como (1) aumento do débito cardíaco, obtido pelo aumento da contratilidade cardíaca e da frequência de batimentos, (2) aumento do volume sanguíneo cardiopulmonar, pela constrição das grandes veias, (3) vasoconstrição direta dos vasos, ou ainda (4) aumento da reabsorção de sódio pelos rins, por meio da estimulação direta, da vasoconstrição renal e da indução da secreção de renina.¹¹

Alteração do transporte celular de eletrólitos

Muitos receptores são alvo de estudo para que se determine o mecanismo pelo qual o transporte alterado de eletrólitos pode levar ao quadro de hipertensão. Como exemplo, cita-se o mecanismo de troca de Na⁺ - próton.² A função desse transportador pode explicar a elevação da pressão observada em estados de resistência à insulina, como na hipertensão essencial, no Diabetes e na obesidade.¹³

Um defeito primário na ação da insulina é contrabalançado pelo aumento da secreção da mesma. A hiperinsulinemia resultante aumentaria a troca de Na⁺ - H⁺, reconhecendo-se que essa bomba permanece com sua sensibilidade à insulina inalterada. O acúmulo intracelular de Na⁺ e Ca²⁺ aumentaria a sensibilidade das células musculares lisas dos vasos sanguíneos aos efeitos da norepinefrina e da angiotensina, entre outros. O aumento da troca de Na⁺ - H⁺ também levaria a aumento do pH intracelular. Essa alcalose intracelular é reconhecida como estímulo à síntese protéica e à proliferação celular e, eventualmente, poderia levar à hipertrofia das paredes dos vasos, a qual é observada na hipertensão.^{11, 14}

Aumento na atividade do fator de crescimento

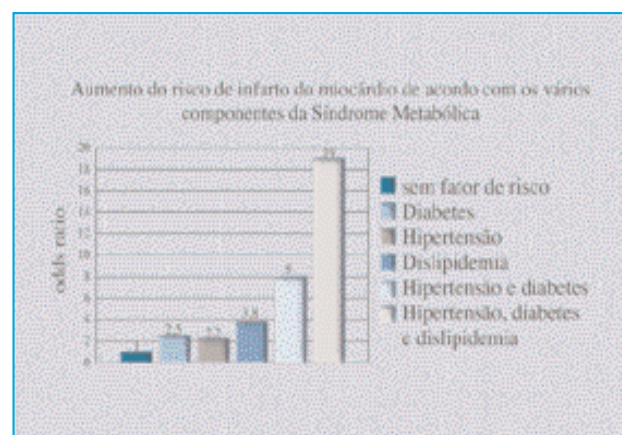
A ação direta ou indireta da insulina, por meio da estimulação de fatores de crescimento, como o Insulinlike

Growth Factor 1 (IGF1), também pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão. Isso ocorre pela estimulação da hipertrofia da parede vascular e pelo estreitamento do lume dos vasos envolvidos na regulação da pressão sanguínea sistêmica.¹¹ O aumento de número e tamanho dos miócitos e fibras colágenas está envolvido na hipertrofia vascular pela insulina e pelo IGF1. Receptores para IGF1 e insulina foram identificados nos vasos sanguíneos.³

Dislipidemia e resistência à insulina

O perfil lipídico característico de um diabético inclui: HDL sérico diminuído, VLDL aumentado e LDL aumentado (ainda que menos comumente). Decréscimo no HDL e elevação do LDL são fatores de risco reconhecidos para doença arterial coronariana (DAC), tanto em diabéticos quanto em obesos. O Gráfico 1 mostra o aumento do risco de infarto do miocárdio de acordo com os vários componentes da síndrome.

Gráfico 1 - Aumento do risco de infarto do miocárdio⁷



Os fatores de risco para o aumento do LDL são descritos no Quadro 2.

Sabe-se que o LDL é formado a partir do VLDL, produzido no fígado, pela eliminação progressiva de lípidos e apolipoproteínas (apoA I e apoA II) e do acúmulo de apoC e apoE. O IDL representa um intermediário, formado durante a conversão do VLDL em LDL, e essas partículas (IDL) são particularmente aterogênicas. Dessa forma, a concentração plasmática de VLDL é determinada pela taxa de síntese hepática e de remoção pelos tecidos periféricos. Tudo isso é regulado pela concentração sérica de insulina e pela disponibilidade de substrato. A hiperinsulinemia estimula aumento da síntese hepática de VLDL.³

Baixas concentrações de HDL são fator de risco reconhecido para doença arterial coronariana em diabéticos e não-diabéticos^{1,3}. O mecanismo celular pelo qual a insulina regula o metabolismo do HDL continua indefinido.

Quadro 2 - Fatores de risco na dislipidemia¹⁵

Fatores de risco maiores para alterações do colesterol LDL
Tabagismo
Hipertensão (paciente com pressão arterial > 140/90 mmHg ou em uso de medicação anti-hipertensiva)
Baixas taxas de colesterol HDL (< 40 mg/dL)
História familiar de doença cardiovascular prematura (homens com parentes de primeiro grau afetados com idade < 55 anos; mulheres com parentes de primeiro grau afetados com idade < 65 anos)
Idade (homens > 45 anos; mulheres > 55 anos)

Aterosclerose e resistência à insulina

A hiperinsulinemia é fator de risco para o desenvolvimento de doença arterial coronariana, independentemente da pressão sanguínea e dos níveis plasmáticos de lípidos. A placa aterosclerótica é caracterizada por quantidades excessivas de lípidos e colágeno, macrófagos espumosos e proliferação de células musculares lisas. Todos esses constituintes são afetados pela concentração plasmática de insulina.^{3,8, 11, 13, 16, 17}

O efeito da insulina sobre as células musculares lisas vasculares provavelmente é o resultado de sua ação estimulante sobre as enzimas lipogênicas, como a glicose-6-fosfato desidrogenase, enzima málica e 3-hidroxiacil CoA desidrogenase. Além disso, a hiperinsulinemia tem mostrado efeito inibitório sobre a reabsorção das placas já formadas. A síntese de colágeno, um dos principais constituintes da placa aterosclerótica, é aumentada pela insulina e pelo IGF.¹¹⁶

Distúrbios da coagulação e resistência à insulina

Anormalidades na atividade fibrinolítica têm sido observadas em indivíduos hipertensos e insulino-resistentes. Níveis elevados de fibrinogênio e complexos trombina-antitrombina, encontrados na síndrome metabólica, prolongam a permanência do coágulo provisório em vez de promoverem a transformação do fibrinogênio em fibrina nos locais onde o endotélio foi lesado.⁶

Hipercoagulabilidade e insulino-resistência podem estar ligadas à deficiência de fatores antitrombogênicos endógenos (fatores C, S e antitrombina III), os quais inibem a formação dos coágulos.⁶

Níveis elevados de lipoproteína A (Lp(a)) são encontrados na síndrome metabólica. A Lp(a) possui uma homologia estrutural com o plasminogênio. Isso pode prejudicar a trombólise, por meio da inibição da fibrinólise, favorecendo o aumento do coágulo.⁶

Disfunção endotelial e resistência à insulina

A insulina, em conjunto com a enzima NO-sintetase, promove a formação de NO, gerando vasodilatação periférica. Essa ação é anulada na vigência de resistência à

insulina, o que sugere resistência à ação da mesma sobre a produção vascular de NO.

Estudos mostram que a resistência à insulina afeta a complacência vascular. Essas observações sugerem que os efeitos da insulino-resistência se estendem para os grandes vasos, assim como para os vasos que regulam o fluxo sanguíneo periférico.⁶

Nos obesos insulino-resistentes, têm sido observados múltiplos defeitos na ação insulínica sobre os vasos. Ocorre resistência à captação de glicose insulino-estimulada nesses indivíduos, assim como a diminuição do fluxo sanguíneo promovido pelo estímulo insulínico.⁶

ABORDAGEM DA SÍNDROME

1. Medidas preventivas / Medidas não-farmacológicas
O exercício físico aeróbico aumenta a sensibilidade do organismo à insulina, independentemente do índice de massa corporal (IMC) ou da perda de peso do indivíduo.⁸ Uma dieta pobre em gorduras e rica em fibras e carboidratos complexos pode melhorar a ação da insulina. A perda de peso induz a uma queda na pressão arterial (PA). A cada 1% de queda no peso corporal há, em média, queda de 1 mmHg na pressão sistólica e de 2 mmHg na pressão diastólica. Terapia anti-hipertensiva, diminuição da ingestão de álcool, sal e gordura saturada também produzem queda na PA, independentemente de emagrecimento. A perda de peso também altera os lípidos plasmáticos. Uma perda de 10 kg pode acarretar queda de 10% no colesterol total, 15% no colesterol LDL, 30% nos triglicérides e aumento de 8% no colesterol HDL.^{2,5,18}

A prática regular de exercícios físicos aeróbicos (20 a 40 minutos, 3 vezes por semana), a adoção de dieta balanceada e a manutenção do peso ideal (IMC entre 20 e 25) evitam o aparecimento dos elementos da síndrome e constituem as primeiras medidas a serem adotadas em pacientes com síndrome metabólica. Entretanto, vários estudos sugerem que a perda de apenas 10% do peso corporal já é suficiente para reverter grande parte das alterações metabólicas.⁷

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Quando as intervenções não-farmacológicas são insuficientes para manter lípidos, PA e glicemia do paciente sob controle, medidas farmacológicas são necessárias.⁹

Hiperglicemia

Para diminuir a incidência de doença microvascular (retinopatia, neuropatia e nefropatia), o controle glicêmico deve ser rigoroso. O nível ideal de hemoglobina glicosilada (HbA1c) nesses pacientes é de 6,5% a 7%. Queda

de 1% está associada a redução na taxa de complicações de 22%. Há evidências de que a incidência de complicações macrovasculares (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e amputação) também diminui por meio do controle glicêmico ideal.⁷

Em pacientes com síndrome metabólica, o anti-hiperglicemiante oral de primeira escolha é o metformin. Esse agente leva à diminuição na produção hepática de glicose e ao aumento da captação de glicose pelo músculo, reduzindo os valores da glicemia em jejum. Os níveis de triglicérides e colesterol LDL também podem baixar. Além disso, o metformin não leva ao ganho de peso nem à hipoglicemia. É o agente ideal para pacientes obesos, dislipidêmicos e com funções renal e hepática normais.

As sulfoniluréias estimulam a liberação pancreática de insulina. Entretanto, levam ao ganho de peso e a episódios de hipoglicemia. As tiazolidinedionas ligam-se ao receptor ativador de proliferação de peroxissomo gama (PPAR-gama) nos tecidos muscular, adiposo e hepático, levando à diminuição na resistência à insulina. Os inibidores de alfa-glicosidase inibem enzimas intestinais que quebram carboidratos, retardando a absorção dos mesmos. Esses agentes apresentam custo elevado.

A insulina também pode ser usada para controlar os níveis glicêmicos. É o hipoglicemiante usado na vigência da resistência aos hipoglicemiantes orais. A resistência a esses agentes ocorre em taxa de 10% a 20% ao ano. Efeitos indesejáveis do seu uso incluem ganho de peso e episódios de hipoglicemia (mais comuns do que com o uso de sulfoniluréias).^{17, 19}

As drogas supracitadas podem e devem ser associadas, visando a melhor controle glicêmico. As sulfoniluréias e o metformin diminuem o valor de HbA1c em 1,5% a 2%; as tiazolidinedionas, em 1%, e a acarbose, em 0,8%.⁷

Hipertensão arterial sistêmica

Como nesta síndrome estão presentes vários fatores de risco para doença cardiovascular, os níveis pressóricos devem ser idealmente mantidos abaixo de 130/85 mmHg.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) melhoram a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose. Os bloqueadores do canal de cálcio não interferem no metabolismo de carboidratos. Os diuréticos e os bloqueadores beta-adrenérgicos, apesar de diminuírem a tolerância à glicose, se associados a outras classes de drogas reduzem o risco de complicações vasculares. A relação risco/benefício mostra-se a favor do uso combinado desses agentes, se necessário.²⁰

A redução do risco cardiovascular depende da redução da PA aos níveis desejados, se preciso em terapia combinada. Um IECA deve fazer parte do regime terapêutico,

sempre que possível, especialmente na presença de microalbuminúria, pois estabiliza a nefropatia; além disso, melhora a disfunção endotelial. Comorbidades devem ser levadas em consideração ao se escolherem as drogas: os bloqueadores beta-adrenérgicos devem ser prescritos para pacientes pós-IAM ou em casos de insuficiência cardíaca compensada; IECA em altas doses devem ser indicados para falência cardíaca sistólica ou proteinúria significativa; bloqueadores alfa-adrenérgicos devem ser usados se houver prostatismo associado.^{10, 16}

Dislipidemia

Nos pacientes portadores de síndrome metabólica, é indicada a redução dos níveis de colesterol LDL a valores inferiores a 100 mg/dl. Contudo, esta não é a principal alteração nos lípidos. As alterações mais comuns são hipertrigliceridemia, partículas de LDL de densidade elevada e redução do colesterol HDL.^{2,1} Os fatores de risco estão listados no Quadro 3.

Quadro 3 - Identificação clínica da síndrome metabólica¹¹

Fator de risco	Limites críticos
Obesidade abdominal (circunferência abdominal)	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicérides	Maior ou igual à 150 mg/dl
Lipoproteína de alta densidade (HDL)	
Homens	< 40 mg/dl
Mulheres	< 50mg/d
Pressão arterial	Sistólica maior ou igual a 130 mmHg Diastólica maior ou igual a 85 mmHg
Glicemia em jejum	Maior ou igual a 110 mg/dl

As estatinas são indicadas no caso de hipercolesterolemia. Derivados do ácido fibríco são as drogas de escolha para hipertrigliceridemia e dislipidemia mista.^{19,25}

O ácido nicotínico é a droga de escolha na vigência de níveis baixos de HDL. Os níveis de triglicérides e de glicemia em jejum devem ser constantemente monitorizados, já que esse agente pode induzir a estados de hipertrigliceridemia e hiperglicemia. Alguns efeitos colaterais têm sido relatados com o seu uso, como reações cutâneas, cefaléia e intolerância gastrointestinal.^{4,21,23}

Deve ser salientado que esses fatores de risco para doença cardiovascular são multiplicativos, e não-aditivos. O controle dos níveis pressóricos, de lípidos e glicêmicos; a interrupção do tabagismo e o combate ao sedentarismo são medidas importantes.

CONCLUSÃO

A síndrome metabólica é uma afecção complexa. Seus múltiplos componentes, como Diabetes, obesidade, hipertensão, dislipidemia, entre outros, são muitas vezes reconhe-

cidos e tratados como doenças isoladas. A associação dos componentes deve ser reconhecida e suas manifestações, tratadas conjuntamente, de forma mais eficaz.

SUMMARY

Insulin resistance consists of an impaired biological response to insulin. In the early states of insulin resistance there is a compensatory increase in insulin concentrations in an attempt to compensate the resistance to some biological actions of insulin. The difference in sensitivity to insulin in different tissues gives rise to diverse clinical manifestations and sequelae of the insulin resistance syndrome such as diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular disease. All of them have enormous prevalence and public health consequences. For this reason, public health efforts to prevent and control their risk factors are imperative.

Keywords: Insulin resistance; *Diabetes mellitus*; Hypertension; Cardiovascular diseases; Hyperinsulinemia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Coughlan BJ, Sorrentino MJ. Does hypertriglyceridemia increase risk for CAD? Growing evidence suggests it plays a role. *Postgrad Med* 2000; 108(7):77-84.
- 2- Safeer RS, Cornell M. The emerging role of HDL cholesterol: Is it time to focus more energy on raising high-density lipoprotein levels? *Postgrad Med* 2000; 108(7):87-98.
- 3- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diab Care* 1988; 37:1595-607.
- 4- Obesity: Preventing and Managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Washington, June 1997.
- 5- DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diab Care* 1991; 14(3):173-94.
- 6- McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86(2):713-8.
- 7- Flemmer MC, Vinik AI. Evidence-based therapy for type 2 Diabetes. *Postgrad Med* 2000; 107(5):27-47.
- 8- Williams B. Insulin Resistance: the shape of things to come. *Lancet* 1994; 344:521-4.
- 9- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2001; 24:683-9.
- 10-Ferriere M, Lachkar H, Richard J L, Bringer J, Orsetti A, Miririze J. Captopril and Insulin Sensitivity. *Ann Intern Med* 1985; 102(1):134-5.
- 11-Yamashita S, Nakamura T, Shimomura I et al. Insulin Resistance and body fat distribution. *Diab Care* 1996; 19:287-91.
- 12-Rantala A O, Lilja M, Kauma H, Savolainen M J, Reunanen A, Kesäniemi Y A. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2000; 248:230-8.
- 13-DeFronzo RA, Ferrannini E. et al. Insulin Resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diab Care* 1991; 14:173-87.
- 14-Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diab Care* 1991; 14:195-202.
- 15-Sorrentino M J. Cholesterol reduction to prevent CAD: What do the data show? *Postgrad Med* 2000; 108(7):40-52.
- 16-Hölze B, Paulweber B, Sandhofer F, Patsch JR. Hypertriglyceridemia and insulin resistance. *J Intern Med* 1998; 243:79-82.
- 17-Galvan AQ, Natali A, Muscelli E, Ciociaro D, Pecori N, Camici P G. Insulin sensitivity in cardiometabolic syndrome X. *J Intern Med* 1996; 239:241-7.
- 18-Reaven GM. Syndrome X: 6 years later. *J Intern Med*, 1994; 236:13-22.
- 19-Fontbonne A, Charles MA, Thibault N et al. Hyperinsulinaemia as a predictor of coronary heart disease mortality in a healthy population: the Paris prospective study, 15-year follow-up. *Diabetologia* 1991; 34:356-61.
- 20-Abdul-Rahim HFA, Husseini A, Bjertness E, Giacamani R, Gordon NH, Jervell J. The metabolic syndrome in the West Bank population. *Diab Care* 2001; 24:275-9.
- 21-Grundy S M. Small LDL, Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1997; 95:1-8.
- 22-Small LDL. Atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am Heart Assoc J* 1997; 95:1-4.
- 23-Tremblay A, Doucet E. Obesity: a disease or a biological adaptation? *Obesity Rev* 2000; 1:27-35.