



**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Síndrome Metabólica: o Potencial das  
Adipocitocinas como Novos Alvos Terapêuticos**

**Filipa Alexandra Leal Neves**

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Professora Doutora Ana Serralheiro

**2021**





**UAAlg**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Síndrome Metabólica: o Potencial das Adipocitocinas como Novos Alvos Terapêuticos**

**Filipa Alexandra Leal Neves**

Dissertação para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Professora Doutora Ana Serralheiro

**2021**



## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados nos textos que consta da listagem de referências incluída.

---

(Filipa Alexandra Leal Neves)

### **Copyright © 2021 Filipa Alexandra Leal Neves**

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*



*“Recomeça...  
Se puderes,  
Sem angústia  
E sem pressa.  
E os passos que deres,  
Nesse caminho duro  
Do futuro,  
Dá-os em liberdade.  
Enquanto não alcances  
Não descanses.  
De nenhum fruto queiras só metade.  
(...)”*

**Miguel Torga *in* Sísifo**



## AGRADECIMENTOS

Este é o culminar de 5 anos de trabalho, dedicação e superação. De aprendizagem e crescimento, não só intelectual, mas também a nível pessoal. Como sempre disse, sozinha nunca teria conseguido, portanto muito obrigada a todos os que contribuíram para a minha chegada a este momento.

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais e à minha irmã, sem eles não teria chegado até aqui. Obrigada por todos os valores transmitidos, todo o apoio e por acreditarem sempre em mim!

Aos meus avós que me apoiam incondicionalmente, espero que estejam orgulhosos!

Ao meu grupo de amigos de infância, por estarem sempre lá para me apoiar, em especial às minhas meninas, Bea, Catarina, Cláudia, Sofia e Tânia, o meu sincero obrigado pelo vosso apoio e paciência, não só ao longo desta jornada, mas desde sempre!

Um grande agradecimento aos melhores amigos de curso que podia ter tido. Carolina, a minha eterna companheira de aventuras e conselheira de todas as horas, se aqui cheguei também a ti te devo. Estarei eternamente grata por os nossos caminhos se terem cruzado. Telma, um obrigado não chega para toda a paciência que tens para comigo, és o verdadeiro significado de alguém que está sempre lá. Ricardo, Anna e Marcelo, muito obrigada não só pelas memórias infindáveis de bons momentos, mas também por toda a ajuda e apoio nas alturas menos boas. A todos o meu muito obrigada, por contribuírem para que o meu percurso académico fosse o melhor que podia ter desejado.

Aos que tão bem me acolheram neste curso quando cheguei ao Algarve, a todos, mas em especial às minhas madrinhas Rita, Patrícia e Clara, e também àqueles por quem fiz para bem acolher, principalmente à minha afilhada Catarina e à Margarida.

À Feminis Ferventis – Tuna Académica Feminina da Universidade do Algarve, não só por todas as histórias e aventuras, mas também por todos os ensinamentos que levo comigo... sem dúvida que foi uma experiência que enriqueceu o meu percurso académico.

Por fim, mas não menos importante, resta-me agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Ana Serralheiro. O meu sincero agradecimento por todo o apoio, paciência e disponibilidade. O caminho faz-se caminhando, mas com uma boa ajuda torna-se mais fácil. A todos os professores que contribuíram para a minha formação académica desde sempre, e aos que integram o curso de MICE da Universidade do Algarve e trabalham para que este evolua mais e melhor.

A toda a gente que proporcionou que estes fossem, sem dúvida, os melhores anos da minha vida, o meu muito obrigada!



## RESUMO

A Síndrome Metabólica compreende um conjunto de fatores de risco, inter-relacionados, de origem metabólica e cuja presença em simultâneo num mesmo indivíduo representa um risco acrescido de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Neste conjunto de fatores de risco incluem-se a obesidade, hiperglicemia, hipertensão arterial e a dislipidemia aterogénica.

A prevalência da Síndrome Metabólica é difícil de determinar dada a sua complexidade, no entanto, estima-se que esta condição afete cerca de um quarto da população mundial. Além disso, as doenças cardiovasculares são atualmente a maior causa de morte em todo o mundo, sendo que cada um dos fatores de risco que compõem a Síndrome Metabólica é, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

A par disso, também a obesidade constitui um problema de saúde pública. Esta é uma doença que integra os critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica, sendo incomuns os casos de diagnóstico positivo sem que seja detetado excesso de tecido adiposo. Ademais, a obesidade pode ser associada a diversas patologias de índole metabólica, devido à contribuição dos processos biológicos inerentes à acumulação de tecido adiposo na homeostasia do organismo, constituindo assim um aumento no risco de aparecimento ou agravamento de doenças cardiometabólicas e outras comorbilidades.

O tecido adiposo é atualmente considerado como metabolicamente ativo, com funções importantes no que diz respeito à homeostasia do organismo humano, intervindo em diversos processos fisiológicos. Isto deve-se, em parte, devido à capacidade que este tecido tem de produzir polipéptidos bioativos, as adipocitocinas.

A ação das adipocitocinas tem influência em diversas funções fisiológicas, tais como, o balanço energético, a regulação do apetite, a resposta inflamatória, a sensibilidade à insulina e a pressão arterial. Posto isto, considerando os seus efeitos biológicos, estas moléculas e os seus recetores têm vindo a ser apontados como possíveis alvos terapêuticos, na formulação de novos fármacos para o tratamento da obesidade e doenças relacionadas.

Assim, a presente dissertação consiste na recolha e sistematização de informação sobre as adipocitocinas, com o intuito de aferir quais as perspetivas da sua possível utilização como novos alvos terapêuticos em mecanismos fisiopatológicos inerentes à Síndrome Metabólica.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, obesidade, doenças cardiovasculares, tecido adiposo, adipocitocinas, alvos terapêuticos

## **ABSTRACT**

Metabolic syndrome is a cluster of interrelated risk factors with metabolic origin which its simultaneous presence in the same individual represents an increased risk of cardiovascular disease development. This set of risk factors includes obesity, hyperglycemia, arterial hypertension and atherogenic dyslipidemia.

The prevalence of metabolic syndrome is difficult to determine due to its complexity, however, it is estimated that this condition affects about a quarter of the world's population. Moreover, cardiovascular diseases are currently the leading cause of death worldwide, and each one of the risk factors included in metabolic syndrome is by itself a risk factor for the cardiovascular diseases' development.

In addition, obesity is also a public health problem. This disease is comprised on diagnostic criteria of the metabolic syndrome, and the presence of excess adipose tissue occur in most of the positive diagnosis. Furthermore, obesity can also be associated with several metabolic pathologies due to the contribution of the biological process inherent to adipose tissue's accumulation on the overall body homeostasis which constitutes an increased risk of onset or worsening of cardiometabolic diseases and other comorbidities.

Adipose tissue is currently considered a metabolically active organ with important functions in homeostasis of the human body and it's involved in various physiological processes. This is, in part, due to its ability to produce bioactive polypeptides such as adipocytokines.

The action of adipocytokines has an impact on several physiological functions, such as energy balance, appetite regulation, inflammatory response, insulin sensitivity and blood pressure. Therefore, taking into account their biological effects, these molecules and the correspondent receptors have been pointed out as possible therapeutic targets to new drugs development for obesity and related diseases.

Thus, this dissertation aims to collect and systematize information about several adipocytokines, intending to assess the perspectives of their potential use as new therapeutic targets in metabolic syndrome's inherent physiopathological mechanisms.

Keywords: Metabolic syndrome, obesity, cardiovascular diseases, adipose tissue, adipocytokines, therapeutic targets



# ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiii
INDICE DE TABELAS.....	xv
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xvii
1. SECÇÃO INTRODUTÓRIA.....	1
1.1 Introdução .....	1
1.2 Metodologia .....	1
2. SÍNDROME METABÓLICA.....	2
2.1 Evolução da definição.....	2
2.2 Etiologia .....	6
2.3 Epidemiologia .....	7
2.4 Condições Associadas .....	9
2.4.1 Obesidade.....	9
2.4.2 Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2 ou Hiperglicémia .....	12
2.4.3 Elevação da Pressão Arterial/ Hipertensão Arterial.....	13
2.4.4 Dislipidemia .....	15
2.4.4.1 Hipercolesterolemia .....	16
2.4.4.2 Hipertrigliceridemia.....	17
3. FISIOPATOLOGIA.....	18
3.1 Fisiopatologia da Síndrome Metabólica .....	18
3.1.1 Resistência à Insulina.....	19
3.1.2 Acumulação de tecido adiposo visceral .....	20
3.1.3 Stress oxidativo crónico, disfunção endotelial e estado inflamatório .....	21
3.2 Composição e Funções do Tecido Adiposo .....	23
3.2.1 Tecido Adiposo Branco .....	23
3.2.2 Tecido adiposo castanho e tecido adiposo bege .....	24
3.2.3 Classificação morfológica dos adipócitos .....	25
4. OBESIDADE E DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO .....	27
4.1 A obesidade como estado inflamatório crónico .....	27

4.1.1	Relação entre as células do sistema imunitário e o tecido adiposo .....	28
4.2	O tecido adiposo e respetiva função endócrina.....	31
5.	ADIPOCITOCINAS .....	32
5.1	Leptina .....	33
5.1.1	No sistema nervoso central.....	34
5.1.2	Outras vias de sinalização da leptina.....	35
5.1.3	Fenómeno de resistência à leptina .....	36
5.1.4	Abordagem Terapêutica .....	37
5.2	Citocinas Pró-inflamatórias .....	38
5.2.1	TNF $\alpha$ .....	38
5.2.2	IL-6 .....	40
5.2.3	IL-1 $\beta$ .....	41
5.2.4	Abordagem Terapêutica .....	41
5.3	Adiponectina.....	44
5.3.1	Endotélio Vascular .....	46
5.3.2	Tecido Adiposo .....	47
5.3.3	Fígado .....	48
5.3.4	Abordagem Terapêutica .....	48
5.4	Omentina/ Interlectina 1.....	49
6.	ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA SÍNDROME METABÓLICA.....	51
6.1	Medidas de intervenção atuais .....	51
6.2	Terapêutica farmacológica .....	53
6.2	Perspetivas futuras .....	56
7.	CONCLUSÃO.....	58
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3. 1 – Localização tecido adiposo castanho nos adultos (a) e crianças (b). .....	25
Figura 3.2 – Morfologia dos adipócitos do tecido adiposo branco (a), tecido adiposo castanho (b) e tecido adiposo bege (c). Representado a azul: núcleo; verde: mitocôndrias e amarelo: gotícula(s) de lípidos .....	26
Figura 4. 1 – Esquema geral da interação entre adipócito hipertrofiado e macrófago..	30
Figura 5. 1 – Estrutura das seis isoformas dos recetores de leptina.....	33
Figura 5. 2 – Vias intracelulares ativadas pela leptina. ....	36
Figura 5. 3 – Ação das proteínas quimioatratoras de monócitos (MCP-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa TNF $\alpha$ no tecido adiposo, fígado e tecido muscular.....	39
Figura 5. 4 – Vias de sinalização ativadas pela adiponectina. ....	46
Figura 5. 5 – Ação anti-inflamatória da omentina.....	51



## **INDICE DE TABELAS**

Tabela 2. 1 – Indicadores e critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica de acordo com diferentes documentos .....	5
Tabela 2. 2 – Classificação do estado nutricional de acordo com o índice de massa corporal.....	10
Tabela 2. 3 – Valores de cut-off do perímetro de cintura de acordo com a etnia e género .....	11
Tabela 2. 4– Classificação do significado clínico dos valores de pressão arterialL .....	14



## LISTA DE ABREVIATURAS

- AGL – Ácidos Gordos Livres
- AgRP – Proteína relacionada a agouti
- AKT – Proteína Cinase B
- AMPK - 5'-Monofosfato de Adenosina Proteína Cinase Ativada
- ATP – Adenosina Trifosfato
- CART – Transcrito Regulado por Cocaína e Anfetamina
- DM – Diabetes Mellitus
- DMT1 – Diabetes Mellitus tipo 1
- DMT2 – Diabetes Mellitus tipo 2
- EMA – Agência Europeia do Medicamento
- eNOS – Óxido Nítrico Sintase Endotelial
- EROs – Espécies Reativas de Oxigênio
- FoxO – Forkhead box O
- GLP1R - Recetores "*Glucagon-Like Peptide-1*"
- GLUT – Transportador de glicose sensível à insulina
- HbA1c – Hemoglobina glicada
- HDL – Lipoproteínas de Alta Densidade
- HTA – Hipertensão Arterial
- IKK – Cinase do I $\kappa$ B
- IL – Interleucina
- IL-1R – Recetores de interleucina
- IMC – Índice de Massa Corporal
- IRS – Substrato Recetor de Insulina
- JAK – Cinase de Janus
- JNK – Cinase c-Jun N-terminal
- LDL – Lipoproteínas de Baixa Densidade
- LepR – Recetores de Leptina
- LPL – Lipoproteína Lipase
- LPS – Lipopolissacarídeos

MCP-1 – Proteínas Quimioatratoras de Monócitos  
MD2 – Proteína Diferenciadora Mieloide 2  
MIP- $\alpha$  – Proteínas Inflamatórias de Macrófagos  
mTOR – Proteína Alvo da Rapamicina em mamíferos  
NADPH – Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato  
NFkB – Fator Nuclear kB  
NO – Óxido Nítrico  
NPY – Neuropeptídeo Y  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PI3K – Fosfatidilinositol 3-cinase  
PIP<sub>3</sub> – Fosfatidilinositol trifosfato  
PKA – Proteína Cinase A  
POMC – Pro-Opiomelanocortina  
PPAR $\alpha$  – Recetores Ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa  
PTP1B – Proteína Tirosina Fosfatase 1B  
SCORE – *Systematic Coronary Risk Evaluation*  
SGLT2 – Cotransportador de Sódio e Glicose 2  
SNC – Sistema Nervoso Central  
SOCS3 – Supressor de sinalização de citocinas 3  
STAT – Ativadores de Transcrição e Transdutores de Sinal  
TAb – Tecido Adiposo Bege  
TAB – Tecido Adiposo Branco  
TAC – Tecido Adiposo Castanho  
TG – Triacilglicécol  
TGF- $\beta$  – Fator de crescimento transformador beta  
TIR – Recetor Toll de IL-1  
TLR – Recetores *Toll-Like*  
TNF $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa  
TNRF – Recetores de Fator de Necrose Tumoral  
UCP – Proteína Desacopladora  
VLDL – Lipoproteínas de Muito Baixa densidade

## 1. SECÇÃO INTRODUTÓRIA

### 1.1 Introdução

A Síndrome Metabólica começou por ser referida em 1988, por Reaven, como “Síndrome X”, nome pelo qual ainda é conhecida.<sup>1</sup> A par desta, designações como “Síndrome de resistência à insulina” e outras mais surgiram, dando ênfase à presença desta condição de resistência à insulina aquando do diagnóstico de Síndrome Metabólica.<sup>2</sup> Porém, a definição desta condição tem vindo a sofrer alterações ao longo do tempo e na atualidade sabe-se que apesar da resistência à insulina estar incluída nos fatores etiológicos e ter uma forte contribuição para o mecanismo fisiopatológico da Síndrome Metabólica, este não é um critério essencial para o seu diagnóstico.<sup>3</sup>

Atualmente, os fatores de risco que compõem a Síndrome Metabólica são a obesidade, hiperglicemia, hipertensão arterial e dislipidemia aterogénica.<sup>3</sup> Por sua vez, a obesidade é um fator de risco transversal a todos os outros, na maioria dos casos.<sup>4</sup>

As adipocitocinas, são substâncias libertadas pelo tecido adiposo, que demonstram mediar diversos mecanismos biológicos inerentes às condições que integram a Síndrome Metabólica.<sup>5,6</sup> Deste modo, as adipocitocinas e os seus recetores têm vindo a despertar especial atenção por parte da comunidade científica como potenciais alvos na descoberta e investigação de novos fármacos para o tratamento da Síndrome Metabólica.<sup>5,7</sup>

### 1.2 Metodologia

Esta dissertação compreende uma revisão bibliográfica, com base na evidência científica disponível. Como tal, foi realizada uma pesquisa bibliográfica recorrendo a bases de dados, nomeadamente, PubMed, B-on, Web of Science, Scopus e Scholar Google, tendo por base a utilização de termos como “Metabolic Syndrome”, “Adipokines”, “Adipose Tissue”, “Obesity”, “Therapeutic Targets”. Os resultados foram limitados a documentos na língua inglesa e portuguesa. Foram ainda consultadas outras fontes de informação, mais concretamente, a Organização Mundial de Saúde (OMS), o UpToDate e a Agência Europeia do Medicamento (EMA).

## 2. SÍNDROME METABÓLICA

### 2.1 Evolução da definição

A Síndrome Metabólica, começou por ser descrita em 1923 por Esbil Kylin, tendo sido observada uma relação entre a presença concomitante de obesidade, hipertensão, hiperglicemia e hiperuricemia.<sup>2</sup> Posteriormente, estes e outros fatores como a hipertrigliceridemia foram ainda associados a um risco aumentado de desenvolvimento de diabetes.<sup>2</sup> Mais tarde, em 1988, Reaven referiu-se a esta condição como "Síndrome X", tendo mencionado a existência de uma relação entre a presença de "algumas variáveis" em indivíduos, nomeadamente a resistência à insulina, com o aumento do risco de desenvolvimento de doença arterial coronária.<sup>1</sup> Apesar de ser referido como fator importante, a obesidade não foi aqui considerada como variável integrante. A partir desta data foram sugeridas outras designações para esta condição, tais como: "Quarteto Mortal" (*The deadly quartet*), "Cintura Hipertrigliceridémica" (*Hypertriglyceridemic Waist*), Síndrome de Reaven e ainda Síndrome de Resistência à Insulina.<sup>8,9</sup>

Ao longo do tempo, a sua definição tem vindo a ser modificada e atualizada de acordo com a informação disponível, facto que possivelmente constitui uma barreira aquando da análise e comparação dos estudos realizados neste âmbito, nomeadamente no que diz respeito à caracterização de alguns parâmetros como é exemplo a "obesidade abdominal", entre outros. Desta forma, têm sido feitos esforços para que se consigam estabelecer critérios de diagnóstico de forma a facilitar o cruzamento de informação e uniformizar a análise da evidência científica nesta área.<sup>9</sup>

Posto isto, em 1998, o *Diabetes Consulation Group*, órgão da Organização Mundial de Saúde, redigiu uma revisão e atualização da informação já existente para a Diabetes *Mellitus* (DM), onde incluiu uma definição e critérios de diagnóstico para a Síndrome Metabólica.<sup>10</sup> Com base na informação já publicada por Reaven, foi sugerido que a presença de resistência à insulina (intolerância à glicose e/ou DM tipo 2), em conjunto com pelo menos outros dois fatores de risco, seria um dos fatores essenciais que estaria na origem da condição. (*Tabela 2.1*).<sup>10</sup>

No ano seguinte, o *European Group for the Study of Insuline Resistance* (EGIR), em comentário ao documento apresentado pela OMS, propôs uma versão alterada dos critérios para diagnóstico desta condição, de forma a ser utilizada para indivíduos não diabéticos: utilizar os valores de insulina em jejum, para estimar a resistência à insulina; e utilizar os valores de glicose em jejum para substituir os valores de intolerância à glicose.<sup>11</sup> A nova definição proposta sugere que devem ser utilizados os valores obtidos por medição direta, tanto de glicose como de insulina em jejum, dado que os valores de tolerância à glicose e à insulina são grandezas mais complexas de determinar e quantificar. Além disso, não sendo necessária esta quantificação, assiste-se a uma simplificação dos estudos epidemiológicos neste âmbito. Assim, estes critérios podem também ser utilizados para indivíduos não-diabéticos e definem-se por: presença de resistência à insulina ou hiperinsulinémia em jejum e de intolerância à glicose ou valores de glicose plasmática em jejum aumentados ( $\geq 6,1$  mmol/L); hipertensão arterial (HTA)  $\geq 140/90$  mmHg ou HTA com terapêutica instituída; dislipidemia (Triglicéridos  $> 2,0$  mmol/L ou lipoproteína de alta densidade (HDL)  $< 1$  mmol/L ou dislipidemia com terapêutica instituída); perímetro de cintura  $\geq 94$  cm em homens e  $\geq 80$  cm em mulheres.<sup>11</sup>

Em 2001, a *American Medical Association*, mais precisamente o *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (ATP III), apresentou uma definição mais simplificada, que não incluía a necessidade de medir a resistência à insulina e na qual os valores de glicose eram tratados como um fator de risco de importância igual aos outros. Assim, o diagnóstico de Síndrome Metabólica compreendia apenas a presença de três ou mais dos fatores de risco apresentados. (Tabela 2.1)<sup>2,12</sup>

De seguida, em 2003, a *American College of Endocrinology* e a *American Association of Clinical Endocrinology* (AACE), redigiram um documento onde ilustrava a sua posição relativamente a este tema. Neste documento não foi especificada uma nova definição, foi apenas feita alusão à referida anteriormente, mas com pequenas alterações nos valores limite estabelecidos para os diferentes fatores de risco.<sup>13</sup>

Mais tarde, no ano de 2004, o *National Heart Lung, and Blood Institute* e a *American Heart Association* reuniram-se, tendo elaborado um documento onde foi efetuada uma revisão de toda a informação existente no que diz respeito a este tema, nomeadamente a definição e critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica.<sup>14</sup>

Da mesma forma, em 2006, um grupo composto por elementos da *International Diabetes Federation* (IDF) e alguns representantes das organizações referidas anteriormente, redigiu o “*The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome*”, um documento guia a ser utilizado na prática clínica, que sintetiza toda a informação sobre o tema. Neste constam uma atualização da definição e critérios de diagnóstico, assim como a clarificação de alguns conceitos e recomendações para a terapêutica.<sup>15</sup>

Por fim, em 2009, foi realizado o consenso, *Harmonizing the Metabolic Syndrome* (HARM2009), entre o *International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention*, o *National Heart, Lung, and Blood Institute*, a *American Heart Association*, a *World Heart Federation*, a *International Atherosclerosis Society* e a *International Association for the Study of Obesity*, com vista a conciliar toda a informação existente e desta forma compilar sob a forma de um único documento, os critérios de diagnóstico a ser seguidos por toda a comunidade científica.<sup>3</sup>

Tabela 2. 1 – Indicadores e critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica de acordo com diferentes documentos <sup>3,10-15</sup>

	WHO 1998	EGIR 1999	NCEPAT PIII 2001	AACE 2003	NHLBI/AHA 2004	IDF 2006	HARM 2009
<b>Critério</b>	IGT, IFG, DMT2 ou sensibilidade à insulina reduzida mais <u>dois</u> dos critérios	Resistência à insulina ou hiperinsulinemia em jejum e <u>dois</u> dos critérios	<u>Três</u> dos critérios	IGT ou IFG mais <u>um</u> dos critérios	<u>Três</u> dos critérios	Obesidade central (definida pelo perímetro de cintura) mais <u>um</u> dos critérios	<u>Três</u> dos critérios
<b>Medidas antropométricas</b>	Relação cintura-quadril > 0,9 homens > 0,85 mulheres e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Medição do perímetro de cintura ≥ 94 cm homens ≥ 80 cm mulheres	Medição do perímetro de cintura ≥ 102 cm homens ≥ 88 cm mulheres	IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> (preferencialmente) Ou Medição do perímetro de cintura ≥ 102 cm homens ≥ 88 cm mulheres	Medição do perímetro de cintura ≥ 102 cm homens ≥ 88 cm mulheres	Medição do perímetro de cintura (valores de <i>cut-off</i> de acordo com especificidades étnicas (tabela 2.3) Ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	Medição do perímetro de cintura (valores de <i>cut-off</i> de acordo com especificidades étnicas (tabela 2.3)
<b>Glicose</b>	IGT, IGF ou DMT2	IGT ou IFG	Em jejum ≥ 110 mg/dL	IFG 110 – 125 mg/dL IGT 140 – 200 mg/dL	≥ 100 mg/dL ou Terapêutica farmacológica instituída	≥ 100 mg/dL (FPG) Ou diagnóstico de DMT2	≥ 100 mg/dL Ou Terapêutica farmacológica instituída
<b>Triglicéridos</b>	≥ 150mg/dL	> 180 mg/dL	≥ 150mg/dL	≥ 150mg/dL	≥ 150mg/dL ou Terapêutica farmacológica instituída	≥ 150mg/dL Ou Terapêutica farmacológica instituída	≥ 150mg/dL Ou Terapêutica farmacológica instituída
<b>Colesterol HDL</b>	< 35 mg/dL homens < 39 mg/dL mulheres	< 40 mg/dL ou terapêutica instituída	< 40 mg/dL homens < 50 mg/dL mulheres	< 40 mg/dL homens < 50 mg/dL mulheres	< 40 mg/dL homens < 50 mg/dL mulheres Ou Terapêutica farmacológica instituída	< 40 mg/dL homens < 50 mg/dL mulheres Ou Terapêutica farmacológica instituída	< 40 mg/dL homens < 50 mg/dL mulheres Ou Terapêutica farmacológica instituída
<b>Pressão Arterial</b>	≥ 160/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg Ou Terapêutica farmacológica instituída	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg ou Terapêutica farmacológica instituída	≥ 130/85 mmHg Ou Terapêutica farmacológica instituída	≥ 130/85 mmHg Ou Terapêutica farmacológica instituída
<b>Microalbuminúria</b>	≥ 20 ug/min Ou Relação albumina/creatinina ≥ 20 mg/g	-	-	-	-	-	-

IGT – Tolerância à glicose diminuída; IFG – Fator de crescimento semelhante à insulina; DMT2 – Diabetes *mellitus* tipo 2; FPG – Glicemia em jejum; HDL – Lipoproteínas de alta densidade; IMC – Índice de massa corporal

## 2.2 Etiologia

A etiologia da Síndrome Metabólica torna-se complexa na medida em que esta é uma condição que envolve várias patologias, não estando ainda totalmente definida. No entanto, os estudos que estão a ser desenvolvidos focam-se principalmente nas alterações dos mecanismos que estão envolvidos em processos de natureza metabólica, nomeadamente, a resistência à insulina.

A resistência à insulina é uma condição comum a patologias que integram a Síndrome Metabólica, tais como obesidade, dislipidemia, hipertensão, diabetes *mellitus* tipo 2, aterosclerose, entre outros.<sup>16</sup> Aliás, a presença de resistência à insulina já foi considerada um dos critérios de diagnóstico essenciais para a Síndrome Metabólica (*tabela 2.1*).

Apesar de ser bastante estudado, tanto o mecanismo na base da resistência à insulina, assim como a forma com que este se relaciona com a Síndrome Metabólica, não é totalmente clara.<sup>16</sup> No entanto, a evidência descreve que os fatores cruciais são a via principal que é ativada quando a insulina se liga aos seus recetores e a respetiva cascata de sinais que é desencadeada.<sup>16</sup> Desta forma, esta hormona tem influência ao nível do metabolismo não só da glicose, mas também de proteínas e dos lípidos, pelo que em estados de resistência à insulina, haverá repercussões ao nível de vários tecidos.

Ademais, todos os processos que englobam a cascata de sinalização da insulina estão também na origem etiológica da Síndrome Metabólica, tais como a disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas e das proteínas cinases e fosfatases como também a supressão da expressão e função dos genes que codificam os substratos dos recetores de insulina 1 e 2 (IRS1 e IRS2).

Também a obesidade e toxicidade lipídica, o stress oxidativo, a toxicidade glicosídica eo estado de inflamação crónica, são parâmetros importantes no que diz respeito à compreensão da etiologia desta síndrome.<sup>17</sup>

Alguns estudos realizados sugerem que alterações no ritmo circadiano resultam em hiperglicemia, hiperlipidemia e excesso de peso, o que indica que estas variações no ritmo circadiano estão associadas ao desenvolvimento de Síndrome Metabólica.<sup>17</sup> Isto

pode acontecer devido a alterações nos mecanismos que envolvem proteínas que regulam o ciclo circadiano, e que paralelamente, estão envolvidos em processos como a gliconeogênese.<sup>17</sup>

Por sua vez, o desequilíbrio da microbiota intestinal afeta os padrões epigenéticos de genes envolvidos na homeostasia do metabolismo. As pesquisas que têm sido desenvolvidas nesta área demonstram que a administração de probióticos, que ajudam a regularizar a flora intestinal, têm demonstrado benefícios ao nível da regulação da sensibilidade à insulina e no perfil lipídico.<sup>17</sup> De igual forma, também a dieta é um fator com uma grande contribuição para a Síndrome Metabólica.<sup>17</sup>

Por fim, existem ainda vários fatores de risco transversais às diversas patologias que devem ser tidos em conta, tais como, o consumo excessivo de álcool, o tabaco, o sedentarismo, a dieta, o histórico de doenças familiares, a idade, assim como a toma de alguns fármacos como antirretrovirais utilizados no tratamento de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e de antipsicóticos atípicos.<sup>9</sup>

Todos estes dados são relevantes não só para o estudo e compreensão das patologias adjacentes, mas também para a investigação e desenvolvimento de novos fármacos e estratégias terapêuticas. Desta forma é possível aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos em questão, e assim, identificar alvos terapêuticos promissores otimizando o processo de desenvolvimento de novos fármacos.

## 2.3 Epidemiologia

Atualmente, as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte em todo o mundo, sendo a obesidade e o excesso de peso um dos fatores de risco primários que contribuem para o seu agravamento.<sup>18,19</sup> Dada a complexidade diagnóstica da Síndrome Metabólica, existem poucos dados concretos a nível global, no entanto, estima-se, com base em dados recentes, que esta condição afete cerca de um quarto da população mundial.<sup>20</sup> Notou-se ainda que a sua prevalência pode variar de acordo com fatores sociodemográficos como a idade e o grupo étnico, o que sugere que tanto os fatores

genéticos como ambientais podem ter influência no que diz respeito ao aumento do número de indivíduos diagnosticados com esta condição.<sup>21</sup>

Um estudo realizado pela NHANES (*National Health Nutrition Examination Survey*) nos Estados Unidos da América, reuniu dados de 2011 a 2016 e concluiu que a prevalência de Síndrome Metabólica era de aproximadamente 34,7%, sendo que nos jovens adultos (dos 20 aos 39 anos) a taxa era de 19,5% e na população acima dos 60 anos de 48,6%. Não foram verificadas diferenças substanciais entre homens e mulheres, no entanto, é de notar uma subida na prevalência no sexo feminino cuja percentagem subiu de 31,7% para 36,6%, ao longo do período de tempo em estudo, assim como na população adulta de etnia asiática e hispânica.<sup>22</sup>

Outro estudo realizado pela mesma entidade, mas relativamente ao período de tempo entre 2003 e 2012, tinha registado uma taxa de 18,3% nos jovens adultos e 46,7% na população acima de 60 anos.<sup>23</sup> Desta forma, é possível inferir que a prevalência da Síndrome Metabólica tende a aumentar, o que é um fator a ter em conta, visto que esta condição patológica está intimamente ligada ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e complicações.<sup>18</sup>

A nível europeu, o estudo DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*), publicado em 2008, concluiu que os parâmetros de cerca de 41% dos homens e 38% das mulheres estavam de acordo com os critérios de diagnóstico estabelecidos pela IDF (*International Diabetes Federation*).<sup>24</sup>

Em 2017, foi realizado o estudo *The Portuguese Metabolic Syndrome* (PORMETS), com vista a determinar qual a prevalência da Síndrome Metabólica em Portugal. Foram utilizados três critérios de diagnóstico desta condição (ATPIII, IDF e HARM2009) e a prevalência global foi de 36,5%, 49,6% e 43,1%, respetivamente. Foram também comparadas variáveis como o sexo, a idade e a zona geográfica de habitação através das quais foi possível concluir que a Síndrome Metabólica apresenta uma grande prevalência em Portugal. Tendo em conta estes dados, o tendencial aumento de obesidade e ainda os estudos realizados anteriormente no mesmo âmbito, estima-se que a predominância desta síndrome continue a aumentar.<sup>25</sup>

A disparidade entre os valores que resultam da mesma medição, deve-se, possivelmente, ao facto de que os três critérios de diagnóstico apresentam diferenças entre si. Desta forma, o número de pessoas com diagnóstico de Síndrome Metabólica, utilizando cada um deles, poderá ser diferente resultando em taxas de prevalência diferentes. Em primeiro lugar, o ATPIII e o HARM2009 apenas indicam que é necessário corresponder a três dos cinco critérios de diagnóstico. Depois, de acordo com o IDF é obrigatório apresentar obesidade abdominal e pelo menos mais um dos restantes quatro. Em contrapartida, o IDF e o HARM2009 utilizam valores *cut-off* de perímetro de cintura de acordo com as especificidades étnicas de cada um, mas o ATPIII não. Os valores limite dos restantes parâmetros são semelhantes, no entanto, é de notar que tanto os critérios do IDF como os do HARM2009 não têm só os valores dos parâmetros em conta, mas também o facto de já ter sido instituída terapêutica relativamente às condições patológicas.<sup>3,12,15</sup>

## 2.4 Condições Associadas

A Síndrome Metabólica engloba um conjunto de condições que mesmo quando presentes de forma isolada, já são consideradas patologias. Assim, ao longo deste capítulo serão enunciadas quais as condições que constituem a Síndrome Metabólica, assim como uma pequena caracterização, e qual a sua contribuição para a referida condição patológica.

### 2.4.1 Obesidade

Designa-se como excesso de peso ou obesidade a acumulação excessiva de gordura, acima dos valores estabelecidos, o que se traduz num aumento do risco global de complicações em saúde. O IMC (Índice de Massa Corporal) é um dos parâmetros mais utilizados para classificar o grau de obesidade, sendo calculado pela razão entre o peso (em quilogramas) e a altura (em metros). Segundo a OMS, considera-se em excesso de peso indivíduos com um IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup> e em diferentes graus de obesidade acima de 30 kg/m<sup>2</sup>. (tabela 2.2).<sup>26</sup>

Tabela 2. 2 – Classificação do estado nutricional de acordo com o índice de massa corporal<sup>27</sup>

Índice de Massa Corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Estado Nutricional
< 18,5	Baixo Peso
18,5 – 24,9	Varição Normal
25,0 – 29,9	Pré-obesidade
30,0 – 34,9	Obesidade grau 1
35,0 – 39,9	Obesidade grau 2
≥40	Obesidade grau 3

A acumulação de gordura, quer seja a nível geral, ou visceral (abdominal), está associada ao aumento do risco de complicações em saúde. No entanto, a obesidade visceral, tem sido aquela que demonstra ter maior impacto ao nível do aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Assim, constatou-se que a medição do IMC se revela insuficiente, dado que para além de não refletir apenas a acumulação de gordura abdominal, também não contempla a diferença entre a massa gorda e a massa magra.<sup>28</sup>

Desta forma, é recomendado que a par do IMC seja medido o Perímetro de Cintura, uma vez que se concluiu que este parâmetro apresenta também grande importância relativamente à quantificação do risco de complicações metabólicas e doenças cardiovasculares.<sup>28</sup>

Por conseguinte, o Perímetro de Cintura, é atualmente considerado um dos fatores de risco integrante dos critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica. Esta medida antropométrica apresenta diferentes valores de *cut-off*, de acordo com a etnia e género do indivíduo em estudo. (tabela 2.3).<sup>15</sup>

Tabela 2. 3 – Valores de *cut-off* do perímetro de cintura de acordo com a etnia e gênero<sup>15</sup>

País/ Grupo Étnico	Perímetro de Cintura	
<b>Causasianos (Europeus e Americanos)</b>	Masculino	≥ 94 cm
	Feminino	≥ 80 cm
<b>Sul-Asiáticos</b>	Masculino	≥ 90 cm
	Feminino	≥ 80 cm
<b>China</b>	Masculino	≥ 90 cm
	Feminino	≥ 80 cm
<b>Japão</b>	Masculino	≥ 90 cm
	Feminino	≥ 80 cm
<b>América Central e América do Sul</b>	Ainda sem dados específicos Utilização de valores de referência sul asiáticos	
<b>Africa subsariana</b>	Ainda sem dados específicos Utilização de valores de referência europeus	
<b>População do Mediterrâneo Oriental e Médio-Oriente</b>	Ainda sem dados específicos Utilização de valores de referência europeus	

NOTA: nos Estados Unidos da América é aceite a utilização dos valores que constam no ATP III (≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres) para efeitos clínicos. Para estudos epidemiológicos em caucasianos devem ser utilizados os valores de *cut-off* tanto europeus como norte-americanos para uma melhor comparação.

Apesar de vários fatores contribuírem para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, o excesso de gordura corporal parece ter uma forte ligação no desenvolvimento da condição patológica e respetivos fatores de risco.<sup>4</sup> Além disso, a prevalência da Síndrome Metabólica parece crescer de forma proporcional à da obesidade.<sup>4</sup> Desta forma, esta é uma condição que é transversal à maioria dos casos, estando associada a diversas comorbilidades como DMT2, dislipidemia, hipertensão, doenças cardiovasculares, entre outras.<sup>29</sup>

O tecido adiposo apresenta importantes funções endócrinas, através da libertação de substâncias bioativas que regulam diversas funções fisiológicas. Por sua vez, o excesso de tecido adiposo (consequente da obesidade) provoca a desregulação

dos mecanismos mediados por estas substâncias, o que gera complicações ao nível da secreção de insulina, do metabolismo lipídico, função endotelial, entre outros.<sup>5</sup>

#### 2.4.2 Diabetes *Mellitus* tipo 2 ou Hiperglicémia

A diabetes *mellitus* (DM) é uma doença crónica que se caracteriza pelo aumento dos níveis de glicose na corrente sanguínea (hiperglicemia).

De acordo com a ADA (*American Diabetes Association*), a classificação da diabetes pode dividir-se em diferentes grupos, consoante a origem do mecanismo fisiopatológico que desencadeia o estado de hiperglicemia: diabetes *mellitus* tipo 1 (DMT1), diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), diabetes gestacional, e ainda, outros tipos de diabetes. A DMT1 surge devido à destruição autoimune das células  $\beta$ -pancreáticas, o que leva a uma deficiência na capacidade de produção de insulina. A sua origem é desconhecida, manifestando-se com maior frequência em idades mais jovens. A DMT2 deriva de uma perda progressiva da secreção adequada de insulina por parte das células  $\beta$ -pancreáticas. Surge habitualmente em idade mais avançada, muitas vezes correlacionada à predisposição genética, em pessoas com excesso de peso e baixo nível de atividade física. A diabetes gestacional é identificada durante o segundo ou terceiro trimestre de gravidez, em mulheres que não tinham um diagnóstico prévio de diabetes. Por fim, a diabetes pode surgir devido a outras razões como são exemplo alterações genéticas.<sup>30,31</sup>

Os principais sintomas associados são a poliúria, polidipsia e em alguns casos polifagia. No entanto, em casos de DMT2 esta patologia surge de forma gradual, pelo que a sintomatologia pode ser pouco demarcada, levando anos até ser diagnosticada.<sup>30</sup>

Cerca de 90 a 95% dos indivíduos diagnosticados com DM apresenta DMT2, onde se incluem também indivíduos que apresentam resistência à insulina parcial ou total.<sup>30,31</sup> Na sua maioria, os indivíduos que são diagnosticados com DMT2 apresentam obesidade, ou pelo menos, uma grande percentagem de massa gorda na região abdominal. Como já referido anteriormente, o tecido adiposo acumulado nesta zona, apresenta uma forte contribuição na regulação do metabolismo.

A resistência à insulina é uma condição que apresenta um mecanismo complexo, que ainda não está totalmente esclarecido e é habitualmente associada à DM2.<sup>30</sup> Define-se pela perda de sensibilidade, ou até resistência completa, à insulina ao nível dos recetores que se localizam em diversos tecidos do corpo humano. Desta forma, não existe a captação de glicose para o interior das células e ocorre a sua acumulação na corrente sanguínea. Consequentemente, são libertadas quantidades elevadas de insulina para fazer face a essa falta de resposta – ao que se chama de hiperinsulinemia.<sup>15</sup> Ao longo do tempo, este fenómeno causa alterações nas células  $\beta$ -pancreáticas (que são responsáveis por produzir insulina) e começa a existir uma diminuição na produção e libertação de insulina, resultando em estados de hiperglicemia.<sup>15</sup> A presença de resistência à insulina é uma característica comum em várias condições patológicas, nomeadamente, obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, aterosclerose e DM.<sup>16</sup>

Como critério para diagnóstico de Síndrome Metabólica está estabelecido um valor de glicose em jejum igual ou superior a 100mg/dL. Desta forma, a maioria dos indivíduos já diagnosticados com Diabetes tipo 2 estão também incluídos.

#### 2.4.3 Elevação da Pressão Arterial/ Hipertensão Arterial

Designa-se por Pressão Arterial (PA), o valor resultante da pressão que é exercida pelo sangue contra as paredes das artérias, durante a sua circulação, sempre que este é bombeado pelo coração. Este valor é expresso por duas medidas: a pressão arterial sistólica, o valor mais alto e representa a pressão das artérias no momento de contração do coração durante o batimento cardíaco; a pressão arterial diastólica, o valor mais baixo e corresponde ao relaxamento do músculo cardíaco entre dois batimentos.<sup>32</sup>

Por conseguinte, Hipertensão Arterial define-se como uma condição crónica, na qual a pressão arterial está aumentada, ou seja, acima dos valores estabelecidos, de forma contínua (*Tabela 2.4*). Estes valores *cut-off* são referentes a medições realizadas em contexto de gabinete. As recomendações atuais sugerem que o seu diagnóstico seja feito tendo por base os valores de pressão arterial mencionados na tabela 2.4, no entanto, é necessário ter em conta que este é um parâmetro muito variável, pelo que a sua determinação deve contemplar uma avaliação contínua de diferentes medições.<sup>33</sup>

Tabela 2. 4– Classificação do significado clínico dos valores de pressão arterial<sup>33</sup>

<b>Categoria</b>	<b>Pressão Arterial Sistólica (mmHg)</b>		<b>Pressão Arterial Diastólica /mmHg)</b>
<b>Valores “ótimos”</b>	< 120	e	< 80
<b>Normal</b>	120-129	e/ou	80-84
<b>Normal-Alta</b>	130-139	e/ou	85-89
<b>Hipertensão Grau 1</b>	140-159	e/ou	90-99
<b>Hipertensão Grau 2</b>	160-179	e/ou	100-109
<b>Hipertensão Grau 3</b>	> 180	e/ou	≥ 110
<b>Hipertensão Sistólica isolada</b>	≥ 140	e	< 90

Na maioria dos casos, a HTA surge associada a outros fatores de risco cardiovasculares, tais como a dislipidemia e a intolerância à glicose, pelo que a HTA como fator de risco metabólico apresenta uma grande contribuição para o risco cardiovascular.<sup>33</sup> A quantificação do risco cardiovascular total é importante para a avaliação de risco de complicações nos indivíduos diagnosticados com hipertensão.<sup>33</sup> Esta avaliação é feita habitualmente com recurso a ferramentas que estimam o risco de desenvolver um evento aterosclerótico fatal em 10 anos, sendo que a recomendada a nível europeu é a *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE)*.<sup>33</sup>

A Síndrome Metabólica está intimamente correlacionada com o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e consequentes distúrbios.<sup>4</sup> Aliás, os fatores de risco que constituem a Síndrome Metabólica contribuem, por si só, para o aumento do risco cardiovascular.<sup>34</sup> Assim, a Síndrome Metabólica tem vindo a ser considerada com uma “ferramenta” para a avaliação do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares.<sup>34</sup> É ainda pertinente salientar que na definição que consta no documento redigido no HARM2009, a Síndrome Metabólica é definida como um conjunto de fatores de risco, interrelacionados, cuja presença contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.<sup>3</sup>

No entanto, para além desta associação entre a Síndrome Metabólica e o risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido à contribuição

das próprias patologias, os mecanismos subjacentes à fisiopatologia da Síndrome Metabólica têm também contribuição para alterações ao nível da disfunção microvascular e desenvolvimento de patologias de índole cardíaca.<sup>34</sup> Através do estudo da relação entre a obesidade e a hipertensão, tem vindo a ser estabelecida uma ligação entre o aumento do tecido adiposo e um conjunto de mudanças neuro-hormonais, que culminam em distúrbios na função vascular e cardíaca, nomeadamente, a alteração do sistema renina-angiotensina-aldosterona, níveis alterados de adipocitocinas e de citocinas pró-inflamatórias e a ativação do sistema nervoso simpático.<sup>34</sup> Ademais, os mecanismos referentes à resistência à insulina também contribuem para a desregulação das funções do miocárdio.<sup>34</sup> Os mecanismos moleculares responsáveis pela progressão da doença vascular que pode ser consequente da presença de Síndrome Metabólica ainda estão em estudo, contudo, estudos recentes têm demonstrado que as adipocitocinas são um agente com uma forte contribuição.<sup>34</sup>

Atualmente, como critério de diagnóstico para a Síndrome Metabólica consideram-se valores de pressão arterial acima de 135/85 mmHg ou casos onde já se encontre instituída terapêutica com um anti-hipertensor.<sup>33</sup>

. As recomendações atuais abordam a relevância de vários tópicos a ter em consideração no que diz respeito a esta patologia, tais como boas práticas para a execução destas medições, assim como informações relevantes a ter em conta, no que diz respeito à gestão da terapêutica.<sup>33</sup>

#### 2.4.4 Dislipidemia

O termo dislipidemia engloba uma série de alterações do metabolismo lipídico, dos quais podem resultar graves problemas de saúde, nomeadamente de natureza aterosclerótica. A presença desta condição, agrava o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Compreende-se por dislipidemia aterogénica uma elevação dos níveis de triglicéridos, de lipoproteínas de baixa e muito baixa densidade (LDL e VLDL) e por uma redução nos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL).<sup>35,36</sup> Para

além destas, existem ainda outras duas classes, as lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) e a lipoproteína (a).<sup>37</sup>

Alterações nas proporções das quantidades destas lipoproteínas ocorrem devido ao excesso de ácidos gordos livres, o que causa um aumento da síntese de triacilgliceróis no fígado sendo posteriormente libertados na corrente sanguínea na forma de VLDL.<sup>37</sup> Além disso, as moléculas de triacilglicerol diminuem a concentração sérica de HDL e promove a formação de pequenas partículas de LDL (que contribuem para a aterogénese) a partir do VLDL.<sup>37</sup>

As partículas de lipoproteínas que circulam na corrente sanguínea atravessam as paredes das artérias e infiltram-se na matriz extracelular, onde acabam por sofrer oxidação por mecanismos do metabolismo lipídico celular. Como resultado, existe um aumento de macrófagos que vão digerir estas lipoproteínas, o que leva a uma resposta inflamatória por parte do organismo, onde há libertação de interleucinas. Consequentemente, existe uma proliferação do tecido muscular até existir a formação de uma placa. Ao longo do tempo, existe a deposição de mais partículas e o processo repete-se, até à formação de uma placa aterogénica. Por um lado, o aumento progressivo do volume de placa, leva à diminuição do diâmetro do respetivo vaso sanguíneo, o que pode resultar na obstrução total do vaso, impedindo a passagem do fluxo sanguíneo, assim como contribuir para o aumento da rigidez das artérias aumentando a pressão arterial. Por outro lado, pode existir a rutura da placa aterosclerótica e posterior deposição, o que resulta no impedimento da circulação normal do fluxo sanguíneo.<sup>38</sup> Assim, a presença de dislipidemia é um fator de risco que leva a complicações ao nível cardiovascular.

#### 2.4.4.1 Hipercolesterolemia

O colesterol é um lípido de cadeia complexa que pertence ao grupo dos esteroides e a partir do qual são sintetizadas outras moléculas. É um composto importante para o organismo, uma vez que integra a constituição das membranas das células. A sua produção é feita de forma endógena, no fígado, sendo também obtido de

forma exógena através da alimentação. Circula no organismo através de proteínas presentes na corrente sanguínea, as lipoproteínas – agregados moleculares com componentes proteicas e lipídicas.<sup>36</sup>

#### 2.4.4.2 Hipertrigliceridemia

Os triacilgliceróis, ou triglicéridos, são compostos por três ácidos gordos unidos por uma molécula de glicerol.<sup>35</sup> São uma fonte de energia importante, a partir da qual é produzido ATP que é posteriormente utilizado pelas células do organismo.<sup>35</sup> As moléculas de triacilglicerol em excesso são armazenadas no tecido adiposo, funcionando como reservatórios energéticos. Além disso, contribuem para a função do tecido adiposo como isolador térmico, evitando a perda de calor.<sup>35</sup> Na corrente sanguínea circulam principalmente no centro de duas lipoproteínas, os quilomicrons e as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL).<sup>39</sup>

Assim, a hipertrigliceridemia define-se como uma condição na qual os valores séricos de triglicéridos se encontram elevados, mais precisamente, acima de 150 mg/dL.<sup>39</sup> Um aumento neste valor traduz-se num maior risco de desenvolvimento de aterosclerose e das complicações que daí podem surgir.<sup>39</sup>

### 3. FISIOPATOLOGIA

A Síndrome Metabólica apresenta uma fisiopatologia complexa e surge como resultado de uma interação entre fatores genéticos e ambientais.<sup>40</sup> Além disso, o tecido adiposo apresenta também um papel fundamental no que diz respeito a alguns distúrbios de natureza metabólica, tais como a dislipidemia, hiperglicemia, hipertensão e estado de inflamação sistémica de baixo grau.<sup>41,42</sup> Desta forma, é importante compreender não só quais os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na Síndrome Metabólica, mas também a composição e funções do tecido adiposo e forma mais aprofundada.

#### 3.1 Fisiopatologia da Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica envolve um conjunto de fatores de risco que embora estejam associados a outras patologias aquando da sua presença isolada, também se interrelacionam entre si.<sup>43</sup> Dada a complexidade desta condição e o facto de incluir diferentes sistemas do organismo humano, o mecanismo fisiopatológico de base da Síndrome Metabólica ainda não se encontra totalmente descrito. No entanto, sendo que o seu diagnóstico poderá implicar a presença de diferentes condições patológicas entre indivíduos, torna-se evidente que os processos fisiopatológicos inerentes a esta síndrome terão sempre várias vertentes.<sup>43</sup>

De acordo com os estudos que têm sido desenvolvidos, é possível afirmar que a acumulação de tecido adiposo visceral e os processos biológicos inerentes à mesma, são uma das causas primárias para o desencadear de uma série de processos fisiológicos que culminam em alterações de natureza metabólica.<sup>8</sup> A par disso, a presença de resistência à insulina também tem sido apontada como um fator de contribuição importante para a caracterização da fisiopatologia da Síndrome Metabólica. Mais recentemente, têm sido associados também outros fenómenos fisiopatológicos como o stress oxidativo crónico, a disfunção endotelial e o estado inflamatório.<sup>8</sup>

### 3.1.1 Resistência à Insulina

A insulina é um polipéptido composto por 51 aminoácidos, formado por 2 cadeias, A e B, que se interligam por pontes dissulfídicas. É uma hormona produzida no pâncreas, mais especificamente pelas células  $\beta$  dos Ilhéus de Langerhans, sendo posteriormente libertada na corrente sanguínea.<sup>16,35</sup>

A sua produção e libertação são processos que dependem de vários fatores, nomeadamente, do nível de glicose plasmática. Num estado de hiperglicemia, ou seja, quando existe um aumento da glicose em circulação na corrente sanguínea, por consequência, desencadeia-se também um aumento dos níveis de insulina circulante que posteriormente irá atuar em células-alvo – os recetores de insulina.<sup>35</sup>

A Resistência à Insulina é uma condição patológica irreversível, que se caracteriza por uma incapacidade de resposta à insulina, quer seja de origem endógena ou exógena, por parte das células que expressam os seus recetores e que estão dependentes da atividade desta proteína para o seu correto funcionamento.<sup>40</sup>

A insulina tem um papel fundamental no que diz respeito a todo o processo de regulação da glicémia no organismo. Desta forma, fenómenos de resistência ao nível dos seus recetores resultam num desequilíbrio de outras substâncias importantes à homeostasia do metabolismo. Por um lado, a insulina é a molécula responsável por regular (negativamente) a gliconeogénese, pelo que se existir resistência ao nível dos recetores hepáticos, este processo não se irá desencadear e a quantidade de glicose em circulação aumenta. Por outro lado, se existir resistência nos tecidos periféricos, todo o processo da via de sinalização intracelular da insulina fica comprometido, o que se irá traduzir num défice da captação de glicose por parte dos tecidos musculares e adiposo.<sup>16</sup>

Os recetores de insulina são compostos por um dímero de duas subunidades  $\alpha$  extracelulares, onde se liga a insulina, e duas subunidades  $\beta$  que se localizam no espaço intracelular. Quando a insulina se liga, à subunidade extracelular, é transmitido um sinal através da membrana que ativa a tirosina cinase presente na porção  $\beta$  intracelular, desencadeando a auto-fosforilação dos recetores, permitindo deste modo a ligação dos IRSs ao complexo hormona-recetor.<sup>9</sup> Assim, tem início uma série de etapas

subsequentes de sinalização intracelular cuja finalidade é a ativação de vários processos de ordem metabólica, entre eles, a captação de glicose pelas células dos tecidos muscular e adiposo (mediada pelo transportador GLUT-4). Uma das moléculas intervenientes neste processo é a proteína cinase B (AKT), que ao ser ativada promove a translocação dos sistemas de transporte da glicose GLUT-4 das suas vesículas intracelulares para a membrana citoplasmática, promovendo a captação e o armazenamento da glicose na forma de glicogénio no interior da célula. No entanto, a ativação desta proteína resulta também na inibição da atividade da proteína cinase A (PKA), esta que é a principal responsável pela lipólise no tecido adiposo.<sup>44</sup>

Ao existirem alterações no funcionamento biológico, como a resistência à insulina, a sua ação ao nível dos recetores é reduzida e, deste modo, o processo descrito anteriormente não se realiza de forma eficiente, o que se traduz num aumento da lipólise, e conseqüentemente, num maior número de ácidos gordos livres (AGL) em circulação no organismo.<sup>9</sup>

Estes ácidos gordos desempenham funções importantes como sejam a formação de adenosina trifosfato (ATP) através da sua oxidação ou o envolvimento em cascatas de sinalização para que outros mecanismos celulares se processem. No entanto, quando existem em excesso, surgem efeitos negativos, formando-se metabolitos tóxicos que podem levar a lipotoxicidade.<sup>45</sup> Além disso, uma maior quantidade de AGL em circulação, irá afetar a atividade dos adipócitos e desregular o próprio ciclo do metabolismo lipídico. Assim, estes ácidos gordos “em excesso” podem depositar-se em locais ectópicos, o que pode levar a complicações de natureza cardiometabólica.<sup>45</sup>

### 3.1.2 Acumulação de tecido adiposo visceral

A obesidade e os distúrbios no metabolismo lipídico são fatores que apresentam grande influência no que diz respeito à homeostasia energética do organismo. De forma geral, a função principal do tecido adiposo é armazenar o excesso de lípidos, sob forma de triacilglicerol (TG).<sup>45</sup> Assim, se o aporte energético for insuficiente, as moléculas de TG decompõem-se, através da lipólise, em AGL e glicerol e são libertados na corrente

sanguínea. Estes por sua vez podem depositar-se em locais ectópicos como tecidos ou órgãos, comprometendo assim a sua função.<sup>45</sup> A exposição prolongada a AGLs de órgãos como o fígado ou o pâncreas, está associada a distúrbios ao nível do metabolismo lipídico e glucídico e da síntese e secreção de insulina, tais como hiperinsulinemia exacerbada, aumento da produção de lipoproteínas e da glicose hepática, o que poderá explicar a relação existente entre a acumulação de tecido adiposo visceral e a DMT2.

40,46

Por outro lado, para além da sua função de reservatório, o tecido adiposo é também metabolicamente ativo, sendo responsável pela síntese de compostos biológicos intervenientes nos mecanismos de regulação metabólica, as adipocitocinas. Quando existe um depósito excessivo de tecido adiposo visceral, existe uma alteração na secreção destas substâncias. Pensa-se que a hipersecreção de adipocitocinas pode estar na origem de várias condições e patologias ao nível do sistema cardiovascular e metabólico.<sup>45</sup>

### 3.1.3 Stress oxidativo crónico, disfunção endotelial e estado inflamatório

A presença de fatores de risco como os que compõem os critérios de diagnóstico da Síndrome Metabólica, contribui para a disfunção celular e o consequente desequilíbrio no balanço de reações de oxidação-redução.<sup>47</sup> Este facto, leva ao aumento da produção de biomoléculas reativas, que devido à sua ação provocam a disfunção celular e tecidual, podendo levar a patologias de natureza metabólica.<sup>47</sup> O stress oxidativo caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (EROs) e a sua degradação, que está a cargo de moléculas antioxidantes.<sup>17,48</sup>

Estudos em humanos e animais mostram que há uma relação entre a acumulação de tecido adiposo e o stress oxidativo.<sup>9</sup> Com o aumento da deposição de tecido adiposo, há um aumento na expressão da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase e da produção de EROs, e paralelamente, uma diminuição da expressão de enzimas antioxidantes.<sup>9</sup> A presença de stress oxidativo pode ainda ser correlacionada com alterações nos níveis de lipoproteínas e com disfunções no

metabolismo mitocondrial.<sup>47</sup> Além disso, a formação de EROs pode levar à instalação de um estado inflamatório devido à desregulação da produção de moléculas como citocinas e quimiocinas com atividade pró-inflamatória. Assim, o stress oxidativo está associado a distúrbios como a carcinogênese, obesidade, DM, resistência à insulina e doenças cardiovasculares.<sup>47</sup>

Por outro lado, o endotélio vascular consiste numa camada de tecido epitelial escamoso simples que reveste as paredes internas dos vasos sanguíneos, sendo a sua constituição semelhante à do endocárdio.<sup>35</sup> Para além de conferir a permeabilidade seletiva dos vasos sanguíneos, as células endoteliais têm funções biológicas importantes, como são exemplo: a regulação do fluxo sanguíneo resultante da secreção e captação de substâncias vasoativas como o óxido nítrico (NO); a expressão endotelial de moléculas de adesão celular, o que tem influência no estado inflamatório; e ainda, a mediação da resposta da camada de músculo liso vascular envolvida no desenvolvimento de placas ateroscleróticas.<sup>43,49</sup>

Assim, quando o endotélio se encontra danificado, as suas funções protetoras, e a capacidade de intervenção nos mecanismos fisiológicos, são afetados, fenómeno este que se designa por disfunção endotelial.<sup>43</sup> Isto pode acontecer por consequência de condições biológicas, tais como, o stress oxidativo, hiperglicemia, AGLs em circulação, a ação de citocinas pró-inflamatórias ou adipocitocinas.<sup>43</sup> A disfunção endotelial induzida pela Síndrome Metabólica está associada, maioritariamente, a alterações na biodisponibilidade de NO, que ocorrem devido à presença de fatores de risco como a obesidade, hiperglicemia, hipertensão, entre outros.<sup>34,43,49</sup> São exemplos, a ativação da NADPH oxidase e o aumento de ácidos gordos livres em circulação, ambos devido à ação do TNF $\alpha$  que é libertado quando existe acumulação de tecido adiposo visceral, ou ainda a diminuição da fosforilação e atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), resultante do decréscimo da atividade da AKT, em casos de resistência à insulina.<sup>43</sup>

Por fim, as duas condições biológicas referidas relacionam-se entre si, e com o estabelecimento de um estado inflamatório.<sup>47</sup> A contribuição deste último fator

relaciona-se, na sua maioria, com a atividade de células do sistema imunitário e será abordada de forma mais aprofundada na secção 4.

## 3.2 Composição e Funções do Tecido Adiposo

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo, composto por adipócitos e uma matriz composta por colagénio, sangue e vasos linfáticos e ainda pela fração vascular estromal, que contém células endoteliais, células do sistema imunológico, células precursoras de adipócitos (pré-adipócitos) e células estaminais mesenquimais. É um tecido com importantes funções endócrinas uma vez que é responsável por vários processos de natureza metabólica.<sup>50</sup> No caso dos mamíferos, pode ser classificado em tecido adiposo castanho (TAC), tecido adiposo branco (TAB) ou ainda tecido adiposo bege (TAb) que inclui características de ambos.<sup>51</sup>

### 3.2.1 Tecido Adiposo Branco

O tecido adiposo branco, é o tecido adiposo predominante no organismo humano cuja classificação é estabelecida de acordo com o local onde se deposita: subcutâneo e visceral (ou intra-abdominal), sendo que o segundo inclui as regiões retroperitoneal, omental, mesentérica, epicardial e gonadal.<sup>52</sup> O TAB é o principal reservatório energético do organismo, sendo responsável por manter a homeostasia energética, ou seja, assegurar o fornecimento adequado de energia às células dos vários tecidos do organismo quando este é excessivo ou reduzido. Isto acontece devido à sua capacidade de armazenar glicose em circulação, assim como lípidos (na forma de triacilglicerol), e posteriormente libertar ácidos gordos e glicerol na corrente sanguínea, a partir dos quais as células obtêm energia através da oxidação destes compostos.<sup>52</sup> Esta função é igualmente importante na medida em que evita a acumulação de lípidos sob a forma de triacilgliceróis ao redor dos órgãos. Quando existe uma grande acumulação de tecido adiposo branco e é atingida a sua capacidade máxima de armazenamento, pode existir o extravasamento de lípidos com posterior deposição ectópica em tecidos não adiposos, nomeadamente em órgãos internos como o coração e o fígado, podendo

assim contribuir para o desenvolvimento de um estado inflamatório, resistência à insulina e complicações do foro metabólico.<sup>52</sup>

Por outro lado, o tecido adiposo branco apresenta uma importante função endócrina, uma vez que é o responsável pela libertação de adipocitocinas, que de acordo com a sua natureza, são responsáveis por regular vários processos metabólicos do organismo, tais como o controlo do metabolismo energético, a regulação da pressão arterial, o metabolismo lipídico, entre outros.<sup>5,52</sup>

### 3.2.2 Tecido adiposo castanho e tecido adiposo bege

O tecido adiposo castanho, começou por ser identificado como um mecanismo de defesa contra a hipotermia, presente apenas nos pequenos mamíferos e recém-nascidos, uma vez que estes apresentam reflexos de tremor subdesenvolvidos. No entanto, ao longo dos últimos 20 anos este tecido tem sido alvo de estudos e hoje em dia existe evidência científica que sustenta a premissa de que este é um tecido adiposo metabolicamente ativo e que está presente também no organismo de indivíduos adultos.<sup>53</sup> Entre as várias estruturas e elementos que constituem os adipócitos deste tecido, é de destacar a proteína desacopladora 1 (UCP1), ou seja, uma proteína específica deste tipo de tecido que se localiza na membrana das mitocôndrias e é responsável pelo desacoplamento da respiração celular e da produção de ATP.<sup>53</sup> Assim, em resposta a estímulos como a exposição ao frio ou ao aporte de nutrientes devido à alimentação, a proteína é ativada, desencadeando um aumento da oxidação de glicose e ácidos gordos livres, de forma a manter o desacoplamento e produzindo calor, processo a que se chama termogénese sem tremor.<sup>53</sup> No organismo humano pode ser encontrado nos recém-nascidos nas zonas interescapular e perirrenal e nos adultos foi detetado nas regiões cervical, supraclavicular, axilar e paravertebral (Figura 3.1).<sup>53</sup>

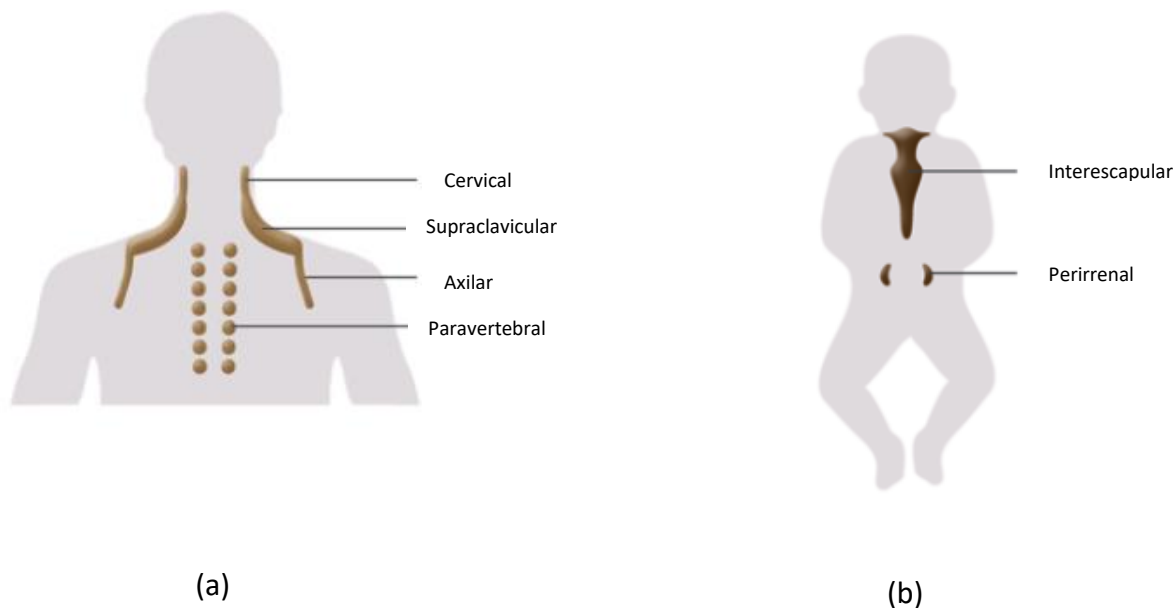


Figura 3. 1 – Localização tecido adiposo castanho nos adultos (a) e crianças (b). (Adaptado de [5])

Por sua vez, o tecido adiposo bege contempla características dos dois tecidos adiposos mencionados anteriormente (TAB e TAC). As células que compõem este tecido apresentam características fenotípicas e funcionais semelhantes às do tecido adiposo castanho, no entanto, o seu precursor é o mesmo que o das células do tecido adiposo branco, depositando-se nos mesmos locais anatómicos que este.<sup>54</sup>

### 3.2.3 Classificação morfológica dos adipócitos

Quanto à sua morfologia, as células que compõem o tecido adiposo branco são esféricas e preenchidas por uma única gotícula de lípido, contendo um núcleo achatado na periferia e o citoplasma onde se situa o retículo endoplasmático liso e mitocôndrias em pouca quantidade (Figura 3.2).<sup>51</sup> Por outro lado, as células do tecido adiposo castanho e bege, são mais pequenas, de forma elíptica, com um núcleo redondo e localizado no centro da célula (Figura 3.2). O seu citoplasma tem um volume maior e contém múltiplas gotículas de tamanho reduzido e um grande número de mitocôndrias (Figura 3.2).<sup>51</sup> Desta forma, os tecidos podem ser classificados de acordo com a morfologia das células em tecido adiposo unilocular e tecido adiposo multilocular,

respetivamente.<sup>51</sup> A coloração dos tecidos (branco, bege e castanho) deve-se à diferença de tamanho das gotículas de lípido que os constitui, no caso do branco, e à elevada vascularização e formação da rede densa de mitocôndrias no tecido adiposo castanho.<sup>52</sup>

O tecido adiposo bege, no seu estado basal apresenta uma morfologia unilocular, semelhante à do tecido adiposo branco, no entanto, quando existe um estímulo como o frio, a sua estrutura parece adotar uma morfologia intermédia na qual se expressam as proteínas UCP1, adquirindo a forma multilocular pela transformação dos lípidos armazenados em pequenas gotículas de lípidos.<sup>51</sup>

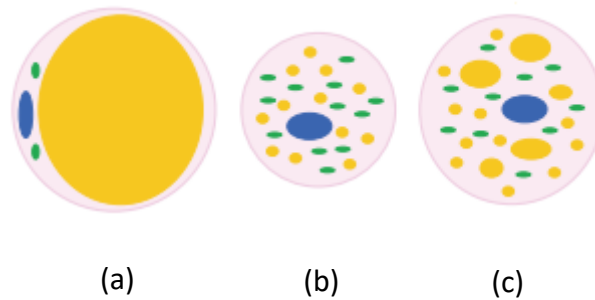


Figura 3.2 – Morfologia dos adipócitos do tecido adiposo branco (a), tecido adiposo castanho (b) e tecido adiposo bege (c). Representado a azul: núcleo; verde: mitocôndrias e amarelo: gotícula(s) de lípidos (Adaptado de [51])

## 4. OBESIDADE E DISFUNÇÃO DO TECIDO ADIPOSEO

A obesidade resulta de um desequilíbrio no balanço energético, ou seja, quando a energia ingerida é muito superior ao gasto que é feito, por um período de tempo prolongado. Isto leva ao aumento do peso, nomeadamente devido à deposição de tecido adiposo, o que pode conduzir a distúrbios metabólicos que causam disfunção nos tecidos.<sup>42,55</sup> Tal como referido anteriormente na secção 3.1.2, a acumulação de tecido adiposo em excesso é um dos fatores primários que contribuem para o desenvolvimento de várias condições e patologias ao nível do sistema cardiovascular e metabólico, dado que afeta a atividade do tecido adiposo.

Atualmente, a obesidade define-se como um estado inflamatório crónico de baixo grau.<sup>56,57</sup> Esta inflamação surge devido ao excesso de tecido adiposo acumulado e implica a ativação de macrófagos e algumas células do sistema imunitário que produzem e libertam agentes bioativos como citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas.<sup>58</sup>

### 4.1 A obesidade como estado inflamatório crónico

O tecido adiposo é metabolicamente ativo, pelo que, para além da sua função principal de armazenar o excesso de energia na forma lípidos, controla um conjunto de processos fisiológicos que contribuem para a homeostasia geral do organismo.<sup>42,59</sup> Além disso, é igualmente responsável por mediar processos que envolvem a atividade de células do sistema imunitário.<sup>57</sup>

Disfunções metabólicas levam à ativação do sistema imunitário em vários tecidos, como são exemplo o hepático, pancreático e até o próprio tecido adiposo. Desta forma, ao longo do tempo tem vindo a ser estudado qual o papel das células do sistema imunitário nos mecanismos fisiopatológicos associados à obesidade.<sup>55</sup>

Por outro lado, a inflamação consiste numa resposta fisiológica do organismo cujo objetivo é restabelecer a homeostasia dos órgãos e tecidos. Envolve a ação de vários tipos de células, cuja natureza depende do estímulo inicial que desencadeou a inflamação.<sup>56,60</sup>

Os processos inflamatórios agudos desencadeiam mecanismos do sistema imunitário em larga escala, produzindo mediadores inflamatórios de natureza variada até que o agente etiológico da inflamação seja eliminado. Contrariamente, a inflamação associada à obesidade ocorre de forma progressiva e implica uma ação menor por parte do sistema imunitário.

#### 4.1.1 Relação entre as células do sistema imunitário e o tecido adiposo

A deposição de tecido adiposo em grande quantidade leva à hipertrofia (aumento de tamanho) e hiperplasia (aumento do número) dos adipócitos o que, por sua vez, causa o aumento de volume de tecido adiposo.<sup>42,50</sup> Esta expansão do tecido adiposo faz despoletar um conjunto de alterações de natureza celular e molecular, desencadeando respostas ao nível do sistema imunitário, nomeadamente o aumento da atividade dos macrófagos nesses tecidos.<sup>42,61</sup> Este aumento de atividade do sistema imunitário pode ocorrer por resultado de diferentes mecanismos, nomeadamente a necrose e apoptose dos adipócitos derivado do estado de hipoxia, a libertação de quimiocinas e a desregulação do metabolismo dos ácidos gordos.<sup>62</sup>

De facto, o aumento do volume dos adipócitos resulta numa diminuição do aporte de oxigénio para estas células, uma vez que há redução do fluxo sanguíneo, o que culmina num estado de hipóxia.<sup>62</sup> Além disso, o ambiente intra- e extracelular dos adipócitos é também afetado, resultando num estado de stress do retículo endoplasmático e mitocondrial. Este conjunto de fatores resulta na necrose e apoptose das células do tecido adiposo.<sup>55</sup> Como resposta, são libertadas adipocitocinas, e assiste-se a uma migração de células imunitárias para o tecido adiposo, nomeadamente de macrófagos e leucócitos.<sup>42,63</sup> (Figura 4.1)

As quimiocinas são uma subfamília de citocinas que, entre outras funções, são responsáveis por mediar a inflamação e exibem propriedades quimiotáticas, ou seja, têm a capacidade de estimular a migração de células do sistema imunitário, como os leucócitos e macrófagos, para tecidos específicos.<sup>64,65</sup> Vários estudos em humanos já

demonstraram um aumento da expressão de quimiocinas em casos de obesidade, nomeadamente proteínas quimioatratadoras de monócitos (MCP-1), proteínas inflamatórias de macrófagos  $\alpha$  (MIP- $\alpha$ ), entre outras.<sup>62</sup> A produção de quimiocinas no tecido adiposo contribui então para o aumento do número de macrófagos neste tecido. Por sua vez, o aumento da quantidade de quimiocinas em circulação na corrente sanguínea, derivado da desregulação do funcionamento do tecido adiposo, favorece a progressão para um estado inflamatório de baixo grau e contribui para a resistência à insulina e desenvolvimento de fenómenos ateroscleróticos.<sup>62</sup>

Como referido anteriormente, a desregulação do metabolismo de ácidos gordos tem também alguma contribuição para o aumento do número de macrófagos no tecido adiposo. Os ácidos gordos livres e os lipopolissacarídeos (LPS) ligam-se aos recetores *toll-like* (TLR4), o que causa a ativação dos macrófagos e, por consequência, é desencadeada uma reação inflamatória.<sup>42,62</sup> (Figura 4.1)

Os TLR são glicoproteínas transmembranares com um domínio extracelular (local de interação com os ligandos) e um domínio intracelular, responsável pela transmissão do sinal. Esta família de recetores induz a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) e a interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), de acordo com as diferentes proteínas efetoras a que se ligam.<sup>66</sup> No caso específico dos TLR4, estes formam um complexo com a proteína diferenciadora mieloide 2 (MD2) capaz de reconhecer os LPS. Quando estes se ligam ao referido complexo, dá-se a transdução do sinal intracelular, o que promove a produção de TNF $\alpha$ . Por sua vez esta citocina desencadeia a produção de outras proteínas responsáveis por recrutar macrófagos até aos tecidos induzindo a resposta inflamatória.<sup>66</sup> (Figura 4.1)

Os macrófagos podem ser classificados como M1, quando ativados pela via clássica, e M2 quando ativados pela via alternativa.<sup>67</sup> Os M1 induzem a expressão de citocinas pró-inflamatórias como o TNF $\alpha$  e a IL-6 e produzem espécies de oxigénio reativas, inibindo a capacidade dos adipócitos para responder de forma correta à insulina.<sup>62,67</sup> Os M2 produzem interleucinas de carácter anti-inflamatório como a IL-10, IL-4, fator de crescimento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) e também arginase-1, estando envolvidos em processos de renovação tecidular e contribuindo positivamente para a

manutenção da sensibilidade à insulina nos adipócitos.<sup>42,67</sup> Ambas as vias de ativação partem de um precursor comum, no entanto, a via clássica é ativada por estímulos como os linfócitos T-*helper* tipo 1, Interferão  $\gamma$  e TNF $\alpha$ , e a via alternativa é mediada pela IL-4 e a IL-13.<sup>63,67,68</sup>

A obesidade está associada ao desequilíbrio entre os fenótipos de macrófagos, sendo que neste caso existe maior quantidade de macrófagos M1 (cuja atividade é pró-inflamatória).<sup>62</sup> Porém, foi demonstrado, *in vivo*, que os macrófagos têm alguma “plasticidade” no que diz respeito ao seu fenótipo, isto é, conseguem alternar entre características M1 e M2, de acordo com as condições do meio.<sup>68</sup> Estudos têm comprovado também que a perda de peso está associada a uma conversão de M1 em M2.<sup>62</sup> Este e outros fatores levam a crer que a obesidade se relaciona com a resistência à insulina, sendo igualmente estabelecida uma associação com o número e o fenótipo dos macrófagos envolvidos.<sup>62,68</sup> O mecanismo através do qual este fenómeno acontece ainda não está totalmente esclarecido, no entanto, uma estratégia promissora na inovação da terapêutica da obesidade poderá incluir a conversão de macrófagos M1 no subtipo M2, assim como alterações no número e na distribuição dos macrófagos.<sup>68</sup>

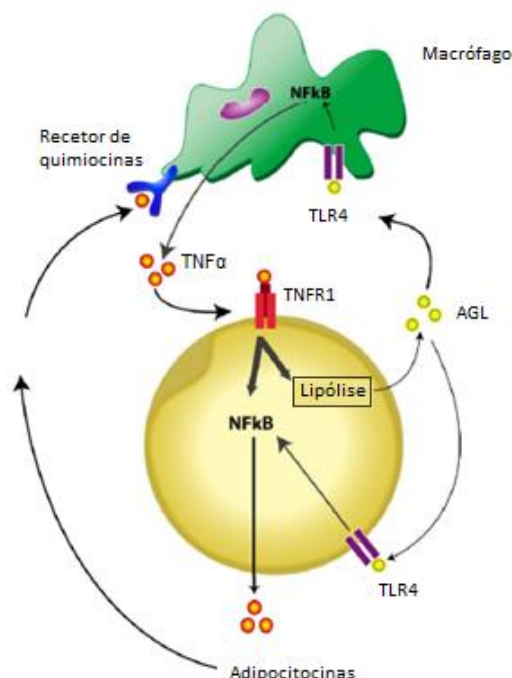


Figura 4. 1 – Esquema geral da interação entre adipócito hipertrofiado e macrófago. AGL – Ácidos gordos livres; NFκB – Fator nuclear κB; TLR4 – Recetor *toll-like*; TNF $\alpha$  – Fator de necrose tumoral alfa. (Adaptado de [43])

## 4.2 O tecido adiposo e respetiva função endócrina

Como já mencionado anteriormente (secção 3.2.1), o tecido adiposo branco apresenta uma importante função endócrina, devido à sua capacidade de síntese de adipocitocinas, regulando assim vários processos metabólicos do organismo.

A relação entre a ação que algumas substâncias libertadas pelo tecido adiposo têm ao nível de outros mecanismos como a regulação do metabolismo geral de lípidos e da glicose começou a ser estabelecida em 1993.<sup>67,69</sup> Neste ano, foi demonstrado que o tecido adiposo de ratinhos tinha a capacidade de produzir TNF $\alpha$ , a mesma citocina pró-inflamatória produzida por células do sistema imunitário e cuja ação também tinha influência na resistência à insulina induzida pela obesidade.<sup>67</sup> Com a continuação dos trabalhos de investigação, nos anos seguintes, constatou-se que o tecido adiposo produzia uma série de citocinas e quimiocinas com atividade metabólica, da mesma forma que outras substâncias libertadas pelo tecido adiposo (“adipocinas”) regulavam processos de resposta inflamatória. Assim, surge o conceito de “adipocitocina” uma fusão entre estes dois grupos de substâncias libertadas pelo tecido adiposo.<sup>67</sup>

Atualmente, sabe-se que distúrbios na síntese de adipocitocinas estão significativamente associados ao desenvolvimento de fatores de risco que constituem a Síndrome Metabólica, isto é, DMT2, aterosclerose, dislipidemia e hipertensão.<sup>37</sup>

## 5. ADIPOCITOCINAS

As adipocitocinas, ou adipocinas, são citocinas secretadas pelas células que compõem o tecido adiposo, nomeadamente os adipócitos, pré-adipócitos ou algumas células do sistema imunitário presentes neste tecido. Embora o estudo destas moléculas ainda esteja em evolução, hoje em dia já são conhecidas mais de 600 proteínas produzidas e libertadas pelo tecido adiposo.<sup>7</sup>

Estas moléculas atuam como proteínas sinalizadoras que desempenham atividade em vários locais do organismo como o cérebro, fígado, pâncreas, outras células do sistema imunitário, músculo liso, entre outros tecidos. Exercem efeitos específicos em vários processos biológicos tais como a resposta imunitária, a regulação do apetite e saciedade, a inflamação, o metabolismo da glicose, a secreção de insulina e a sua sensibilidade ao nível dos seus recetores, a pressão arterial, a contratilidade do miocárdio, a acumulação de lípidos no fígado, entre outros.<sup>5</sup>

Mais concretamente ao nível do tecido adiposo, verificou-se que as adipocitocinas têm influência em processos bioquímicos como a regulação da adipogénese, a migração de células do sistema imunitário para o tecido adiposo e ainda o metabolismo e função dos adipócitos.<sup>5</sup>

De acordo com o efeito que a sua atividade promove, as adipocitocinas podem ser classificadas como pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, sendo que a maioria se enquadra no primeiro grupo.<sup>70</sup>

Devido à atividade que as adipocitocinas têm demonstrado ao nível de diferentes patologias que afetam os vários sistemas do organismo humano como são exemplo, a DMT2, hipertensão e a inflamação crónica, estas têm sido alvo de estudo como potenciais compostos terapêuticos.<sup>71</sup>

Ao longo deste capítulo serão descritas e caracterizadas algumas adipocitocinas, mais concretamente a leptina, citocinas pró-inflamatórias como o TNF $\alpha$ , IL-6 e a IL-1 $\beta$ , a adiponectina e a omentina, dando especial ênfase ao seu envolvimento em mecanismos fisiopatológicos de base da Síndrome Metabólica.

## 5.1 Leptina

A descoberta da leptina, em 1994, foi uma alavanca importante para o reconhecimento da função do tecido adiposo no metabolismo. A partir daí, houve um aumento dos estudos no âmbito das adipocitocinas.<sup>5,59</sup>

A leptina é uma proteína composta por 167 aminoácidos e tem uma massa molecular de 16 kDa.<sup>5,6</sup> Pode circular pela corrente sanguínea na sua forma livre, sendo esta biologicamente ativa, ou na sua forma inativa, estando ligada/acoplada a proteínas plasmáticas.<sup>5,72</sup> A estrutura da leptina é em hélice, semelhante à de adipocitocinas helicoidais como a IL-2, IL-6.<sup>63,73</sup> É secretada maioritariamente pelos adipócitos maduros que compõem o tecido adiposo branco. A sua biossíntese e secreção depende não só da massa deste mesmo tecido, mas da massa e tamanho dos adipócitos.<sup>74</sup>

A leptina exerce a sua atividade nas células alvo através da ligação aos seus recetores transmembranares, os recetores de leptina (LepR).<sup>7,73</sup> Por sua vez, estes recetores existem em seis isoformas distintas, sendo que a maior (Ob-Rb) é a que tem capacidade de mediar a maioria das funções da leptina. (Figura 5.1)<sup>67,75</sup> A sua ação principal reside no facto de existir uma expressão acentuada de recetores na isoforma Ob-Rb no hipotálamo e outras regiões do cérebro.<sup>76</sup> Desta forma, estes são considerados os principais locais de ação da leptina, onde esta desencadeia mecanismos que controlam os níveis de apetite e saciedade.<sup>67,76</sup> No entanto, os seus efeitos pleiotrópicos devem-se ao facto dos seus recetores se encontrarem amplamente distribuídos por todo o organismo.<sup>77</sup>

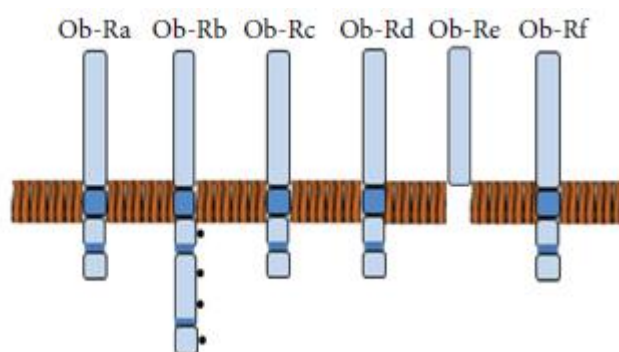


Figura 5. 1 – Estrutura das seis isoformas dos recetores de leptina. (Adaptado de [75])

Assim, a leptina é também responsável por regular o metabolismo lipídico, a hematopoiese e a função das células  $\beta$ -pancreáticas e intervir em mecanismos como a regulação da pressão arterial, a coagulação sanguínea, respostas do sistema imunitário e do sistema reprodutor.<sup>6,74</sup> A ligação desta adipocitocina aos seus recetores implica o desencadear de uma série de vias e mecanismos intracelulares, sendo que alguns serão abordados na continuação desta secção, assim como exemplos da sua aplicação em abordagens terapêuticas.

### 5.1.1 No sistema nervoso central

A regulação da massa corporal depende da ação concertada de diferentes condições e factores, sendo um exemplo os factores hormonais que são processados no sistema nervoso central (SNC), mais especificamente, no núcleo arqueado que se localiza no hipotálamo médio. Este núcleo é constituído por neurónios orexígenos, responsáveis por estimular o apetite, e neurónios anorexígenos que transmitem a sensação de saciedade. Os primeiros co-expressam o neuropéptido Y (NPY) e a proteína relacionada a agouti (AgRP), e são estimulados pela via 5'-monofosfato de adenosina proteína cinase ativada (AMPK). Por outro lado, os segundos co-expressam a pro-opiomelanocortina (POMC) e o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) sendo o seu estímulo desencadeado pela ativação da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR).<sup>78,79</sup>

A leptina tem a capacidade de passar a barreira hematoencefálica, por intermédio de um sistema de transporte saturável. No hipotálamo liga-se aos seus recetores, inibindo a ação dos neurónios orexígenos e promovendo a atividade dos neurónios anorexígenos. Desta forma, é transmitida a sensação de saciedade e há uma diminuição do apetite.<sup>6,78</sup> Por outro lado, no decorrer de um período de jejum, os níveis de leptina decrescem rapidamente, o que estimula a expressão da AgRP e do NPY e a supressão da POMC e da CART, o que se traduz num aumento do apetite.<sup>76</sup>

### 5.1.2 Outras vias de sinalização da leptina

A via da cinase de janus e ativadores de transcrição e transdutores de sinal (JAK/STAT) é aquela que tem um maior impacto nos efeitos modulatórios da leptina na homeostasia energética, envolvendo especificamente a JAK2 e a STAT3 e STAT5.<sup>76,80</sup> Quando a leptina se liga aos seus recetores, as proteínas JAK ligam-se ao respetivo domínio intracelular, onde por meio de auto-fosforilação, ocorre a ativação destas proteínas. Por sua vez, as JAK fosforilam e ativam os STAT que formam um dímero e se deslocam até ao núcleo célula, onde regulam a transcrição genética.<sup>80</sup>

Desta forma, a leptina tem a capacidade de controlar o balanço energético do organismo, assim como o peso corporal, através da estimulação da fosforilação da JAK 2, com posterior translocação nuclear dos STAT3 e STAT5 também fosforilados.<sup>81</sup> No núcleo, o STAT3 fosforilado aumenta a expressão da POMC e inibe a do NPY, o que diminui o apetite.<sup>81</sup> (Figura 5.2)

Por outro lado, a JAK 2 também é responsável por estimular a fosforilação dos IRS1 e IRS2. Por sua vez, estes ativam a fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), formando fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>) responsável pela ativação da AKT, o que bloqueia a atividade da proteína Forkhead box O (FoxO) e culmina também na expressão de POMC.<sup>81</sup> A ativação da PI3K, também estimula a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos.<sup>7,67</sup> (Figura 5.2)

Esta cascata de sinalização da leptina termina por indução de moléculas como o supressor de sinalização de citocinas 3 (SOCS3), que atua inibindo a via JAK/STAT, através de um mecanismo de feedback negativo, ou como a proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B) que também interfere na inibição da sinalização da leptina.<sup>76</sup>

Para além desta, a leptina é igualmente responsável por exercer ação através de outras vias, como é exemplo a ativação da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK) que promove a oxidação de ácidos gordos, prevenindo assim a acumulação de metabolitos lipídicos que estão associados à lipotoxicidade, entre outras.<sup>7,76</sup>

A leptina demonstrou também regular a expressão de citocinas pró-inflamatórias como o TNF $\alpha$  e a IL-6, que estão envolvidas nos mecanismos de resistência à insulina e da DMT2.<sup>7</sup>

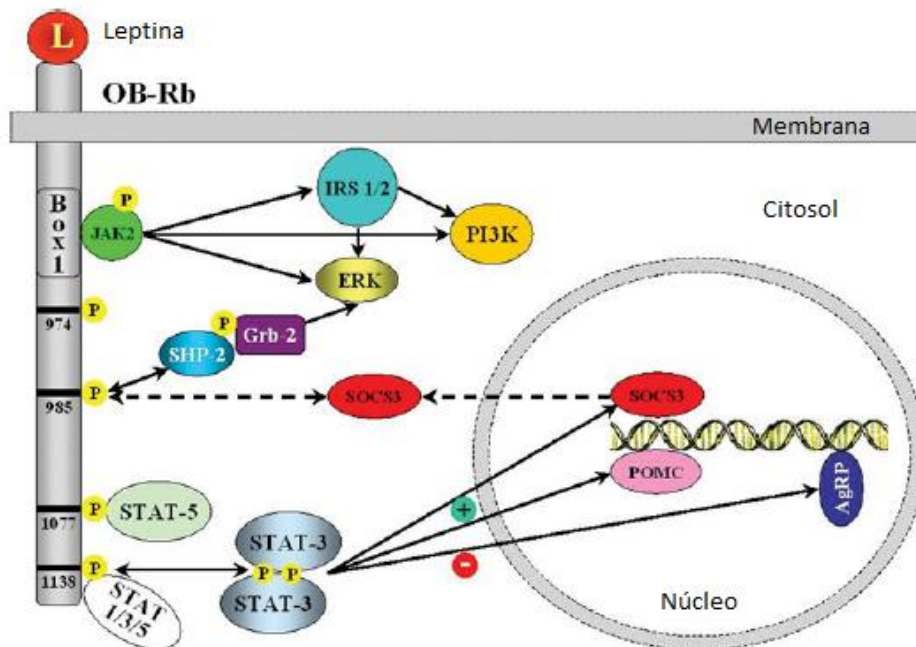


Figura 5. 2 – Vias intracelulares ativadas pela leptina. AgRP – Proteína relacionada a agouti; ERK – Cinase regulada por sinal extracelular ; Grb – Proteína 2 ligada ao recetor de fator de crescimento; IRS – Substrato recetor de insulina; JAK – Cinase de Janus; PI3K – Fosfatidilinositol 3-cinase; POMC – Pro-Opiomelanocortina; SHP – Proteína tirosina fosfatase não recetora; SOCS3 – Supressor de sinalização de citocinas 3; STAT – Ativadores de Transcrição e Transdutores de Sinal (Adaptado de [77])

### 5.1.3 Fenômeno de resistência à leptina

De forma geral, os níveis de leptina em circulação são diretamente proporcionais à massa de tecido adiposo, pelo que em casos de obesidade são esperados níveis altos desta proteína.<sup>63</sup> Porém, em vários casos de indivíduos e animais obesos, foram detetados níveis de leptina elevados em que não se verificaram as respostas anorexígenas previstas.<sup>63</sup>

Assim, surgiu este conceito de resistência à leptina que ocorre maioritariamente em casos de indivíduos obesos, onde se registam níveis elevados de leptina em circulação sem que haja a resposta adequada por parte do organismo, nomeadamente

no que diz respeito às suas funções metabólicas como a diminuição do apetite e o estímulo ao gasto de energia.<sup>79,82</sup>

O processo através do qual se desenvolve esta “hiperleptinemia” ainda não está totalmente esclarecido. No entanto, sabe-se que é complexo e envolve vários mecanismos diferentes, pelo que têm sido apontadas várias hipóteses.<sup>83</sup> Em primeiro lugar, o supressor de sinalização de citocinas 3 (SOCS3) atua na cascata de sinalização da leptina, diminuindo a sua produção, através da inibição da transmissão do sinal apenas na parte intracelular do recetor, pelo que a porção extracelular não é afetada, o que pode contribuir para este fenómeno de resistência.<sup>83,84</sup> Outra razão pode estar relacionada com alterações ou a interrupção da via de sinalização da leptina no hipotálamo ou outros locais do SNC.<sup>76</sup> Problemas com os mecanismos de transporte da leptina, quer seja através da barreira hematoencefálica, ou entre o complexo de golgi e a membrana celular, podem também ter influência, inibindo a via de sinalização da leptina.<sup>79,83</sup> Além disso, outras respostas celulares como o stress do retículo endoplasmático, fenómenos de autofagia e o estado inflamatório crónico de baixo grau, podem perturbar o funcionamento dos recetores de leptina.<sup>76</sup>

#### 5.1.4 Abordagem Terapêutica

Os níveis de leptina em circulação são proporcionais à quantidade de gordura corporal.<sup>5</sup> Estudos recentes não só confirmam esta premissa, como apoiam a hipótese de que o tecido adiposo branco é uma fonte desta adipocitocina.<sup>74</sup> Esta adipocitocina com ação pró-inflamatória, demonstrou ter efeitos positivos na homeostasia energética assim como no metabolismo da glicose e lípidos.<sup>76</sup>

Atualmente, a metreleptina, uma substância análoga da leptina, está aprovada pela EMA como coadjuvante da dieta para terapêutica de substituição em tratamentos para a deficiência de leptina em doentes com lipodistrofia.<sup>85</sup> Foi então observado que a administração desta substância resultou na redução do peso e gordura corporal e mostrou melhorias em vários parâmetros metabólicos, tais como, a sensibilidade à insulina e dislipidemia.<sup>76</sup> Outros trabalhos experimentais utilizando a metreleptina têm

sido realizados de forma a perceber quais os efeitos metabólicos da administração desta substância.<sup>86</sup>

O fenómeno da resistência à leptina está associado à acumulação de tecido adiposo e a patologias com distúrbios metabólicos como a obesidade e a DMT2, pelo que os resultados da administração de leptina em monoterapia não são muito promissores.<sup>76</sup> No entanto, sua utilização em concomitância com a amilina tem sido alvo de estudos.<sup>86</sup> A amilina é uma hormona peptídica libertada em conjunto com a insulina, pelas células  $\beta$ -pancreáticas, que intervém na homeostasia glucídica e energética, por regulação do esvaziamento gástrico.<sup>7,86</sup> A associação desta hormona com a leptina demonstrou resultados promissores, nomeadamente, a diminuição do apetite e o aumento da sensibilidade à leptina em casos de obesidade induzida por dieta em ratinhos.<sup>7</sup>

## 5.2 Citocinas Pró-inflamatórias

### 5.2.1 TNF $\alpha$

O TNF $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos e outras células do sistema imunitário, células do endotélio vascular e também pelo tecido adiposo, sendo por isso também considerada uma adipocitocina.<sup>5,71,87</sup> É composto por 233 aminoácidos e tem um peso molecular de 25 kDa quando se apresenta na sua forma inativa de proteína transmembranar, sendo posteriormente convertida num trímero ativo pela enzima de conversão do TNF $\alpha$ .<sup>5,73</sup> A atividade desta adipocitocina é mediada por dois tipos de recetores: os recetores de TNF $\alpha$  1 (TNFR1), que são expressos na maioria dos tipos de células do organismo (exceto nos eritrócitos); e os recetores de TNF $\alpha$  2 (TNFR2) que se encontram, em grande parte, nas células do sistema imunitário, sendo a sua expressão regulada pelas mesmas.<sup>63</sup> De uma forma geral, a ligação do TNF $\alpha$  aos recetores desencadeia mecanismos que mediam a apoptose, resistência à insulina, lipólise e a sinalização das vias de insulina e a sua secreção.<sup>5,88</sup>

Ao nível do tecido adiposo, o TNF $\alpha$  aumenta a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-6, MCP-1, leptina, entre outras, contribuindo assim para o estado inflamatório que acompanha a obesidade.<sup>89</sup> (Figura 5.3) Estes efeitos são mediados essencialmente pelos recetores TNFR1.<sup>83</sup> Ainda no tecido adiposo, e também no fígado, o TNF $\alpha$  causa a supressão da expressão de genes que estão envolvidos no armazenamento de AGL e aumenta a expressão dos genes responsáveis pela síntese de colesterol e ácidos gordos.<sup>89</sup> Esta adipocitocina é também responsável por diminuir a secreção de adiponectina e da lipoproteína lípase (LPL), e reduzir a expressão de GLUT-4, o que favorece a dislipidemia aterogénica e induz a resistência à insulina.<sup>88</sup>

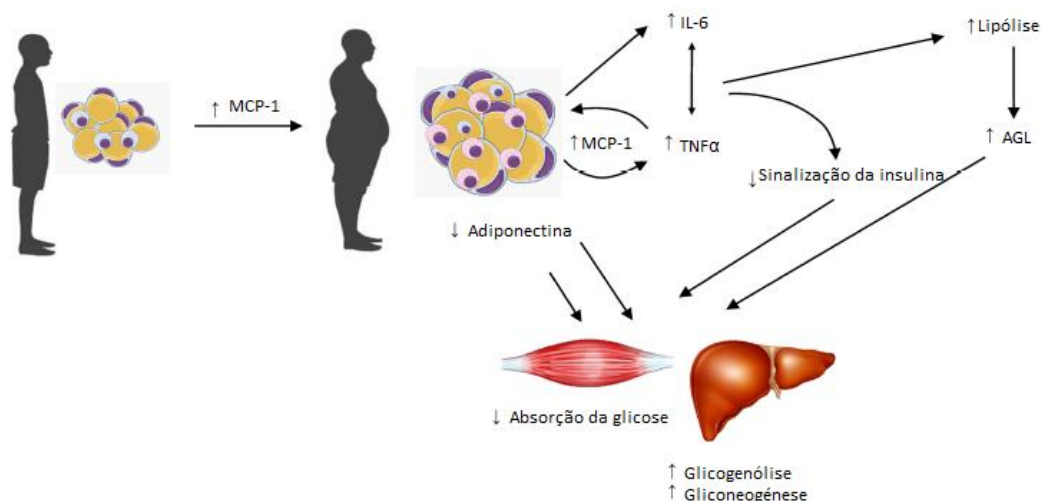


Figura 5. 3 – Ação das proteínas quimioatratadoras de monócitos (MCP-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa TNF $\alpha$  no tecido adiposo, fígado e tecido muscular. AGL – Ácidos gordos livres (Adaptado de [88])

Relativamente à sinalização da insulina, quando se liga aos seus recetores dos hepatócitos e adipócitos, o TNF $\alpha$  ativa a Cinase c-Jun N-terminal (JNK 1) e inibe a via da cinase do I $\kappa$ B e do fator nuclear  $\kappa$ B (IKK/NF $\kappa$ B). A primeira via, é responsável por inibir a ação da tirosina e aumentar a da serina na fosforilação dos IRS1, contribuindo assim para o aumento da resistência à insulina.<sup>67,88,90</sup> Por outro lado, a IKK tem a mesma capacidade que a JNK1, ou seja, alterações na atividade da serina e tirosina, e ainda ativa o NF $\kappa$ B que produz citocinas inflamatórias nos órgãos metabólicos e nas células mieloides, contribuindo para a resistência à insulina nos tecidos periféricos.<sup>67,74</sup>

No sistema cardiovascular, observou-se o aumento dos níveis de TNF $\alpha$  perante casos de isquemia aguda ou crônica e em situações de insuficiência cardíaca, quer em modelos animais como humanos.<sup>63</sup> Além disso, o TNF $\alpha$  demonstrou favorecer a aterogênese devido à ativação de moléculas de adesão celular.<sup>74</sup>

O TNF $\alpha$  contribui para alterações na função miocárdial através de 2 mecanismos: a via dependente de NO, onde o TNF $\alpha$  aumenta os níveis de NO por indução da óxido nítrico sintase (NOs), o que contribui para a disfunção do miocárdio; e a via da esfingomielinase, uma vez que quando o TNF $\alpha$  se liga aos seus recetores, a quantidade de esfingosina aumenta, o que resulta em perturbações na função cardíaca.<sup>87</sup>

Verificou-se o aumento da expressão de TNF $\alpha$  em casos de obesidade ou percentagem elevada de massa gorda, e hiperinsulinemia ou DMT2, o que sugere que os níveis de TNF $\alpha$  estão relacionados com a resistência à insulina. Foi ainda verificado um decréscimo destes níveis em casos de perda de peso.<sup>5,83,89</sup>

### 5.2.2 IL-6

A IL-6 é uma citocina produzida por várias células do organismo, entre elas os adipócitos, sendo o tecido adiposo responsável por 15-35% da IL-6 sistémica do corpo humano.<sup>83</sup> Os seus recetores pertencem à classe dos recetores de citocinas tipo 1, pelo que o sinal intracelular é transmitido principalmente pela via JAK.<sup>69</sup> Esta adipocitocina apresenta múltiplas funções, de acordo com o tecido onde atua, com a duração do estímulo, ou seja, agudo ou crónico, e com a natureza do tecido onde foi produzida.<sup>88</sup> Níveis elevados de IL-6 estão associados a distúrbios metabólicos como a obesidade, DM e resistência à insulina.<sup>88</sup> Ademais, a IL-6 tem influência na resistência hepática à insulina, na medida em que interfere com os recetores de insulina e na fosforilação dos IRS1.<sup>88</sup>

Níveis aumentados de IL-6 por longos períodos de tempo estão associados a respostas de proteínas de fase aguda e com hipertensão arterial sistémica, enfarte do miocárdio e mortalidade devido a problemas cardiovasculares.<sup>91</sup>

### 5.2.3 IL-1 $\beta$

A IL-1 $\beta$  é uma citocina pró-inflamatória, composta por 153 aminoácidos e com um peso molecular de 17 kDa.<sup>89</sup> É produzida maioritariamente por macrófagos, mas também por outras células do tecido adiposo (sendo por isso considerada uma adipocitocina<sup>92</sup>) e circula pela corrente sanguínea por ligação à albumina.<sup>5,89</sup>

Existem dois recetores capazes de reconhecer a IL-1 $\beta$ , o recetor de interleucina tipo 1 (IL-1R1) e o recetor de interleucina tipo 2 (IL-1R2), que se situam nos tecidos alvo.<sup>5</sup> No entanto, a atividade desta adipocitocina é essencialmente mediada pelos IL-1R1, dado que os IL-1R2 funcionam apenas como recetores descodificantes, incapazes de ativar a transdução de sinal devido à inexistência do domínio *toll IL-1 receptor* (TIR) na porção intracelular dos recetores.<sup>93</sup> No entanto, é importante realçar que a porção extracelular dos IL-1R2 apresenta uma grande afinidade para a IL-1 $\beta$ , pelo que estes podem ligar-se, neutralizando assim (de forma natural) a atividade da IL-1 $\beta$  nas células.<sup>93</sup> À semelhança do TNF $\alpha$ , esta adipocitocina atua por ativação da via JNK e IKK/NFkB.<sup>94</sup>

No tecido adiposo, a IL-1 $\beta$  tem a capacidade de induzir a morte de adipócitos hipertróficos, o que por sua vez desencadeia uma cascata inflamatória, causando a acumulação de leucócitos, macrófagos e células esponjosas derivadas de macrófagos. Desta forma, esta adipocitocina é considerada como um promotor da inflamação do tecido adiposo associada à obesidade.<sup>89</sup> Além disso, a IL-1 $\beta$  demonstrou ter um papel ativo na inflamação das células  $\beta$ -pancreáticas e respetiva destruição e apoptose, contribuindo para a patogénese da DMT1 e DMT2.<sup>5,92</sup>

### 5.2.4 Abordagem Terapêutica

A acumulação de tecido adiposo está associada ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, onde se incluem as que foram mencionadas ao longo desta secção 5.2.<sup>95</sup> Desta forma, uma das abordagens terapêuticas sugerida para o tratamento de doenças metabólicas (nomeadamente da DMT2) consiste em contrariar este processo inflamatório.<sup>95</sup>

O salsalato é um fármaco classificado como anti-inflamatório não esteroide cujos efeitos resultam na inibição da síntese das prostaglandinas. O seu uso terapêutico está aprovado para o tratamento de sintomas de doenças reumáticas, como a osteoartrite, artrite reumatoide e outros relacionados.<sup>96</sup> Esta substância pertence à classe química dos salicilatos, mais especificamente dos não acetilados. Devido à falta do grupo acetil, apresenta uma ação reduzida pela via da cicloxigenase, exercendo o seu efeito principalmente pela inibição da via NFκB, o que culmina na diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias (nomeadamente a IL-6 e a TNFα).<sup>97</sup> Devido à relação que se tem vindo a estabelecer entre os níveis destas citocinas e a obesidade e condições do foro metabólico, conjecturou-se a viabilidade da sua utilização na diminuição dos níveis de glicose plasmática em indivíduos com DM2.<sup>97</sup> Esta hipótese tem vindo a ser corroborada por vários trabalhos experimentais, onde se incluem estudos de fase III e fase IV, cujos resultados revelam que o mecanismo primário dos efeitos dos salicilatos na redução dos níveis de glicose está associado a alterações na concentração de insulina sistémica.<sup>86,98</sup> Foram também avaliados os efeitos da aspirina em mecanismos fisiopatológicos associadas à DM como a inflamação, a função endotelial, o stress oxidativo e a resistência à insulina, no entanto, o estudo em causa apresentava muitas limitações, pelo que os resultados foram pouco esclarecedores.<sup>86,98</sup>

Atualmente, é comum a utilização de medicamentos anti-TNFα na terapêutica de doenças inflamatórias como a artrite reumatoide.<sup>88</sup> Na sequência da relação entre a prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com artrite reumatoide e na relação já estabelecida entre as consequências resultantes da inibição desta citocina ao nível da obesidade, surgem estudos com o objetivo de avaliar a atividade de fármacos como o infliximab, o adalimumab e o etanercept em mecanismos envolvidos na homeostasia glucídica. Os resultados revelaram melhorias na resistência à insulina, assim como na redução dos valores de glicose plasmática em jejum.<sup>86,88</sup>

Recentemente, têm vindo a ser estudadas as propriedades da progranulina, uma glicoproteína constituída por péptidos de granulina. A progranulina é uma adipocitocina secretada não só pelos adipócitos, mas também por outras células como macrófagos e condrócitos e o seu carácter pró ou anti-inflamatório depende do tecido

alvo. A ação desta proteína é mediada, entre outros recetores, pela ligação competitiva aos recetores TNFR1 e TNFR2.<sup>99</sup> A concentração elevada desta substância em circulação na corrente sanguínea, assim como a quantidade elevada da sua expressão no tecido adiposo visceral tem vindo a ser associada a condições patológicas como DMT2 e dislipidemia.<sup>7</sup>

A progranulina não é considerada como um alvo terapêutico viável uma vez que promove a tumorigénese e tem uma grande suscetibilidade para se desintegrar em granulinas pró-inflamatórias através de clivagem proteolítica.<sup>99</sup> No entanto, foi desenvolvida uma proteína que deriva da progranulina, uma vez que é constituída por alguns fragmentos da mesma, à qual se deu o nome de “Atsttrin” e cuja ação antagonista nos TNFR demonstrou benefícios retardando a resposta inflamatória.<sup>99,100</sup> No âmbito das doenças metabólicas, os estudos sugerem que a progranulina não só intervém em mecanismos que culminam em resistência à insulina, mas também que pode ser um potencial alvo terapêutico para a microangiopatia diabética.<sup>99</sup>

Por fim, uma outra estratégia que parece promissora na prevenção da inflamação e resistência à insulina em casos de obesidade, consiste no bloqueio da atividade da IL-1 $\beta$  através da ligação de uma substância antagonista—os seus recetores.<sup>5,92</sup> Vários trabalhos experimentais têm sido realizados com o objetivo de estudar qual o efeito resultante da ação de substâncias antagonistas da IL-1 $\beta$  ao nível de mecanismos associados ao metabolismo, dos quais foram obtidos resultados positivos.<sup>86</sup> De entre as moléculas estudadas é pertinente realçar a anacinra, uma substância ativa comercializada sob o nome “Kineret”. Este medicamento pertence ao grupo farmacoterapêutico dos imunomoduladores e inibidores de interleucina e está aprovado em vários países (incluindo Portugal) com indicações terapêuticas para o uso em artrite reumatoide e outras síndromes autoinflamatórias.<sup>101</sup> Têm sido realizados vários estudos que demonstraram o potencial terapêutico deste antagonista no aumento da sensibilidade à insulina em casos de resistência à insulina associada à DMT1 e DMT2 e na inflamação sistémica.<sup>86,102</sup> Além disso, também os anticorpos canakinumab e gevokizumab demonstraram resultados positivos em indivíduos com DMT2.<sup>98</sup>

## 5.3 Adiponectina

A adiponectina é uma proteína com 244 resíduos de aminoácidos e com uma massa molecular de 30 kDa. É produzida maioritariamente nos adipócitos, mas também pode ser expressa por células de outros tecidos como células epiteliais, hepatócitos, miócitos e células do tecido placentário. Aquando da sua biossíntese, ocorrem modificações pós-transducionais, desta forma, pode ser encontrada em circulação na corrente sanguínea sob diferentes isoformas: trimérica (baixo peso molecular – 67 kDa), hexamérica (peso molecular médio - 140 kDa) e multimérica (alto peso molecular – 300 kDa), sendo esta última a que tem uma maior contribuição ao nível da sensibilização da insulina e dos efeitos protetores a nível cardiovascular. Foi ainda detetada uma outra isoforma, a globular, que é a forma mais simples e com menor peso molecular. No entanto, apesar de apresentar atividade bioativa, apenas circula na corrente sanguínea em quantidades muito baixas. A adiponectina é em primeira instância eliminada pelo fígado e posteriormente pelos rins.<sup>7,103</sup>

A adiponectina tem ação anti-inflamatória, de sensibilização à insulina e anti-apoptótica.<sup>71</sup> Estes efeitos são mediados por dois recetores transmembranares com estruturas semelhantes: AdipoR1 e AdipoR2. O primeiro encontra-se presente em vários tecidos do organismo, mas tem maior expressão no tecido muscular esquelético e apresenta uma grande afinidade para as isoformas de baixo peso molecular da adiponectina, nomeadamente a globular, e baixa afinidade para isoformas de maior peso molecular.<sup>103</sup> Por outro lado, o recetor AdipoR2 localiza-se principalmente no tecido hepático e o seu principal substrato são isoformas da adiponectina com maior peso molecular.<sup>103</sup> Foi ainda identificado um terceiro recetor para esta molécula, a T-caderina com afinidade exclusiva para as isoformas hexamérica e multimérica.<sup>103</sup>

A APPL1 é uma proteína adaptadora, que se liga aos recetores de adiponectina e funciona como intermediário na transdução do sinal intracelular da via dos recetores de adiponectina. Pode ligar-se a uma série de recetores incluindo os AdipoR1 e AdipoR2, assim como aos IRSs.<sup>103</sup> (Figura 5.4)

Quando a adiponectina se liga aos seus recetores, existem várias vias de sinalização intracelulares que são ativadas. Por um lado, através da ligação ao AdipoR1, é ativada a via da AMPK, no entanto, se a ligação for estabelecida ao recetor AdipoR2, existe um aumento da expressão dos recetores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa (PPAR $\alpha$ ), que estão envolvidos no metabolismo de ácidos gordos.<sup>7,103</sup> (Figura 5.4)

A enzima AMPK é fundamental para a homeostasia energética celular, sendo responsável por processos que levam à formação de ATP como o transporte de glicose intracelular e a oxidação de ácidos gordos, mas também por outros que envolvem o gasto de ATP como a síntese de ácidos gordos, de proteínas e de glicogénio.<sup>104</sup> A ativação dos PPAR $\alpha$  promove o catabolismo de ácidos gordos por regulação positiva dos genes envolvidos na ligação e ativação do transporte de ácidos gordos, e na sua  $\beta$ -oxidação realizada pela mitocôndria e os peroxissomas.<sup>104</sup> (Figura 5.4)

Por outro lado, a ativação do recetor AdipoR2, promove a ativação do PPAR $\alpha$ , um fator transcricional importante na regulação metabólica, mais concretamente na oxidação de ácidos gordos e no controlo do gasto energético, através da regulação da acetil-coenzima A oxidase e das UCPs.<sup>103</sup>

A ligação desta adipocitocina aos seus recetores implica o desencadear de uma série de vias e mecanismos, e alguns serão abordados na continuação desta seção, assim como exemplos da sua aplicação em abordagens terapêuticas.

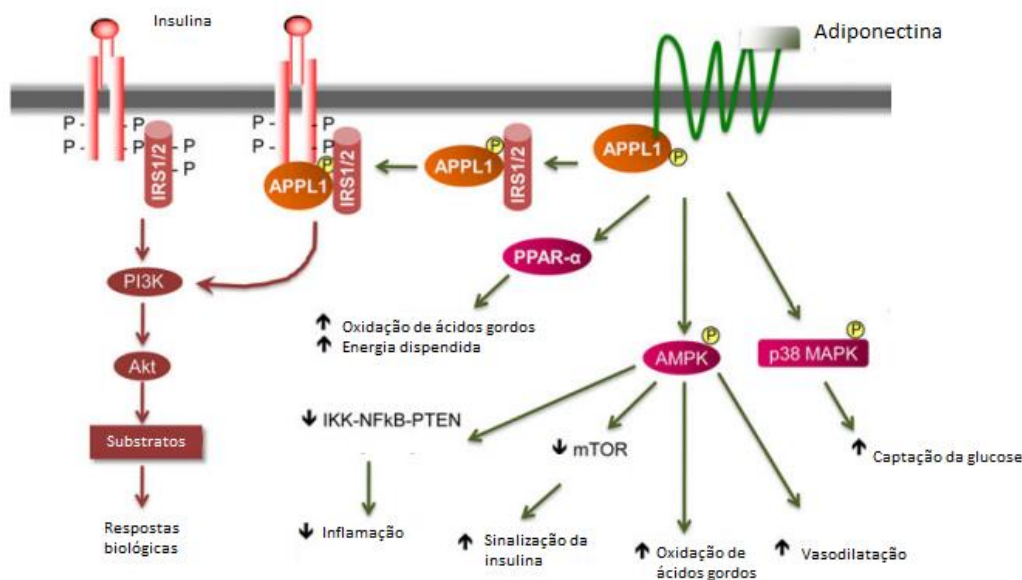


Figura 5. 4 – Vias de sinalização ativadas pela adiponectina. AKT – Proteína cinase B; AMPK – 5'-Monofosfato de Adenosina Proteína Cinase Ativada; IKK – Cinase do IκB; IRS – Substrato recetor de insulina; MAPK – Proteína cinase ativada por mitogénio; mTOR – Proteína alvo da rapamicina em mamíferos; NFκB – Fator nuclear κB; PI3K – Fosfatidilinositol 3-cinase; PPARα – Recetores Ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa; PTEN – Fosfatase homologa à tensina (Adaptado de 105)

### 5.3.1 Endotélio Vascular

As células endoteliais são responsáveis por vários processos como a filtração de fluidos, o recrutamento de neutrófilos, o controlo da circulação de hormonas e a secreção e captação de substâncias vasoativas que regulam o fluxo sanguíneo, tendo assim uma grande contribuição na manutenção da normal função vascular.<sup>49</sup> Vários estudos têm demonstrado a relação entre a hipoadiponectinemia e algumas patologias como doença arterial coronária, hipertensão, hipertrofia do ventrículo direito, assim como um risco acrescido do enfarte agudo do miocárdio.<sup>103</sup>

Como já referido anteriormente, a adiponectina tem a capacidade de ativar a AMPK, o que resulta na produção de óxido nítrico e também na prevenção da apoptose

endotelial, contribuindo assim, ao nível do sistema cardiovascular, de forma positiva para a manutenção das funções das células endoteliais, nomeadamente no que diz respeito aos movimentos de dilatação e contração dos vasos sanguíneos.<sup>106</sup> Ao nível dos miócitos, a ativação da AMPK demonstrou resultados positivos na proteção da função sistólica e diastólica após enfarte agudo do miocárdio.<sup>103,106</sup>

Foi demonstrado que o aumento na expressão de adiponectina resulta na prevenção da formação de placas ateroscleróticas e numa menor incidência de aterosclerose.<sup>103</sup> Aliás, estudos *in vitro* evidenciaram que estes efeitos anti-aterogénicos se devem à capacidade de inibição da transformação de macrófagos em células espumosas (“*foam cells*”) e também da inibição da adesão dos monócitos às células endoteliais.<sup>74</sup> Ademais, verificou-se que os efeitos da adiponectina no sistema cardiovascular estão intimamente relacionados com a presença dos recetores T-caderina, sendo que em trabalhos experimentais realizados em animais, foram detetados níveis baixos de adiponectina em tecidos com baixa expressão destes recetores.<sup>103</sup>

Tendo em conta os benefícios que a adiponectina apresenta ao nível do sistema cardiovascular, o desenvolvimento de moléculas semelhantes à adiponectina ou até agonistas dos seus recetores parecem ser opções viáveis.<sup>106</sup>

### 5.3.2 Tecido Adiposo

A composição e função do tecido adiposo foi descrita em detalhe no capítulo 3, no entanto, é importante referir que o tecido adiposo é um dos principais produtores de adiponectina.<sup>103</sup>

No tecido adiposo, a adiponectina auxilia na diferenciação das células dos adipócitos e na promoção da adipogénese.<sup>103</sup> Além disso, estudos em humanos indicam que em indivíduos com elevados níveis de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de adiponectina, existe uma menor secreção de TNF $\alpha$ , IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias e um aumento na produção de IL-10 com propriedades anti-inflamatórias pelo tecido adiposo.<sup>74</sup>

### 5.3.3 Fígado

O fígado é um dos órgãos intervenientes no processo de regulação homeostática da glicose, pelo que, num fígado saudável a adiponectina é responsável por mediar o metabolismo da glicose e de lípidos, diminuindo a gliconeogénese e estimulando a glicólise e a oxidação de ácidos gordos.<sup>107</sup> Foram registadas concentrações séricas reduzidas de adiponectina em casos de obesidade, DMT2 e doenças cardiometabólicas.<sup>7,103</sup>

Trabalhos experimentais realizados em animais demonstraram que a presença de adiponectina leva a níveis baixos de glicose sérica, tanto em ratos saudáveis como em diabéticos tipo 1 e 2.<sup>103</sup> Além disso, doses altas de adiponectina não causaram picos de hipoglicémia em ratos, pelo que é possível inferir que este efeito hipoglicemiante da adiponectina pode resultar maioritariamente da inibição da gliconeogénese ou da glicogenólise.<sup>103</sup>

Os efeitos da adiponectina ao nível da sensibilidade da insulina devem-se à atividade do PPAR $\alpha$ , que após ativação da via da AMPK, estimula a oxidação de ácidos gordos, ativa os transportadores da glicose e causa diminuição da inflamação.<sup>7</sup>

A adiponectina tem a capacidade de por um lado promover a oxidação de ácidos gordos hepáticos através da estimulação da atividade da carnitina-palmitoil-transferase I, e por outro, reduzir a atividade de duas enzimas envolvidas na síntese de ácidos gordos, a acetil-coenzima A carboxilase e o complexo enzimático ácido gordo sintase (acetil-sintase).<sup>103</sup>

### 5.3.4 Abordagem Terapêutica

As tiazolidinedionas demonstraram aumentar a sensibilidade hepática à insulina, com aumento dos níveis séricos de adiponectina, nomeadamente de alto peso molecular, em indivíduos diabéticos tipo 2 e em animais.<sup>103</sup> Foram registadas concentrações séricas reduzidas de adiponectina em casos de obesidade, DMT2 e doenças cardiometabólicas.<sup>103,108</sup>

A administração de adiponectina em roedores já tinha demonstrado melhorar a sensibilidade à insulina e o metabolismo da glicose, aumentando a secreção de insulina e promovendo a redução do peso corporal.<sup>5</sup> Em 2013, uma equipa da Universidade de Tóquio, identificou uma pequena molécula capaz de se ligar aos recetores AdipoR1 e AdipoR2. Este bioativo oral ao qual chamaram “AdipoRon”, um agonista dos recetores de adiponectina, demonstrou melhorar de forma significativa a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose em ratinhos alimentados com uma dieta rica em gordura. Além disso, melhorou o estado da diabetes em roedores obesos (geneticamente modificados).<sup>5,109</sup>

Mais recentemente, foi realizado um trabalho experimental onde, através da modelação dos recetores AdipoR1 e AdipoR2 de humanos, foram obtidas informações acerca da conformação e propriedades destes recetores, o que pode fornecer informação útil a estudos futuros.<sup>110</sup>

## 5.4 Omentina/ Interlectina 1

A omentina, também conhecida como interlectina 1, é composta por 313 aminoácidos.<sup>111</sup> Ao contrário da maioria das adipocitocinas, não é expressa pelos adipócitos, mas sim pelas células da fração vascular estromal do tecido adiposo visceral, mais concretamente na região omental.<sup>111-113</sup> A omentina pode ser encontrada sob 2 isoformas, a omentina 1, aquela que é mais abundante no plasma, e a omentina 2, uma substância homóloga que partilha cerca de 83% dos aminoácidos da constituição da omentina 1.<sup>112</sup> Estas isoformas são codificadas por 2 genes com localização adjacente, na região cromossomal 1q22-q23, região que está correlacionada com a presença de DMT2 em várias populações.<sup>7</sup> A omentina 1 é a isoforma mais estudada,<sup>111,112</sup> pelo que é aquela que é mais abordada nos estudos e ao longo do texto será mencionada apenas como omentina. Esta adipocitocina foi identificada em 2005, e devido ao seu carácter anti-inflamatório, é considerada como um possível novo alvo terapêutico.<sup>111</sup>

A omentina demonstrou ter um papel ativo em mecanismos como a homeostasia da glicose, o metabolismo lipídico, a resistência à insulina e a DM.<sup>7</sup> Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que ao nível da regulação do metabolismo energético, a

omentina aumenta a fosforilação da AMPK, e consequentemente, a fosforilação da acetil-coenzima A carboxilase ocorre de forma dependente da dose desta citocina, o que aumenta a oxidação dos ácidos gordos.<sup>112</sup> Além disso, a omentina aumenta a transdução do sinal da insulina através da ativação da via AKT/PKB.<sup>7</sup>

Como referido anteriormente, a ação da omentina induz a ativação da AMPK, o que também ativa a óxido-nítrico sintase, desempenhando assim funções na homeostasia da energia celular e na regulação do tónus dos vasos sanguíneos. Foi também notada a capacidade da omentina em inibir a produção de TNF $\alpha$  pelas células endoteliais vasculares.<sup>7</sup> Níveis reduzidos de omentina em indivíduos com obesidade sugerem a progressão de calcificação arterial.<sup>7,74</sup>

A ação anti-inflamatória da omentina resulta não só da promoção da sinalização da via AMPK/eNOS, o que suprime a ativação da JNK, mas também pela inibição da ativação de NFkB induzida pela TNF $\alpha$  nas células endoteliais.<sup>70,73</sup>

Foi notado que, em indivíduos com excesso de peso, os níveis de omentina estão diminuídos e que esta redução está associada a vários fatores de risco metabólicos, tais como, dislipidemia, pressão arterial elevada e DMT2.<sup>74,106</sup>

A quantificação de omentina em circulação parece ser um marcador para a avaliação da evolução de disfunções ao nível do sistema cardiovascular.<sup>106</sup> Por outro lado, e apesar de toda a informação conhecida, são necessários mais estudos que clarifiquem o papel fisiológico da omentina no metabolismo glucídico, os seus tecidos alvo, recetores e as vias de transdução de sinal relevantes.<sup>7</sup>

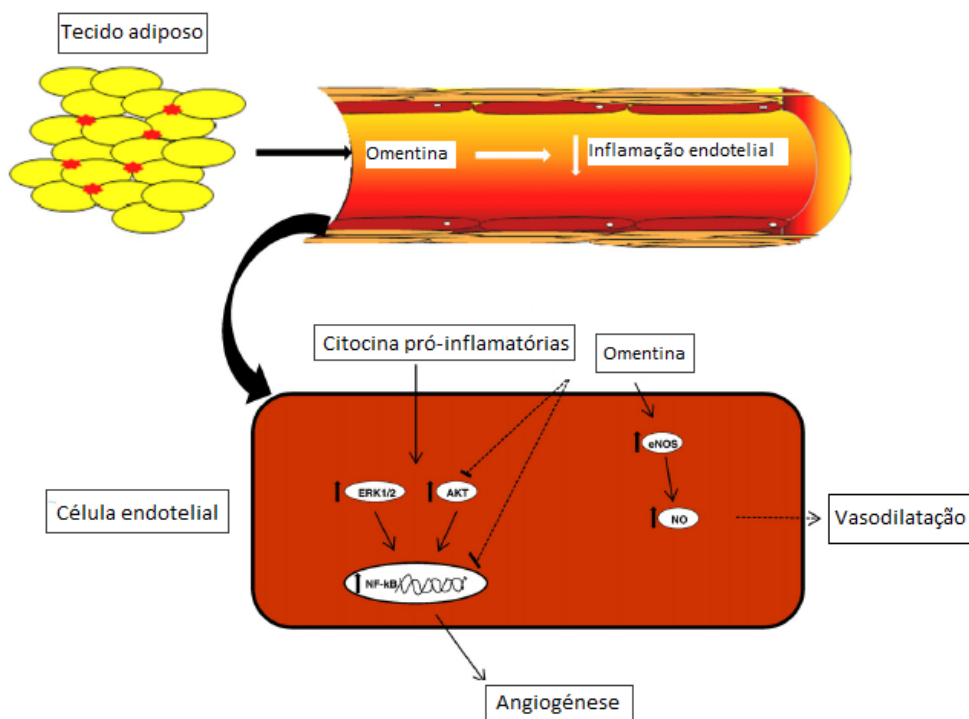


Figura 5. 5 – Ação anti-inflamatória da omentina. AKT – Proteína cinase B; eNOS – Óxido nítrico sintase endotelial; ERK – Cinase regulada por sinal extracelular; NFkB – Fator nuclear kB; NO – Óxido nítrico (Adaptado de 114)

## 6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA SÍNDROME METABÓLICA

### 6.1 Medidas de intervenção atuais

Como já referido anteriormente, a Síndrome Metabólica apresenta um elevado grau de complexidade, tanto do ponto de vista da sua origem etiológica, como da fisiopatologia e mecanismos envolvidos. Este facto gera alguma falta de consenso no que diz respeito à própria definição da condição patológica e critérios de diagnóstico. Como abordado na secção 2.1, o conceito de Síndrome Metabólica tem vindo a ser ajustado ao longo dos anos. A disparidade que existia entre os diferentes critérios dificultava a investigação realizada nesta área.<sup>9,115</sup> Assim, o consenso realizado em 2009 (HARM2009), permitiu conciliar toda a informação disponível de onde resultou a redação de um documento único a ser seguido.<sup>3</sup>

Em Portugal, foi recentemente publicado pela Direção Geral de Saúde (DGS) um documento no âmbito do programa nacional para a promoção da alimentação saudável, “Obesidade: otimização da abordagem terapêutica no serviço nacional de saúde”, onde são referenciados os critérios de diagnóstico de Síndrome Metabólica com base nos que foram estabelecidos pelo HARM2009.<sup>116</sup>

Contudo, na prática clínica, ditar um diagnóstico como positivo ou não, para indivíduos cuja avaliação corresponde aos critérios de Síndrome Metabólica pode não ser tão linear. É um processo que implica a análise de diferentes parâmetros em simultâneo, e que se pode tornar complexo na medida em que falamos de uma doença progressiva, que implica diferentes fatores de risco e que se manifestam em função uns dos outros e de forma diferente entre cada indivíduo.<sup>115</sup>

De acordo com a declaração científica prestada pela *American Heart Association* e o *National Heart, Lung, and Blood Institute*, o objetivo primário a atingir na prevenção e tratamento da Síndrome Metabólica deverá ser a redução do risco de desenvolvimento de aterosclerose.<sup>117</sup> Assim, a terapêutica de primeira linha deve ser direcionada aos seus fatores de risco principais, mais concretamente, o colesterol LDL, hipertensão arterial e diabetes.<sup>117</sup> A literatura mais recente está de acordo com estas orientações, onde as doenças cardiovasculares e a DMT2 são apontados como o foco principal de prevenção e terapêutica em casos de Síndrome Metabólica.<sup>118,119</sup>

As intervenções a realizar em casos com diagnóstico de Síndrome Metabólica devem ser, em primeiro lugar, a implementação de alterações no estilo de vida, isto é, a redução do peso, modificações na dieta e aumento de atividade física.<sup>117</sup> Segundo a evidência, é aconselhado estabelecimento de uma dieta com restrição calórica associada à prática de atividade física regular, o que demonstra resultar em efeitos positivos do ponto de vista metabólico e na redução do excesso de peso.<sup>118,120</sup> Caso se aplique, a cessação tabágica é também aconselhada.<sup>117</sup>

Se não forem obtidos resultados positivos, ou se ainda assim o risco cardiovascular se mantiver elevado, deve ser considerada a implementação de terapêutica farmacológica.<sup>117</sup> Neste caso, os alvos de terapia devem ser os níveis

elevados de colesterol LDL, pressão arterial e glicemia, pelo que devem ser seguidas as diretrizes (“*guidelines*”) atuais relativamente a cada um deles.<sup>117</sup>

É ainda importante referir que em casos de obesidade de grau 3 e grau 2 com comorbilidades associadas, o acompanhamento do doente nos cuidados de saúde primários inclui a referência para cirurgia bariátrica, no caso de o doente cumprir com os respetivos critérios.<sup>121</sup> Relativamente à perda de peso, a intervenção farmacológica nem sempre é considerada a mais segura, pelo que, em substituição, alguns profissionais tendem a realizar a cirurgia bariátrica.<sup>117,122</sup>

## 6.2 Terapêutica farmacológica

Existem diretrizes emitidas por diferentes entidades, quer sejam internacionais, americanas, e até europeias. Em Portugal, a DGS é a entidade pertencente ao ministério da saúde, responsável pela elaboração e publicação de normas de orientação clínica, que servem de guia aos profissionais de saúde.

Sendo a Síndrome Metabólica uma condição com uma contribuição elevada no que diz respeito ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, é importante que se proceda à avaliação do risco cardiovascular.<sup>33</sup> Como já referido na secção 2.4, a ferramenta através da qual se deve realizar esta avaliação, em Portugal, é a SCORE, a partir da qual é estimado o risco, a 10 anos, de o indivíduo sofrer um evento cardiovascular fatal.<sup>123</sup> Esta compreende algumas limitações, nomeadamente, o facto de ser unicamente aplicável a doentes com idade entre os 40 e 65 anos.

Posto isto, para estabelecer os objetivos terapêuticos da dislipidemia é necessário considerar o nível de risco cardiovascular em que o doente se encontra, no entanto, de uma forma geral, os objetivos terapêuticos focam-se na redução do colesterol LDL.<sup>124</sup> Assim, para doentes com risco cardiovascular baixo ou moderado, o tratamento farmacológico tem início com uma estatina, mais concretamente a sinvastatina em dose adequada à situação clínica. Se o doente apresentar um risco cardiovascular alto ou muito alto, o tratamento inicial deve ser realizado com sinvastatina 40 mg.<sup>124</sup> A diretriz elaborada por uma equipa com elementos da

*Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology* e da *European Atherosclerosis Society*, menciona que em casos de Síndrome Metabólica, se o tratamento de dislipidemias com estatinas não atingir os objetivos para o colesterol LDL (até à dose máxima tolerada), combinações de fármacos podem contribuir para este abaixamento, no entanto a evidência que suporta esta informação é limitada.<sup>125</sup> Em casos de hipertrigliceridemia superior a 200 mg/dl, deve ser considerada a instituição de terapêutica com estatinas (por reduzir também o risco cardiovascular total) ou ainda com fibratos ou niacina.<sup>124</sup>

Quanto à hipertensão arterial, de acordo com a DGS, “o objetivo da terapêutica anti-hipertensora é, a curto prazo, a redução e controlo da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg, desde que sejam tolerados e não estejam contraindicadas”.<sup>126</sup> Esta informação vai de encontro ao que recomenda a diretriz redigida por uma equipa da *European Society of Cardiology* e da *European Society of Hypertension*, que indica que mesmo em casos de hipertensão de grau 1 com um risco cardiovascular baixo a moderado, deve ser instituída terapêutica farmacológica.<sup>33</sup> A mesma diretriz refere ainda que a redução de 10 mmHg na PA sistólica ou de 5 mmHg na PA diastólica, está associada a reduções significativas no desenvolvimento de eventos cardiovasculares.<sup>33</sup> Os fármacos utilizados no tratamento desta patologia são diuréticos, modificadores do eixo renina-angiotensina-aldosterona e bloqueadores da entrada de cálcio. Outras classes como os bloqueadores  $\beta$  também podem ser utilizados em casos específicos.<sup>33,126</sup>

Relativamente ao tratamento farmacológico na DMT2, como opção de primeira linha deve ser utilizada a metformina em monoterapia. Em caso de intolerância ou contraindicação, pode ser prescrita uma sulfonilureia (gliclazida ou glimepirida), como primeira opção.<sup>127</sup> Pode ainda ser ponderada a utilização de inibidores das  $\alpha$  glucosidases intestinais (acarbose) ou inibidores da enzima dipeptidase-1 (DPP-4), em casos específicos. Após a implementação de medidas não farmacológicas e otimização da terapêutica com metformina (até à dose de pelo menos 2000 mg/dia), pode ser considerada a adição de um segundo fármaco. O tratamento com terapia dupla pode ser ponderado, ao fim de 3 meses, após confirmação de que o controlo da glicémia

é inadequado em monoterapia. Assim: se a HbA1c > 9%, deve ser adicionada insulina; se HbA1c < 9%, adicionar fármaco de outra classe terapêutica. Existem ainda casos de terapia tripla.<sup>127</sup> A diretriz publicada pela *European Society of Cardiology* em colaboração com a *European Association for the Study of Diabetes*, reporta evidência que apoia a recomendação/informação de que o objetivo de HbA1c < 7% reduz complicações microvasculares, no entanto, isto aplica-se para doentes mais jovens e com um diagnóstico recente de DM, pelo que o objetivo terapêutico deve ser estabelecido de forma individualizada.<sup>128</sup> Para doentes com idade mais avançada, com diagnóstico de DM e outras comorbilidades o objetivo aconselhado mantém-se na HbA1c < 9%.<sup>128</sup> Um documento redigido pela Sociedade Portuguesa de Diabetologia, baseado nesta última diretriz referida, reuniu informação atualizada relativamente às recomendações para o tratamento da hiperglicemia, que corrobora as informações descritas anteriormente, e onde constam novas evidências relativamente aos efeitos das várias classes terapêuticas usadas da DMT2 e respetivas estratégias de intervenção.<sup>129</sup>

Por fim, os fármacos com indicação aprovada, em Portugal, para o tratamento farmacológico da obesidade são o orlistato, liraglutido e a associação de bupropiom e naltrexona.<sup>122</sup> No entanto, a utilização destes medicamentos não deve descurar a importância da implementação de alterações de estilo de vida, nomeadamente uma alimentação saudável e atividade física regular.<sup>122</sup> De entre eles, o liraglutido pode ser considerado como de primeira linha, devido ao grau de segurança, comparativamente com os restantes, e aos possíveis benefícios no controlo glicémico.<sup>122</sup>

Apesar destes fármacos demonstrarem eficácia na redução do peso, os estudos realizados apresentam grandes limitações, e além disso, estão associados a diversos efeitos adversos e contraindicações, pelo que a escolha do tratamento deve ponderar todos estes aspetos. Assim, é recomendada a monitorização não só do peso perdido, mas também da pressão arterial e frequência cardíaca.<sup>122</sup>

## 6.2 Perspetivas futuras

A tendência crescente para o aumento da prevalência das doenças cardiometabólicas associadas à obesidade, gerou o aumento das descobertas e desenvolvimentos na área dos novos alvos terapêuticos, nomeadamente no que diz respeito ao tecido adiposo e respetivas funções na homeostasia metabólica.<sup>111</sup>

Os estudos na área das adipocitocinas têm vindo a aumentar e, para além das que foram abordadas ao longo desta dissertação, a evidência mostra que existem outras adipocitocinas que também têm demonstrado um grande potencial terapêutico, nomeadamente ao nível das doenças cardiometabólicas.<sup>7,86</sup> São exemplo destas, a vaspina, a quemerina, a resistina, entre outras.<sup>5,7,71</sup> Mais recentemente a presença de outras substâncias como a lipocalina, a SFRP5, a arosina, a FAM19A5, a neuroregulina 4, a nesfatina, entre outras, tem vindo a ser detetada no tecido adiposo, no entanto, são necessários mais estudos que elucidem as suas ações fisiológicas e de que forma estas adipocitocinas podem constituir um alvo terapêutico.<sup>7,130</sup>

Desta forma, a continuação do trabalho desenvolvido até agora, nomeadamente na identificação de recetores e cascatas de sinalização destas moléculas, é essencial para que os progressos feitos neste âmbito continuem.<sup>7,67</sup> Além disso, é igualmente importante o estudo da relação das adipocitocinas com outras células e substâncias do organismo para além das que já são conhecidas.<sup>67</sup>

A perceção de que também alguns sinais transmitidos pelas vias neuronais desempenham um papel ativo na homeostasia energética, como é o caso da leptina e respetivas vias de sinalização, representa uma abordagem no controlo da obesidade. Porém, forma-se a conjectura de que intervenções nos níveis de leptina, que interajam com funções ao nível do SNC, podem resultar em efeitos colaterais neurológicos indesejáveis.<sup>86</sup>

O processo de descoberta e investigação de novos fármacos apresenta algumas limitações.<sup>71</sup> Primeiro, muitas das premissas formadas, surgem com base em estudos de modelos animais, que podem não corresponder aos resultados esperados no organismo humano.<sup>71</sup> Depois, os mecanismos de ação das substâncias podem não estar totalmente

esclarecidos e o efeito terapêutico pode não ser o esperado, particularmente neste caso, já que as adipocitocinas integram mecanismos de diferentes naturezas.<sup>67,71</sup> Além disso, desde a identificação de um potencial candidato, à sua aprovação pelas devidas entidades para utilização clínica, são necessárias várias fases que decorrem ao longo de vários anos, o que torna o processo muito demorado.<sup>71</sup> É ainda importante referir que em estudos conduzidos com algumas adipocitocinas, têm sido observados resultados ambíguos, na medida em que foram registados casos de ações pró e anti-inflamatórias para a mesma molécula.<sup>7</sup>

Hoje em dia, já existe um vasto conhecimento sobre as propriedades de muitos fármacos aprovados para o tratamento das condições associadas à Síndrome Metabólica.<sup>131</sup> É importante salientar alguns aspetos a ter em conta na perspetiva futura em relação a este conhecimento. Em primeiro lugar, apesar de os medicamentos terem indicações terapêuticas para as quais estão aprovados, muitos deles também apresentam outras interações bioquímicas, pelo que o conhecimento de todos os seus efeitos pode ser uma vantagem.<sup>131</sup> A título de exemplo, os agonistas dos recetores “*glucagon-like peptide-1*” (GLP1R) e os inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2), fármacos amplamente utilizados em esquemas terapêuticos para a DMT2, provaram ter um impacto benéfico direto ao nível do sistema cardiovascular.<sup>131</sup> Ou ainda o salsato (referido na secção 5.2.4), que está indicado para o tratamento da sintomatologia associada às doenças reumáticas e que tem demonstrado resultados positivos na diminuição dos níveis de glicose plasmática em indivíduos com DMT2.<sup>97</sup> Por outro lado, para além dos benefícios terapêuticos a que os fármacos estão associados, estes também apresentam efeitos não desejados, ou outros cujo resultado terapêutico poderá ser maximizado.<sup>131</sup>

Mais ainda, em indivíduos com diagnóstico de Síndrome Metabólica, a polimedicação pode estar alocada a resultados negativos em saúde. A combinação de várias substâncias ativas num só medicamento pode ser uma solução para combater esse problema. Assim, no futuro seria pertinente a conceção de um único medicamento que atue em simultâneo na diminuição de lipoproteínas de baixa densidade e aumento das de alta densidade, na redução da pressão arterial e dos níveis de glicose plasmática.<sup>4</sup>

## 7. CONCLUSÃO

A Síndrome Metabólica é uma condição complexa, que envolve um conjunto de fatores que estão associados ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O seu mecanismo fisiopatológico abrange diferentes sistemas, o que torna a sua abordagem terapêutica abrangente.

A obesidade é uma condição patológica caracterizada pela deposição de tecido adiposo em excesso e cuja presença é transversal aos distúrbios metabólicos que compõem a Síndrome Metabólica. Por sua vez, o tecido adiposo contribui para a manutenção de processos regulatórios do organismo, através da libertação de adipocitocinas.

As adipocitocinas exercem efeitos específicos em diversos processos biológicos do organismo, tais como, a secreção de insulina e a sua sensibilidade ao nível dos recetores, a regulação do apetite e saciedade, a inflamação, o metabolismo da glicose, a regulação da pressão arterial, entre outros. Em particular nesta dissertação foram abordadas adipocitocinas pró-inflamatórias, como a leptina o  $TNF\alpha$ , a IL-6 e a interleucina IL-1 $\beta$ , mas também adipocitocinas anti-inflamatórias – a adiponectina e a omentina.

O estudo do seu mecanismo de ação constitui uma ferramenta importante no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Mais especificamente, estão já em estudo a utilização de moléculas produzidas sinteticamente como o “AdipoRon”, um bioativo agonista dos recetores de adiponectina, ou a “Atsttrin”, um derivado da progranulina com ação antagonista nos recetores TNFR. Por outro lado, tem vindo a ser estudada a utilização de fármacos aprovados para outras indicações terapêuticas como o salsalato, anticorpos monoclonais (como o canakinumab) e a anacinra, tendo também demonstrado resultados promissores.

A prevalência da Síndrome Metabólica, obesidade e doenças cardiovasculares é elevada e tende a aumentar nos próximos anos. Desta forma, é importante apostar na prevenção e tratamento destas doenças e dos seus fatores de risco associados. O desenvolvimento de novos fármacos, ou a investigação das propriedades dos que já

existem, são estratégias a ser utilizadas na otimização dos esquemas terapêuticos atuais, de forma a obter os melhores resultados em saúde.

Desta forma, de acordo com a evidência científica disponível, as adipocitocinas e a sua atividade biológica são potenciais alvos terapêuticos que têm vindo a demonstrar efeitos benéficos ao nível de mecanismos que contribuem para a homeostasia metabólica. No entanto, apesar dos resultados promissores, é necessária a continuação da investigação científica nesta área, tendo em vista não só a busca pela deteção de novos alvos terapêuticos, mas também a continuidade dos ensaios clínicos e aprofundamento dos estudos relativamente à informação já disponível.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–1607.
2. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–480.
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–1645.
4. Grundy SM. Metabolic syndrome: A multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(2):399–404.
5. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461–470.
6. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, et al. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules*. 2020;25(5218):1–16.
7. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases. *Front Physiol*. 2020;11:1–32.
8. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215–225.
9. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14–20.
10. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes

- mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–553.
11. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med.* 1999;16(5):442–443.
  12. Cleeman JI. 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). *J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486–2497.
  13. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003;9(3):237–252.
  14. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(2):551–556.
  15. International Diabetes Federation. *The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome.*; 2006.
  16. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2018;234(6):8152–8161.
  17. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of metabolic syndrome and dietary intervention. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):1–19.
  18. Sherling DH, Perumareddi P, Hennekens CH. Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017;22(4):365–367.
  19. Ritchie H, Roser M. Causes of Death - Our World in Data. <https://ourworldindata.org/causes-of-death#citation>. Acedido em junho 2021

20. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports* 2018;9:1–8.
21. Leroith D. Pathophysiology of the metabolic syndrome: Implications for the cardiometabolic risks associated with type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* 2012;343(1):13–16.
22. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *J Am Med Assoc.* 2020;323(24):2526–2528.
23. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama.* 2015;313(19):1973–1974.
24. Gao WG, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Does the constellation of risk factors with and without abdominal adiposity associate with different cardiovascular mortality risk? *Int J Obes.* 2008;32(5):757–762.
25. Raposo L, Severo M, Barros H, Santos AC. The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: The PORMETS study. *BMC Public Health.* 2017;17(1):1–9.
26. WHO: World Health Organization. Obesity. [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1). Acedido em março 2021
27. World Health Organization (WHO). WHO/Europe | Nutrition - Body mass index - BMI. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>. Acedido em março 2021
28. World Health Organisation (WHO). WHO | Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. Report of a WHO Expert Consultation. Geneva, 8-11 December 2008. 2008;:8–11. <http://www.who.int>
29. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obes Metab.* 2021;23(S1):3–16.
30. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Em: *Diabetes Care.* Vol 37. ; 2014:81–90.

31. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Em: *Diabetes Care*. Vol 43. ; 2020:S14–S31.
32. World Health Organisation (WHO). Hypertension. Hypertension. Published 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Acedido em julho 2021
33. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*. Vol 39.; 2018.
34. Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res*. 2017;183:57–70.
35. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomy and Physiology 6th edition*. 2004;1,3, 4(2, 18, 21):47, 622–627, 712.
36. Narwal V, Deswal R, Batra B, et al. Cholesterol biosensors: A review. *Steroids*. 2019;143(October 2018):6–17.
37. Tkachenko O, Polishchuk I, Gorchakova N, Zaychenko H. Metabolic syndrome and lipid metabolism disorders: Molecular and biochemical aspects. *Acta Fac Medicae Naissensis*. 2020;37(1):5–22.
38. Srikanth S, Deedwania P. Management of Dyslipidemia in Patients with Hypertension, Diabetes, and Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(76):1–10.
39. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020;371:1–18.
40. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med*. 2020;42(3):199–214.
41. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):3990–4000.

42. van Meijel RLJ, Blaak EE, Goossens GH. Adipose tissue metabolism and inflammation in obesity. Em: *Mechanisms and Manifestations of Obesity in Lung Disease.* ; 2018:1–22.
43. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5–6):231–237.
44. Zhao J, Wu Y, Rong X, Zheng C, Guo J. Anti-lipolysis induced by insulin in diverse pathophysiologic conditions of adipose tissue. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2020;13:1575–1585.
45. Yang A, Mottillo EP. Adipocyte lipolysis: From molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. *Biochem J.* 2020;477(5):985–1008.
46. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(9):715–725.
47. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UCS. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016;148:183–193.
48. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: Many choices on the menu. *Genes Dev.* 2007;21(12):1443–1455.
49. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci.* 2013;9(10):1057–1069.
50. Heinonen S, Jokinen R, Rissanen A, Pietiläinen KH. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obes Rev.* 2019;21(2):1–23.
51. Cedikova M, Kripnerová M, Dvorakova J, et al. Mitochondria in White, Brown, and Beige Adipocytes. *Stem Cells Int.* Published online 2016.
52. Esteve Ràfols M. Adipose tissue: Cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol y Nutr (English Ed.* 2014;61(2):100–112.
53. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: Thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2015;125(2):478–486.

54. Cereijo R, Giralt M, Villarroya F. Thermogenic brown and beige/brite adipogenesis in humans. *Ann Med*. 2014;47(2):169–177.
55. Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr*. 2016;7(1):66–75.
56. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
57. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:35–40.
58. Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;10(1607):1–20.
59. Adamczak M, Wiecek A. The Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):2–13.
60. Ellulu MS, Patimah I, Khaza H, Rahmat A, Abed Y, Sci AM. Obesity and Inflammation : The Linking Mechanism and the Complications. *Arch Med Sci*. 2015;13(4):851–863.
61. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue immune cells fuel obesity-associated inflammation in adipose tissue and beyond. *Front Immunol*. 2019;10(1587):1–16.
62. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap*. 2018;162(2):79–82.
63. Nakamura K, Fuster JJ, Walsh H. Adipokines: A link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2014;63(4):250–259.
64. Legler DF, Thelen M. Chemokines: Chemistry, biochemistry and biological function. *Chimia (Aarau)*. 2016;70(12):856–859.
65. Miller MC, Mayo KH. Chemokines from a structural perspective. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2088):1–16.
66. Watanabe Y, Nagai Y, Takatsu K. Activation and regulation of the pattern

- recognition receptors in obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Nutrients*. 2013;5(9):3757–3778.
67. Cao H. Adipocytokines in Obesity and Metabolic Disease. *J Endocrinol*. 2014;220(2):47–59.
  68. Johnson AR, Justin Milner J, Makowski L. The inflammation highway: Metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol Rev*. 2012;249(1):218–238.
  69. Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;314(1):1–16.
  70. Hutcheson J. Adipokines influence the inflammatory balance in autoimmunity. *Cytokine*. 2015;75(2):272–279.
  71. Blüher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3(3):230–240.
  72. Lee MW, Lee M, Oh KJ. Adipose tissue-derived signatures for obesity and type 2 diabetes: Adipokines, batokines and microRNAs. *J Clin Med*. 2019;8(854):1–9.
  73. Kwon H, Pessin JE. Adipokines mediate inflammation and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4(71):1–13.
  74. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Ślęzak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3570):1–18.
  75. Adya R, Tan BK, Randeva HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1–12.
  76. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015;64(1):24–34.
  77. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J*. 2006;393(1):7–20.
  78. Veiga L. Obesidade : regulação hormonal. *Saúde Tecnol*. Published online 2016:5–15.

79. Dalamaga M, Chou SH, Shields K, Papageorgiou P, Polyzos SA, Mantzoros CS. Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: Current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metab.* 2013;18(1):29–42.
80. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT – Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(1):55–65.
81. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glycose axis. *Front Neurosci.* 2013;7(51):1–12.
82. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta.* 2013;417:80–84.
83. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019;13(4):2409–2417.
84. Ramadhinara A, Widia F, Soegondo S, Setiawati A. The Role of SOCS-3 in Leptin Resistance and Obesity. *Acta Med Indones.* 2008;40(2):89–95.
85. Resumo das características do medicamento - Myalept. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myalepta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myalepta-epar-product-information_pt.pdf). Acedido em outubro 2021
86. Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(9):639–660.
87. Jaganathan R, Ravindran R, Dhanasekaran S. Emerging Role of Adipocytokines in Type 2 Diabetes as Mediators of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. *Can J Diabetes.* 2018;42(4):446-456.e1.
88. Freitas Lima LC, Braga V de A, do Socorro de França Silva M, et al. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: An inflammatory association. *Front Physiol.* 2015;6(304):1–15.
89. Torres S, Fabersani E, Marquez A, Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):27–43.

90. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111–1119.
91. Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, Lourenço AP, Leite-Moreira AF. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today.* 2012;17(15–16):880–889.
92. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: Facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism.* 2015;64(1):131–145.
93. Dinarello CA. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:519–550.
94. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2006;116(7):1793–1801.
95. Alzaim I, Hammoud SH, Al-Koussa H, Ghazi A, Eid AH, El-Yazbi AF. Adipose tissue immunomodulation: A novel therapeutic approach in cardiovascular and metabolic diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7(602088):1–40.
96. Salsalate: Drug information. [https://www.uptodate.com/contents/salsalate-drug-information?search=salsalate&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~16&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/salsalate-drug-information?search=salsalate&source=panel_search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1). Acedido em outubro 2021
97. Anderson K, Wherle L, Park M, Nelson K, Nguyen LD. Salsalate, an old, inexpensive drug with potential new indications: A review of the evidence from 3 recent studies. *Am Heal Drug Benefits.* 2014;7(4):231–235.
98. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):141–150.
99. Abella V, Pino J, Scotece M, et al. Progranulin as a biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Discov Today.* 2017;22(10):1557–1564.
100. Ding H, Wei J, Zhao Y, Liu Y, Liu L, Cheng L. Progranulin derived engineered protein

Atsttrin suppresses TNF- $\alpha$ -mediated inflammation in intervertebral disc degenerative disease. *Oncotarget*. 2017;8(65):109692–109702.

101. Resumo das características do medicamento - Kineret. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_pt.pdf). Acedido em outubro 2021
102. Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1–Receptor Antagonist in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2007;356(15):1517–1526.
103. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
104. Kim Y, Park CW. Mechanisms of adiponectin action: Implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7).
105. Ruan H, Dong LQ. Adiponectin signaling and function in insulin target tissues. *J Mol Cell Biol*. 2016;8(2):104.
106. Shibata R, Ouchi N, Ohashi K, Murohara T. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Cardiol*. 2017;70(4):329–334.
107. Gamberi T, Magherini F, Modesti A, Fiaschi T. Adiponectin signaling pathways in liver diseases. *Biomedicines*. 2018;6(2):1–16.
108. Ebrahimi-Mamaeighani M, Mohammadi S, Arefhosseini SR, Fallah P, Bazi Z. Adiponectin as a potential biomarker of vascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:55–70.
109. Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity. *Nature*. 2013;503(7477):493–499.
110. Tanabe H, Fujii Y, Okada-iwabu M, Iwabu M. Crystal structures of the human adiponectin receptors. *Nature*. 2015;520(7547):312–316.
111. Liang W, Ye D dong. The potential of adipokines as biomarkers and therapeutic agents for vascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019;48(1):32–39.

112. Zhou J-Y, Chan L, Zhou S-W. Omentin: Linking Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):136–143.
113. Shibata R, Ohashi K, Murohara T, Ouchi N. The potential of adipokines as therapeutic agents for cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(4):483–487.
114. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: A Novel Link Between Inflammation, Diabesity, and Cardiovascular Disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2010;20(5):143–148.
115. Leal J, Garganta R, Seabra A, Chaves R, Souza M, Maia J. Um resumo do estado da arte acerca da Síndrome Metabólica. Conceito, operacionalização, estratégias de análise estatística e sua associação a níveis distintos de actividade física. *Rev Port Ciências do Desporto*. 2009;9(2–3):231–244.
116. Camolas J, Gregório MJ, Sousa SM, Graça P. *Obesidade: otimização da abordagem terapêutica no Serviço Nacional de Saúde.*; 2017.
117. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Em: *AHA/NHLBI Scientific Statement*. Vol 112. ; 2005:2735–2752.
118. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):1–23.
119. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome – What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2\_suppl):33–46.
120. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(4):364–373.
121. Direção Geral de Saúde. *Orientação da Direção Geral de Saúde - Boas práticas na abordagem do doente com obesidade elegível para cirurgia bariátrica*. Direção Geral de Saúde 028/2012, 1–14 (2012).
122. Simón A. Terapêutica Farmacológica da Obesidade em Adultos. *Bol do Cent*

*Informação do Medicam.* Published online 2020:3–5.

123. Direção Geral de Saúde. *Norma da Direção Geral de Saúde - Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)*. Direção Geral de Saúde 005/2013, 1–16 (2015).
124. Direção Geral de Saúde. *Norma da Direção Geral de Saúde - Abordagem Terapêutica das Dislipidémias no Adulto*. Direção Geral de Saúde 019/2011, 1–17 (2017).
125. Prevention C, Eacpr R, Graham I, et al. *2016 ESC / EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the*. Vol 37.; 2016.
126. Direção Geral de Saúde. *Norma da Direção Geral de Saúde - Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial*. Direção Geral de Saúde 026/2011, 1–14 (2013).
127. Direção Geral de Saúde. *Norma da Direção Geral de Saúde - Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto*. Direção Geral de Saúde 052/2011, 1–28 (2015).
128. Task A, Members F, Cosentino F, et al. *2019 ESC Guidelines on diabetes , pre-diabetes , and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD diseases of the European Society of Cardiology ( ESC ) and the*. Vol 41.; 2019.
129. Duarte R, Melo M, Silva Nunes J, et al. *Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2-Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD*. *Rev Port Diabetes*. 2018;13(4):154–180.
130. Kim JA, Choi KM. *Newly Discovered Adipokines: Pathophysiological Link Between Obesity and Cardiometabolic Disorders*. *Front Physiol*. 2020;11(September):1–8.
131. Arsenault BJ, Perrot N, Puri R. *Therapeutic Agents Targeting Cardiometabolic Risk for Preventing and Treating Atherosclerotic Cardiovascular Diseases*. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104(2):257–268.

