

Influência da síndrome metabólica na cicatrização das úlceras venosas dos membros inferiores

Autores: Dr. João Batista Thomaz

Professor de Cirurgia Vascular da Universidade Federal Fluminense
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular
Membro da Sociedade Brasileira de Flebologia e Linfologia
Membro e Vocal da Sociedade Pan-Americana de Flebologia
Membro Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões - Cirurgia Vascular
Membro Titular da Academia Fluminense de Medicina

Introdução

O avançar do progresso tem trazido, como seqüências, importantes conhecimentos médico-sociais, e criado condições para que os mesmos sejam aclarados, estando entre eles a síndrome metabólica. A síndrome metabólica tem sido entendida como a tradução de várias condições clínicas ligadas a trama vascular, especialmente ao coração e a circulação periférica – artérias e veias. Tem sido convencionalmente entendido que entre as condições que caracteriza essa síndrome encontram-se alterações ligadas à resistência a insulina a qual

gerará vários transtornos orgânicos, estando entre eles à obesidade central, dislipidemias, estados pró-trombóticos e hipertensão arterial sistêmica. Outras anormalidades que tem estado inter-relacionada com essa síndrome incluem: 1. Elevação da microalbuminúria (20-200 $\mu\text{g}/\text{min}$); 2. aumento do fibrinogênio sanguíneo; 3. diminuição do ativado do plasminogênio; 4. elevação do inibidor da ativação do plasminogênio-1 (PAI-1); 5. aumento da viscosidade sangüínea; 6. aumento do ácido úrico; 7. presença de estado pro - inflamatório/pro-trombótico; 8. elevação do nível de proteína C reativa; 9. disfunção

RESUMO

A síndrome metabólica sendo uma decorrência do metabolismo da glicose e da utilização da insulina – resistência insulínica. É estimado que 23,7 por cento da população adulta nos países desenvolvidos são portadores dessa síndrome e que a mesma sofre acréscimo com o avançar da idade. Apresenta como característica marcante, obesidade abdominal, hipertensão arterial e dislipidemias e subseqüente desenvolvimento do diabetes melito. Nenhum compartimento orgânico é poupado por essa síndrome, especialmente o sistema cardiovascular: coração, artérias e veias. As medidas terapêuticas convencionais endereçadas a corrigir transtornos nesse sistema, diante dessa síndrome, têm demonstrado resultados precários nos seus objetivos. As úlceras venosas dos membros inferiores, como exemplo, constituem o protótipo dessa questão. As terapêuticas clínicas ortodoxas no sentido de levar as suas cicatrizações, na presença desse transtorno metabólico, comumente trazem resultados insatisfatórios a curto ou médio prazo, necessitando, para suas regressões suportes terapêuticos paralelos: o combate a resistência à insulina, a obesidade, hipertensão arterial, dislipidemias e os estados pró-trombóticos sempre presentes em tais situações.

endotelial; 10. aumento da agregabilidade plaquetária; 11. Elevação do ácido úrico¹.

O termo “síndrome metabólica” tem sua origem anterior ao ano de 1950, mas o seu uso tornou-se mais popular a partir de 1970, quando começaram a ser descritas vários fatores de riscos cardiovascular e metabólico ligado à mesma (p.ex.: diabetes melito), ainda que a sua presença já fosse notada na época de 1920 por Joslin e Kylin^{2,3}.

Em 1956, Vogue faz referência descrevendo pela primeira vez, a que a obesidade era um sinal adverso para a economia orgânica vindo a constituir num elemento predisponente a diabetes, a aterosclerose a gota e as litíases em geral, especialmente a vesicular^{4,5}. No ano de 1967, Avogaro et al, descrevem seis pacientes diabéticos, com obesidade moderada, que apresentavam associado hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Sendo instituído uma dieta hipocalórica com baixa quantidade de carboidratos ocorreu melhora do seu quadro metabólico⁶. Em 1977, Haller utilizou os

termos “síndrome metabólica” para associar a presença de obesidade, diabetes tipo 2, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia e esteatose hepática, referindo que essas condições eram fatores de riscos da aterosclerose⁷. Nessa mesma época, Singer utilizou o termo para a associação de obesidade, gota, diabetes tipo 2, hipertensão arterial e hiperlipoproteinemia⁸. Nos anos de 1977 e 1978, Phillips desenvolveu o conceito que os fatores de risco para o infarte do miocárdio são decorrentes de uma “constelação de anormalidades” estando entre elas à intolerância a glicose, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertensão arterial sistêmica, os quais quando associados não somente geram doença coronariana, mas também obesidade e outros estados clínicos^{9,10}. Em 1988, no seu Banting leitura, Reaven propôs que a resistência à insulina estava subordinada a uma série de fatores ou como referiu Phillips, como “uma constelação de anormalidades”, que foi por ele denominado de “síndrome X”. Nessa sua explanação, Reaven não incluiu

obesidade abdominal, a qual também tem sido hipotetizado na época presente, com um fator importante que faz parte estreita dessa síndrome¹¹.

Indubitável que anormalidades desses teores, independentes ou associados, geram transtornos na homeostasia circulatória vindo a culminar com manifestações clínicas evidentes. Dentro desse contexto, a doença aterosclerótica cardiovascular e as alterações na circulação periférica – arterial e venosa – são seus apanágios especialmente, aquelas ligadas ao infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, diabetes melito tipo 2, neuropatia e retinopatia diabética, trombozes venosas periféricas, aceleração de processos varicosos e dificuldades de cicatrização de úlceras venosas instaladas.

Diagnóstico Clínico da Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica, desde a sua primeira suspeição clínica, tem sofrido várias mutações quanto ao seu significado e mesmo na sua terminologia. Assim é que essa síndrome tem sido denominada de “síndrome X”, “síndrome da resistência à insulina”, “síndrome metabólica de risco cardiovascular” e por derradeiro “síndrome de Reaven” em homenagem ao primeiro pesquisador que a descreveu. Diante de tantas definições terminológicas, a Organização Mundial de Saúde (OMS) e o Programa Nacional da Educação do Colesterol –ATP III procurou independentemente, estabelecer condições para a sua caracterização clínica^{12,13}.

Segundo a OMS a síndrome metabólica pode ser diagnosticada seguindo os seguintes parâmetros clínicos presentes: 1. hipertensão arterial sistêmica – com ou sem tratamento clínico (>140 mmHg

QUADRO 1 - COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA SEGUNDO A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE¹²

1. Alterações glicêmicas (diabetes) e/ou tolerância á glicose diminuída ou resistência á insulina (hiperinsulinemia)
2. Hipertensão arterial sistêmica (> 149/90 mmHg); normotensão sob tratamento. anti-hipertensivo
3. Dislipidemia: trigliceridemia elevada > 150 mg/dl; colesterol-HDL < 40 mg/dl. no homem e <50 mg/dl na mulher
4. Obesidade central: cintura/quadril > 102 cm para o homem e >88 cm para a Mulher
5. Microalbuminúria - > 20 microgramas/minuto

sistólica e 90 mmHg diastólica); 2. elevação lipídica sangüínea [(triglicérides > 150 mg/dL); lipoproteína de alta densidade (HDL) <35 mg/dL no homem; <39 mg/dL na mulher]; 3. obesidade definida como a circunferência abdominal > 102 cm. (>400) no homem e >88 cm (>35) na mulher (Tabela 1). Com base nesse critério, se acrescer a presença de diabetes tipo 2, a presença de dois desses elementos já é suficiente para o diagnóstico da síndrome metabólica.

De acordo com os dados emitidos pela ATP III, o diagnóstico da síndrome metabólica pode seguramente ser estabelecido pela presença de 3 ou mais fatores de riscos presentes, como sejam: 1. circunferência abdominal > 102 cm para o homem e > 88 cm para a mulher; 2. a dosagem do nível sangüíneo do triglicérido > 150 mg/dl; 3. nível sangüíneo de HDL < 40 mg/dl para o homem e ou <50 mg/dl para a mulher; 4. pressão arterial sistêmica > 130 X 85 mm Hg ou; 5. glicemia pós-prandial > 110mg/dl^{13,14,24,25}. Esses dados sugerem que a obesidade abdominal é maior e mais pronunciada nos portadores da síndrome metabólica que nos indivíduos normais e a sua presença são forte indício a favor da sua presença.

Incidência

Tendo como base os paradigmas emitidos pela OMS e pela ATP III relativo ao diagnóstico clínico da síndrome metabólica é possível estabelecer prioritariamente que a incidência dessa anormalidade é excessivamente alta nos países do mundo ocidental, especialmente na América do Norte, Europa e no cone Sul. Se partirmos, com exemplo, a relação entre obesidade, dislipidemias, resistência

á insulina, e hipertensão arterial como elemento dominante, central dessa síndrome, chega-se a conclusão que no hemisfério norte e sul, em torno de 75 milhões de pessoas apresentam manifestações clínicas dessa síndrome ainda que seu diagnóstico seja minimizado por questões patológicas dependentes de outras condições. Trabalhos recentes fazem referências utilizando os critérios clínicos acima referidos, que em torno de 20%-30% dos indivíduos vivendo em centros urbanos das nossas grandes metrópoles, são portadores da síndrome metabólica, especialmente aqueles que apresentam obesidade central, resistência á insulina, alterações nos seus perfis lipídicos e hipertensão arterial sistêmica¹⁴.

Dentre os estudos mais comumente referidos, encontra-se o realizado em Botnia, Suécia, no qual foram analisados 4.483 pacientes com idades entre 35-70 anos (14). Utilizando o critério preconizado pela OMS, foi constatado que 10% das mulheres e 15% dos homens eram portadores da síndrome metabólica. Se fosse levado a análises mais pormenorizada dos componentes dessa síndrome

com exemplo, alteração na tolerância á glicose ou mesmo a presença de diabetes melito, a incidência podia alcançar as cifras de 78% nas mulheres e 84% nos homens¹⁵.

Condições Clínicas ligadas a Síndrome Metabólica

4.1. RESISTÊNCIA A INSULINA

Chama-se resistência á insulina um defeito no metabolismo da glicose, na qual a resposta biológica á insulina não é adequadamente habitual ou esperada. Tem sido reconhecido que a resistência á insulina não é caracteristicamente uma doença orgânica, mas sim fisiológica que tem potencial de transformar especificamente numa anormalidade orgânica patente-diabetes melito. Há um cronograma ascensional ligado à resistência á insulina que parte da premissa que o aumento da resistência á insulina gera um estado de hiperinsulinemia compensadora que tem o seu patamar final com instalação franca de alterações orgânica, estando entre elas alterações ligadas ao seu perfil

QUADRO 2 - COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA SEGUNDO O NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM - ADULT TREATMENT PANEL (ATP) III¹³

1. Hipertensão arterial sistêmica: PA > 130/85 mm Hg

2. Triglicérides: > 150 mg/dl

3. Colesterol-HDL, em mulher < 50 mg/dl e no homem < 40 mg/dl.

4. Obesidade abdominal: circunferência da cintura - homem > 102 cm; mulher > 88 cm

5. Glicemia de jejum: > 99 mg/dl.

lipídio, deposição de gordura (especialmente abdominal), hipertensão arterial e condições favoráveis ao desenvolvimento de disfunções na circulação venosa dos membros inferiores, com o surgimento de lipodermatosclerose e úlcera de estase. Esse círculo envolvendo resistência à insulina e transtornos biológicos há estrita ligação entre ele e situações nas quais ocorrendo aumento de um, por certo acarretará acréscimo no outro. Elian et al chamam a atenção para o fato que em torno de 75% do total de glicose utilizada pelo organismo, especialmente na musculatura

esquelética fica na dependência direta da ação da insulina¹⁷. Em indivíduos normais comumente necessita de 1 unidade de insulina para gerar uma redução de 30-35 mg/dl da concentração plasmática de glicose. Portanto, diante de tais fatores, quanto maior for a quantidade de insulina necessária à redução de um mesmo valor de glicose sanguínea, maior será sua resistência à insulina.

A utilização da insulina nos portadores de diabetes melito tinha, nos anos que seguiu a sua descoberta por Banting e Best, tinha com base a premissa que essa doença fundamentalmente tinha como característica biológica uma diminuição na secreção desse hormônio pelas células pancreáticas. Posteriormente, Himsworth chamou a atenção para o fato que havia variações na respostas de muitos diabéticos à insulina eram decorrente de “uma resposta deficiente ou mesmo insensibilidade” e não uma deficiência de insulina sanguínea¹⁶. Essa idéia não foi considerada seriamente até o desenvolvimento e utilização de ensaio radioimunológicos por Yalow et al, em 1960, quando foi demonstrado que indivíduos adultos portadores de diabetes tipo 2 tendiam apresentar altos níveis de insulina circulante em relação a indivíduos não portadores desta doença¹⁸. Posteriormente, vários pesquisadores, entre eles Reaven, vieram demonstrar que fundamentalmente nos portadores de diabetes tipo 2 não ocorria frequentemente deficiência de insulina, mas simplesmente sua má utilização pelo organismo especialmente pela musculatura esquelética¹⁹. Esses achados deram corpo para o desenvolvimento da idéia que a resistência à insulina desempenha um papel preponderante, tanto nos portadores da síndrome metabólica como, dos próprios diabetes melito.

Estudos epidemiológicos prospectivos têm sido hábeis para demonstrar em vários grupos populacionais que com o progredir do diabetes tipo 2 paulatinamente vai ocorrendo uma deteriorização ou piora da ação insulínica, tendo seu início com a resistência periférica à alcançando o seu acme com o “esgotamento” das células pancreáticas em produzir esse hormônio¹⁹. Em muitos pacientes a resistência à insulina pode ocorrer antes da manifestação clínica/laboratorial da intolerância à glicose. A resistência à insulina é um estado bastante comum na população em geral, especialmente nos indivíduos com idade superior a quarta década de vida e que tenha um estilo de vida sedentária e com excesso de gordura central (abdominal).

As alterações que ocorrem no metabolismo dos carboidratos e dos lipídeos decorrente da resistência à insulina é um fenômeno com tendência a ser progressivo e inalterado, partindo de um princípio, ainda ignorado e seguindo uma história que é conhecida, em parte, na época presente. Normalmente as células pancreáticas compensam o estado da resistência à insulina pelo aumento basal e pós-prandial da secreção desse hormônio. Quando esse mecanismo tende a apresentar deficiência ou mesmo fracassar, ocorrem transtornos no equilíbrio sanguíneo da glicose o qual tem o seu término com o desenvolvimento da intolerância à glicose e por fim a instalação plena do diabetes tipo 2.

Mesmo na ausência franca do diabetes melito, a resistência à insulina tem sido responsável por uma série de outras doenças ou transtornos funcionais orgânicos envolvendo vários órgãos ou tecidos. Assim diante da ocorrência de má utilização da insulina nos seus sítios de eleição (p.ex. musculatura esquelética) esse estado

QUADRO 3 - ELEMENTOS LIGADOS À HOMEOSTASIA QUE ESTÃO ENVOLVIDOS NA SÍNDROME METABÓLICA¹⁴

AUMENTADOS

- Insulina
- Gordura abdominal
- Triglicérides
- Colesterol-LDL
- Apolipoproteína B
- Angiotensina tissular II
- Estresse oxidativo
- Fibrinogênio
- I-inibidor do ativador do plasminogênio

DIMINUÍDOS

- Colesterol -HDL

de hiperinsulinemia promove uma série de alterações sendo as mais comuns: o aumento da resistência vascular, alterações na crase sangüínea, aumento das triglicérides e da obesidade central, hipertensão arterial, síndrome do ovário policístico, deposição ectópica de gordura, esteatose hepática, dislipidemias, transtornos circulatórios especialmente ligados a dificuldades no fluir sangüíneo, hipertensão venosa crônica e suas seqüelas. Essas condições relacionadas à trama vascular são apanágios e conseqüências da disfunção endotelial sempre presente nessas condições.

Dentro do contexto da síndrome metabólica, a resistência á insulina tem sido comumente inferida e relacionada diretamente com a presença da obesidade abdominal. A presença da resistência á insulina tem implicações clínicas diretamente ligadas aos depósitos orgânicos de tecido gorduroso especialmente ao localizado no abdome. Nesses indivíduos também pode ser encontrado e identificado condições clínicas e/ou laboratorialmente que têm vínculo com: 1. História familiar de diabetes melito, doença coronariana, cerebral e/ou nos membros inferiores; 2. Diminuição do colesterol-HDL; 3. Hipertrigliceridemia; 4. Hiperuricemia; 5. Aumento da glicemia pós-prandial; 6. Alterações ligadas à tolerância á glicemia; 7. Presença de diabetes melito tipo 2.

Kannel et al, no Framingham Heart Study, analisando uma coorte de pacientes, com níveis pressórico elevado, constataram que tanto no sexo masculino como no feminino, a intolerância a glicose foi um fator de significativa importância para o desencadeamento de eventos cardiológicos, especialmente infarto do miocárdio, quando comparado com um grupo de pacientes que não apresentam

essa alteração no metabolismo glicídico²¹. Dentro desse contexto, chamaram a atenção para o fato que a redução do risco de doença cardiovascular poderia ser baseada numa abordagem multifatorial, no sentido de reduzir as alterações presentes no metabolismo glicídico e na pressão arterial. Como medida terapêutica gerais, foi preconizado o aconselhamento para a mudança do estilo de vida, combate ao sedentarismo (e/ou redução do peso corporal), alteração nos hábitos alimentares, abstinência do tabaco²².

A obesidade central (andróide) constitui presentemente um dos sinais mais evidente da resistência á insulina e da própria síndrome metabólica. De modo claro e inexorável a obesidade tem se tornado um problema de saúde pública nos países ocidentais e tende a crescer nas décadas futura. Gardner et al, fizeram uma estimativa que na presente época há cerca de 1 bilhão de pessoas com excesso de peso e que há tendência desse número crescer de forma aritmética²³.

A maioria dos indivíduos adultos nos Estados Unidos da América do Norte apresenta excesso de peso e em torno de 20%-30% são, por definição, obesos. A National Health and Nutrition Examination Survey - Center for Disease Control and Prevention refere que 61% de todos os adultos americanos apresentam sobrepeso e que 27% dos mesmos são efetivamente obesos²⁴. Tudo faz transparecer que a obesidade é uma doença do século, ligada a psicose do consumismo com todas as suas cores e teores. Assim é que, 54% dos adultos russos são portadores de excesso de peso/obesos; no Brasil 36% dos adultos apresentam alguma forma de obesidade; na China, 29,5% dos habitantes das áreas urbanas têm excesso de peso, com predominância da obesidade²⁴.

Tem havido convergência para o fato central da propagação da síndrome metabólica que tem abreviado e piorado a qualidade de vida dos seus portadores trazendo inquestionáveis reflexos sociais. Ainda que sejam presentemente conhecidos os elementos que têm influência na sua instalação e progressão tem havido dificuldades intransponíveis para a regressão dos mesmos, como seja: 1. Melhora do estilo de vida que venha combater e/ou ativar a atividade física; 2. Combater ou dar ênfase nos malefícios acarretados pelo consumo excessivo de alimentos ricos em calorias, como carboidratos, gorduras e de modo especial os doces.

O'Brien et al fazem referência que o Departamento de Agricultura dos Estados Unidos que cada indivíduo americano consumia 152,4 libras de açúcar no ano 2.000 e esse número traduz que ocorreu

TABELA: VALORES ÉTNICOS DA CIRCUNFERÊNCIA MÉDIA ABDOMINAL²⁰

1 - Americanos do Norte, Sul e Europeus.

Masculino \pm 94 Cm

Feminino \pm 80 Cm

2 - Sul Asiático

Masculino \pm 90 Cm

Feminino \pm 80 Cm

3 - Chinês

Masculino \pm 90 Cm

Feminino \pm 80 Cm

4 - Nipônico

Masculino \pm 85 Cm

Feminino \pm 90 Cm

QUADRO 4 - CONDIÇÕES CLÍNICAS QUE ESTÃO LIGADAS A OBESIDADE

- Diabetes tipo 2
- Hipertensão arterial sistêmica
- Dislipidemia
- Doença isquêmica coronariana
- Isquemia cerebral (AVC)
- Cardiomiopatia
- Síndrome da obesidade hipoventilação
- Hipertensão pulmonar
- Apnéia noturna do sono
- Litíase vesicular e renal
- Esteatose hepática não alcoólica
- Incontinência urinária
- Refluxo gastroesofágico
- Osteoartrites especialmente de joelhos, colunas, articulação do pé.
- Dores lombares
- Infertilidade
- Disfunção erétil
- Perda/diminuição da libido
- Hipogonadismo
- Síndrome do ovário policístico
- Complicações obstétricas
- Anormalidades fetais
- Doença tromboembólica venosa
- Varizes nos membros inferiores
- Úlcera de estase venosa
- Síndromes isquêmicas dos membros inferiores
- Depressão
- Labilidade psico-emocional
- Aumento da incidência de câncer: próstata, mama, endométrio e intestino.
- Hipertensão intracraniana
- Gota
- Doenças da pele: hirsutismo, acne, acantose Nigris etc.

um aumento em torno de 20% nos últimos 14 anos¹³.

O curso econômico do obeso é excessivamente alto, não só em termos de consumo de alimentos como para o sistema de saúde pública ou privada. Esses gastos não são suficientes para melhorar sua qualidade de vida, reduzir as afecções que apresenta com frequência (p.ex. hipertensão arterial, diabete melito), aumentar o seu potencial laborativo e livrá-lo de doenças incapacitante ou mesmo de uma morte prematura.

Baseado na análise de cinco estudos coortes prospectivos, Allison et al estimaram que 275.000-325.000 americanos morrem cada ano de doenças que têm estreitos vínculos com a obesidade²⁵.

A obesidade e os estados metabólicos ligados a ela, especialmente a resistência á insulina, têm marcantes efeitos na circulação venosa periférica, especialmente nos casos de insuficiência venosa crônica e suas seqüelas. Deste modo, é possível catalogar em série de conseqüências adversas da obesidade nessa circulação como sejam: 1. A insuficiência venosa crônica é mais severa e de maior duração nos obesos que nos indivíduos sem essa condição; 2. As manifestações parestésias (p.ex.: dor, queimação, câimbras, pruridos, inflamação crônica nos membros inferiores etc.) são maiores quanto á intensidade e duração e com maior frequência nos obesos; 3. A presença de refluxo em nível de poplítea é mais comum nos obesos; 4. 50%-75% dos portadores de úlceras venosas nos membros inferiores são obesos; 5. Essas úlceras são mais recalcitrantes ao tratamento clínico – sistêmico e local - á regressão e, portanto, de maior morbidade nos obesos; 6. As recidivas ulcerosas são mais freqüentes nesses doentes.

4.2. ESTADOS PRÓ-TROMBÓTICOS

A baixa do consumo de insulina (hiperinsulinemia) tem potencial de desencadear alterações nos fatores ligados á coagulação sanguínea promovendo, deste modo, a instalação franca de trombose arterial e venosa com todas as suas gamas de manifestações clínicas correlatas. Essa predisposição á trombose é um fenômeno universal orgânico, dependo de fatores predisponentes, a intensidade da hiperinsulinemia e as medidas terapêuticas correlatas – mudança do estilo de vida, mudança alimentar e mesmo farmacológica.

Têm sido identificadas condições ligadas a esse estado que influenciam diretamente a homeostase sanguínea num sentido pró-trombótico e pró-inflamatório como: 1. aumento da agregação plaquetária; 2. ativação do fator VII; 3. aumento dos níveis dos fatores IX e X; 4. aumento da protrombina; 5. Aumento da concentração de PAI-1; 6. aumento do receptor-á de proliferador-ativador do peroxome; 7. Aumento da proteína C-reativa (27).

A presença em um determinado indivíduo de hiperinsulinemia está coesamente associado com um estado ativo, latente, de inflamação intermediada pelo metabolismo gorduroso. A presença da "obesite" tem levado a conclusão de que existe um processo inflamatório crônico, subclínico, que tem sido traduzido pela presença de marcador como a proteína C-reativa no sangue circulante²⁸. Esse processo de característica inflamatória, ativo do tecido adiposo, liberaria citocinas, as quais ativariam o fígado a produzir essa proteína imunológica que espelha a possibilidade que há foco(s) inflamatório(s) em atividade no organismo, hoje sabido que é o tecido gorduroso. A proteína C-reativa além de

ser a mais conhecida como marcador de processos inflamatórios latentes pode atuar como co-participante de doenças cardiovasculares especialmente aquelas ligadas a circulação arterial e venosa periférica.

4.3. DISLIPIDEMIAS

A presença de dislipidemias e a resistência á insulina tem sido debitado como condições metabólicas intrinsecamente correlatadas e que têm responsabilidades na etiopatogenia e precipitação do infarto agudo do miocárdio, do ictu isquêmico cerebral e das isquemias dos membros inferiores. Dentre essas dislipidemias, comumente é encontrado elevação dos triglicerídeos – característica marcante da síndrome metabólica a “cintura hipertrigliceridêmica” de Limieux – a diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL), e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL). Nas fases mais tardias da evolução dessa síndrome comumente ocorre aumento sanguíneo da concentração de apolipoproteína B (apo-B), a qual tem sido considerada de apresentar alto teor de aterogenicidade. Despres chamou a atenção para a associação que há entre hiperinsulinemia, aumento da apo-B e LDL – “tríade da morte” – já que a mesma tem sido responsável pelo aumento de vinte vezes mais de infarto do miocárdio que quando não estão associadas.

O Framingham Heart Study chamou a atenção para a correlação entre diminuição dos níveis sanguíneos de HDL e o aumento de LDL e a alta incidência de doença coronariana. Kannel et al foram mais específicos quanto a essa análise, referindo que um aumento em 10 mg/dl de HDL diminui em 50% a possibilidade da ocorrência de infarto agudo do miocárdio²⁹. Já o estudo conduzido pelo

Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) fazem referências que ocorrendo um aumento de 6% no HDL, ocorre paralelamente uma redução de 22% no risco do infarto agudo do miocárdio independentemente da diminuição do LDL^{30,31}.

4.4. HIPERTENSÃO ARTERIAL

A constatação da presença de hipertensão arterial sistêmica, segundos os critérios anteriormente (OMS e NCEP-ATL III) estabelece que qualquer pressão arterial que seja igual ou superior a 130/85 mmHg. Ainda que o conhecimento da etiopatogenia da hipertensão arterial seja ainda motivo de discussão, é inquestionável que a mesma é originária da

conjunção de fatores genéticos aliado aos ambientais. Quando o aumento tensional é acrescido de outros fatores de riscos que têm ligação estreita com a resistência á insulina a mesma deixa de ser uma doença independente e venha fazer parte de um amplo contexto que constitui a síndrome metabólica.

A hipertensão arterial sistêmica é uma doença comum na civilização ocidental, afetando em torno de 25%-35% da população dos grandes centros urbanos, crescendo essa porcentagem em graus proporcionais ao aumento da época etária dessa mesma população. Assim, na população com idade entre 60-70 anos, essa cifras podem chegar a um patamar entre 60-70% da mesma^{30,33,35}.

QUADRO 5 - DANO EM ÓRGÃO-ALVO RELACIONADO À HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA³¹

<u>CÉREBRO</u>	<ul style="list-style-type: none">. Infarto cerebral. Infarto lacunar. Hemorragia cerebral. Encefalopatia hipertensiva. Retinopatia hipertensiva
<u>CORAÇÃO</u>	<ul style="list-style-type: none">. Hipertrofia ventricular esquerda. Insuficiência cardíaca diastólica e/ou sistólica. Angina de peito. Infarto do miocárdio. Morte súbita
<u>RIM</u>	<ul style="list-style-type: none">. Nefropatia hipertensiva. Doença renal terminal
<u>ARTÉRIAS DE GRANDE CALIBRE</u>	<ul style="list-style-type: none">. Carótida-estenose/ obstrução. Artérias membros inferiores-estenose e/ou obstrução. Aneurisma da aorta. Dissecção aguda da aorta

Úlcera venosa nos membros inferiores

A úlcera nos membros inferiores, de origem venosa tem um alto custo social – indivíduo, família e aos cofres previdenciário. São entidades clínicas extremamente comuns no nosso país e que tem apresentado uma incidência em torno de 1 a 3% na população geral e nos portadores de hipertensão venosa crônica sintomática entre 15%-35%, crescendo esta incidência paralelamente com o evoluir da classificação de CEAP^{32,33,34}. Essas formas de ulcerações é uma das mais sérias complicações da hipertensão venosa crônica [IVC]. Estudos epidemiológicos da “International Task Force” faz referência que a HVC, em todos os seus graus evolutivos, pode comprometer entre 25% a 50% da população Europa da sendo que, as fases mais avançadas das mesmas – as úlceras – pode atingir cifras em torno de 1 -3 % da mesma³².

Os meios avaliativos funcionais e patológicos da circulação venosa tem trazido, com conseqüências óbvias, uma maior compreensão dos fenômenos embutidos na intimidade dessa circulação e, portanto, dando subsídios para que possa ser estabelecida uma terapêutica mais condizente com as anormalidades encontradas. Dentro deste contexto, o ecografia, especialmente o duplex, tem sido de valor expressivo, trazendo informações importantes e, com base nesses informes, estabelecer condutas dentro dos moldes etiopatogênicos e clínicos presentes. É importante, chamar atenção, dentro deste contexto para o fato de que a análise clínica vascular aliada ao duplex, vem rechaçando gradativamente a idéia de “uma terapêutica estandardizada” para os portadores de úlceras venosas crônicas dos

membros inferiores; cada ulceroso necessita de avaliação individual e de ser submetido a uma forma individualiza de tratamento que apresente coerência com o seu quadro circulatório e das demais condições clínicas apresentada pelo paciente, estando entre elas à síndrome metabólica. Portanto, urge que seja estabelecida uma “terapêutica individual” no tratamento da hipertensão venosa crônica dos membros inferiores, dando ênfase especial a uma visão holística do paciente, especialmente da complicação final da HVC: a úlcera de estase. Os achados, clínicos, laboratoriais aliado a essa visão do “paciente como um todo” são essas análises que, agrupadas, poderão estabelecer a melhor conduta para a cicatrização do quadro ulceroso.

5.1. ÚLCERA VENOSA: UMA DOENÇA COM FORTES REFLEXOS MÉDICOS-SOCIAIS E ECONÔMICOS

A úlcera de origem venosa dos membros inferiores constitui uma das mais temíveis complicações da hipertensão venosa crônica. A sua incidência tende a ser alta, especialmente nas classes sociais menos favorecidas economicamente.

Hume et al. Chamou a atenção que, por muitos anos as condutas que visavam o tratamento das úlceras dos membros inferiores estavam relegadas a pessoas não familiarizadas com essa doença e, como conseqüência os seus resultados foram normalmente desalentadores em termos de regressão e com alto custo social e econômico³⁵.

A visão atual desta questão, baseado, sobretudo a experiência internacional, tem levado o foco de discussão para os seguintes fatos: 1. É estritamente necessário que a úlcera venosa dos membros inferior seja olhada como uma doença que tende a conexidade e na sua evolução/regressão

tem dependências de fatores orgânicos gerais que não podem ser subestimados no seu contexto global terapêutico; 2. que se tenha uma visão holística da sua evolução mórbida e das condições clínicas gerais que possam ter responsabilidade no quadro em questão; 3. que a cura clínica da úlcera é uma fase do seu tratamento e não o seu clímax.

O compartimento micro vascular tem sido o palco nos quais se tem obtidos as grandes aquisições de conhecimentos das evoluções clínicas da hipertensão venosa crônica nos membros inferiores e deste patamar, tem sido possível estabelecer ás condutas terapêuticas inerentes.

Dentro deste contexto, é conhecido que: 1. há ativação das células da linhagem branca sanguínea que aderem ao endotélio venoso, endotélio capilar e venular; 2. há alterações morfológico-funcionais das células endoteliais micro vasculares; 3. há estase sanguínea nesse segmento o que vem facilitar a liberação de substâncias autofarmacológicas in situ; 4. há formação de micro trombos especialmente nas vênulas e linfáticos; 5. há significativa deformidade dos elementos figurados sanguíneos especialmente hemática; 6. há hipóxia endotelial e tissular regional^{36,37}.

A liberação enzimática e dos radicais livres que seguem as modificações funcionais da micro circulação, especialmente pela presença de células brancas sangüíneas, apresenta similaridade com as lesões que ocorrem apos surtos isquêmicos ou a própria isquemia crítica dos membros inferiores. Há décadas sabe-se que essas células possuem capacidades de liberar mediadores inflamatórios, como citoquinas, fatores necróticos tumorais e leucotrienos. Ocorrendo a liberação constante e sucessiva dessas substâncias, as mesmas

apresentam poder de danificar, de modo irreversível, toda a estrutura micro vascular e os tecidos circunvizinhos, culminando coma formação de uma úlcera dérmica. A hipertensão venosa crônica tem o potencial de “danificar” a codificação gênica das células tegumentares, isto é diminuindo a sua programação de sobrevivência (apoptose) facultando e ofertando condições favoráveis de serem injuriadas e sofrerem necrose. Portanto, dois fenômenos reguladores da vitalidade e sobrevivência celulares estão comprometidos e/ou implicados e fazem parte na fase tardia da hipertensão venosa crônica: a apoptose e a necrose^{41,42}.

Deste modo, as alterações presentes na macro/micro circulação afetam sensivelmente o fluir sangüíneo e linfático, do membro inferior, especialmente nas suas porções mais distais: capilares e vênulas. Essas modificações hemolinforreológicas geram influências marcantes no comportamento fisiológico das células endoteliais como, da mesma forma, na conduta e na função leucocitária. As células que constituem o arcabouço de sustentação e da funcionalidade desses segmentos micro circulatórios são, da mesma maneira, influenciadas pela estase sangüínea e pela forças que regulam as velocidades circulatórias nos setores compartimentais venosos, linfáticos e pelo “estresse oxidativo”.

A estase sangüínea é o mecanismo central que regula e/ou acelera os mecanismos relacionados com os processos inflamatórios regionais, especialmente através da hipóxia e da ativação leucocitária. A estase sangüínea e posteriormente linfática desencadeia, dentro do seu círculo evolutivo, um quadro hipóxico e posteriormente, havendo perpetuação dessa condição, lesões endoteliais da micro circulação venosa e linfática,

alterando, desta maneira, as suas funcionalidades em direção a cronicidade.

Tem sido matéria de estudos e especulação a identificação das proteínas que teriam a expressão em intermediar todos esses processos. As moléculas de adesão – [VCAM-1], as â-integrinas, os linfócitos associados aos antígenos 1 e 4, a prostaglandinas [PGF 2], e o fator de crescimento fibroblástico á [b-FGF] cujas moléculas têm sido responsabilizadas pela adesão das células da linhagem branca, suas respectivas metamorfoses e atrações ao endotélio venolinfático. A proximidade ou aderência das células da linhagem branca ao endotélio facilita a liberação de uma série de enzimas proteolíticas e radicais livres que predispõe o dano dessas células aumentando e perpetuando a estase sangüínea e as manifestações clínicas da HVC em todo o seu cortejo sintomático especialmente a iniciação e perpetuação das ulcerações³⁷.

Portanto, a estase sangüínea venosa, inicialmente decorrente de alterações anatômico-funcionais valvares e posteriormente em nível micro circulatória, gera como consequência, uma sucessão de eventos ou “cascatas” que danificam as estruturas celulares e desencadeiam uma série de reações bioquímicas vindo a culminar com o desenvolvimento clínico da IVC.

No ambulatório de “Diagnóstico e Tratamento das Úlceras dos Membros Inferiores” que funciona no Hospital Universitário Antonio Pedro, na cidade de Niterói, Rio de Janeiro foram estudados prospectivamente 60 doentes portadores de úlceras de estase venosa, de ambos os sexos, tendo o seu diagnóstico firmado através dos parâmetros rotineiramente conhecidos: 1. Exame clínico vascular; 2. eco-Doppler; 3. Flebografia ascendente.

30 desses pacientes preenchem, no mínimo de três, dos critérios da OMS e da NCEP-ATL III relativo ao diagnóstico da síndrome metabólica – obesidade central, hipertensão arterial e dislipidemias. 30 pacientes participaram desse estudo seguindo os paradigmas das medidas terapêuticas utilizadas rotineiramente na nossa Instituição, já que não foram

QUADRO 7. MEDIDAS TERAPÊUTICAS PARA A SÍNDROME METABÓLICA.

PERDA DE PESO:

- 1 - Dieta hipocalórica, hiposódica.
- 2 - Exercícios físicos
- 3 - Sibutramina
- 4 - Orlistat
- 5 - Controle do estresse
- 6 - Controle emocional

HIPERTENSÃO ARTERIAL:

- 1 - Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA)
- 2 - Betabloqueadores cardioseletivos
- 3 - Diuréticos tiazídicos

DISLIPIDEMIAS:

- 1 - Inibidores da coenzima A (HMG Coa) (Estatinas)
- 2 - Fibratos
- 3 - Ácido nicotínico
- 4 - Seqüestradores de ácidos biliares

RESISTÊNCIA À INSULINA:

- 1 - Cloridrato de metformina
- 2 - Sulfoniluréia
- 3 - Inibidor da á glicosidase
- 4 - Tiazolidinedionas

ESTADOS PRÓTROMBÓTICOS:

- 1 - Ácido acetil salicílico (AAS)

catalogas como portadores de síndrome metabólica. As dimensões das lesões ulcerosas encontravam-se entre os limites de $\pm 1 \text{ cm}^2$ a $\pm 20 \text{ cm}^2$ (média $\pm 12 \text{ cm}^2$) de superfície.

Os dois grupos de pacientes foram submetidos ao mesmo protocolo terapêutico do qual constava: 1. fármacos flebolinfodinâmicos e hemorreológicos; 2. curativos diários; 3. repouso com os membros elevados 4. Analgésicos; 5. antibiótico apropriado segundo as cepas bacterianas encontradas nos leitos ulcerosos; 6. deambulação acompanhada com alguma forma de contensão elástica e 7. Cuidados gerais. Procuraram-se sempre manter, de maneira standardizada, às mesmas condutas para os dois grupos estudados^{41,42}.

Num prazo de observação que girou em torno de 60 dias houve melhora significativa do quadro ulceroso, com regressão em 9 pacientes (30%) das úlceras que tinham dimensões inferiores a $\pm 6 \text{ cm}^2$ juntamente com melhora clínica nos pacientes que não (crivo nosso) apresentavam síndrome metabólica. Em relação à coorte que apresentavam características clínicas e laboratoriais da presença dessa síndrome, essas condutas levaram a cicatrização de 5 pacientes (16,6%)¹⁰⁴.

Esse estudo levou a concluir que os pacientes portadores de síndrome metabólica, preenchendo três os mais condições estabelecidas pela OMS e/ou NCEP-ATL III, que venham apresentar úlcera de estase venosa nos membros inferiores, as terapêuticas clínicas que visam atuar especialmente na circulação venosa e/ou in situ tendem apresentar resultados precários. Portanto, nos portadores de úlcera de estase venosa nos membros inferiores a presença da síndrome metabólica vem constituir um obstáculo a

mais no sentido de levar a regressão dessas lesões, necessitando que sejam aliadas outras terapêuticas que venham combater as alterações presentes nessa síndrome aliado aqueles que venham facilitar a regressão dessas distrofias.

Medidas terapêuticas da síndrome metabólica

Pela importância médico-social da síndrome metabólica e as suas consequências sócio-econômicas a mesma tem sido estudada com afinco e estratégia de tratamento tem sido estabelecida com resultados promissores (Tabela 7). Fundamentalmente o que se procura com essas medidas é minimizar as ações ou reflexos dos seus componentes na homeostasia orgânica, através de fármacos de vários teores e características. A "tríade da morte" ou o "quarteto da morte" (obesidade, hipertensão arterial, dislipidemias e hiperglicemia). A constatação da presença da síndrome metabólica é motivo suficiente para encorajar o paciente a modificar seu estilo de vida, especialmente com o combate ao imobilismo (sedentarismo), modificação alimentar-dieta hipocalórica – e manter sob controle as condições que levem ao estresse.

Duncan et al chamam a atenção para o fato que a perda ponderal de peso melhora todos os aspectos da síndrome metabólica, como bem todas as causas ligadas á mortalidade cardiovascular. Diante de grandes dificuldades em perder peso, a prática de exercício físico e de uma dieta equilibrada, tem efeito favorável na hipertensão arterial, na resistência á insulina, na performance cardiocirculatória, nos estados pró-trombótico e/ou pró-inflamatórios⁴².

Referências

- 1 - Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B-25B
- 2 - Joslin EP. The prevention of diabetes mellitus. *JAMA* 1921; 76: 79-84.
- 3 - Kylin E. Studies of the hypertension-hyperglycemia syndrome. *Zentralbl Inn Med* 1923; 44: 105-127.
- 4 - Vague J. Les obésités : studes biométriques. *Press Medical* 1947; 30: 339-346
- 5 - Vogue J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
- 6 - Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat* 1967; 4: 572-590.
- 7 - Haller H. Epidemiology and associated risk factors of hyperlipoproteinemia. *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32: 124-128.
- 8 - Singer P. Diagnosis of primary hyperlipoproteinemias. *Z Gesamte Inn Med* 1977; 32: 129-133.
- 9 - Phillips GB. Sex hormones, risk factors and cardiovascular disease. *Am J Med* 1978; 65: 7-11.
- 10 - Phillips GB. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin, and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 1729-1733.
- 11 - Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37: 1595-1607.
- 12 - Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1936; 1: 117-121.
- 13 - World Heart Organization. Obesity: preventing and managing

the global epidemic. Geneva: World Heart Organization, 1998

- 14** - 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* 2001; 285:2486-2497.
- 15** - O'Brien PE, Dixon JB. The extent of the problem of obesity. *Am J Surg* 2002; 184: 4S-8S.
- 16** - Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689
- 17** - Elian AA, Purisch S. Resistência á insulina e doenças cardiovasculares. In: Porto CC (ED). *Doenças do coração, prevenção e tratamento*. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1998. P. 150-162
- 18** - Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin insensitive types. *Lancet* 1936; 1: 117-121.
- 19** - Yalow RS, Berson SA. Plasma insulin concentrations in no diabetic and early diabetic subjects. *Diabetes* 1960; 4: 254-260.
- 20** - Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expander definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131.
- 21** - Deen D. Metabolic syndrome: Time for action. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2875-2887.
- 22** - Hunter SJ, Garvey T. Insulin action and insulin resistance diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 5: 331-346.
- 23** - Gardner G, Halveil B. Underfed and overfed: the global epidemic of malnutrition. Washington, DC: Worldwatch Institute, 2000.
- 24** - National Institutes of Health. The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults (NIH Publication Number 00-4084). Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, and North American Association for the Study of Obesity, 2000, 1-4.
- 25** - World Heart Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Heart Organization, 1998
- 26** - Allison DB, Fontaine KR, Manson JE. Annual deaths attributable to obesity in the United States. *JAMA* 1999; 282: 1530-1538.
- 27** - Miller GJ. Lipoproteins and he haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Clin Haematol* 1994; 7: 713-732.
- 28** - Pineda Torra I, Gervois P, Staels B. Peroxisome proliferators-activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr Opin Lipidol*. 1999; 10: 151-159.
- 29** - Kannel WB. High-density lipoproteins: epidemiologic profile and risks of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 9B-12B.
- 30** - Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1368-1273.
- 31** - Leite Luna R. Resistência á insulina. In: Síndrome Metabólica: Conceitos Atuais. Leite Luna R (Ed). Livraria e Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2006. P. 55-69.
- 32** - International Task Force: The management of chronic venous disorders of the leg: an evidence-based report of an international task force. *Epidemiology. Phlebology* 1999; 14 (Suppl 1): 23
- 33** - Scuderi A, Raskin B, Al Assal F, Scuderi P, Scuderi MA, Rivas CE, Costa DH, Bruginiski CG, Morissugui AN. The incidence of disease in Brazil base don CEAP classification. *Int Angiol* 2002; 21: 316-321.
- 34** - Porter JM, Moneta GL. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635-645.
- 35** - Hume M. Úlcera varicose: o cirurgião vascular e orçamento dos cuidados médicos. American Venous Forum, Colorado, California, fevereiro 1992.
- 36** - Dornandy JA. Pathophysiology of venous leg ulceration. An update. *Angology* 1997; 8: 71-79.
- 37** - Oberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; 111: 2398-2409.
- 38** - Benigni JP, Cazoubon M, Mathieu M, Achammer I. Chronic venous disease in the obese male: an epidemiological survey. *Phlebolympology* 2006; 14: 47-49.
- 39** - Nielsen O, Jacobson A, Fransson I. Leg ulcer prevalence in a defined geographical population: a repeated cross-sectional study. *Phlebolympology* 2006; 14: 50-51
- 40** - Allegra C. Venous ulcer prevention: socioeconomic issues. *Phlebolympology* 2006; 14: 52-55.
- 41** - Thomaz JB. Úlcera de estase venosa dos membros inferiores. Patogenia e cuidados fundamentais. In: Thomaz JB (Editor): *Síndrome venosas: diagnóstico e tratamento*. Livraria e Editora Revinter Ltda., Rio de Janeiro, 2001. P. 355-367.
- 42** - Thomaz JB. Úlcera de estase venosa dos membros inferiores. In: Thomaz JB & Belczak CIQ (Editores). *Tratado de flebologia e linfologia*. Editora e Livraria Rúbio, Rio de Janeiro, 2005. P. 373-383.
- 43** - Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increase insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 557-562.
- 44** - Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease

- (syndrome X): an expander definition. *Annu Rev Med* 1993; 44: 121-131.
- 45** - Hunter SJ, Garvey T. Insulin action and insulin resistance diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction and glucose transport effector system. *Am J Med* 1998; 5: 331-346.
- 46** - Godoy-Matos AF. História da síndrome metabólica. Definições, e validação prospectiva. In: Síndrome metabólica. Godoy-Matos AF. (Ed.) Livraria Atheneu, Rio de Janeiro, 2005. P. 1-7.
- 47** - World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*. 1999; 17: 151-183.
- 48** - Gardner G, Halveil B. Underfed and overfed: the global epidemic of malnutrition. Washington, DC: Worldwatch Institute, 2000.
- 49** - Ohlsson LO, Larsson B, Svardsudd L. The influence of body fat distributions on the incidence of diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 1055-1058.
- 50** - Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B-25B.
- 51** - Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
- 52** - Lebovitz HE. Insuline resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: S135-S148.
- 53** - Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 892: 1-24.
- 54** - Hjermann I. The metabolic cardiovascular syndrome: syndrome X, Reaven's syndrome, insulin resistance syndrome, atherothrombogenic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: S5-S10.
- 55** - Olefsky J, Faquhar JW, Reaven G. Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1973; 22: 507-513.
- 56** - Despres JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.
- 57** - Lemieux I, Pascot A, Couillard C. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia: hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* 2001; 102: 179-184.
- 58** - Krentz AJ. Insulin resistance. *BMJ* 1996; 313: 1385-1389.
- 59** - Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160-178.
- 60** - Goldstein DJ, Potvin JH. Long-term weight loss: the effects of pharmacologic agents. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 647-657.
- 61** - Vega GL. Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2001; 142: 1108-1116.
- 62** - Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care* 2003; 26: 575-581.
- 63** - Ford ES, Giles WH, Dietz WJ. Prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
- 64** - Eckel RH, Krauss RM. American Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation* 1998; 97: 2099-2100.
- 65** - Grundy SM, Brewer HBJ, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. For the American Heart Association National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issue Related to Definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
- 66** - Lopez-Candales A. Metabolic syndrome X: a comprehensive review of the pathophysiology and recommended therapy. *J Med* 2001; 32: 283-300.
- 67** - Bjorntorp P. Heart and soul: stress and the metabolic syndrome. *Scand Cardiovasc J* 2001; 35: 172-177.
- 68** - Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard S, Tremblay A. Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994; 73: 460-480.
- 69** - Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increase insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003; 26: 557-562.
- 70** - Pereira MA, Jacobs DR Jr, Van Horn L, Slattery ML, Kartashov AI, Ludwig DS. Dairy consumption, obesity and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002; 287: 2081-2089.
- 71** - Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and the metabolic syndrome: what is the optimal fat intake? *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 9B): 25S-29S.
- 72** - Liu S, Manson JE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the metabolic syndrome as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 395-404.
- 73** - Ginsberg HN. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: (7A): 29E-39E.

- 74** - Deen D. Metabolic syndrome: Time for action. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2875-2887.
- 75** - Raposo HF, Basso LS, Bernard JLD. Restrição alimentar de carboidratos no tratamento da obesidade. *Rev Ciênc Méd Campinas*, 2006; 15: 55-67.
- 76** - Kennedy ET, Bowman AS, Spencer JT, Freedman M, King J. popular diets: correlation to health, nutrition, and obesity. *J Am Diet Assoc* 2001; 101: 411-420.
- 77** - Estman EC, Yancy WS, Edman JS, Tomlin KF, Perkins CE. Effect of 6 month adherence to a very low carbohydrate diet program. *Am J med* 2000; 113: 30-36.
- 78** - Aziz I. Low-carbohydrate as compared with low-fat diets. *N Engl J med* 2003; 349: 1000-1008.
- 79** - Smith U. Carbohydrate, fat and insulin action. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 6865-6895.
- 80** - World Heart Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Heart Organization, 1998.
- 81** - Colditz GA. Economic cost of obesity and inactivity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31 (Suppl 11): S663-S667.
- 82** - Colditz GA, Willett W, Stampfer MJ. Weight a risk factor for clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 501-513.
- 83** - Saltiel AR. The molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 163-164.
- 84** - Gomes Ciolac E, Veiga Guimarães G. Physical exercise and metabolic syndrome. *Rev Bras Med Esporte* 2004; 10: 325-330.
- 85** - Abdul-Ghani M, Nawaf G, Nawaf F, Itzhak B, Munuchi O, Vardi P. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome. *IMJ* 2006; 8: 378-382.
- 86** - Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JY. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-age men. *JAMA* 2002; 288: 2709-2716.
- 87** - Colpo A. LDL cholesterol: "bad" cholesterol, or bad science? *J Am Phys Surg* 2005; 10: 83-89.
- 88** - Ridker PM, Hennerkens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 343: 512-522.
- 89** - Leite Luna R. Resistência á insulina. In: Síndrome Metabólica: Conceitos Atuais. Leite Luna R (Ed). Livraria e Editora Revinter, Rio de Janeiro, 2006. P. 55-69.
- 90** - Anderson PJ, Critchley JAJH, Chan JCN. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs. insulin resistance as the central abnormality. *Intern J Obes* 2001; 25: 1782-1790.
- 91** - Carr DB, Ulzschneider KM, Hull RL. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-2094.
- 92** - Nakamura T, Tokunda K, Shimomura I. Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese men. *Atherosclerosis* 1994; 107: 239-246.
- 93** - Bonora E, Kiechl S, Willeit J. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-1649.
- 94** - Nesto RW. The relation of insulin resistance syndrome to risk of cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: S11-S18.
- 95** - Brunzell JD, Ayyobi AF. Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2003; 115: (Suppl 18A): 24S-28S.
- 96** - Robins SJ, Rubins HB, Faas FH. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care* 2003; 26: 1513-1517.
- 97** - Steinmetz A, Fenselau S, Schrezenmeir J. Treatment of dyslipoproteinemia in the metabolic syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109: S548-S559.
- 98** - Lindstrom J, Louteranta A, Mannelin M. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-years results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26: 3230-3236.
- 99** - Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *NEJM* 2001; 344: 1343-1350.
- 100** - Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *NEJM* 2002; 346: 393-403.
- 101** - Buchanan TA, Xiang AH, Peter RK. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796-2803.
- 102** - Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes, Obes Metab* 2004; 6: 280-285.
- 103** - Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.
- 104** - Thomaz JB. Estudo não publicado.