LUMEN ET VIRTUS

Síndrome Metabólica: Evidências atuais sindêmicas, diagnóstico, tratamento e dietoterapia

https://doi.org/10.56238/levv15n39-024

Isabelle Rodrigues de Souza Gama
Faculdade de Nutrição (FANUT) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
ORCID: 0000-0001-9570-2176
E-mail: isabelle.gama@fanut.ufal.br

Marília Oliveira Fonseca Goulart
Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)/ IQB / UFAL. Maceió – Alagoas
ORCID: 0000-0001-9860-3667
E-mail: mofg@qui.ufal.br

Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça
Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO)/ IQB / UFAL
ORCID: 0000-0002-0826-8277
E-mail: elaine.mendonca@fanut.ufal.br

Alane Cabral Menezes de Oliveira
Faculdade de Nutrição (FANUT) – Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
ORCID: 0000-0002-7497-919X
E-mail: alane.oliveira@fanut.ufal.br

RESUMO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição clínica complexa caracterizada pela combinação de fatores de risco cardiovascular e metabólico, como obesidade abdominal, hipertensão, dislipidemia e resistência à insulina. Diante deste cenário desafiador, esta revisão propõe fornecer uma atualização abrangente sobre esse crítico problema de saúde pública. Por meio de uma abordagem sindêmica, buscamos destacar a interrelação entre os fatores de risco metabólico e suas implicações na saúde pública, considerando os contextos sociais e econômicos. Abordamos critérios diagnósticos diversos de organizações como WHO, EGIR, NCEP-ATP III, AACE/ACE, IDF, AHA/NHLBI e JIS, ressaltando a necessidade de uniformização para facilitar o rastreio clínico. Trata-se de uma revisão narrativa e centrada em evidências dos últimos 10 anos, destaca os avanços nos tratamentos medicamentosos e nutricionais. Recomenda-se especialmente o uso dos critérios do WHO, NCEP-ATP III e IDF, que oferecem uma abordagem abrangente e consistente para o diagnóstico da SM. Frente às evidências atuais, enfatiza-se a importância da terapia medicamentosa personalizada e de intervenções dietéticas, destacando as dietas DASH e mediterrânea como estratégias eficazes. Conclui-se que a SM evidencia um caráter sindêmico, exigindo atenção urgente das políticas públicas de saúde. A uniformização dos critérios diagnósticos, a capacitação de profissionais de saúde para a identificação precoce e a implementação de programas governamentais são essenciais para atenuar essa condição, principalmente na atenção primária, ressaltando a necessidade de abordagens integradas e sustentáveis para enfrentar esse desafio significativo de saúde global.

Palavras-chave: Obesidade Abdominal, Resistência à Insulina, Doenças Cardiovasculares.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome metabólica (SM) é uma condição clínica associada a resistência à insulina (RI), obesidade central, dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) que constitui um risco significativamente elevado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) [1]. Também, é composta por alterações fisiológicas, bioquímicas, clínicas e metabólicas relacionadas diretamente a hereditariedade e ao estilo de vida[2].

No Brasil, o panorama epidemiológico da SM tem sido semelhante, um estudo apresentado por Oliveira et al.[3] apontou prevalência de 38,4%, enquanto, dos Santos Vieira et al.[4] encontrou uma prevalência de 32% em um inquérito na região de São Paulo. A prevalência de SM aumenta conforme a idade, com predominância na faixa etária acima de 60 anos, sendo mais observada no sexo feminino (70% *vs.* 56%), o qual pode ser justificada por alterações hormonais presentes na menopausa, que contribuem para o aumento da circunferência abdominal[3,5].

O critério diagnóstico varia de acordo com a referência utilizada, podendo-se citar como principais, a *World Health Organization* - WHO[6], *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* - NCEP-ATP III[7] e a *International Diabetes Federation* – IDF[8]. Vale ressaltar que todas elas estão em concordância quanto a SM ser um quadro intrinsicamente associado a RI[9].

Não há um tratamento especifico para a SM, porém o principal objetivo é minimizar e prevenir o risco de maiores complicações cardiometabólicas, através de estratégias na mudança do estilo de vida, no uso de medicamentos farmacológicos ou na junção de ambas[10]. Estudos demonstraram que dietas ricas em alimentos *in natura*, como a DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) e a mediterrânea, melhoram o perfil lipidêmico, a glicemia, os níveis pressóricos e o estresse oxidativo, provendo benefícios para a saúde[11,12].

Diantes disto, esta revisão objetiva fornecer uma ampla atualização sobre esse crítico problema de saúde pública, com evidências epidemiológicas sindêmicas, discussão sobre aspectos clínicos e critérios diagnósticos diversos que dificultam o rastreio por profissionais de saúde, além de apresentar evidências atuais sobre os tratamentos medicamentosos e nutricionais. Vale ressaltar que também tem-se como objetivo, contribuir para uma melhor compreensão clínica e estratégias de intervenção, examinando não apenas suas manifestações clinicas, mas também as implicações diagnósticas e as estratégias de dietoterapia.

2 SINDEMIA DA SM

A SM originalmente descrita na década de 80, como síndrome de Reaven, também era reconhecida, como síndrome X, ou síndrome da RI, ou até mesmo identificada como “o quarteto mortal” [13]. Suas tentativas de terminologia objetivavam o detalhamento do quadro clínico pormenorizado, considerando o conjunto de complicações metabólicas identificadas [2].

Entretanto, pesquisadores e organizações de saúde, em consenso padronizaram o termo para SM, caracterizada como um conjunto de distúrbios cardiometabólicos, incluindo RI, dislipidemia aterogênica, obesidade central e HAS, condições com frequente associação por aumentar o risco de DCV e a DM2, assim como a mortalidade geral [1,3,14].

A SM emerge como uma sindemia global, conectando a fatores atribuídos como a urbanização, mudanças nos padrões alimentares e envelhecimento populacional[15]. A prevalência da SM variou de 20% a 25% mundialmente, encontrando-se em aumento gradativo, refletindo a gravidade desse problema de saúde pública[8]. Estima-se que cerca de um quarto da população mundial seja afetada pela SM, com números mais alarmantes em países em desenvolvimento [16].

No Brasil, a SM configura-se como um problema crítico de saúde pública com uma prevalência expressiva. Estudos como o de Siqueira Valadarez[17] revelam que cerca de 33% da população brasileira apresenta essa condição, com uma incidência crescente, especialmente em áreas urbanas. Outro estudo, como o de Saklayen[9], corroboram essas descobertas e destacam a importância da identificação precoce e manejo adequado da SM para mitigar suas consequências adversas a saúde. Por isso, é necessário ressaltar que esses números podem estar subnotificados devido a falta de padronização nos critérios diagnósticos utilizados, o que dificulta a implementação eficaz de estratégias preventivas e de controle[18].

A falta de capacitação dos profissionais de saúde na identificação precoce da SM contribui para atrasos nos diagnósticos e, consequentemente, para o início tardio das intervenções apropriadas, comprometendo, a qualidade de vida e a capacidade laboral dos indivíduos afetados, além de implicações econômicas substanciais com os gastos associados aos desfechos adversos da SM, que podem sobrecarregar os sistemas de saúde e impactar negativamente os recursos públicos[18,19]. Por isso, investir em programas de capacitações profissionais de saúde torna-se imperativo, promovendo o reconhecimento precoce e a gestão adequada da SM para reduzir sua prevalência e atenuar os efeitos adversos[20].

A SM está intrinsecamente associada a um estado inflamatório de baixo grau, que desempenham um papel crucial na sua fisiopatologia[2]. Diversos componentes inflamatórios contribuem para esse quadro, incluindo citocinas pró-inflamatórias como TNF-α e IL-6, que estão frequentemente elevadas em indivíduos com SM[21].

Os componentes fisiopatológicos da SM promovem uma cascata de eventos que comprometem a homeostase metabólica[2,14,15]. A resistência à insulina desencadeia um aumento compensatório na produção de insulina, resultando em disfunção pancreática e elevação crônica da glicemia[15,22]. A obesidade visceral contribui para o estado inflamatório, liberando adipocinas pró-inflamatórias que exacerbam ainda mais a resistência à insulina[22,23]. A dislipidemia, caracterizada por altos níveis de

triglicerídeos e baixos níveis de HDL-c, perpetua o estado inflamatório[24]. A hipertensão arterial, por sua vez, intensifica o estresse oxidativo e a inflamação vascular[14].

Além dos componentes tradicionais, aspectos hormonais e metabólicos desempenham papéis significativos na fisiopatologia da SM. O desequilíbrio hormonal, incluindo a resistência à leptina e a hiperatividade do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, contribui para a inflamação e a obesidade central [25,26]. Metabolicamente, a ativação da via de sinalização da serina quinase e a acumulação de lipídios intracelulares contribuem para a resistência à insulina e a disfunção metabólica[22,23,25].

As consequências desses processos fisiopatológicos são vastas e impactam adversamente a saúde dos indivíduos com SM. Os desequilíbrios metabólicos e hormonais contribuem para o desenvolvimento de diabetes tipo 2, aterosclerose e doenças cardiovasculares[9,15,18]. Além disso, o estado inflamatório crônico está associado a complicações como esteatose hepática não alcoólica, distúrbios psiquiátricos e até mesmo câncer[14,22,24]. Essa interconexão complexa de eventos fisiopatológicos destaca a necessidade de abordagens integradas para o manejo da SM, visando atenuar não apenas os componentes tradicionais, mas também os aspectos inflamatórios, hormonais e metabólicos.

3 DIAGNÓSTICO

A avaliação da SM envolve a consideração de diversos critérios diagnósticos propostos por diferentes organizações de saúde. A WHO[6] definiu critérios que incluem pressão arterial elevada, glicemia em jejum elevada, triglicerídeos elevados, baixos níveis de colesterol HDL e obesidade abdominal. O European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)[27] foca na resistência à insulina como componente central, enquanto o NCEP-ATP III[7] destaca a obesidade abdominal, além de outros fatores de risco. A American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE)[28] propõe critérios mais abrangentes, incluindo circunferência da cintura e glicemia em jejum. A IDF[8] enfatiza a obesidade abdominal e introduz pontos de corte específicos para diferentes populações. A American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)[29] oferece critérios semelhantes ao NCEP-ATP III, enquanto o Joint Interim Statement (JIS)[30] busca harmonizar as abordagens existentes. Apesar dessa variedade, três conjuntos de critérios são comumente recomendados: os do WHO, NCEP-ATP III e IDF. Esses conjuntos compartilham foco na obesidade abdominal, glicemia em jejum, pressão arterial, triglicerídeos e colesterol HDL, proporcionando uma abordagem mais ampla e consistente para o diagnóstico da síndrome metabólica. Essa recomendação visa a uniformidade na identificação da condição, facilitando a comparação entre estudos e garantindo diretrizes claras para a prática clínica. (Quadro 1).

Quadro 1. Principais critérios adotados para diagnóstico de SM.

Parâmetros	WHO (1998)[6]	EGIR (1996)[27]	NCEP-ATP III (2001)[7]	AACE (2003)[28]	IDF (2005)[8]	AHA/NHLBI (2005)[29]	JIS (2009)[30]
Nº de critérios	IG ou RI ou DM+ 2 critérios	RI + 2 critérios	3 ou mais critérios	Glicemia + 1 critério	Obesidade central + > 2 critérios	3 ou mais critérios	3 ou mais critérios
Obesidade	RCQ > 0,9 H >0,85 M e/ou IMC > 30 kg/m²	CC >94 H >80 M	CC >102 H >88 M	IMC > 25 kg/m² ou CC > 100 H > 87,5 M	IMC > 30 kg/m² e CC >94 H >80 M	CC >102 H >89 M	Definições especificas da população e do país
Glicemia	IG ou RI ou DM	GJ >110 mg/dL IP >75% percentil	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM	GJ > 100 mg/dL ou diagnóstico de DM	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM	GJ > 100 mg/dL ou uso de medicamentos para DM
Dislipidemia	HDL-c < 35 mg/dL H < 39 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/dL	HDL-c < 39 mg/dL para H/M e/ou TGL >150 mg/dL	HDL-c < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/Dl ou tratamento farmacológico	HDL-c < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/Dl ou tratamento farmacológico	HDL-c < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/Dl ou tratamento farmacológico	HDL-c < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/Dl ou tratamento farmacológico	HDL-c < 40 mg/dL H < 50 mg/dL M e/ou TGL >150 mg/Dl ou tratamento farmacológico
HAS	PAS / PAD >140/90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >140/90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva	PAS / PAD >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva
Outros	Microalbuminúria (excreção urinária >20 ug/min)	-	-	Evidências de RI	-	-	-

DM: diabetes mellitus; IG: intolerância a glicose; RI: resistência a insulina; RCQ: relação cintura/quadril; H: homens; M: mulheres; IMC: índice de massa corporal; TGL: triglicerídeos; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; GL: glicemia de jejum; CC: circunferência da cintura; HDL-c: lipoproteína de alta densidade.

3.1 WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO

A primeira definição formalizada para diagnosticar a SM foi proposta por um grupo da WHO[6], enfatizando que a RI é o principal fator de risco subjacente para o diagnóstico da SM, por contribuir com a obesidade e hiperglicemia, principalmente, por serem fatores que elevam o estresse oxidativo (espécies reativas de oxigênio – EROs; produtos finais de glicação avançada – AGEs; malonaldeído – MDA; 8-hidroxi-desoxiguanosina - 8-OHdG; entre outros), e processos inflamatórios, como as citocinas pró-inflamatórias (Interleucina-6 - IL-6; Interleucina-1β - IL-1β; fator de necrose tumoral - TNF-α; proteína C reativa – PCR; haptoglobina), e adipocinas (como a leptina e a resistina), e estes podem intensificar a prevalência não apenas de DCV, mas também de DM e obesidade[14,22]. Sendo

assim, os critérios diagnóstico segundo a WHO estabelece que há necessidade da anormalidade da tolerância a glicose ou a RI, associado a dois ou mais componentes: (1) obesidade (relação cintura/quadril – RQC > 0,9 para homens e 0,85 para mulheres e/ou índice de massa corporal - IMC, > 30 kg/m²), (2) dislipidemia (diminuição do High Density Lipoprotein - colesterol (HDL-c) < 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres e/ou elevação dos triglicerídeos séricos (Tg) >150 mg/dL), (3) HAS (pressão arterial sistólica - PAS / pressão arterial diastólica - PAD >140/90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva) e (4) microalbuminúrica (índice de excreção urinária >20 ug/min e/ou relação albumina/creatinina >30 mg/g)[6,31].

3.2 EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE – EGIR

Em 1996, um grupo da Europa sugeriu uma modificação na definição feita pela WHO, propondo a substituição da análise da RI pela dosagem de insulina em jejum, excluindo a microalbuminúria como um dos componentes da SM. Além disso, este critério também avaliava a obesidade, a partir da circunferência da cintura – CC (>94 cm para homens e > 80 cm para mulheres), associada a glicemia de jejum - GJ (>110 mg/dL) para identificação da intolerância à glicose[27].

3.3 NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM ADULT TREATMENT PANEL III – NCEP-ATP III

Em 2001, outro grupo, formalizou o critério para que um indivíduo pudesse ser diagnosticado com SM, sendo os seguintes, a saber: ocorrência de três dos cinco componentes indicados, em qualquer ordem de agrupação, (1) obesidade abdominal (CC >102 cm em homens e 88 cm em mulheres), (2) HDL-c (>40mg/dL para homens e >50 mg/dL para mulheres), (3) HAS (PAS/PAD de >130/85 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva), (4) Tg (>150 mg/dL ou tratamento farmacológico), (5) glicemia em jejum (>100 mg/dL e/ou uso de medicamento para SM)[7].

3.4 AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDROCRINOLOGY – AACE/ACE

Em 2003, a AACE/ACE[28] ressaltou a importância da inclusão dos testes de tolerância à glicose no diagnóstico, além da diferenciação do risco de acordo com características específicas, como (1) IMC > 25 kg/m²; (2) CC > 100 cm em homens e > 87,5 em mulheres; (3) estilo de vida sedentário; (4) idade > 40 anos; (5) etnia (com maior predisposição em africanos, hispânicos, asiáticos e nativos americanos); (6) história familiar de DM2, HAS ou DCV; (7) história de intolerância à glicose ou diabetes gestacional; (8) Acanthosis nigricans; (9) síndrome dos ovários policísticos e (10) doença hepática não alcoólica.

3.5 INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION – IDF

A IDF, propôs em 2005 a unificação dos critérios diagnósticos existentes, levando em consideração a presença de obesidade central obrigatória (IMC > 30 kg/m² e CC > 94 cm para homens e > 80 para mulheres) associada a ocorrência de mais dois parâmetros: (1) glicose > 100 mg/dL ou diagnóstico de diabetes; (2) HDL colesterol < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres; (3) Triglicérides ≥ 150 mg/dL ou tratamento farmacológico (4); pressão arterial ≥ 130/85 mmHg ou tratamento anti-hipertensivo[8].

3.6 AMERICAN HEART ASSOCIATION/NATIONAL HEART, LUNG AND BLOOD INSTITUTE – AHA/NHLBI

Em 2005, a American Heart Association (AHA) juntamente com o National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) divulgaram um relatório sobre o diagnóstico e manejo da SM, sendo assim, propuseram como critério a presença de 3 ou mais dos seguintes critérios: (1) CC de 102 cm para homens e 89 cm para mulheres; (2) nível de triglicerídeos > 150 mg/dL ou presença de tratamento farmacológica; (3) nível de HDL-c <40 md/dL em homens e <50 mg/dL em mulheres ou presença de tratamento farmacológica; (4) pressão arterial de 130/85 mmHg ou presença de tratamento farmacológica; (5) glicemia de jejum de 100 mg/dL ou presença de tratamento farmacológica[29,31].

3.7 JOINT INTERIM STATEMENT – JIS

A última definição proposta foi em 2009, através de uma declaração cientifica realizada pela junção de diversas organizações, que harmonizou os critérios dos componentes da SM a uma definição: um único conjunto de pontos de corte seria usado para todos os componentes, exceto a CC[30].

Não existe consenso sobre qual combinação de fatores de risco devem ser levados em consideração no critério final de diagnóstico da SM, porém, em todos, há a concordância quanto a SM ser uma condição clínica associada a RI, obesidade e DCV[15,18,31]. Entre os grupos a concordância quanto a necessidade de que pelo menos três componentes estejam presentes para fechar o diagnóstico, entretanto, para a WHO, EGIR e a AACE é indispensável a presença da RI, enquanto para o IDF a condição obrigatória é a obesidade central.

A falta de padronização nos parâmetros utilizados para o diagnóstico da síndrome metabólica representa um desafio substancial na interpretação e comparação de estudos epidemiológicos[18]. Diferentes organizações e grupos de pesquisa adotam critérios variados, o que resulta em uma considerável variação nos fatores de risco e na prevalência atribuída à síndrome metabólica em diferentes populações[9,17,31]. Esta disparidade não apenas obscurece a compreensão global da prevalência e impacto da síndrome metabólica, mas também dificulta a formulação de estratégias de saúde pública eficazes para o seu manejo[16].

É imperativo apelar à padronização dos critérios de diagnóstico da síndrome metabólica, com ênfase especial na necessidade de lidar com o diagnóstico subnotificado. Muitos casos de síndrome metabólica podem passar despercebidos devido à falta de uniformidade nos critérios de diagnóstico, resultando em uma subestimação da verdadeira prevalência da condição[30]. Essa subnotificação pode ter implicações significativas para a saúde pública, já que indivíduos não diagnosticados corretamente podem perder a oportunidade de intervenções preventivas e tratamentos adequados[3,32]. A padronização dos critérios de diagnóstico não apenas aprimoraria a comparabilidade entre os estudos epidemiológicos, mas também garantiria que todos os casos sejam identificados de maneira consistente[33].

Portanto, é fundamental reconhecer a urgência de estabelecer critérios diagnósticos uniformes para a síndrome metabólica, não apenas para aprimorar a consistência nos estudos epidemiológicos, mas também para garantir que todos os indivíduos afetados sejam identificados de maneira precisa[32]. A padronização proporcionaria uma base sólida para abordagens de saúde pública mais eficazes, atendendo à necessidade de diagnóstico precoce e intervenções personalizadas. Esse apelo à uniformidade nos critérios diagnósticos visa melhorar a precisão e a abrangência da pesquisa, bem como otimizar o manejo clínico e a implementação de estratégias preventivas [31,33].

4 COMPONENTES DA SM

4.1 RESISTÊNCIA À INSULINA - RI

A RI caracteriza-se pela deficiência na ação da insulina nos tecidos-alvo periféricos, principalmente, nos músculos esqueléticos e no tecido adiposo, na tentativa de manter os níveis normais de glicemia, o pâncreas produz grandes concentrações de insulina, o que resulta no quadro de hiperinsulinemia compensatória, porém esse mecanismo agrava ainda mais a RI, principalmente em indivíduos com obesidade[22,23].

Na função fisiológica normal, a insulina liga-se ao receptor de insulina resultando na fosforilação da tirosina e na ativação de vias, como a do Fosfoinositídeo 3-quinase (PI3K). Em casos de hiperinsulinemia, os resíduos de tirosina prendem-se aos sítios de ligação da PI3K, gerando a RI nos tecidos sensíveis[13]. No tecido adiposo, a RI ocasiona o aumento das concentrações de ácidos graxos livres (AGL) através da inibição da lipólise que é mediada pela insulina, prejudicando a cascata de sinalização da insulina. Além disso, os AGL afetam a ação da PI3K o que diminui a translocação do glucose transporter 4 (GLUT-4) para a superfície levando ao declínio da captação de glicose, especialmente nos músculos esqueléticos[25].

O padrão-ouro para avaliar RI é o *clamp* hiperinsulinêmico euglicêmico (CHE) sendo um método de quantificação direto que consiste na administração de insulina exógena através da infusão intravenosa contínua ocasionando hiperinsulinemia, a sensibilidade da ação insulínica é quantificada

pela taxa de infusão da glicose demonstrando a ação tecidual da insulina, a desvantagem é o alto custo e a necessidade de técnica para sua realização[34]. No entanto, outros métodos são utilizados para avaliar esta condição como: *Homeostasis Model Assessment* (HOMAR-IR), Teste de Tolerância Oral a Glicose (TOTG) e *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI).

O HOMAR-IR avalia a sensibilidade a insulina através de uma fórmula matemática que requer a glicemia e insulinemia de jejum, tendo como base o grau de hiperglicemia em jejum causada pela deficiência das células beta pancreáticas e da RI[35]. É possível calcular o valor da RI através da equação:

$$HOMA - IR: \frac{\text{Glicemia em jejum } \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}}\right) \; x \; \text{Insulina em jejum } \left(\frac{\text{uU}}{\text{mL}}\right)}{22.5}$$

É considerada uma ferramenta de fácil aplicabilidade e execução, sendo bastante utilizada no âmbito clinico e epidemiológico, porém, a falta de padronização nos valores de referência dificulta a obtenção de valores fidedignos[35].

O TOTG é realizado através das coletas de sangue antes e após a ingestão oral de 75g de glicose diluída em 300 mL de água em cinco minutos, o protocolo convencional consiste na determinação da glicose e insulina a cada 30 minutos durante 2 ou 3 horas[35]. Vale ressaltar que a tolerância a glicose reflete informações sobre a capacidade metabólica do organismo após uma sobrecarga de glicose oral e não sobre a RI, por isto, é frequentemente utilizada na prática clínica para identificação de intolerância a glicose e DM2[35].

O QUICKI avalia a sensibilidade a insulina por um cálculo logarítmico feito para normalizar a variabilidade dos valores obtidos por uma medição de glicose e insulina em jejum, através da correlação de ambos[34], na seguinte fórmula:

$$\text{QUICKI: } \frac{1}{\log(\text{insulina em jejum } \left(\mu \frac{\text{U}}{\text{mL}}\right) + \; \log(\text{glicose em jejum } (\frac{\text{mg}}{\text{dL}})}$$

Esse método é bastante utilizado em estudos populacionais, além de auxiliar na observação da progressão do DM2 (Quadro 2).

Quadro 2. Comparação dos métodos para determinação da insulinorresistência.

Método	Valor de referência	Vantagens	Desvantagens
CHE	5,3 mg/kg (realizada a 80 mU/m² min)	Método direto sob condições estáveis	Operadores experientes; risco de hipoglicemia; coleta frequentes de amostras de sangue; necessidade de infusão de insulina; alto custo; realização.
HOMA-IR	> 2,5 μU/mL	Simples, minimamente invasivo, prêve valores de glicemia e insulinemia em estado de homeostasia	SI a nível hepático é igual à periférica, má precisão, não obtém resultados fidedignos em indivíduos com déficit de secreção por parte das células beta pancreáticas; falta de estandardização dos valores de referência.

TOTG	140-199 mg/dL (tolerância a glicose) >200 mg/dL (DM2) em 2 medições após os 120 min	Simples	Útil para avaliação da tolerância à glicose, mas não RI.
QUICKI	<0,331±0,010 para obesos <0,382±0,007 para não obesos <0,304±0,007 para diabéticos	Consistente, preciso e minimamente invasivo	Variações inter-laboratoriais no método de medição da insulina.

SI: sensibilidade a insulina; RI: resistência a insulina.

4.2 DISLIPIDEMIA ATEROGÊNICA

A dislipidemia aterogênica refere-se ao grupamento de alterações no perfil dislipidêmico caracterizado pela elevação dos TG, apolipoproteína B (apo-B) e de partículas pequenas e densas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), assim como, a redução nas partículas e na concentração de colesterol HDL, essas alterações estão fortemente ligadas a SM[36].

A RI induz a lipólise que, consequentemente, aumenta as concentrações de AGL no fígado, servindo como substratos na produção de TG e estimulando a síntese de lipoproteínas de muito baixa densidade (c-VLDL), ademais, ocorre a redução na atividade da lipoproteína-lipase que é responsável pela depuração do VLDL, o que contribui para a hipertrigliceridemia[24,36]. Essa condição, aumenta a atividade da proteína de transferência de éster de colesterol (CETP) que transfere os TG de VLDL para HDL em troca de ésteres de colesterol, resultando em partículas de HDL enriquecidas de TG que são substratos para a lipase hepática que promove a metabolização de partículas de LDL pequenas e densas, extremamente aterogênicas que amplificam o estresse oxidativo[36]. Além disso, a hiperglicemia também é responsável pelo aumento do estado pró-trombótico e inflamatório, juntamente com a RI, provocando alterações endoteliais que podem levar a formação de placas de aterosclerose devido à redução do fluxo sanguíneo[15,37].

4.3 OBESIDADE CENTRAL

O tecido adiposo, além de ser uma reserva de energia, é um fator de risco significativo por desencadear inúmeras alterações no organismo através da função endócrina metabolicamente ativa devido as adipocinas, o que resulta em desequilíbrios metabólicos e hormonais, possibilitando o desenvolvimento de outras patologias como a RI e a HAS[18,23].

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, tendo como principais fatores o sedentarismo e o balanço energético positivo, além de possuir grande influência genética. Com ênfase na obesidade central ou visceral, que é aquela onde o excesso de gordura localiza-se primordialmente na região superior do corpo, possuindo correlação importante na RI em decorrência da má distribuição da gordura[25].

Vale ressaltar que existem três tipos de tecidos adiposos – marrom (encontrados no pescoço, áreas interescapulares e supraclaviculares); branco (regiões subcutânea e visceral); e bege (região supraclavicular, no canal inguinal, próximos à bainha carótida e ao músculo longo do pescoço) –, o branco tem expressado maior preocupação, uma vez este está relacionado ao aumento das citocinas, adipocinas e espécies reativas de oxigênio (ERONs) [38].

A leptina é um hormônio que estimula o comportamento alimentar e ingestão energética, é liberada pelas adipocinas e suas concentrações está relacionado diretamente com a quantidade de gordura corporal, ou seja, na obesidade, níveis estarão estreitamente elevados, porém não suprimem o apetite, caracterizando o quadro de resistência a leptina e promovendo uma resposta pró-inflamatória[36].

A resistina, é uma adipocinas secretada predominantemente pelos adipócitos, podendo influenciar negativamente a sinalização da insulina, desencadeando um estado de resistência insulínica associada a obesidade. Além disso, a resistina também pode modular a inflamação e o metabolismo energético, o que contribui para a patogênese da SM[39].

Citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-1β, TNF-α, PCR e haptoglobina, são liberadas por tecidos adiposos, células imunes e outros locais afetados pela obesidade, exarcebando a inflamação crônica e contribuindo para a RI e dislipidemia, sendo assim, essas moléculas desempenham papéis cruciais na instigação e manutenção do estado inflamatório associado a SM[21,26].

O aumento na produção de EROs, produtos finais de glicação avançada (AGEs), 8-hidroxidesoxiguanosina (8-OHdG) e malondialdeído (MDA) está intrinsicamente ligada ao estresse oxidativo observado na SM[38]. Essas moléculas contribuem para danos celulares e modificações em proteínas e lipídios, desencadeando respostas inflamatórias e prejudicando a função celular[40].

O estresse crônico causado pela obesidade, promove a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e consequentemente, o aumento nos níveis de cortisol. Estudos destacam a interação complexa entre o cortisol em resposta ao hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), e a síndrome metabólica[41]. O eixo somatotrófico, que envolve hormônios como a insulina e o fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1), desempenha um papel crucial na regulação do crescimento, desenvolvimento e metabolismo, por isso, o desequilíbrio nesse eixo hormonal pode contribuir para a disfunção metabólica observada na resistência à insulina e na síndrome metabólica[42].

O diagnóstico da obesidade, a partir do parâmetro definido pela OMS – refere-se ao IMC, obtido a partir da relação entre peso corpóreo (kg) e estatura ao quadrado (m^2) dos indivíduos, onde são considerados obesos aqueles cujo IMC encontra-se num valor igual ou superior a 30 kg/m^2, em adultos[6]. Porém, as formas de mensuração de adiposidade abdominal mais aplicadas na prática clínica e em pesquisas epidemiológicas são: a CC e a razão cintura quadril (RCQ). Na tabela 3 estão apresentados os pontos de corte para obesidade abdominal (Quadro 3)[43].

Quadro 3. Pontos de corte para obesidade abdominal.

Indicador	Homens	Mulheres
CC	>94 cm	>80 cm
RCQ	>0,90	>0,85

Cc: circunferência da cintura; RCQ: relação cintura quadril.
Fonte: Cardinal, *et al.* 2018.

4.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA - HAS

De acordo com Barroso et al.[44], a HAS é uma condição clínica de múltiplos fatores, caracterizada pela elevação e persistência dos níveis pressóricos, com pressão arterial igual ou superior a 130 x 80 mmHg, medidas pelo menos em duas ocasiões diferentes na ausência de medicamentos anti-hipertensivos.

A HAS é uma síndrome poligênica e o seu desenvolvimento está relacionado a fatores constitucionais e ambientais, sendo determinada pelo produto do débito cardíaco (DC) com a resistência vascular periférica (RVP) que são regulados por ações coordenadas entre os sistemas cardiovascular, renal, neural e endócrino, além de aspectos genéticos e ambientais[44].

As funções renais influenciam a pressão arterial por meio dos ajustes da excreção renal de sódio, da autorregulação renal e da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). De acordo com Silva et al.[45] quando ocorre algumas alterações como a redução do fluxo sanguíneo, a restrição de sódio na dieta (<100mEq/dia) ou/e a redução na concentração de aldosterona plasmática, os rins são estimulados para aumentar a liberação da enzima renina que converte o angiotensinogênio em angiotensina I, que imediatamente é convertido em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina, a angiotensina II promove ação vasoconstritora que resulta na liberação de aldosterona, catecolaminas, adrenalina além de aumentar o tônus muscular e estimular a reabsorção de sódio[44,45].

5 TRATAMENTO

Não há um tratamento especifico para a SM, porém o principal objetivo é minimizar e prevenir o risco de maiores complicações cardiometabólicas, através das estratégias na mudança do estilo de vida, no uso de medicamentos farmacológicos ou na junção de ambas[10].

O tratamento medicamentoso é feito pela individualização e o manejo adequado de cada um dos componentes da SM de acordo com a sua particularidade, através de uma metanálise Guzmán et al.[46] demostraram que o uso de alguns fármacos (aspirina, estatinas, betabloqueadores, tiazidas e inibidor de alfa-glicosidase) possuem probabilidade de 3,39 vezes (IC 0,81 – 9,99) de reverter o quadro de SM, embora as estratégias voltadas a dieta e atividade física possuam maior eficácia.

Evidências apontam que modificações no estilo de vida melhoram o quadro de SM e reduz a incidência de todos os componentes, por isso, a estratégia primária para o tratamento e prevenção da SM é a mudança no estilo de vida, destacando-o: dieta e atividade física como essenciais, pois a prática

regular de exercícios físicos e a adoção de uma dieta balanceada corroboram com a perda de peso[11,12,46].

A redução do peso de 5% a 10% ajuda na diminuição da pressão arterial e nos níveis lipídicos, contribuindo para uma melhora na RI e, consequentemente, nos componentes da SM. A associação de uma dieta balanceada e atividade física regular, no mínimo 3 vezes durante a semana, com média de 30 minutos ou >10.000 passos/dia através da utilização do pedômetro desempenham um papel importante na perda de gordura abdominal[11,47].

5.1 DIETOTERAPIA

Algumas abordagens dietéticas podem ajudar na regulação dos componentes da SM como a ingestão de sódio de < 65 a 100 mmol/dia associada com um consumo de potássio de 90 a 120 mmol/dia na regulação da pressão arterial[11]. O consumo de ácidos graxos mono/poli-insaturados e a ingestão de fibras solúveis possuem efeito cardioprotetor além de melhorar os quadros de dislipidemias[11,46]. Assim como uma dieta rica em carboidratos complexos com baixo índice glicêmico contribui com a diminuição da hiperglicemia e da hiperlipidemia[46].

Diversas estratégias dietéticas colaboram na perda de peso como: o déficit calórico de 500 a 1000 calorias/dia, além disso, o uso da dieta mediterrânea e da dieta DASH, ambas possuem características semelhantes como o alto consumo de alimentos in natura (frutas, vegetais, legumes, grãos), a ingestão advinda desse grupo alimentar melhora o perfil lipídico e a glicemia, além de trazer benefícios para a qualidade de vida[10,11,12].

5.2 DIETA DASH

A dieta DASH é uma abordagem alimentar reconhecida por seus benefícios no controle da pressão arterial, e mais recentemente por seu potencial impacto nos componentes da SM[47]. Fundamentada em princípios nutricionais equilibrados, a DASH enfatiza o consumo de alimentos ricos em potássio, cálcio, magnésio e fibras, como frutas, legumes, verduras, grãos integrais e laticínios com baixo teor de gordura[48].

A combinação do consumo desses alimentos favorece a atenuação dos componentes da SM, como a HAS, devido ao aumento na ingestão de sódio que favorece a excreção renal de sódio, consequentemente, atenuando a retenção hídrica[47]. O consumo de alimentos como peixes, nozes e azeites, contribuem para a redução nos níveis de colesterol total e a melhora da sensibilidade a insulina, por possuírem na sua composição compostos anti-inflamatórios que atenuam a resposta inflamatória sistêmica e ácidos graxos poli-insaturados e monoinsaturados, que influenciam positivamente as vias de síntese e transporte de lipídeos[11,47].

Além disso, a adesão a essa estratégia pode atuar no controle glicêmico por meio de um equilíbrio entre carboidratos complexos, fibras e proteínas, como resultado, é observado uma modulação na resposta hormonal pós-prandial, favorecendo a sensibilidade a insulina e influenciando positivamente a microbiota intestinal[47,48].

5.3 DIETA MEDITERRANEA

A dieta mediterrânea é um padrão alimentar tradicional com raízes nas regiões mediterrâneas, como Grécia, Itália e Espanha, é caracteriza-se pelo consumo abundante de frutas, vegetais, legumes, azeite de oliva, peixes, frutos do mar, nozes e sementes, bem como a moderação no consumo de carne vermelha, produtos lácteos e vinho tinto[48]. Estudos científicos têm consistentemente associado a dieta mediterrânea a diversos benefícios na promoção da saúde metabólica[12,49].

Em relação aos componentes da SM, a dieta mediterrânea tem emergido como uma abordagem promissora para o manejo e prevenção dessa condição. Estudos epidemiológicos recentes, como os realizados por Hernandez et al.[49] têm destacado os benefícios da dieta mediterrânea na redução da incidência e na melhoria dos componentes da SM, como obesidade abdominal, RI, dislipidemia e HAS.

O alto teor de fibras, antioxidantes e ácidos graxos monoinsaturados presentes nessa dieta pode modular a inflamação, melhorar a sensibilidade à insulina e regular o perfil lipídico. Além disso, os compostos bioativos presentes em alimentos como o azeite de oliva e os peixes podem influenciar positivamente o metabolismo energético, a homeostase glicêmica e lipidêmica[49,50].

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da análise abrangente da SM, torna-se evidente que essa condição possui um caráter sindêmico, transcendendo as fronteiras exclusivas da saúde física para abranger aspectos sociais e econômicos. A interrelação complexa entre os fatores de risco metabólico, como obesidade, hipertensão e dislipidemia, reflete a necessidade de uma abordagem integrada na saúde pública. O aumento constante nas estimativas da SM destaca a urgência de ações preventivas e terapêuticas, uma vez que a condição não apenas compromete a qualidade de vida individual, mas também exerce uma pressão significativa nos sistemas de saúde.

Dentre os diversos critérios de diagnóstico propostos por diferentes organizações, destaca-se o conjunto sugerido pelo NCEP-ATP III devido à sua ampla aceitação e simplicidade na aplicação clínica. A ênfase na circunferência da cintura e outros marcadores, como triglicerídeos elevados, colesterol HDL baixo e pressão arterial elevada, tornam esse conjunto de critérios uma ferramenta prática e eficaz para a identificação da SM em diferentes contextos clínicos.

No âmbito terapêutico, as evidências atuais ressaltam a importância da abordagem individualizada, considerando os componentes específicos alterados em cada paciente. A terapia

medicamentosa deve ser direcionada conforme os parâmetros metabólicos comprometidos, enquanto intervenções dietéticas desempenham um papel crucial. Entre as abordagens dietéticas, as dietas DASH e mediterrânea emergem como as mais recomendadas devido à sua eficácia comprovada na melhoria dos fatores de risco associados à SM.

Diante desse cenário complexo, é imperativo que a síndrome metabólica seja reconhecida como um problema crítico de saúde pública. A implementação de políticas públicas eficazes torna-se crucial, incluindo programas de capacitação e sensibilização para profissionais de saúde, com ênfase na identificação precoce e manejo adequado na atenção primária. Além disso, a criação de programas governamentais de cadastramento e acompanhamento de pacientes visa não apenas a mitigação dos efeitos da SM, mas também a prevenção de complicações a longo prazo, proporcionando uma abordagem abrangente e sustentável para enfrentar esse desafio de saúde global.

FINANCIAMENTO

Sem financiamento.

REFERÊNCIAS

McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. Clinics in Dermatology. 2018 Jan;36(1):14–20.

Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. International Journal of Molecular Sciences. 2022 Jan 12;23(2):786.

Oliveira LVA, Santos BNS dos, Machado ÍE, et al. Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. Ciência & Saúde Coletiva. 2020 Nov 1;25(11):4269–80.

dos Santos Vieira D, Hermes Sales C, Galvão Cesar C, et al. Influence of Haem, Non-Haem, and Total Iron Intake on Metabolic Syndrome and Its Components: A Population-Based Study. Nutrients. 2018 Mar 7;10(3):314.

Santos MM do A dos, Bentes CM, Marinheiro LPF, et al. Associação entre deficiência de vitamina D e síndrome metabólica em mulheres na pós-menopausa. RBONE - Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. 2021;15(97):1127–34.

Alberti KG, 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. Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association. 1998 Jul 1;15(7):539–53.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001 May 16;285(19):2486–97.

Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Diabetic Medicine. 2006 May;23(5):469–80.

Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. Current Hypertension Reports. 2018 Feb 26;20(2).

Xiscatti VSC. O uso de terapias nutricionais para o tratamento da Síndrome Metabólica. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. 2020 Nov 3;16(10):138–48.

Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. Clinical Nutrition. 2018 Apr;37(2):542–50.

Papadaki A, Nolen-Doerr E, Mantzoros CS. The Effect of the Mediterranean Diet on Metabolic Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials in Adults. Nutrients. 2020 Oct 30;12(11):3342.

Reaven GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease (Syndrome X): An Expanded Definition. Annual Review of Medicine. 1993 Feb;44(1):121–31.

Guembe MJ, Fernandez-Lazaro CI, Sayon-Orea C, et al. Risk for cardiovascular disease associated with metabolic syndrome and its components: a 13-year prospective study in the RIVANA cohort. Cardiovascular Diabetology. 2020 Nov 22;19(1).

Lee MK, Lee JH, Seo Young Sohn, et al. Cumulative exposure to metabolic syndrome in a national population-based cohort of young adults and sex-specific risk for type 2 diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2023 Apr 24;15(1).

Grundy SM. Metabolic syndrome update. Trends in Cardiovascular Medicine. 2016 May;26(4):364–73.

de Siqueira Valadares LT, de Souza LSB, Salgado Júnior VA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults in the last 10 years: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2022 Feb 16;22(1).

Regina Carmen Espósito, Paulo, Fernando, et al. Prevalence of the metabolic syndrome according to different criteria in the male population during the Blue November Campaign in Natal, RN, Northeastern Brazil. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2018 Aug 1;Volume 11:401–8.

Gonçalves AC de O, Cazarim M de S, Sanches C, et al. How much to invest in glycemic control of a patient with diabetes mellitus type 2? A constant dilemma for the Brazilian Public Health System (SUS). Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019 Sep 9;55:e17197.

Vasquez SM. Projeto de intervenção para trabalhar a síndrome metabólica na população residente na área de abrangência da unidade básica de saúde Benedito Zeferino do município de Camanducaia - Minas Gerais: uma abordagem não medicamentosa. Repositorioufmgbr. 2020 Oct 17.

Neves CVB, Mambrini JV de M, Torres KCL, et al. Associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios em idosos residentes na comunidade. Cadernos de Saúde Pública. 2019;35(3).

Zhao X, An X, Yang C, et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1149239.

Yang R, Hu Y, Lee CH, et al. PM20D1 is a circulating biomarker closely associated with obesity, insulin resistance and metabolic syndrome. European Journal of Endocrinology. 2021 Dec 10;186(2):151–61.

Hypertriglyceridemia Management According to the 2018 AHA/ACC Guideline - American College of Cardiology. American College of Cardiology. 2018.

Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. Frontiers in Endocrinology. 2021 May 18;12(12).

Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. Journal of Clinical Investigation. 2017 Jan 3;127(1):1–4.

Ferrannini E, Vichi S, Beck-Nielsen H, et al. Insulin Action and Age: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetes. 1996 Jul 1;45(7):947–53.

Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2003;9(3):237–52.

Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. Circulation. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.

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):1640–5.

Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU, et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. Hormones (Athens, Greece). 2018;17(3):299–313.

Mussi RF de F, Petróski EL. Síndrome metabólica e fatores associados em quilombolas baianos, Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2019 Jul;24(7):2481–90.

Yamagishi K, Iso H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. Epidemiology and Health. 2017 Jan 6;39:e2017003.

Freeman AM, Pennings N. Insulin Resistance. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.

Takei Y, Tomiyama H, Tanaka N, et al. Association Between Insulin Resistance, Oxidative Stress, Sympathetic Activity and Coronary Microvascular Function in Patients With Early Stage Impaired Glucose Metabolism. Circulation Journal. 2022 Apr 25;86(5):866–73.

Vekic J, Zeljkovic A, Stefanovic A, et al. Obesity and dyslipidemia. Metabolism. 2019 Mar;92:71–81.

Wolska A, Yang ZH, Remaley AT. Hypertriglyceridemia: new approaches in management and treatment. Current Opinion in Lipidology. 2020 Sep 29;31(6):331–9.

Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, et al. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. Acta Bio Medica : Atenei Parmensis. 2022;93(4):e2022278.

Lago-Sampedro A, Said Lhamyani, Valdés S, et al. Serum vascular endothelial growth factor b and metabolic syndrome incidence in the population based cohort Di@bet.es study. International Journal of Obesity. 2022 Aug ;46(11):2013–20.

Shu Y, Nikhil Gumma, Hassan F, et al. Hepatic protein kinase Cbeta deficiency mitigates late-onset obesity. Journal of Biological Chemistry. 2023 Aug 1;299(8):104917–7.

Shahanoor Z, Sultana R, Savenkova M, et al. Metabolic dysfunctions following chronic oral corticosterone are modified by adolescence and sex in mice. Physiology & Behavior. 2023 Oct 1;269:114289.

Li YL, Zhang S, Guo XP, et al. Correlation analysis between short-term insulin-like growth factor-I and glucose intolerance status after transsphenoidal adenomectomy in acromegalic patients: a large retrospective study from a single center in China. Archives of Endocrinology and Metabolism. 2019 Mar 21;63:157–66.

Cardinal TR, Vigo A, Duncan BB, et al. Optimal cut-off points for waist circumference in the definition of metabolic syndrome in Brazilian adults: baseline analyses of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Diabetology & Metabolic Syndrome. 2018 Jun 15;10(1).

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2021;116(3):516–658.

Silva RCB, Silva DA da, Bastos JLD, Peres KG, et al. Anthropometric measures change and incidence of high blood pressure levels among adults. Journal of Hypertension. 2017 Jan;35(1):39–46.

Guzmán A, Navarro E, Obando L, et al. Efectividad de las intervenciones para revertir el diagnóstico del síndrome metabólico: actualización de un metaanálisis de comparación mixta de tratamientos. Biomédica. 2019 Dec 1;39(4):647–62.

Anjos KDG dos, Olinto EO dos S, Feitosa GAM, et al. Dieta DASH no tratamento da hipertensão arterial sistêmica/DASH diet in the treatment of systemic arterial hypertension. Brazilian Journal of Health Review. 2021;4(1):621–34.

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/ AHA/ AAPA/ ABC/ ACPM/ AGS/ APhA/ ASH/ ASPC/ NMA/ PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1269–324.

Hernandez AV, Piscoya A, Marti KM, et al. Effect of mediterranean diets on cardiovascular risk factors and diseases in the primary prevention setting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European Heart Journal. 2020 Nov 1;41(Supplement_2).

Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, et al. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. BMJ open. 2015;5(8):e008222.