

# RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento

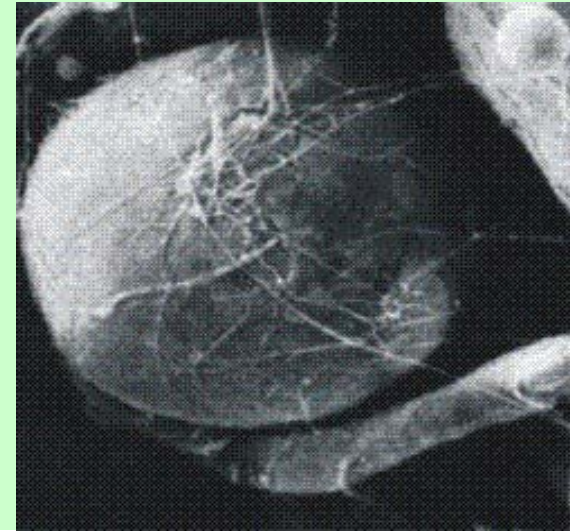


Izidoro de Hiroki Flumignan

Aula para o Curso de Pós-Graduação em Endocrinologia do Hospital da Lagoa  
Rio de Janeiro – RJ - 2008 -

# O ADIPÓCITO

Células endócrinas que metabolizam principalmente os **ÁCIDOS GRAXOS** e os **TRIGLICERÍDIOS**.



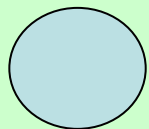
**TECIDO ADIPOSEO BRANCO** : 01 vacúolo lipídico – unilocular, baixa atividade termogênica.

**TECIDO ADIPOSEO MARROM** : Numerosos vacúolos – multilocular, com muitas mitocôndrias, com bastante atividade termogênica.

**PRÉ-ADIPÓCITO**

**AP. DIGESTIVO** → **AGL**

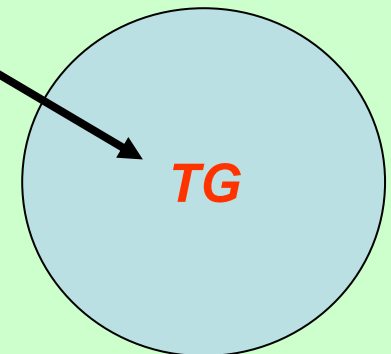
**ADIPÓCITO**



Cascata de fatores de transcrição

PPAR-GAMA – Receptor do ativador do proliferador do peroxissomo gama

(Local onde se ligam as Tiazolidinedionas)



10 a 100 micras

# O TECIDO ADIPOSEO

**O TECIDO ADIPOSEO é um órgão histologicamente homogêneo mas funcionalmente heterogêneo**

**Há dois tipos principais:**

- **Tecido adiposo visceral** – adipócitos grandes, altamente metabólico, dinâmico, unilocular, menos sensíveis a insulina (**resistentes à insulina**).
- **Tecido adiposo periférico** – da região glúteo femural, subcutâneo, mamário, retroperitônio etc – adipócito pequeno, atividade metabólica moderada, multilocular e **sensíveis a insulina**.

# O TECIDO ADIPOSO

## PERIFÉRICO

X

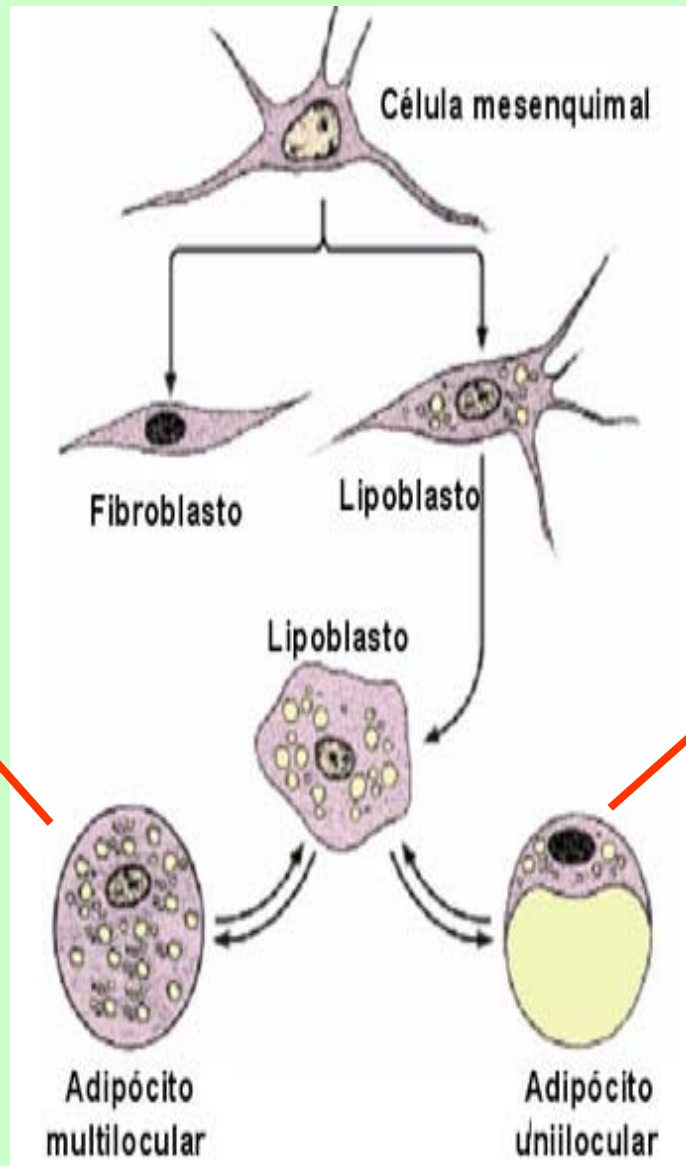
## VISCERAL

-Elevada capacidade de proliferação e diferenciação.

-Acumulam pouca quantidade de triglicérides. São células pequenas com maior sensibilidade à insulina.

-Liberam poucos ácidos graxos livres na circulação periférica.

-Mais termogênicos



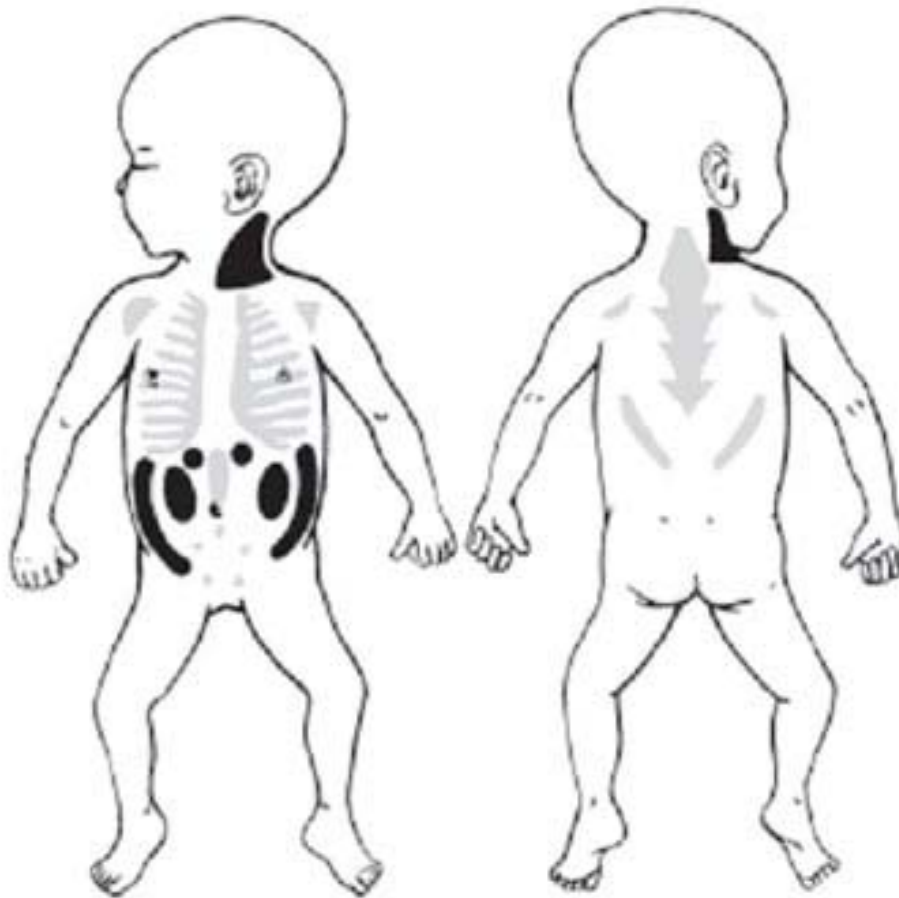
-Pouca capacidade de proliferação e diferenciação.

-Acumulam grande quantidade de triglicérides.

-São células grandes com menor sensibilidade à insulina.

-Liberam mais ácidos graxos livres na circulação hepática.

# DISTRIBUIÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO NO RECEM-NASCIDO



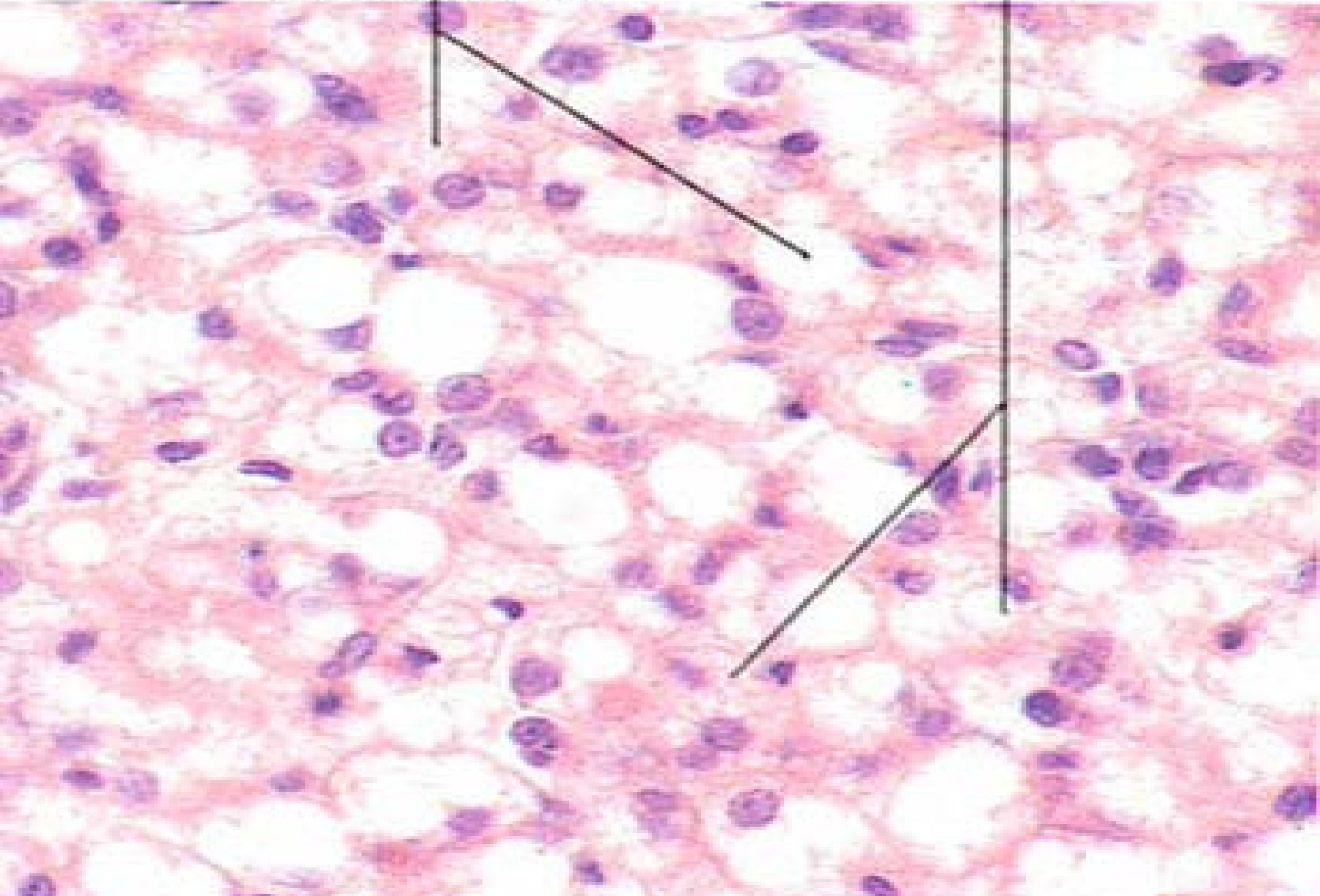
■ Tecido adiposo multilocular puro  
■ Mistura de tecido adiposo multilocular e unilocular

No recém-nascido o tecido adiposo visceral é multilocular.

No adulto com SM o adipócito visceral é unilocular.

**Células adiposas  
multiloculares**

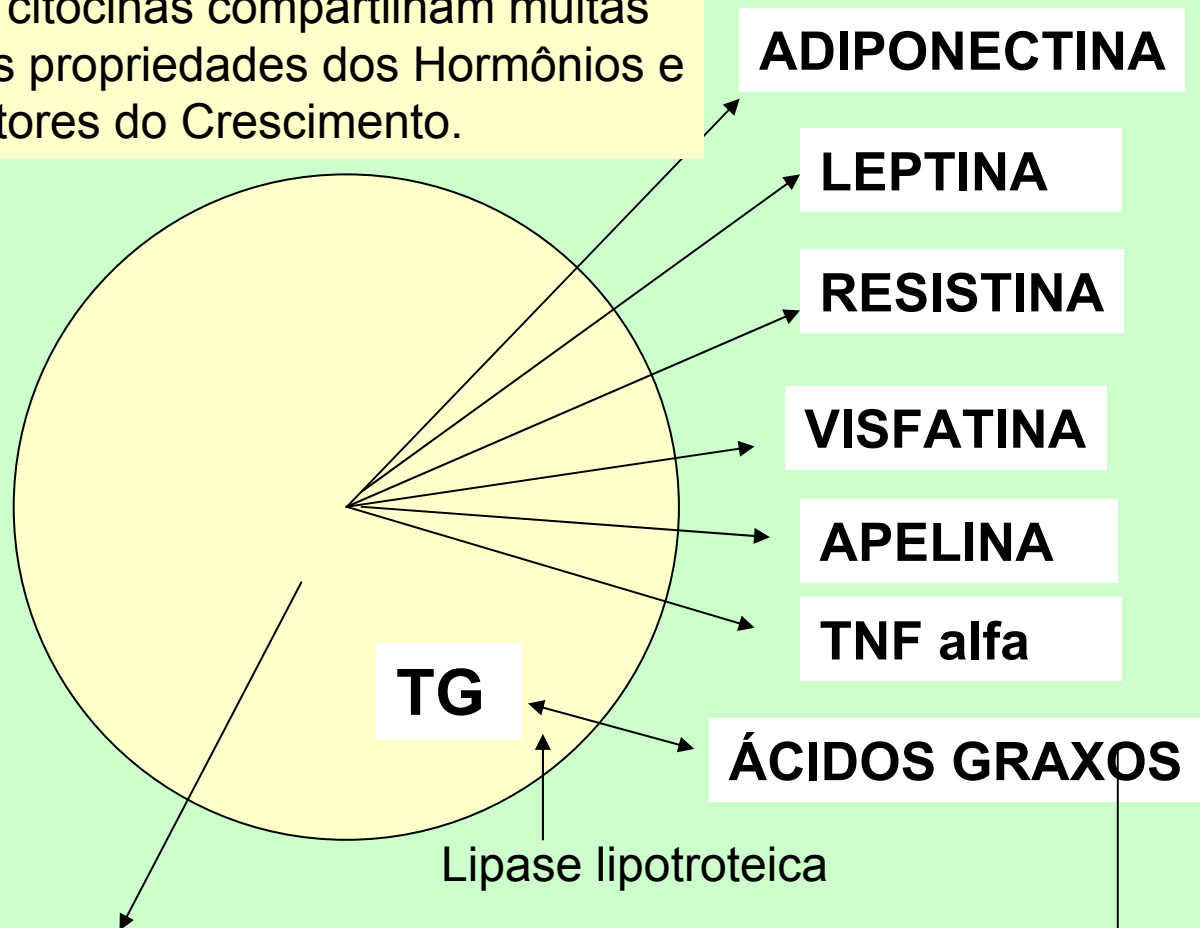
**Tecido adiposo  
pardo**



# ADIPÓCITO ENDÓCRINO

Adipocinas = citocinas do tecido adiposo

As citocinas compartilham muitas das propriedades dos Hormônios e Fatores do Crescimento.



Ações  
Metabólicas

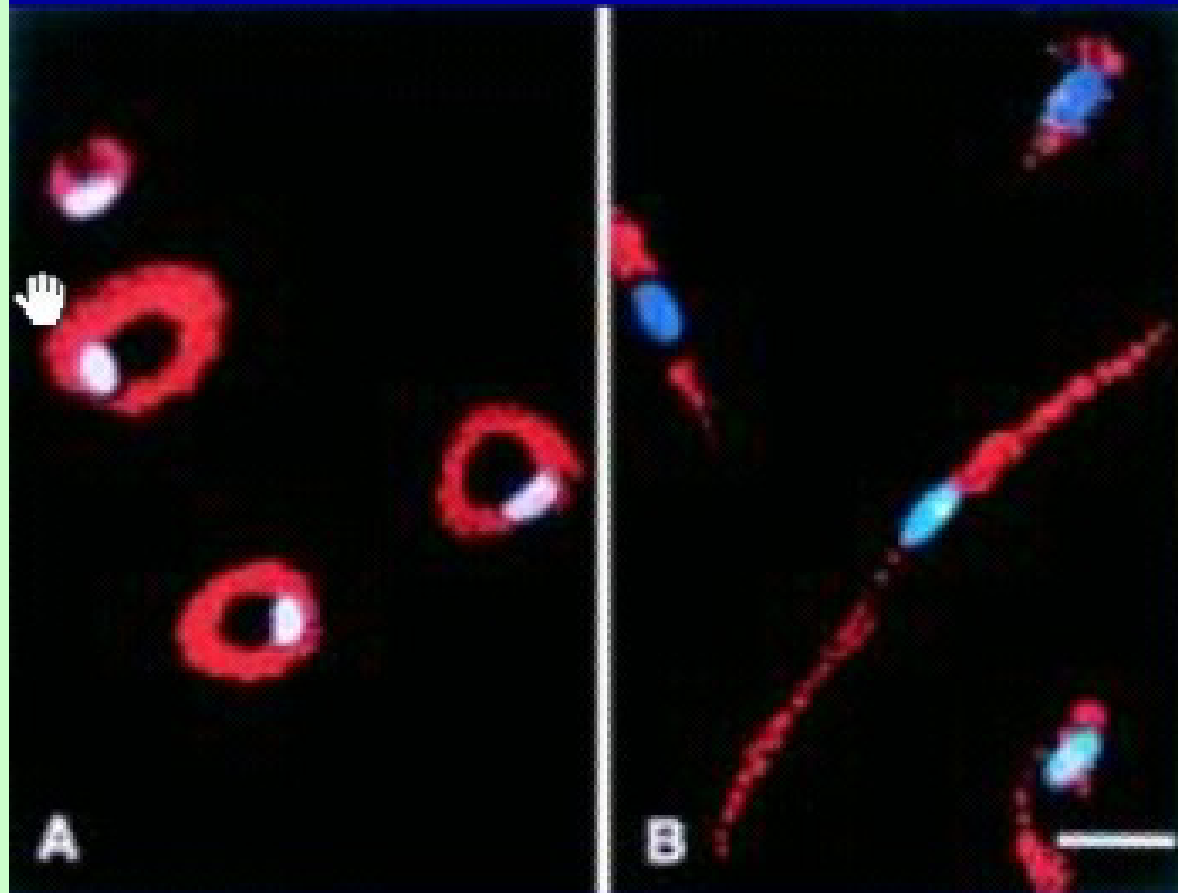
Metabolização dos  
Esteróides.

Elevados nos obesos e mais  
elevados nos obesos viscerais

# ADIPONECTINA - marcador indireto da SM

É uma citocina antiinflamatória produzida excessivamente pelo adipócito que melhora a RI e inibe diversos processos relacionados à aterosclerose como a produção de moléculas de adesão, protege o endotélio impedindo a captação e a oxidação do LDL e inibe a proliferação e migração das células responsáveis pelo crescimento da placa de ateroma. É um anti-lipemiante. No fígado inibe a neoglicogênese. No músculo aumenta o transporte intracelular da glicose e melhora a oxidação dos ácidos graxos. De um modo geral seus níveis estão inversamente relacionados com o IMC principalmente associado a gordura visceral. É provável que a adiponectina seja inibida pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa). Diabéticos e hipertensos apresentam níveis reduzidos de adiponectina. **É um sensibilizador da insulina.**

# Adiponectina suprime a transformação de macrófagos em células espumosas

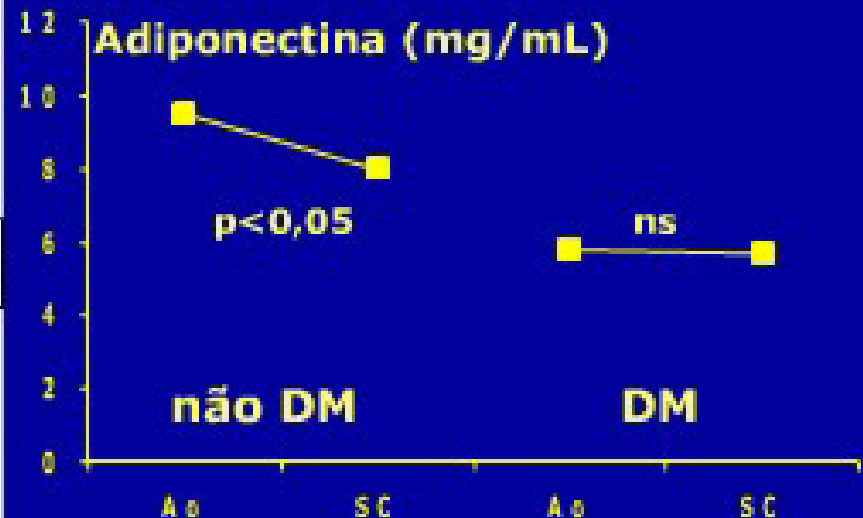
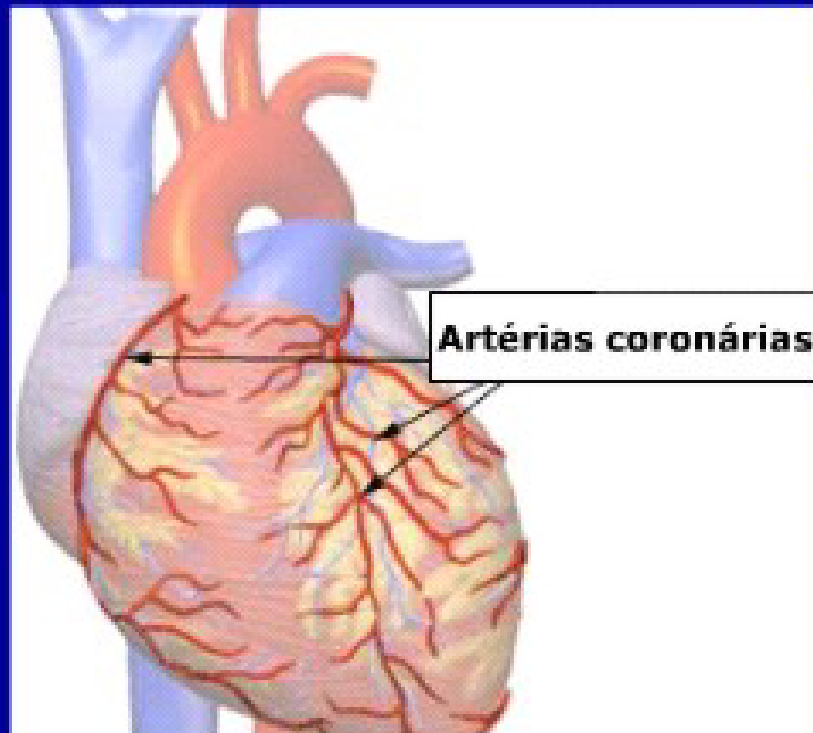


A - s/ adiponectina

B - c/ adiponectina

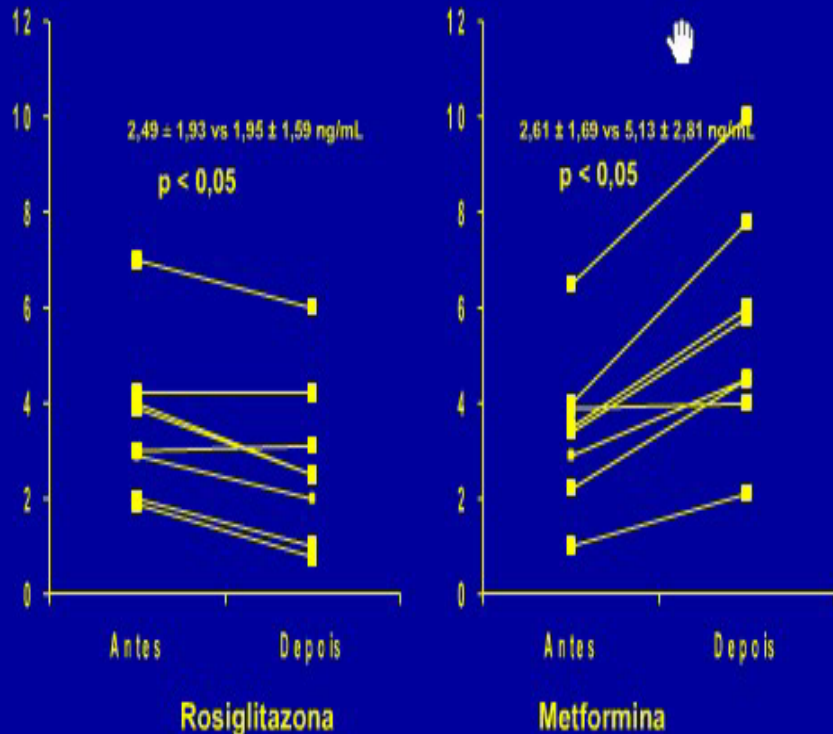
# Utilização transcárdica de adiponectina está reduzida em DM tipo 2

Coleta de sangue no arco aórtico e seio coronário durante cateterismo



# RESISTINA -marcador indireto da SM

## Efeito de rosiglitazona e metformina nos níveis de resistina em DM 2

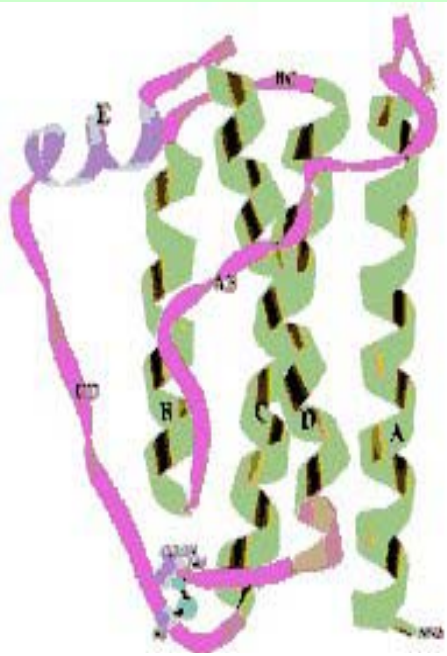


Jung HS et al – Metabolism Clinical & Experimental 54: 314-320, 2005

É uma citocina cujos níveis estão relacionados a elevação dos níveis de glicose e insulina. *In vitro* diminuem a captação de glicose pelo adipócito. Além do adipócito, também foi encontrada nos tecidos do sistema imunológico. Parece estar relacionada ao aspecto da inflamação sistêmica e endotelial da SM. Há ainda muitas controvérsias sobre sua fisiologia.

# LEPTINA

“o hormônio da obesidade” (Leptos do grego = magro)



A leptina apresenta-se como um feixe de quatro a-hélices (A a D).

A **leptina** funciona como um "adipostato", pois responde a **um sinal periférico produzido** em quantidades proporcionais ao tecido adiposo no organismo. A razão de produção é diretamente relacionada à massa de tecido adiposo. Os níveis de leptina estão reduzidos em muitas formas de subnutrição, incluindo a subnutrição intra-uterina, na anorexia nervosa não-tratada e em pessoas idosas subnutridas.

A leptina é **produzida principalmente no tecido adiposo**, embora também possa ser encontrada (em poucas quantidades) no epitélio intestinal, placenta (funcionando com um fator de crescimento para o feto, por sinalizar o estado nutricional da mãe), leite materno, músculo esquelético, gástrico e cérebro.

Há também o **efeito do sexo**, pois com a mesma quantidade de gordura corporal **mulheres secretam duas vezes mais leptina que homens**.

# LEPTINA

## Ingestão de alimentos x gasto de energia

O papel da leptina como hormônio antiobesidade é essencialmente derivado de suas ações anorexígenas e estimulador da termogênese. A propriedade inibidora do apetite deve-se ao mecanismo de sinalização no hipotálamo, através da síntese de neuropeptídeos anorexigênicos e a propriedade de alterar o gasto de energia, pelo fato de estimular as ações da norepinefrina e a lipólise no tecido adiposo, promove a termogênese e portanto, aumento no gasto de energia.



**Os dois camundongos apresentam a mesma idade, sendo que o obeso apresenta deficiência na produção do hormônio leptina.**

# RESISTÊNCIA A LEPTINA

Em seres humanos obesos, quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores os níveis de leptina circulantes.

Esse achado é paradoxal, já que níveis elevados de leptina deveriam diminuir o apetite e aumentar o gasto energético, portanto é provável a ocorrência de um aumento da resistência periférica à leptina em seres humanos com obesidade.

Esse paradoxo pode ser explicado por numerosos mecanismos celulares, mas dois se destacam: (1) Um possível defeito no transporte da leptina através da barreira hematoencefálica. (2) resistência dos receptores da leptina em indivíduos com obesidade associada à ingestão de dietas ricas em gorduras.

## **VISFATINA**

Adipocitocina secretada pelo adipócito visceral com efeito semelhante a da insulina, não é regulada pelas glitazonas. Mantém a resistência insulínica.

## **APELINA**

Relação direta com os níveis de insulina, aumenta na obesidade proporcional ao IMC. Ação no miocárdio com efeito inotrópico e vasodilatação arterial – sistólica e diastólica. Considerada a última defesa cardíaca na obesidade.

## **TNF - ALFA**

Está aumentado na obesidade, no DM2 e RI e interfere na ação da insulina e na síntese da adiponectina

# TRIGLICERÍDIOS

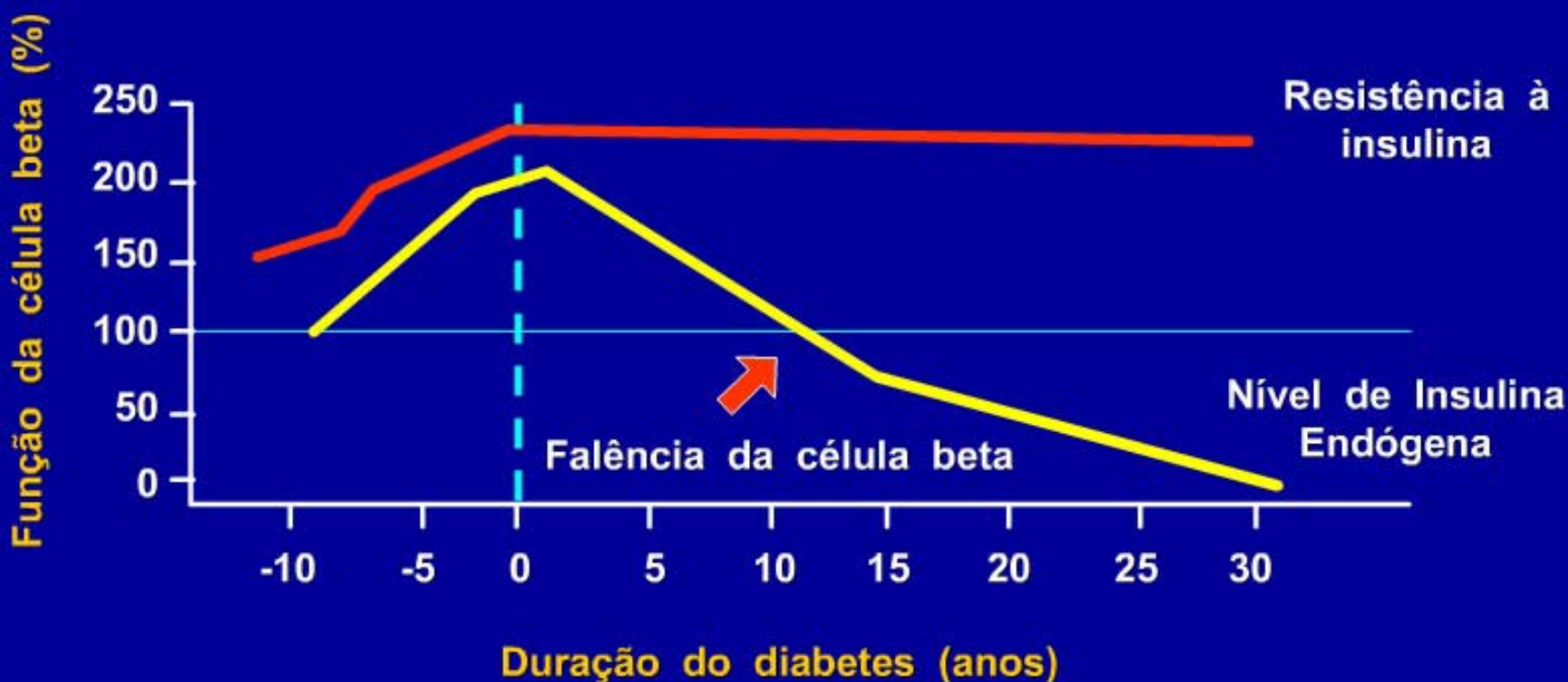
Quimicamente as gorduras são sintetizadas pela união de três ácidos graxos a uma molécula de glicerol, formando um triéster, chamado de triglicerídeos. Usualmente o termo "*gordura*" se refere aos triglicerídeos em seu estado sólido, enquanto que o termo óleo, ao triglicerídeos no estado líquido. Os provenientes da dieta sofrem digestão no duodeno e íleo proximal, através da ação das lipases e ácidos biliares são hidrolisados a glicerol e ácidos graxos. Após a absorção são ressintetizados nas células epiteliais intestinais e combinadas com o colesterol e apolipoproteínas para formar quilomicrons que são transportados via ducto torácico para a circulação.

# HIPÓTESE DO HIPERFLUXO

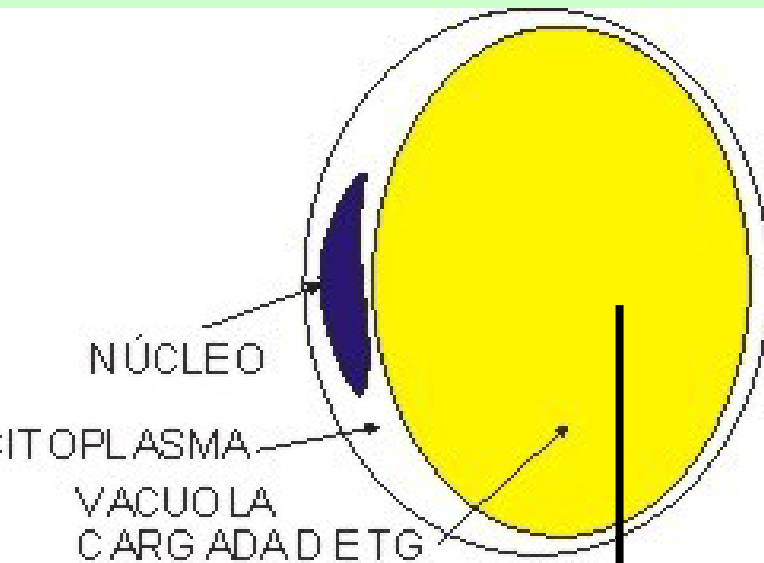
- Há suficientes validações científicas para esta hipótese.
- Uma vez ultrapassado a capacidade das células gordurosas em estocar os triglicérides ocorre uma evasão dessa gordura para os músculos e fígado onde interferem com os sinalizadores e metabolismo da insulina naqueles locais resultando no aumento do glicogênio muscular e da gliconeogênese hepática com hiperprodução de glicose e RI. Também simultaneamente pode ocorrer uma infiltração crônica e excessiva de ácidos graxos na célula beta que acarreta redução da secreção insulínica.

***Isto é a LIPOTOXIDADE***

# Perfil da Resistência e da Insuficiência Insulínicas na evolução do Diabetes



# VISÃO GERAL DA FISIOPATOLOGIA DA RI



AGL excessivo  
“ **H I P E R F L U X O** ”  
para o fígado, músculos etc e  
**interferem na cascata**  
**de ativação do receptor da**  
**insulina** através da inativação de  
algumas proteinoquinases.

**LIPOTOXIDADE**

Diminuição da LIPOGÊNESE  
Aumento da LIPÓLISE

**Resistência**  
**Insulínica**



**Alimentação  
hipercalórica  
excessivamente em  
açúcares e gorduras  
com estilo de vida  
sedentário.**



# LIPOTOXIDADE

**AGL NO FÍGADO** : ocorre menor inibição da produção de glicose pela insulina resultando maior produção hepática de glicose – Aumento da gliconeogênese, que promove a hiperglicemia.

**AGL NO MÚSCULO** : Interferem na cascata de ativação do receptor da insulina através da inativação de algumas proteinoquinasas com aumento do glicogênio muscular.

# LIPOTOXIDADE

**AGL NA DISLIPIDEMIA** : o hiperfluxo de AGL para o fígado acarreta um aumento da produção de partículas ricas em TG, como o C-VLDL e altera o C-HDL tornando-as menores e mais densas, acarretando elevação do clearance do HDL reduzindo seus níveis séricos e elevando o C-LDL.

# LIPOTOXIDADE

## AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL

Pode ser explicado tanto pelo excesso de AGL como diretamente pela RI. Entre os efeitos fisiológicos da insulina inclui a vasodilatação e a reabsorção renal de sódio. Na vigência da RI ocorre uma diminuição da vasodilatação com a reabsorção do sódio preservada. Além disto, a hiperinsulinemia promove a ativação do sistema nervoso simpático. A RI também ativa o eixo renina-angiotensina ocasionando uma hipertensão sal sensível pela estimulação excessiva da aldosterona e liberação da vasopressina.

# LIPOTOXIDADE

## ESTEATOSE HEPÁTICA NÃO ALCOÓLICA

O hiperfluxo de AGL para o fígado associado a RI exerce um efeito direto e progressivo no hepatócito culminando numa hepatopatia crônica atualmente apontada como a mais prevalente nos EUA com incidência entre 10 a 20% da população. *Na primeira fase* o hiperfluxo de AGL acarreta aumento da formação de ceramidas que ocasiona **alterações da fosforização intracelular acelerando a apoptose do hepatócito - expressas com elevação da ALT (alanina aminotransferase-TGP)**. Um pequeno percentual destes pacientes evoluem para a *segunda fase* caracterizada por incremento da inflamação e conseqüente degeneração hepatocelular devido a lesões mitocondriais e aumento dos a dos peróxidos e radicais livres – estresse oxidativo - culminando com **fibrose e cirrose hepática**.

# **Critério de Diagnóstico para Síndrome Metabólica**

## **ATP III**

### **Presença de 3 ou mais dos seguintes critérios:**

- 1) Obesidade abdominal: cintura  $> 102\text{cm}$  em homens e  $>88\text{ cm}$  em mulheres.
- 2) Hipertrigliceridemia  $\geq 150\text{mg}\%$
- 3) C-HDL  $< 40\text{mg}\%$  em homens e  $< 50\text{mg}\%$  em mulheres
- 4) Pressão arterial  $\geq 130/85\text{ mmHg}$ .
- 5) Glicemia de jejum  $\geq 110\text{mg}\%$

# **Critério de Diagnóstico para Síndrome Metabólica**

## **OMS**

**Presença de pré ou DM ou resistência insulínica associada a 2 ou mais dos seguintes critérios:**

- 1) PA  $\geq$  160/90 mmHg.
- 2) Hiperlipemia: TG  $\geq$  150mg% e/ou C-HDL  $<$  35mg% em homens e  $<$  39mg% em mulheres.
- 3) Obesidade central: relação cintura-quadril  $>$  0,9 em homens e  $>$ 0,85 em mulheres e/ou IMC  $>$  30 Kg/m<sup>2</sup>.
- 4) Microalbuminúria: albumina  $\geq$  20mg/min ou relação albumina/creatinina  $\geq$  20mg/g.

# **Critério de Diagnóstico para Síndrome Metabólica**

## **IDF - 2005**

Medida de cintura acima dos seguintes valores, conforme etnia e sexo :

	HOMENS	MULHERES
EUROPEUS	94 cm	80 cm
SUL-AZIÁTICOS/CHINESES	90 cm	80 cm
SUL AMERICANOS/AFRICANOS	90 cm	80 cm
JAPONESES	85 cm	90 cm

Associado a 2 ou mais dos seguintes :

- 1) Triglicérides  $> 150\text{mg}\%$
- 2) C-HDL  $\leq 40\text{mg}\%$  em homens ou  $< 50\text{mg}\%$  em mulheres
- 3) PA  $\geq 130/ 85$  mmHg
- 4) Glicemia de jejum  $\geq 100\text{mg}\%$
- 5) Ou em tratamento para dislipidemia e PA.

# COMO MEDIR A CINTURA E O QUADRIL

- **CINTURA** : Paciente em pé, vestindo avental ou roupas íntimas. A medida deverá ser feita no nível mediano entre o limite superior da crista ilíaca e a margem inferior do último rebordo costal.
- **QUADRIL** : A medida será feita ao nível anterior da sínfise púbica e lateralmente aos trocânteres femurais maiores.



**A**

**B**

**Computed tomography showing cross-sectional abdominal areas at umbilicus level in 2 patients demonstrating variation in fat distribution.**

- A. Visceral type (49 year old female, 23.1 of BMI, visceral fat area: 146 cm<sup>2</sup>, subcutaneous fat area 115 cm<sup>2</sup>, V/S ratio: 1.27)**
- B. Subcutaneous type (40 year old female, 24.0 of BMI, visceral fat area: 60 cm<sup>2</sup>, subcutaneous fat area: 190 cm<sup>2</sup>; V/S ratio: 0.31)**

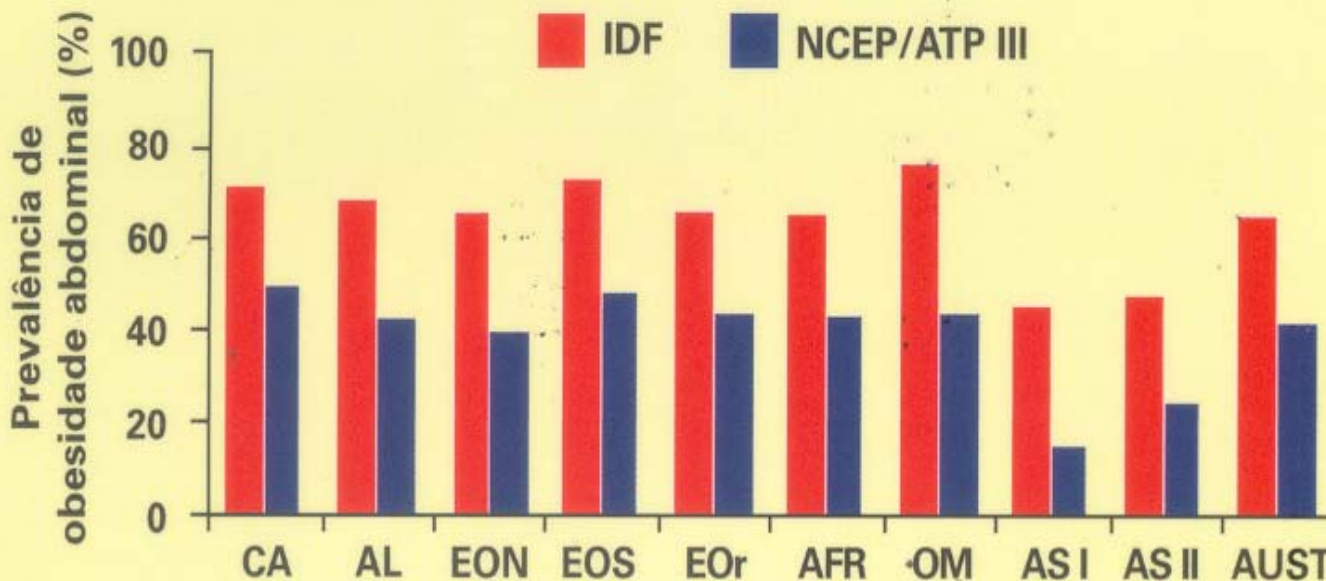
# PREVALÊNCIA DA OBESIDADE ABDOMINAL MUNDIAL

EM AMBIENTE DE ATENDIMENTO PRIMÁRIO

## Diretrizes da IDF x NCEP/ATP III

- Estudo Internacional IDEA -

International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (Corte transversal)



CA: Canadá; AL: América Latina; EON/EOS: Europa Ocidental Norte/Sul; EOr: Europa Oriental; AFR: África; OM: Oriente Médio; AS I: Leste da Ásia; AS II: Índia, Paquistão e Sudeste Asiático; AUST: Austrália.

# MORTALIDADE POR SM

- A SM é altamente aterogênica.
- O risco para DAC e AVC é de 3 vezes na SM quando comparado com grupo controle e a mortalidade cardiovascular foi de 12% naqueles com SM e de apenas 2,2 naqueles sem SM.
- O risco atribuível a SM para a doença coronariana foi de 37,4% naqueles sem DM2 e subiu para 54,7% para DM2. *O risco naqueles com DM2 sem SM foi pequeno – o que sugere que a SM é determinante para o risco cardiovascular mesmo para diabéticos.*

# OUTROS MECANISMOS RELACIONADOS À DOENÇA CARDIOVASCULAR NA SM

Hipercoagulabilidade, hiperatividade das plaquetas, aumento do fibrinogênio e diminuição da fibrinólise.

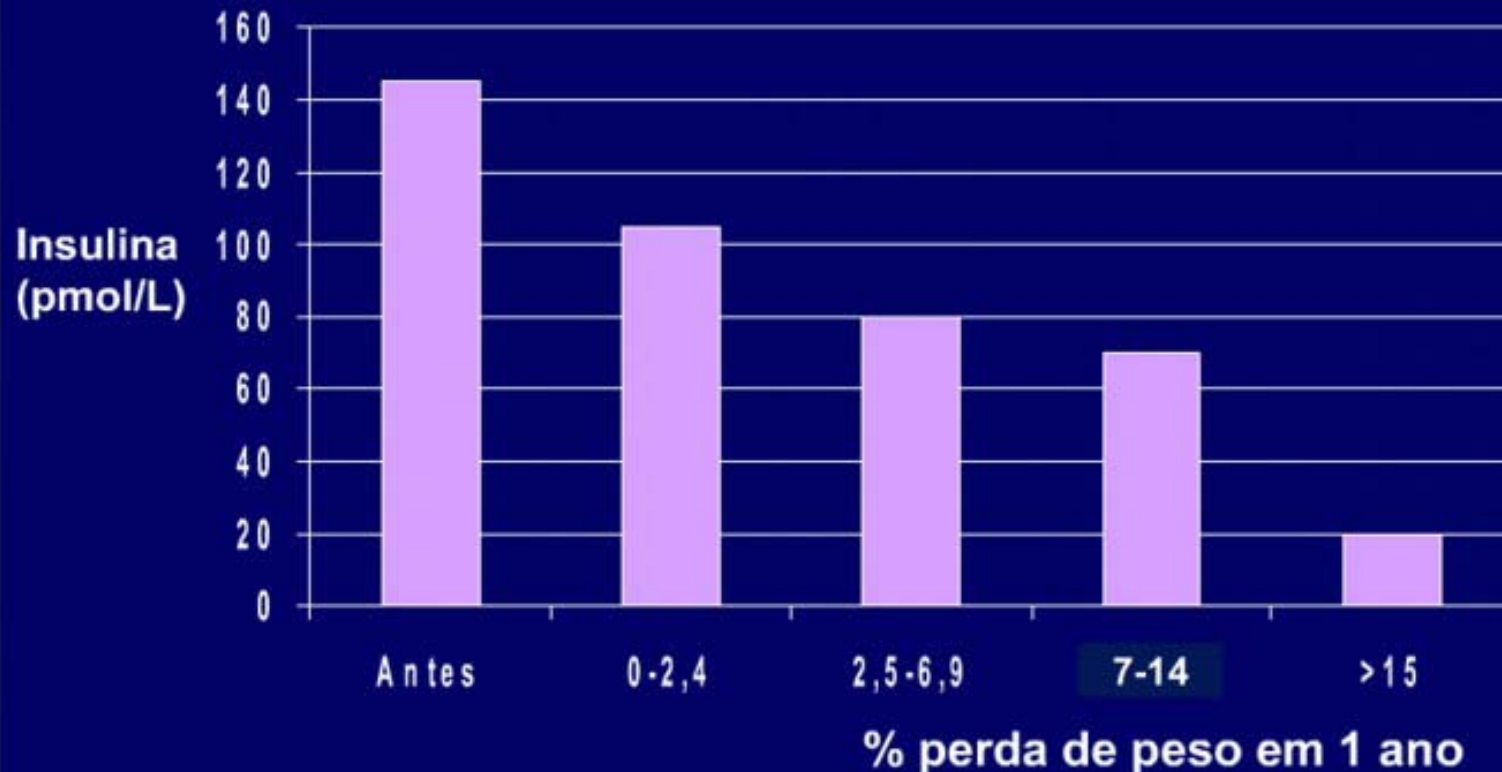
- A dislipidemia e a HAS eleva os níveis plasmáticos de ativador do plasminogênio (PAI-1) que ocasiona hipofibrinólise, *facilitando a formação de trombos e as lesões ateroscleróticas.*
- A hiperinsulinemia promove o crescimento celular hematopoiético e aumento da síntese da eritropoietina, resultando em *elevação da viscosidade sanguínea.*
- O adipócito é um dos principais reguladores dos níveis de PAI-1 e também produz diversas enzimas do sistema renina-angiotensina, *diminuindo a fibrinólise.*
- A esteatose hepática não alcoólica também *diminuem a fibrinólise* pois a elevação da ALT e da GGT e das citocinas inflamatórias intra-hepáticas elevam os níveis de PAI -1.

# TRATAMENTO DA SM

O tratamento é multifatorial dependendo da ênfase dos componentes da síndrome, tendo como objetivo principal a redução dos eventos cardiovasculares.



## Sensibilidade insulínica melhora com a perda de peso em DM2



Wing et al – Arch Intern Med 147:1749, 1987

# TRATANDO O ADIPÓCITO

## Redução do adipócito visceral

- **Estilo de vida. dieta e exercícios.**

- **Sibutramina** : aumento do C-HDL e diminuição dos TG associada a perda de peso. Diminuição da leptina e da resistina e aumento da adiponectina. nexpressivo aumento da pressão arterial.

- **Orlistat** : Reduz o colesterol e inexpressiva redução da pressão. Nos diabéticos reduz um pouco a glicemia e a hemoglobina glicosilada.

- **Fluoxetina** : O uso de 60mg dia acarretou melhora da RI avaliada por *clamp*, independente da perda de peso.

- **Rimonabant** : antagonista do receptor endocanabinóide tipo 1. Redução do peso, cintura, TG e RI.

- **Cirurgia bariátrica** -

# A CIRURGIA BARIÁTRICA É CAPAZ DE...

- Promover e manter a perda do peso dos obesos grau 2 e 3.
- Normalização da glicemia na grande maioria dos diabéticos tipo 2 e dos pré diabéticos.
- Normalizar a secreção da insulina e diminuir sua resistência periférica.

**Portanto, a cirurgia bariátrica pode ser considerada uns dos melhores tratamentos para o diabetes tipo 2 associada a obesidade visceral (RI).**

## Perda de peso no longo prazo (+/- 2 anos após a cirurgia)

Adaptado da meta-análise de Buchwald e colaboradores,  
*JAMA* 292:1724, 2004.

Técnica cirúrgica	Perda de peso	Intervalo de confiança (95%)
Banda gástrica	47,5 %	40,7-54,2 %
Bypass gástrico	61,6 %	56,7-66,5 %
Gastroplastia	68,2 %	61,5-74,8%
Derivação bilio-pancreatica	70,1 %	66,3-73,9%

## Resultados

136 Estudos - 22094 Pacientes

➤ **1846 Diabéticos :**

- 74,8% - Resolução
- 85,4% - Resolução ou Melhoria

### Resultados Procedimentos

- Derivação - 98,9%
- “Bypass” - 83,7%
- Gastroplastia - 71,6%
- Banda Gástrica - 47,9%

## Resultados

136 Estudos - 22094 Pacientes

- Comorbidades
- Resolução ou Melhoria Importante
  - Hiperlipidemia - 70%
  - Hipertensão - 78,5%
  - Apnéia do Sono - 83,6%

A cirurgia bariátrica prova ser a mais eficiente terapia para o diabetes mellitus tipo 2.

Pories W J et al. (1995) Ann. Surg. 222 : 339 – 352

A cirurgia bariátrica é a terapêutica mais eficaz no tratamento das grandes obesidades e das médias obesidades quando associadas a resistência insulínica.

# TRATANDO O DM

- O meta é reduzir a hemoglobina glicosilada.
- Medicamento que reduzem a RI sem aumentar a insulinemia devem ser preferidos. Os sensibilizadores da insulina, como a metformina e/ou as tiazolidinedionas. A própria insulina deve ser utilizada apenas quando os sensibilizadores da insulina e a perda de peso não forem suficientes para o controle da glicose. A dieta, além de conter os carboidratos, devem enfatizar o controle dos lipídios.
- O exercício físico deve ser encorajado desde que com a devida avaliação da doença coronariana.
- A cirurgia bariátrica – ou metabólica - deve ser uma opção terapêutica, se as demais estratégias terapêuticas não obtiverem êxito.

# METFORMINA

- Diminui a liberação da glicose pelo fígado através da diminuição da gliconeogênese e da glicogenólise e aumenta a captação de periférica.
- Diminui a concentração e a oxidação dos AGL, reduzindo a toxicidade sobre a célula beta.
- Diminui os TG, C-VLDL, C-LDL e aumenta o C-HDL.
- Diminui o PAI-1, melhora a fibrinólise e reduz a agregação plaquetária.

# TRATANDO O DIABETES

## TIAZOLIDINEDIONAS (TZDs) - Pioglitazona e Rosiglitazona

- Reduzem a hemoglobina glicosilada.
- A pioglitazona melhora o perfil lipídico, efeito menos pronunciado com a rosiglitazona.
- Ambas reduzem os níveis de PAI-1 e portanto, melhora da fibrinólise.
- Diminui a PCR – indicando redução da inflamação.
- Melhora a função endotelial e a estabilidade da placa.
- Diminui o índice de reestenose de stent coronário.
- Promovem retenção hídrica sendo contra-indicado na ICC.
- Algumas meta-análises da rosiglitazona demonstraram aumento da mortalidade por doença cardiovascular. Tal efeito não foi demonstrado para a pioglitazona.

# TRATANDO A HAS

-Os diuréticos podem estar associados a piora do perfil lipídico com efeito indireto sobre a RI.

-**IECA**- inibidores da enzima de conversão da angiotensina e **OS BRA** - bloqueadores dos receptores da angiotensina II **exercem** efeitos importantes na proteção renal com diminuição da microalbuminúria e melhora da RI. Também reduzem a incidência de DM e reduzem o risco cardiovascular, reduzem o PAI-1, melhora a fibrinólise.

# TRATANDO A DISLIPIDEMIA

Na SM o aumento do C-LDL não é anormalidade primária, mas sim o aumento dos TG e dos AGL.

-A III Diretriz de Prevenção da SBC orienta para TG < 150, C-LDL < 100 e C-HDL  $\geq$  45mg%. O *Guideline* da ATP III orienta para C-LDL  $\leq$  100, sendo que com doença cardiovascular preexistente o C-LDL deve ser preferível < 70 mg%.

- A primeira opção são as estatinas pois há evidências suficientes que protegem a função endotelial e a estabilidade da placa de ateroma, mesmo independente dos níveis de C-LDL.

-O fibrato e o ácido nicotínico atuam mais na redução dos TG , que é uma das principais alterações primárias da SM.






# RIMONABANTO

O Sistema endocanabinóide exerce um efeito na regulação da ingestão de comida e acúmulo de gordura assim como sobre o metabolismo dos lípidos e da glicose.

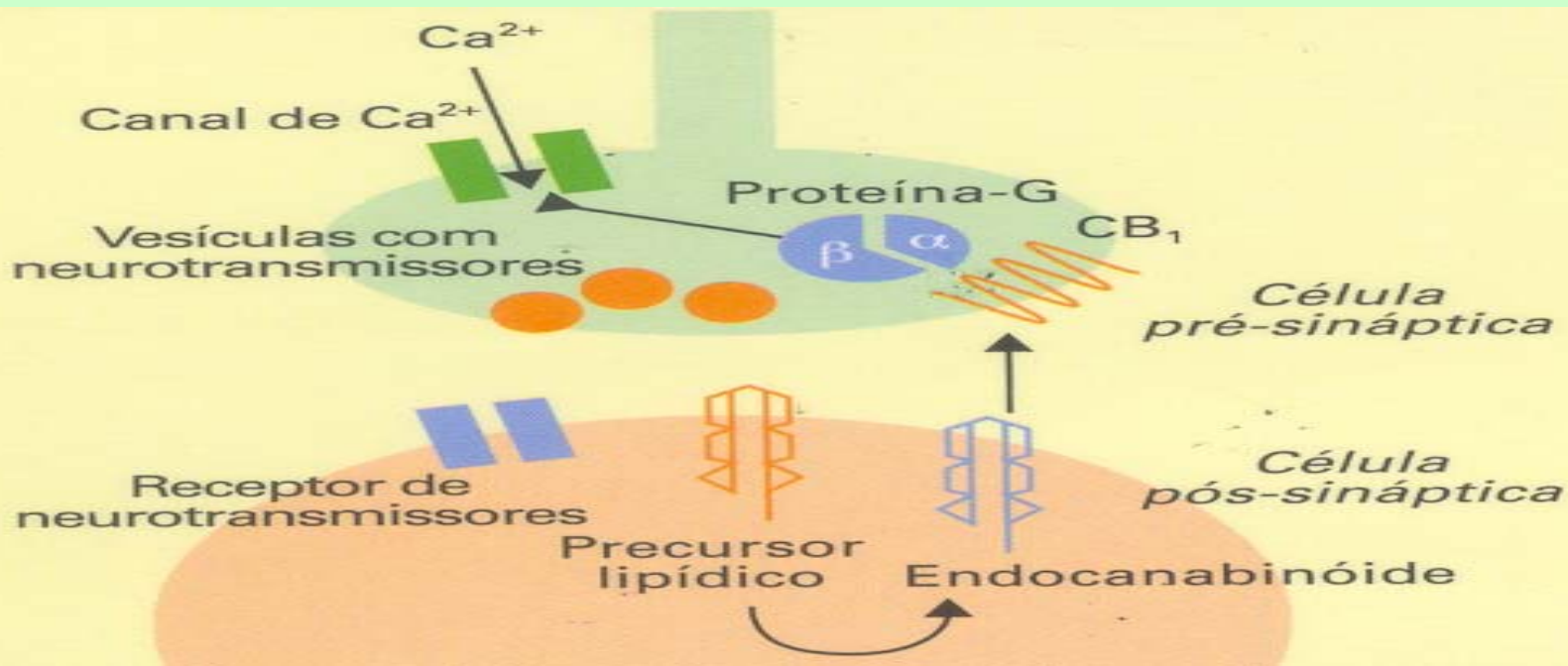
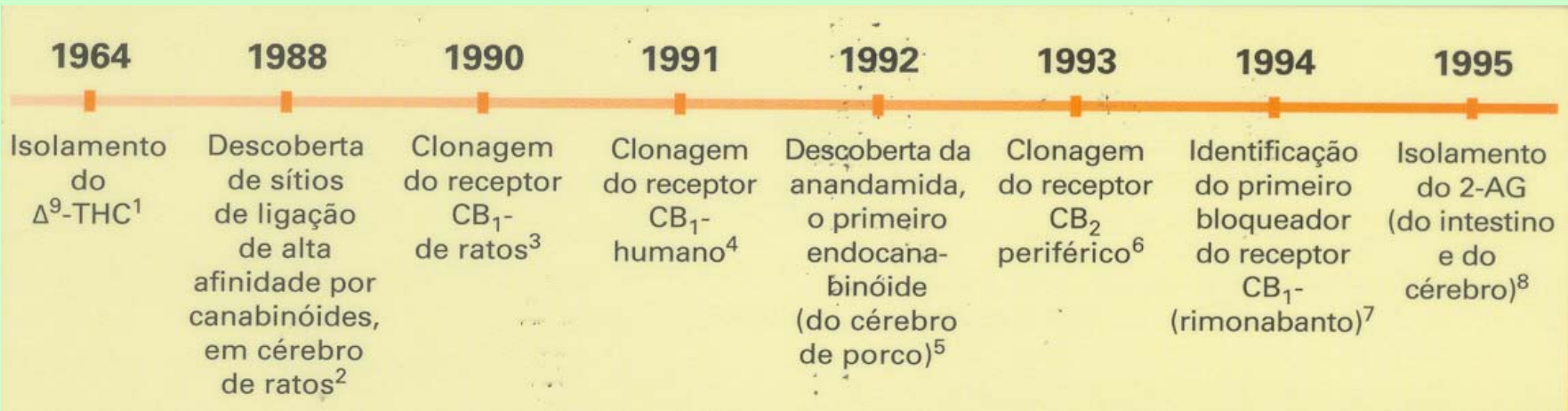
Os endocanabinóides são liberados “sob demanda”, promovem a vontade de comer. Além do cérebro, seus receptores CB estão presentes também nos tecidos periféricos - adiposo, gastrointestinal, muscular, hepático e imunológico (CB2).

Normalmente, os estímulos ao receptor CB são de curta duração; contudo, a permanente hiperatividade do sistema endocanabinóide promove uma maior ingestão de comida e obesidade abdominal.

# RIMONABANTO

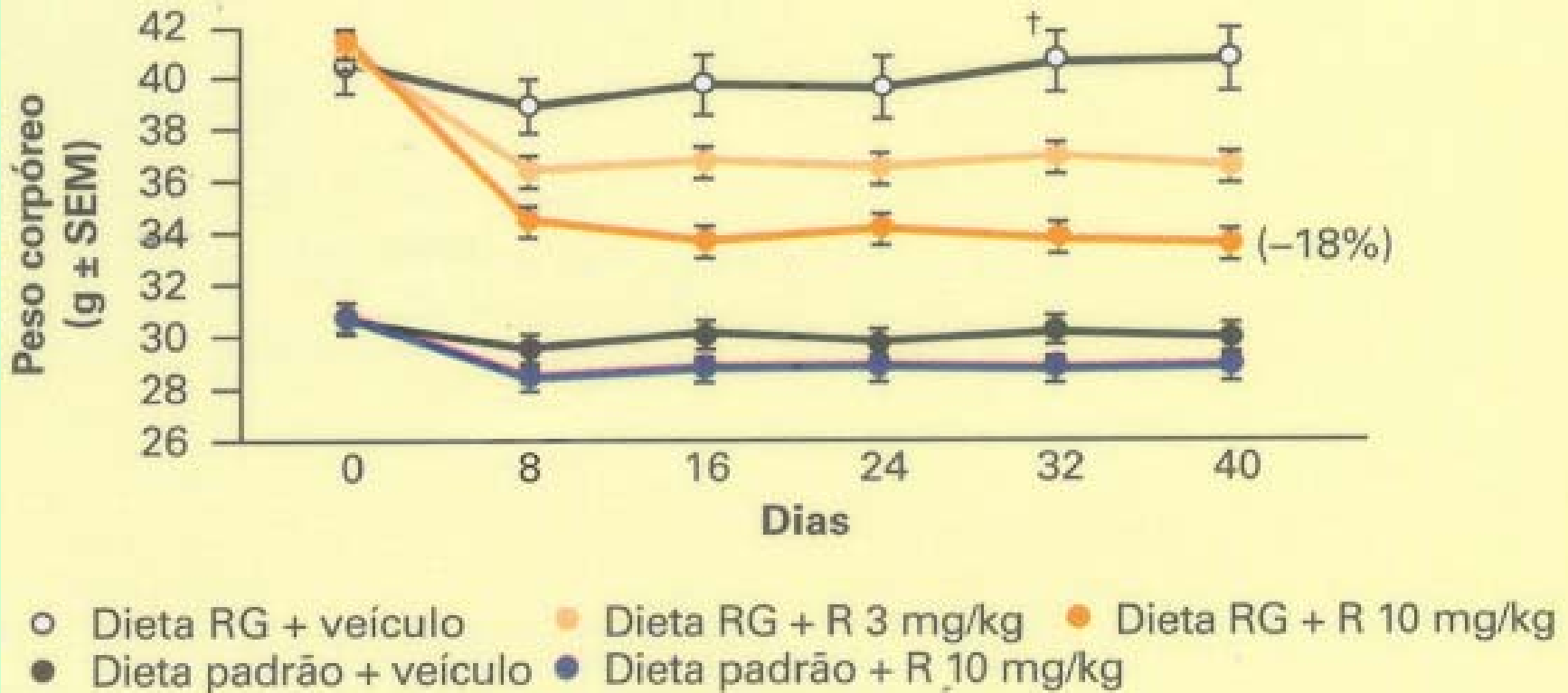
	Local de ação	Mecanismo	Efeitos
	Hipotálamo/ núcleo <i>accumbens</i>	↓ Ingestão de comida	Peso corpóreo Adiposidade intra-abdominal
	Tecido adiposo	↑ Adiponectina ↓ Lipogênese	Dislipidemia Resistência à insulina
	Músculo	↑ Captura de glicose	Resistência à insulina
	Fígado	↓ Lipogênese	Dislipidemia Resistência à insulina
	Trato gastrointestinal	↑ Sinais de saciedade	Peso corpóreo Adiposidade intra-abdominal

# O DELTA 9 CANABINOL



# RIMONABANTO

Após uma redução transitória da ingestão de comida, manteve-se uma redução de peso – efeito metabólico independente da ingestão de alimentos



# CONCLUSÕES

- A SM encontra-se ascendente na epidemiologia mundial assim como a obesidade.
- A sobrecarga alimentar rica em triglicerídios associada ao sedentarismo é o fator ambiental preponderante na etiologia desta síndrome.
- O adipócito ectópico e sobrecarregado de triglicerídios libera ácidos graxos para circulação periférica – HIPERFLUXO – promovendo a esteatose hepática e muscular, que ocasionam a RI com hiperinsulinemia reativa na fase inicial. Posteriormente, ocorre redução secretiva da insulina as custas da própria exaustão celular associada a efeitos diretos dos ácidos graxos no metabolismo da célula beta.
- Os efeitos da resistência insulínica perpetuam no metabolismo piorando a dislipidemia, agravando a hipertensão arterial e os fatores da agregação plaquetária.
- Esta fisiopatologia explica a elevada mortalidade cardiovascular.
- O tratamento deve privilegiar os aspectos mais proeminentes do quadro clínico. O emagrecimento é fator preponderante para que o adipócito visceral seja menos secretivo, assim como o controle dos demais fatores de risco, incluindo a lipemia, a glicemia e a pressão arterial.

**DIA MUNDIAL DO DIABETES - 14 de novembro**



**O B R I G A D O**