

A síndrome metabólica e sua relação com a resistência à insulina, disfunção endotelial e aterogênese*

Metabolic syndrome and its relationship with insulin resistance, endothelial dysfunction and atherogenesis

ABSTRACT

BARBALHO, S. M.; MCLELLAN, K. C. P.; LERARIO, A. C. Metabolic syndrome and its relationship with insulin resistance, endothelial dysfunction and atherogenesis. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 32, n. 1, p. 89-100, abr. 2007.

The metabolic syndrome (MS) constitutes a particular combination of risk factors for cardiovascular disease and it is usually related to visceral obesity and insulin resistance (IR). The adipose tissue releases several products with important biological effects that might be directly associated to insulin resistance (IR). Most of such products are polypeptides and include leptin, resistin, plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), acylation-stimulating protein (ASP), ghrelin and adiponectin. Proinflammatory conditions represent a link between IR and endothelial dysfunction (ED), a condition that precedes atherosclerosis and has been reported in patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM 2) and in nondiabetic obese. Over the recent years, there has been a considerable progress in understanding the mechanisms of insulin action and the molecular abnormalities that lead to its resistance. Nevertheless, it is still necessary to elucidate many physiologic mechanisms involved in insulin resistance and identify the genetic susceptibility of this resistance, as well as the interactions between the genes and lifestyle.

Keywords: Metabolic syndrome. Insulin resistance. Endothelial dysfunction. Atherosclerosis.

SANDRA MARIA BARBALHO¹; KÁTIA CRISTINA PORTERO MCLELLAN^{2,3}; ANTONIO CARLOS LERARIO³

¹Faculdade de Medicina da UNIMAR – Marília/SP.

²Faculdade de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica – PUC/Campinas.

³Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP/ SP.

Endereço para correspondência:

Kátia Cristina Portero McLellan

Rua Taiaçu, 77 -

Colinas do Piracicaba -

Piracicaba - SP

CEP 13400-550

Telefone. (19) 3421-1240

e-mail:

kaportero@yahoo.com.br

Auxílio financeiro:

Fundação de Amparo

à Pesquisa do Estado

de São Paulo - FAPESP,

Processo: 0300535-0.

* Este artigo faz parte da tese de doutorado intitulada "Efeitos de um programa de intervenção nutricional com indivíduos de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 e Doenças Cardiovasculares".

RESUMEN

El síndrome metabólico configura una combinación especial de factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular relacionados generalmente con la obesidad abdominal y la resistencia a insulina (RI). El tejido adiposo secreta sustancias con efectos biológicos importantes las cuales tendrían relación directa con la resistencia a insulina. La mayoría de estas sustancias son polipéptidos como la leptina, la resistina, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), el factor de necrosis tumoral (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6), el péptido estimulador de la acilación (ASP), la grelina y la adiponectina. Las condiciones proinflamatorias constituyen un nexo entre la RI y la disfunción endotelial, que es la etapa que antecede a la aterosclerosis y ha sido relatada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) y en obesos no diabéticos. Recientemente ha habido considerable progreso en el entendimiento de los mecanismos de acción de la insulina y las anomalías moleculares que desencadenan la resistencia. Sin embargo, muchos mecanismos fisiológicos involucrados en la resistencia a la insulina necesitan ser dilucidados, determinar la susceptibilidad genética a la resistencia e identificar las interacciones entre los genes y el estilo de vida.

Palabras clave: Síndrome metabólico. Resistencia a la insulina. Disfunción endotelial. Aterosclerosis.

RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) constitui uma combinação particular de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (RI). O tecido adiposo apresenta capacidade secretora de substâncias com efeitos biológicos importantes que teriam relação direta com a resistência à insulina. Estas substâncias são, na maioria, polipeptídeos entre os quais se incluem: a leptina, a resistina, o peptídeo inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6), o peptídeo estimulador da acilação (ASP), a grelina e a adiponectina. As condições pró-inflamatórias constituem um elo entre a RI e disfunção endotelial, que é o estágio que precede o desenvolvimento da aterosclerose e tem sido relatado em pacientes com Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 e em obesos não diabéticos. Nos últimos anos, tem havido um progresso considerável na compreensão dos mecanismos de ação da insulina e os defeitos moleculares que desencadeiam sua resistência. No entanto, é preciso ainda elucidar muitos mecanismos fisiológicos envolvidos na resistência à insulina e determinar a susceptibilidade genética desta resistência, bem como as interações entre os genes e o estilo de vida.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Resistência à insulina. Disfunção endotelial. Aterosclerose.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica é uma desordem metabólica de alta prevalência e tem recebido inúmeras designações desde a sua descrição em 1923 até os dias atuais. Recebeu a designação de Síndrome de Resistência à Insulina, Síndrome Plurimetabólica e até mesmo Quarteto da Morte. Com o surgimento das diretrizes do Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (2001) observa-se na literatura uma tendência à uniformização dos termos que a designam assim como dos parâmetros metabólicos que a delimitam (DBDTSM, 2005; GOGIA; AGARWAL, 2006; LORENZO et al., 2006).

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados à deposição central de gordura (KUK et al., 2006) e à resistência à insulina (DBDTSM, 2005). A síndrome foi observada por Kylin, em 1923, que a descreveu como sendo a presença de hipertensão arterial, hiperglicemia e hiperuricemia. Subseqüentemente, outras anormalidades metabólicas foram associadas a esta síndrome, incluindo a obesidade, a microalbuminúria e anormalidades relacionadas à coagulação e fibrinólise (BJÖRNTORP, 2002; GROOP et al., 1993; ISOMAA et al., 2001; MYKKÄNEN et al., 1998; YUDKIN, 1999). Em 1988, Reaven reintroduziu o conceito da síndrome (síndrome X) que consistia da presença simultânea de vários fatores de risco cardiovasculares como a hipertensão arterial, a intolerância à glicose, a hipertrigliceridemia e baixas concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c).

A SM e o Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2) associam-se a vários fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV), incluindo a hipertensão arterial sistêmica (HAS), a obesidade, a resistência insulínica (RI), a microalbuminúria, as anormalidades nos lipídios e lipoproteínas plasmáticas, o aumento dos marcadores da inflamação (EBERLY et al., 2006; MCNEILL et al., 2005; RANA et al., 2006; ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2005), a saber, a proteína C-reativa (PCR), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α), a interleucina-6 (IL-6) e a diminuição de adiponectina e leptina (MARTOS et al., 2006; QI et al., 2006; SHAI et al., 2005).

A hiperhomocisteína também pode ser um fator de risco aumentado para a DCV. A patogenia da hiper-homocisteinemia (HHe) inclui lesão da célula endotelial, maior adesividade plaquetária, aumento da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) com deposição na parede vascular e regulação vasomotora prejudicada (HUANG; SHOOK; JIN, 2006).

Dentre os diferentes fatores de risco associados à resistência à insulina e, portanto, à hiperglicemia podemos citar a HAS, dislipidemias, presença de um estado pró-coagulante, produção de mediadores inflamatórios e disfunção endotelial (ESPOSITO et al., 2003; KAWANAMI et al., 2004; LORENZO et al., 2006; OUCHI et al., 2000; YOKOTA; ORITANI; TAKAHASHI, 2000).

O objetivo deste artigo é relatar alguns dos principais aspectos da Síndrome Metabólica e sua relação com a resistência à insulina, disfunção endotelial e aterogênese.

RESISTÊNCIA À INSULINA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A resistência à insulina é um estado no qual uma dada concentração de insulina produz uma resposta insulínica anormal (MOLLER; FLIER, 1991). Refere-se à diminuição da ação da insulina endógena nos seus tecidos-alvo, particularmente músculos e tecido adiposo. Com o desenvolvimento da resistência, ocorre uma hiperinsulinemia compensatória, mas com a evolução da doença, o indivíduo passa a apresentar deficiência na secreção de insulina em função da exaustão da capacidade secretora da célula beta, o que culmina na sua incapacidade de manutenção dos níveis glicêmicos usuais no período pós-prandial. A esta fase de intolerância à glicose segue-se a hiperglicemia de jejum e conseqüente instalação do quadro clínico de Diabetes *Mellitus* (DM).

O tecido adiposo apresenta uma capacidade secretora de substâncias com efeitos biológicos importantes com atuação tanto local (efeitos parácrinos) como sistêmica (efeitos endócrinos) e que teriam relação direta com a resistência à insulina. Estas substâncias são, na maioria, polipeptídios entre os quais se incluem: a leptina, a resistina, o peptídeo inibidor do ativador de plasminogênio-1 (PAI-1), o TNF- α , a IL-6, o peptídeo estimulador da acilação (ASP), a grelina e a adiponectina (BERG et al., 2001; FAIN, 2006; LANGENBERG et al., 2005a; YAMAUCHI et al., 2001a). Com exceção desta última, todos os demais são produzidos em maior quantidade com o aumento do tamanho do tecido adiposo. A adiponectina atua aumentando a sensibilidade à insulina (CHANDRAN; CIARALDI; HENRY, 2003) e apresenta sua produção diminuída com o aumento da massa adiposa (ESPOSITO et al., 2003; FLIER, 2001; PATANE et al., 2002).

Uma indicação importante de que as adipocitocinas (adiponectina e leptina) são reguladoras da função endotelial é que com a redução da massa adiposa, através de exercícios físicos e alimentação, há também diminuição de TNF- α , IL-6, PAI-1 e resistina, aumento de adiponectina e leptina, e melhora na resistência à insulina. O aumento do TNF- α se dá em decorrência da diminuição da autofosforilação do receptor da insulina, estimulada pela própria insulina, e inibição subsequente da fosforilação do substrato receptor de insulina (IRS-1) (CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; FAIN, 2006).

A relação entre o aumento de IL-6 e a diminuição da sensibilidade à glicose provavelmente se deve ao fato de que este marcador inflamatório induz inibição dependente da liberação de insulina estimulada por glicose. Além disso, induz alterações metabólicas inerentes aos estados degradativos, aumentando as concentrações de glicose no sangue sem se observar aumento dos níveis de insulina (FERNÁNDEZ-REAL; RICART, 2003).

Estudos mostram que o Plasminogênio e PAI-1 podem predizer a suscetibilidade à resistência a insulina e ao DM2, mesmo que não haja outros fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes (ALDHAHI; HAMDY, 2003; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006; FAIN, 2006; MEIGS et al., 2006; MONTANI et al., 2002).

A resistina também está relacionada com a inflamação, obesidade, resistência insulínica e com desenvolvimento de DM2, embora os mecanismos pelos quais isto aconteça ainda

não estão bem elucidados (CHANCHAY et al., 2006; JANOWSKA; ZAHORSKA-MARKIEWICZ; OLSZANECKA-GLINIANOWICZ., 2006). Fu et al. (2006) mostraram que a resistina aumenta a concentração de TNF- α , IL-6 e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), que estão relacionadas ao desenvolvimento da resistência insulínica. Além disso, a resistina inibe o transporte de glicose pelas proteínas transportadoras da glicose-4 (GLUT-4). Baseado nisso pode-se dizer que a resistina relaciona-se também com a DCV (YATURU et al., 2006).

Existem evidências de que a adiponectina e a leptina são os dois principais hormônios sensibilizadores da insulina secretados pelo tecido adiposo. Entretanto, ainda não está claro onde as funções de ambas se sobrepõem ou têm sinergismo na regulação da sensibilidade à insulina. A leptina tem apresentado um papel mais efetivo na regulação do peso corporal do que a adiponectina, embora exista a necessidade da realização de mais estudos epidemiológicos e de hábitos alimentares em diferentes grupos étnicos para uma melhor compreensão do papel da leptina na regulação do peso corporal em humanos (PARACCHINI; PEDOTTI; TAIOLI, 2005).

A ausência da adiponectina leva a resistência à insulina e intolerância à glicose. A melhora na resistência à insulina promovida pela adiponectina está associada com a ativação da expressão de moléculas relacionadas com a oxidação de ácidos graxos e moléculas relacionadas à termogênese, refletindo um aumento da oxidação de ácidos graxos no músculo esquelético. Apesar disso, não foi observada diminuição de peso corporal, talvez em virtude de um mecanismo compensatório que tenha levado ao aumento do consumo de alimentos devido ao aumento do gasto energético. Os efeitos metabólicos da adiponectina incluem aumento na sensibilidade à insulina no fígado, músculo e tecido adiposo. A sinalização para adiponectina nesses tecidos provavelmente se deve à via MAP (proteína ativada por mitógeno) quinase que tem função metabólica regulatória e tem ação paralela à sinalização para insulina (OKAMOTO et al., 2000; YAMAUCHI et al., 2003).

A leptina contribui para a diminuição no consumo de alimentos e aumento do gasto energético (YAMAUCHI et al., 2003). Este mecanismo ocorre via ativação dos receptores da melanocortina-4 (MC4Rs) que estão envolvidos na regulação da ingestão alimentar, na atividade do sistema nervoso simpático e na função das glândulas adrenal e tireóide (TREVASKIS; BUTLER, 2005).

Sendo assim, a adiponectina poderia compensar uma deficiência de leptina na síndrome de resistência à insulina, porém na ausência de obesidade, indicando que ambas têm funções distintas e que se sobrepõem (YAMAUCHI et al., 2003).

Estudos têm mostrado que baixos níveis de adiponectina e grelina e elevados níveis de leptina são observados na obesidade e que tem sido relacionados à resistência à insulina e à síndrome metabólica (LANGENBERG et al., 2005a,b; MATSUZAWA et al., 2004). Langenberg et al. (2006) sugerem que o desenvolvimento das doenças cardiovasculares e da síndrome metabólica, na presença de adiposidade visceral, são conseqüentes da disfunção dos adipócitos e da alteração dos níveis ou expressão dos receptores das adipocitocinas, incluindo a leptina e a adiponectina.

A adiponectina não apenas diminui a produção hepática de glicose (BERG et al., 2001) e aumenta a sensibilidade à insulina, mas aumenta os níveis plasmáticos de insulina durante o teste de tolerância oral à glicose (TTOG). Isto sugere que a adiponectina pode ter efeitos protetores diretos nas células β . Ela também pode proteger contra a aterosclerose independentemente da presença dos fatores de risco convencionais já que, provavelmente, tem ação direta na parede vascular e/ou nos macrófagos. Estes dados podem conduzir a uma nova modalidade de tratamento para o DM 2 e aterosclerose, em decorrência de seu efeito anti-aterogênico direto além do efeito anti-diabético e anti-lipidêmico (FAIN, 2006; YAMAUCHI; KAMON; WAKI, 2001b; YAMAUCHI et al., 2003; YATURU, 2006).

Com isso pode-se dizer que o tecido adiposo é um importante órgão endócrino que secreta leptina e adiponectina e outros fatores parácrinos e endócrinos além dos ácidos graxos livres, que são relacionados direta ou indiretamente à disfunção endotelial (FAIN, 2006).

RESISTÊNCIA À INSULINA, DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E A ATEROGÊNESE

O endotélio vascular é um órgão autócrino/parácrino que regula o tônus vascular e a interação da parede do vaso com as substâncias circulantes no sangue. Produz vasodilatadores e vasoconstritores que, em condições fisiológicas normais, são produzidos de forma balanceada.

A principal substância vasodilatadora no nosso organismo é o óxido nítrico (NO), que exerce efeitos protetores do endotélio como inibição do crescimento e migração de células musculares lisas, agregação plaquetária, trombose (CHAKRABORTY; SINHA, 2003), adesão de monócitos, inflamação e oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

A angiotensina II (AII) é uma substância vasoconstritora formada por uma clivagem seqüencial do angiotensinogênio pela renina e pela enzima conversora de angiotensina I (ECA). A angiotensina II estimula a expressão de moléculas de adesão, que potencializam a adesão de monócitos na superfície endotelial; e expressão de proteína 1-quimiotática de monócitos (MCP-1), que promove a movimentação dos monócitos na parede do vaso (GAVIN; RIDKER, 2001), estimula a ativação da agregação plaquetária e trombose e, posteriormente, promove ativação da expressão gênica do PAI-1. A angiotensina II também promove a migração e crescimento de células da musculatura lisa vascular além de agir como um oxidante porque estimula a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) oxidase a converter o NO em radicais superóxidos (WILLA; QUIÑONES, 2003).

A regulação do NO, que é também chamado de fator de relaxamento derivado do endotélio, produzido nas células endoteliais, envolve uma das ações não clássicas da insulina. As células endoteliais produzem muitas outras substâncias como vários vasodilatadores e vasoconstritores, sendo assim razão pela qual se usa o termo disfunção endotelial não reflete todas as atividades do endotélio. De qualquer modo, a perda da bioatividade do NO na parede do vaso é um fator presente em grande parte dos pacientes com risco de DCV e é um preditor dos eventos cardiovasculares (ABDU et al., 2001).

A vasodilatação induzida pela insulina é sensível aos inibidores da NO sintetase (eNOS), mas ela é incapaz de levar ao relaxamento de artérias isoladas ou de ativar o sistema eNOS em células endoteliais. A vasodilatação induzida pela insulina pode ser atribuída por um processo NO dependente mediado por plaquetas (RANDRIAMBOAVONJV et al., 2004). O NO potencializaria a diminuição da ação da insulina na indução da vasodilatação, e a diminuição da RI poderia, teoricamente, diminuir a habilidade dos vasodilatadores dependentes do endotélio a aumentar o fluxo sanguíneo. O mecanismo pelo qual o NO confere proteção contra a aterosclerose pode envolver, em adição à vasodilatação, uma inibição da proliferação do músculo liso vascular e da adesão de plaquetas e leucócitos em células endoteliais (ABDU et al., 2001).

A aterogênese é resultante de danos no endotélio vascular que pode ser provocado por lipoproteínas oxidadas, hipertensão e tabagismo. O endotélio torna-se mais permeável às LDL e permite a migração de células para a íntima do vaso. Neste local, a LDL pode sofrer oxidação por ação de radicais livres (HEITZER; SCHLINZIG; KROHN, 2001). Inicia-se, então, a ativação de proteína cinase C (PKC) e fator de transcrição nuclear Kappa-B (NFκB) que promovem a expressão de genes que codificam a Angiotensina II e a expressão de moléculas de adesão de células vasculares (VCAM-1) e MCP-1 (GONZALEZ; SELWYN, 2003; YATURU et al., 2006). Os monócitos entram na parede do endotélio e se transformam em macrófagos que fagocitam as LDL oxidadas e tornam-se células espumosas. Estas se aglomeram e formam depósitos de gordura na parede arterial. As células espumosas e outros macrófagos produzem fatores de crescimento que recrutam células musculares lisas. Posteriormente, estas células iniciam a secreção de peptídios reguladores de crescimento celular e fatores de crescimento que estimulam a proliferação e migração de células musculares lisas em direção ao lúmen da artéria. Estas células passarão a sintetizar colágeno que formará um “capuz” que recobre o *pool* de lipídios, resultando numa placa madura de crescimento lento, composta por tecido fibroso rico em colágeno, cálcio, músculo liso, macrófagos e linfócitos T (BAYNES, 2000).

Os macrófagos, que secretam metaloproteinases (MMPs), degradam a matriz extracelular e os linfócitos T, que produzem interferon- γ , e localizam-se preferencialmente nas bordas da placa. As substâncias produzidas pelos macrófagos e linfócitos podem afetar a estabilidade da placa, inibindo a síntese de colágeno pelas células musculares lisas, podendo levar posteriormente à degradação do capuz, expondo o colágeno e os lipídios à corrente sanguínea. Em consequência ocorrerá agregação plaquetária e formação de coágulo sanguíneo (trombo) que poderá bloquear o lúmen da artéria levando a isquemia tissular (BAYNES, 2000; GAVIN; RIDKER, 2001).

A inflamação está relacionada aos estágios iniciais do desenvolvimento da placa de aterosclerose e está atuante nos demais estágios do seu desenvolvimento. Um passo para a formação e maturação da placa é a ativação da célula endotelial que se caracteriza pela produção de moléculas de adesão (CAMs) que resultam na alteração da reatividade vascular. Os níveis plasmáticos elevados de vários marcadores da cascata de inflamação têm sido utilizados como preditores da aterogênese, por exemplo: proteína C reativa (PCR) e fibrinogênio. Outros marcadores são o aumento de IL-6, TNF- α , PAI-1 e diminuição de

produção de adiponectina (CHANCHAY et al., 2006; GONZALEZ; SELWYN, 2003; HAFFNER et al., 2002; JANOWSKA; ZAHORSKA-MARKIEWICZ; OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, 2006). As condições pró-inflamatórias constituem um elo potencial entre a RI e a disfunção endotelial (DE) e a instalação dos estágios iniciais do processo aterogênico em indivíduos obesos e em pacientes com DM2 (BLACK, 2006; CARVALHO; COLAÇO; FORTES, 2006).

Como a RI é acompanhada por defeitos nas ações vasculares da insulina, a DE e a RI normalmente coexistem. Fatores como síndrome de resistência à insulina atribuída à obesidade, ao DM tipo 1 sem controle glicêmico, ao DM tipo 2, à síndrome dos ovários policísticos, ao hipo e hipertireoidismo, Síndrome de Cushing e hiperparatireoidismo podem levar tanto à RI como à DE (ABDU et al., 2001; BLACK, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É amplamente aceito que os componentes da síndrome metabólica estão ligados à resistência insulínica, e esta por sua vez, está intimamente ligada à obesidade. A condição pró-inflamatória decorrente do aumento da adiposidade constitui um elo potencial entre a resistência à insulina e à disfunção endotelial, associado-se também à instalação do processo de aterogênese.

Como a obesidade tomou proporções epidêmicas no mundo, e as doenças associadas a ela têm relação direta com a produção de diferentes fatores relacionados à resistência insulínica, alteração nos mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-6), NO e fatores de coagulação (PAI-1), é de se esperar que o DM2 e as DCV atinjam proporções cada vez mais alarmantes nas populações. Dentre outros fatores que caracterizam a síndrome metabólica, a presença de obesidade visceral, dislipidemias e HAS, podem indicar a presença dessa síndrome e, portanto, de aterogênese e de DCV.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

- ABDU, T. A.; ELHADD, T.; PFEIFER, M.; CLAYTON, R. N. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, v. 12, n. 6, p. 257-265, 2001
- ALDHAHI, W.; HAMDY, O. Adipokines, inflammation, and endothelium in diabetes. *Curr. Diab. Rep.*, v. 3, n. 4, p. 293-298, 2003.
- BAYNES, D. *Bioquímica médica*. São Paulo: Manole, 2000.
- BERG, A. H.; COMBS, T. P.; DU, X.; BROWNEE, M.; SCHERER, P. E. The Adipocyte-secreted protein Acrp 30 enhances hepatic insulin action. *Nat. Med.*, v. 7, n. 8, p. 41245-41254, 2001.
- BJÖRNTORP, P. Abdominal fat distribution and the metabolic syndrome. *J. Cardiovasc Pharmacol.*, v. 20, p. 526-528, 2002. Supplement 8.
- BLACK, P. H. The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med. Hypotheses.*, v. 67, n. 4, p. 879-891, 2006.
- CARVALHO, M. H.; COLAÇO, A. L.; FORTES, Z. B. Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 50, n. 2, p. 304-312, 2006.

- CHAKRABORTY, K.; SINHA, A. K. The role of insulin as an antithrombotic humoral factor. *BioEssays*, v. 26, n. 1, p. 91-98, 2003.
- CHANCHAY, S.; TUNGTRONGCHITR, R.; HARNROONGROJ, T.; PHONRAT, B.; RUNGSEESAKORN, O.; PAKSANONT, S.; POUDONG, S.; SAOWAKONTHA, S.; VARONGCHAYAKUL, C. Plasma resistin, insulin concentration in non-diabetic and diabetic, overweight/obese thai. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, v. 76, n. 3, p. 125-131, 2006.
- CHANDRAN, M.; CIARALDI, P. S. A.; HENRY, R. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, v. 26, n. 8, p. 2442-2450, 2003.
- DBDTSM. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Cardiol.*, v. 84, p. 1-28, 2005. Suplemento 1.
- EBERLY, L. E.; PRINEAS, R.; COHEN, J. R.; VAZQUEZ, G.; ZHI, X.; NEATON, J. D.; KULLER, L. H. Metabolic Syndrome. Risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, v. 29, n. 1, p. 123-130, 2006.
- ESPOSITO, K.; PONTILLO, A.; PALO, C. D.; GIULIANO, G.; MASELLA, M.; MARFELLA, R.; GIUGLIANO, D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. *JAMA*, v. 289, n. 14, p. 1799-1804, 2003.
- EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, v. 285, n. 19, p. 2486-2497, 2001.
- FAIN, J. N. Release of Interleukins and Other Inflammatory Cytokines by Human Adipose Tissue Is Enhanced in Obesity and Primarily due to the Nonfat Cells. *Vitam. Horm.*, v. 74, p. 443-477, 2006.
- FERNÁNDEZ-REAL, J. M.; RICART, W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr. Rev.*, v. 24, n. 3, p. 278-301, 2003.
- FLIER, J. S. The missing link with obesity? *Nature*, v. 409, n. 6818, p. 292-293, 2001.
- FU, Y.; LUO, L.; LUO, N.; GARVEY, W. T. Proinflammatory cytokine production and insulin sensitivity regulated by overexpression of resistin in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr. Metab. (Lond)*, v. 19, n. 3, p. 28, 2006.
- GAVIN, J. B.; RIDKER, P. M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circulation*, v. 89, n. 9, p. 763-771, 2001.
- GOGIA, A.; AGARWAL, P. K. Metabolic syndrome. *Indian J. Med. Sci.*, v. 60, n. 2, p. 72-81, 2006.
- GONZALEZ, M. A.; SELWYN, A. P. Endothelial Function, Inflammation, and Prognosis in Cardiovascular Disease. *Excerpta Medica*, v. 115, n. 8A, p. 99S-106S, 2003.
- GROOP, L.; EKSTRAND, A.; FORSBLOM, C.; WIDÉN, E.; GROOP, P. H.; TEPPPO, A. M.; ERIKSSON, J. Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes *Mellitus*. *Diabetologia*, v. 36, n. 7, p. 642-647, 1993.
- HAFFNER, S.; GREENBERG, A.; WESTON, W. H. C.; CHEN, H.; WILLIAMS, K.; FREED, M. I. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes *Mellitus*. *Circulation*, v. 106, n. 6, p. 679-684, 2002.

- HASDAI, D.; RIZZA, R. A.; HOLMES, J. D. R.; RICHERDSON, D. M.; COHEN, P.; LERMAN, A. Insulin and insulin-like growth factor-I cause coronary vasorelaxation in vitro. *Hypertension*, v. 32, n. 2, p. 228-234, 1998.
- HEITZER, T.; SCHLINZIG, T.; KROHN, K. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, v. 104, n. 22, p. 2673-2678, 2001.
- HUANG, E. S.; SHOOK, M.; JIN, L. The impact of patient preferences on the cost-effectiveness of intensive glucose control in older patients with new-onset diabetes. *Diabetes Care*, v. 29, n. 2, p. 259-264, 2006.
- ISOMAA, B.; ALMGREN, P.; TUOMI, T.; FORSÉN, B.; LAHTI, K.; NISSÉN, M.; TASKINEN, M. R.; GROOP, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, v. 24, n. 4, p. 683-689, 2001.
- JANOWSKA, J.; ZAHORSKA-MARKIEWICZ, B.; OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, M. Relationship between serum resistin concentration and proinflammatory cytokines in obese women with impaired and normal glucose tolerance. *Metabolism*, v. 55, n. 11, p. 1495-1499, 2006.
- KAWANAMI, D.; MAEMURA, K.; TAKEDA, N.; HARADA, T.; NOJIRI, T.; IMAI, Y.; MANABE, J.; UTSUNOMIYA, K.; NAGAI, R. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem. Biophys Res. Commun.*, v. 314, n. 2, p. 415-419, 2004.
- KUK, J. L.; CHURCH, T. S.; BLAIR, S. N.; ROSS, R. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care*, v. 29, n. 3, p. 679-684, 2006.
- KYLIN, E. Studien ueber das hypertonie-hyperglykämie-hyperurikämiesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*, v. 44, p. 105-127, 1923.
- LANGENBERG, C.; BERGSTROM, J.; LAUGHLIN, G. A.; BARRETT-CONNOR, E. Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 90, n. 12, p. 6448-6453, 2005a.
- LANGENBERG, C.; BERGSTROM, J.; LAUGHLIN, G. A.; BARRETT-CONNOR, E. Ghrelin, adiponectin, and leptin do not predict long-term changes in weight and body mass index in older adults: longitudinal analysis of the Rancho Bernardo cohort. *Am. J. Epidemiol.*, v. 162, n. 12, p. 1189-1197, 2005b.
- LANGENBERG, C.; BERGSTROM, J.; SCHEIDT-NAVE, C.; PFEILSCHIFTER, J.; BARRETT-CONNOR, E. Cardiovascular Death and the Metabolic Syndrome: Role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care*, v. 29, n. 6, p. 1363-1369, 2006.
- LORENZO, C.; WILLIAN, K.; HUNT, K. J.; HAFFNER, S. M. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*, v. 29, n. 3, p. 625-630, 2006.
- MARTOS, R.; VALLE, M.; MORALES, R.; CANETE, R.; GAVILAN, M. I.; SÁNCHEZ-MARGALET, V. Hyperhomocysteinemia correlates with insulin resistance and low-grade systemic inflammation in obese prepubertal children. *Metabolism*, v. 55, n. 1, p. 72-77, 2006.
- MATSUZAWA, Y.; FUNAHASHI, T.; KIHARA, S.; SHIMOMURA, I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v. 24, n. 1, p. 29-33, 2004.
- MCNEILL, A. M.; ROSAMOND, W. D.; GIRMAN, C. J.; GOLDEN, S. H.; SCHMIDT, M. I.; EAST, H. E.; BALLANTYNE, C. M.; HEISS, G. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*, v. 28, n. 2, p. 385-390, 2005.

- MEIGS, J. B.; O'DONNELL, C. J.; TOFLER, G. H.; BENJAMIN, E. J.; FOX, C. S.; LIPINSKA, I.; NATHAN, D. M.; SULLIVAN, L. M.; D'AGOSTINO, R. B.; WILSON, P. W. Hemostatic markers of endothelial dysfunction and risk of incident type 2 diabetes: the Framingham Offspring Study. 'jour', 'Diabetes.');" *Diabetes*, v. 55, n. 2, p. 530-537, 2006.
- MOLLER, D. E.; FLIER, J. S. Insulin resistance-mechanisms, syndromes and implications. *N. Engl. J. Med.*, v. 325, n. 13, p. 938-948, 1991.
- MONTANI, J. P.; ANTIC, V.; YANG, Z.; DULLOO, A. Pathways from obesity to hypertension: from the perspective of a vicious triangle. *Int. J. Obesity*, v. 26, p. S28-S38, 2002. Supplement 2.
- MYKKÄNEN, L.; ZACCARO, D. J.; WAGENKNECHT, L. E.; ROBBINS, D. J.; GABRIEL, M.; HAFFNER, S. M. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*, v. 47, n. 5, p. 793-800, 1998.
- OKAMOTO, Y.; ARITA, Y.; NISHIDA, M.; MURAGUCHI, M.; OUCHI, N.; TAKAHASHI, M. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm. Metab. Res.*, n. 32, n. 2, p. 47-50, 2000.
- OUCHI, N.; KIHARA, S.; ARITA, Y.; OKAMOTO, Y.; MAEDA, K.; KURIYAMA, H.; HOTTA, K.; NISHIDA, M.; TAKAHASHI, M.; MURAGUCHI, M.; OHMOTO, Y.; NAKAMURA, T.; YAMASHITA, S.; FUNAHASHI, T.; MATSUZAWA, Y. Adiponectin an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation*, v. 102, n. 11, p. 1296-1301, 2000.
- PARACCHINI, V.; PEDOTTI, P.; TAIOLI, E. Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review. *Am. J. Epidemiol.*, v. 162, n. 2, p. 101-114, 2005.
- PATANE, G.; ANELLO, M.; PIRO, S.; VIGNERI, R.; PURRELLO, F.; RABUAZZO, A. M. Role of ATP production and uncoupling protein-2 in insulin secretory defect induced by chronic exposure to high glucose or free fatty acids and effects of PPAR γ inhibition. *Diabetes*, v. 51, n. 9, p. 2749-2756, 2002.
- QI, L.; VAN DAM, R. M.; LIU, S.; FRANZ, M.; MANTZOROS, C.; HU, F. B. Whole-Grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care*, v. 29, n. 2, p. 207-211, 2006.
- RANA, J. S.; JANSEN, A. C.; ZWINDERMAN, A. H.; NIEUWDORP, M.; VAN AALST-COHEN, E. S.; JUKEMA, J. W.; TRIP, M. D.; KASTELEIN, J. J. P. Metabolic syndrome and risk of coronary, cerebral, and peripheral vascular disease in a large dutch population with familial hypercholesterolemia. *Diabetes Care*, v. 29, n. 5, p. 1125-1127, 2006.
- RANDRIAMBOAVONJY, V.; SCHRADER, J.; BUSSE, R.; FLEMING, I. Insulin induces the release of vasodilator compounds from platelets by a Nitric Oxide-G Kinase-VAMP-3-dependent pathway. *J. Exp. Med.*, v. 199, n. 3, p. 347-356, 2004.
- REAVEN, G. M. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.
- RETNAKARAN, R.; ZINMAN, B.; CONNELLY, P. W.; HARRIS, S. B.; HANLEY, A. J. Nontraditional cardiovascular risk factors in pediatric metabolic syndrome. *J. Pediatrics*, v. 148, n. 2, p. 176-182, 2006.
- RONTI, T.; LUPATELLI, G.; MANNARINO, E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, v. 64, n. 4, p. 355-365, 2006.
- ROSENBAUM, P.; FERREIRA, S.R.G. Uma atualização em risco cardiovascular da síndrome metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 47, n. 3, p. 220-227, 2003.
- SHAI, I.; SCHULZE, M. B.; MANSON, J. E.; REXRODE, K. M.; STAMPFER, M. J.; MANTZOROS, C.; HU, F. B. A prospective study of soluble tumor necrosis factor- α receptor II (sTNF-RII) and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v. 28, n. 6, p. 1376-1382, 2005.

- TADDEI, S.; VIRDIS, A.; MATTEI, P.; NATALI, A.; FERRANNINI, E.; SALVETTI, A. Effect of insulin on acetylcholine-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, v. 92, n. 10, p. 2911-2918, 1995.
- TREVASKIS, J. L.; BUTLER, A. A. Double Leptin and Melanocortin-4 Receptor Gene Mutations Have an Additive Effect on Fat Mass and Are Associated with Reduced Effects of Leptin on Weight Loss and Food Intake. *Endocrinology*, v. 146, n. 10, p. 4257-4265, 2005.
- WILLA, A. H.; QUIÑONES, M. J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance. *Am. J. Cardiol.*, v. 92, n. 4A, p. 10J-17J, 2003.
- YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H. The mechanisms by which both heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) deficiency and PPARgamma agonist improve insulin resistance. *J. Biol. Chem.*, v. 276, n. 44, p. 41245-41254, 2001b.
- YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H.; IAMI, Y.; SHIMOZAWA, N.; MIOKI, K.; UCHIDA, S.; ITO, Y.; TAKAKUWA, K.; MATSUI, J.; TAKATA, M.; ETO, K.; TERAUCHI, Y.; KOMEDA, K.; TSONODA, M.; MURAKAMI, K.; OHNISHI, Y.; NAITOH, H.; YAMAMURA, K.; UEYAMA, Y.; FROGUEL, P.; KIMURA, S.; NAGAI, R.; KADOWAKI, T. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J. Biol. Chem.*, v. 278, n. 4, p. 2461-2468, 2003.
- YAMAUCHI, T.; KAMON, J.; WAKI, H.; TERAUCHI, Y.; KUBOTA, N.; HARA, K.; MORI, Y.; IDE, T.; MURAKAMI, K.; TSUBOYAMA-KASAOKA, N.; EZAKI, O.; AKANUMA, Y.; GAURILOVA, O.; VINSON, C.; REITMAN, M. L.; KAGECHIKA, H.; SHUDO, K.; YODA, M.; NAKANO, Y.; TOBE, K.; NAGAI, R.; KIMURA, S.; TOMITA, M.; FROGUEL, P.; KADOWAKI, T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat. Med.*, v. 7, n. 8, p. 941-946, 2001a.
- YATURU, S.; DABERRY, R. P.; RAINS, J.; JAIN, S. Resistin and adiponectin levels in subjects with coronary artery disease and type 2 diabetes. *Cytokine*, v. 34, n. 3-4, p. 219-223, 2006.
- YKI-JÄRVINEN, H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 17, n. 3, p. 411-430, 2003.
- YOKOTA, T.; ORITANI, K.; TAKAHASHI, I.; ISHIKAWA, J.; MATSUYAMA, A.; OUCHI, N.; KIHARA, S.; FUNAHASHI, T.; TENNER, A. J.; TOMIYAMA, Y.; MATSUZAWA, Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the functions of macrophages. *Blood*, v. 96, n. 5, p. 1723-1732, 2000.
- YUDKIN, J. S. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. Evidence for a common antecedent? *Diabetes Care*, v. 22, p. C25-C30, 1999. Supplement 3.
- ZIMMET, P.; ALBERTI, G.; SHAW, J. A new IDF worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Diabetes Voice*, v. 50, n. 1, p. 31-33, 2005.

Recebido para publicação em 12/06/06.

Aprovado em 08/03/07.