

# **ANÁLISE DA ABORDAGEM TERAPÊUTICA CONJUNTA DA OBESIDADE E DIABETES TIPO 2, NA SÍNDROME METABÓLICA.**

**DEUS, Andréia Stefânia Carvalho de**  
andreiadeus39@gmail.com  
Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**RESUMO:** *A síndrome metabólica pode ser definida como união de fatores lipídicos e não lipídicos, de origem metabólica e com a resistência insulínica como marcador fisiopatológico comum; sua definição atual ainda envolve obesidade principalmente visceral, intolerância á glicose, dislipidemias (altos níveis de triglicérides e baixos de HDL – colesterol) e hipertensão arterial. Os pacientes portadores de síndrome metabólica necessitam de uma atenção especial em termos de abordagem terapêutica, devido à dificuldade em se abordar uma terapia em conjunto de várias comorbidades associadas no mesmo individuo. As medidas iniciais mais importantes a serem recomendadas, tem o objetivo de intervir no estilo de vida do paciente. O excesso de peso associado ao sedentarismo e uma alimentação inadequada são fatores para o determinismo da síndrome metabólica e a ênfase do tratamento deve ser dada á perda de peso e á correção das anormalidades metabólicas. O tratamento medicamentoso na síndrome metabólica estará sempre indicado quando não houver resultado com as medidas de mudança do estilo de vida, até o momento não existe nenhuma droga específica recomendada para tratamento da síndrome metabólica, a terapia deve seguir os guidelines estabelecidos para cada fator de risco. O objetivo desse artigo é analisar a terapêutica farmacológica conjunta no tratamento e acompanhamento de pacientes com síndrome metabólica e portadores de obesidade e diabetes Mellitus tipo 2.*

**Palavras Chave:** *Síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, tratamentos.*

**ABSTRACT:** *Metabolic syndrome may be defined as the union of lipid and non-lipid factors, having metabolic origin and insulin resistance as a common pathophysiological marker. Its current definition still involves mainly visceral obesity, glucose intolerance, dyslipidemia (high triglyceride levels and low HD – cholesterol) and hypertension arterial. Patients with metabolic syndrome need special attention in terms of therapeutic approach due to the difficulties in reaching a combination therapy of multiple comorbidities in the same individual. The most important initial step to be mentioned is the intervention in the patient's life style. Excessive body weight associated with sedentary life and poor diet are factors for the determinism of the metabolic syndrome and therefore the emphasis of the treatment will be on weight loss and correction of metabolic abnormalities. Drug treatment will always be recommended when there are no results in changing daily habits. Since there is no specific drug for the treatment of metabolic syndrome, therapy should follow the guidelines established for each of the risk factors. The aim of this paper is to analyze the combination drug therapy in the treatment and monitoring of patients with metabolic syndrome, which also suffer from obesity and type 2 diabetes mellitus.*

**Key Words:** *Metabolic syndrome , obesity, type 2 diabetes mellitus, treatment.*

## INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovasculares usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina, por ser uma síndrome complexa e heterogênea de fisiopatogênese ainda por ser mais bem elucidada, é possível supor que múltiplos mecanismos possam estar envolvidos na sua fisiopatologia, embora ainda não se estabelecesse uma causa única ou múltiplas causas para o desenvolvimento da SM, sabe-se que a obesidade e a resistência à insulina parecem ter um papel fundamental na gênese desta síndrome (TOLEDO; KELLEY, 2005).

Reaven, em 1988 foi quem primeiro introduziu o conceito de síndrome X, para descrever um conjunto de anormalidades metabólicas e hemodinâmicas como a associação de resistência à insulina, aumento de triglicérides (TG), das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), do colesterol e diminuição das lipoproteínas de alta densidade (HDL), hipertensão arterial e obesidade central (REAVEN, 1988, p.1595-607).

A síndrome metabólica pode resultar da interação de fatores relacionados ao indivíduo (predisposição genética para hipertensão arterial e vida sedentária), com fatores relacionados ao meio ambiente (estresse psicossocial, dieta hipercalórica e sal); essa interação do indivíduo geneticamente predisposto com o meio ambiente, pode desencadear alterações no organismo caracterizada pelo aumento da atividade simpática, do sistema renina-angiotensina aumento do eixo hipotálamo-hipófise adrenal e resistência insulínica; tais alterações podem fazer parte do fenótipo intermediário do indivíduo e resultam em alterações orgânicas que são observadas em pacientes com síndrome metabólica (LOPES, 2005, p.154-158).

As principais alterações orgânicas observadas são: aumento da pressão arterial, a obesidade central, glicemia de jejum alterada, intolerância à glicose ou diabetes, aumento de triglicérides, HDL - colesterol baixo, aumento de ácidos graxos livres (AGL), hiperuricemia, estado pró-trombótico e pró-inflamatório e de pró-coagulabilidade, disfunção endotelial, microalbuminúria e outras alterações (JULIUS et al., 1990).

A obesidade é considerada relevante na fisiopatologia da síndrome metabólica, por estar relacionada à gênese do diabetes mellitus e quando somada ao sedentarismo pode propiciar alterações relacionadas ao metabolismo glicídico e lipídico e aumento da pressão arterial, sendo esses importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares, e um indicativo real do aumento na taxa de morbidade cardiovascular que resulta em impacto socioeconômico principalmente para economias de transição, pois o custo para saúde do indivíduo e para sociedade são altos, por isso são necessários estudos sobre a fisiologia e desenvolvimento da doença, assim como novas terapêuticas para o indivíduo obeso e diabético, para que se possam desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes (WANG et al., 2005).

O objetivo desse artigo é analisar a terapêutica farmacológica conjunta no tratamento e acompanhamento de pacientes com síndrome metabólica portadores de obesidade e Diabetes Mellitus tipo 2.

### **1. Diagnóstico clínico e laboratorial da síndrome metabólica.**

A Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma lista de critérios para definição da Síndrome Metabólica preconizando como ponto de partida a avaliação da resistência á insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose, microalbuminúria, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia; em 2001 a *United States National Cholesterol/ Education Program/Adult Treatment Panel III* (NCEP / ATP III) modificou os critérios para a síndrome metabólica, diferindo da OMS pelo fato de não ser necessária a evidência da resistência insulínica, nem da medida da microalbuminúria, ressaltando, porém, a importância da presença da obesidade abdominal (NAKAZONE et al.,2007).

Pela sua simplicidade e praticidade é esta a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM) e conforme indica a Tabela 1:

<b>Componentes</b>	<b>Níveis</b>
<b>Obesidade Abdominal por meio de circunferência abdominal</b>	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	≥ 150mg/dL
<b>HDL Colesterol</b>	
Homens	< 40mg/dL
Mulheres	< 50mg/dL
Pressão Arterial	≥ 130 mmHg ou 85mmHg
Glicemia de Jejum	≥ 110 mg/dL

**Tabela 1.** Componentes da Síndrome Metabólica segundo o NCEP-ATP III.

A investigação clínica e laboratorial tem objetivo de confirmar o diagnóstico da síndrome metabólica (SM) de acordo com os critérios do NCEP-ATPIII e identificar fatores de risco cardiovascular associados, Para melhor avaliação do risco cardiovascular poderão ser realizados outros exames laboratoriais adicionais, tais como: colesterol total, LDL colesterol, creatinina, ácido úrico, microalbuminúria, proteína C reativa, TOTG (glicemia de jejum e após 2 horas da ingestão de 75g de dextrosol) e eletrocardiograma (TCHEFERNOF et al.,1996).

## **2. Abordagens terapêuticas na síndrome metabólica**

### **2.1. Tratamento não medicamentoso**

A ATP III recomenda que a obesidade seja o alvo principal do tratamento da Síndrome Metabólica. A perda de peso melhora o perfil lipídico, abaixa a pressão arterial e a glicemia, além de melhorar a sensibilidade á insulina reduzindo o risco de doença aterosclerótica, tal tratamento deve ser baseado em modificações do estilo de vida, aumento da atividade física e modificações alimentares, evitando uma dieta aterogênica (CORNIER et al.,2008).

A realização de um plano alimentar para redução de peso, associado a exercício físico são consideradas terapia de primeira escolha para o tratamento de pacientes com síndrome metabólica; esta associação provoca a redução expressiva da circunferência abdominal e a gordura visceral, melhora significativamente a sensibilidade á insulina, diminui os níveis

plasmáticos de glicose, podendo prevenir e retardar o aparecimento de diabetes tipo 2. Há ainda, com essas duas intervenções, uma redução expressiva da pressão arterial, nos níveis de triglicérides, com aumento de HDL – colesterol (CARROL; DUDFIELD, 2004).

A dieta deve estar direcionada para a perda de peso e da gordura visceral, com o objetivo de normalização dos níveis pressóricos, da correção das dislipidemias e da hiperglicemia e consequentemente a redução do risco cardiovascular (ARD et al.,2004).

As evidências favorecem as dietas ricas em fibras, pobres em gorduras saturadas e colesterol e com reduzida quantidade de açúcares simples, para os portadores de SM a dieta deve ser composta por carboidratos complexos e integrais (representando entre 45 e 65% do valor calórico total diário), proteínas (10-35% do valor calórico diário total) e gorduras (20-35% do valor calórico diário total), dando-se preferência às gorduras mono e poliinsaturadas (HORNSTRA et al.,1998).

O exercício físico diminui o risco relacionado a cada componente da SM e traz benefícios substanciais também para outras doenças (câncer de cólon e câncer de mama).

A atividade física é determinante do gasto de calorias e fundamental para o balanço energético e controle de peso. O baixo condicionamento cardiorrespiratório, pouca força muscular e sedentarismo aumentam a prevalência da SM em três a quatro vezes (CORNIER et al.,2008).

A prática de atividade física regular deve também ser enfaticamente estimulada sempre adequada à faixa etária e ao condicionamento físico de cada indivíduo, o recomendado é praticar pelo menos 30 minutos de atividade aeróbia de moderada intensidade, diariamente. Mesmo que o exercício físico não promova uma perda de peso significativa, existem evidências de que haja redução do tecido adiposo visceral (HARDMAN, 2001, p. 107-113).

A atividade aeróbica melhora a homeostasia da glicose, promovendo o transporte de glicose e a ação da insulina na musculatura em exercício. Além disso, melhora o perfil lipídico, aumentando os níveis de HDL – colesterol e diminuindo os triglicérides. A melhora de hábitos de vida também deve contemplar a redução de tempo de lazer passivo (televisão, jogos eletrônicos, atividades em computadores etc.) (GIAMMATTEI et al.,2003).

## **2.2. Tratamento medicamentoso**

Alem do tratamento da obesidade, o tratamento medicamentoso é indicado quando não se conseguir resultado com as medidas de mudanças do estilo de vida, não existe até o momento nenhuma droga específica recomendada para o tratamento da SM.

As recomendações para o tratamento medicamentoso devem seguir os *guidelines* estabelecidos para cada fator de risco.

O excesso de peso é o principal fator de risco para o desenvolvimento da Síndrome Metabólica. O estudo NHANES III mostrou que de acordo com os critérios da ATP III teriam síndrome metabólica 4,6% dos homens com IMC normal;22,4% dos homens com sobrepeso; 59,6% dos homens obesos; 6,2% das mulheres com IMC normal; 28,1% das mulheres com sobrepeso e 50,0% das mulheres obesas (PARK et al.,2003).

A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DSBM) recomenda o uso de medicamentos nos indivíduos de SM com obesidade  $IMC > 30$  ou com

excesso de peso (IMC entre 25 e 30) desde que acompanhado de comorbidades e que não tenham perdido 1% do peso inicial por mês, após 1 a 3 meses do tratamento não-medicamentoso (NAKAZONE et al.,2007).

Até 2011 havia cinco medicamentos registrados no Brasil para o tratamento da obesidade: anfepramona, femproporex, mazindol, sibutramina e orlistat, as duas medicações de primeira escolha no tratamento da obesidade associada á síndrome metabólica, no entanto, são a sibutramina e o orlistat.

A resolução 52/2011 proibiu o uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol e propôs medidas de controle quanto á prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina restringindo a mesma a uma dose diária de 15 mg/dia (BRASIL,2011).

A sibutramina foi testada em vários estudos e mostrou-se mais eficaz que o placebo em promover a perda de peso, embora não existam evidências para determinar o perfil do risco-benefício da sibutramina além de dois anos de uso e em manter perda de peso.Os principais efeitos colaterais relatados são: boca seca, constipação intestinal, insônia, irritabilidade e cefaléia, aumentos médios de pressão arterial sistólica e diastólica e de frequência cardíaca (KELLEY et al.,2004).

Pacientes diabéticos tipo 2 em uso de metformina e sibutramina 15mg tiveram pequenas reduções da glicose, hemoglobina glicada e triglicérides e pequenos aumentos do colesterol HDL em relação aos participantes que receberam placebo e nenhum efeito sobre o colesterol total e o colesterol LDL (MCNULTY et al.,2003).

Em relação ao outro medicamento de escolha o orlistat, estudos realizados com pacientes obesos com ou sem fatores de risco definidos (diabéticos, hipertensos ou dislipidêmicos), apresentam perda de peso, manutenção da perda de peso e mudanças favoráveis nos fatores de risco cardiovasculares ligados á obesidade. O orlistate mostrou-se efetivo em levar á redução de peso pacientes com diabetes tipo 2, associada á melhora do controle glicêmico, em reduzir a progressão de tolerância normal para intolerância á glicose e ao diabetes tipo 2 ao longo de quatro anos (WAREMBOURGH et.al,1968).

A perda de peso relacionada ao uso de sibutramina e orlistate levou á redução da resistência insulínica, com melhora dos marcadores bioquímicos (SABUNCU et al.,2003). A dose recomendada do orlistate é de 120 mg, 2 a 3 vezes ao dia, nas principais refeições, dependendo da ingestão de gordura no café da manhã. Os principais efeitos colaterais relacionados são gastrintestinais (esteatorréia, flatus com evacuação, etc) (STRAUSS et al.,2001).

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina usados como antidepressivos, por exemplo, a fluoxetina e a sertralina também proporcionam perda de peso, embora não tenham indicação inicial no tratamento da obesidade (DARGA et al.,1991).

Com a publicação da RDC 52/2011, aumentou- se a necessidade de novas alternativas farmacológicas para o tratamento da obesidade e conseqüentemente novos medicamentos estão sendo inclusos no tratamento como a bupropiona, naltrexona e topiramato.

A bupropiona é um inibidor da recaptção de dopamina e norepinefrina atualmente aprovado para o tratamento de depressão e como coadjuvante na cessação do tabagismo, seu efeito em monoterapia apresenta resultados modestos em relação à redução de peso, porém quando associada a outro fármaco como a naltrexona o efeito sinérgico é satisfatório (SIMPSON et al.,2009).

A naltrexona é um antagonista de receptor opióide, inicialmente aprovado no tratamento da dependência aos opiáceos e, posteriormente, da dependência do álcool (LEE; FUJIOKA, 2009). Os mecanismos de ação que justifiquem o efeito sinérgico satisfatório dessa associação com a bupropiona, ainda estão por ser mais bem elucidados, entretanto estudos em ratos demonstram diminuição de ingestão de alimentos tanto para os roedores magros como aqueles com obesidade induzida por dieta (PADWAL, 2009, p.1117-25).

O topiramato é uma medicação inicialmente liberada para tratamento da epilepsia que atualmente é também prescrita para a profilaxia da enxaqueca. Seu mecanismo de ação como agente redutor de peso é desconhecido, em modelos animais, o topiramato tanto reduz o apetite como interfere na eficiência da utilização de energia, ao aumentar a termogênese e a oxidação de gorduras (mediante estímulo da lipoproteína lípase no tecido adiposo marrom e muscosquelético) (ASTRUP;TOUBRO,2004).

Uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da obesidade apresenta as incretinas com significativa incidência de perda de peso, principalmente quando associado a atividade física e educação alimentar. Inicialmente prescritas para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2, as incretinas são hormônios capazes de potencializar a secreção da insulina de uma forma dependente da glicose e em resposta à ingestão de nutrientes, os dois principais fármacos com efeito sobre o peso são: o exenatide e a liraglutida (HOLST;GROMADA,2004).

O exenatide é um produto sintético estruturalmente idêntico ao exetin-4 ativo peptídeo isolado das secreções salivares do lagarto Gila do Arizona, que possui uma sequência de aminoácidos homóloga ao GLP-1 humano em mais de 50%. Liga-se ao receptor do GLP-1 e tem uma ação mais duradoura, pois apresenta maior resistência à ação da enzima DPP-4. Em estudos duplo-cegos controlados com placebo e com trinta semanas de duração, observou-se queda da hemoglobina glicada e perda de peso média de aproximadamente 2 kg, entretanto a maior perda de peso ocorreu nos pacientes que receberam metformina mais exenatide (DRUCKER, 2006, p.153-165).

A liraglutida é um análogo do GLP-1, uma medicação inicialmente desenvolvida para o tratamento do Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) , mostrou-se benéfica para o controle glicêmico em doses até 1,8 mg/dia (DEGN et al.,2004), demonstrou, também, no tratamento de diabéticos tipo 2 gerar uma perda de peso dose-dependente e ao mesmo tempo, diminuir concentrações de hemoglobina glicada (VILSBOLL et al.,2007).Os mecanismos mediadores na redução de peso pelo liraglutida são provavelmente relacionados a uma combinação de efeitos no trato gastrointestinal (TGI) e no cérebro. O GLP-1 ativo inibe o apetite e o aporte energético tanto em indivíduos normais quanto em obesos, assim como em pacientes com DM 2, além de retardar o esvaziamento gástrico (FLINT et al.,1998).

Embora a forte relação entre obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares já seja bem conhecida, a célula adiposa é uma célula secretora e endocrinologicamente ativa,de acordo com a teoria de Randle, e quanto maiores os depósitos gordurosos próximos ao fígado, maior o aporte de ácidos graxos livres neste órgão, competindo com a glicose como substrato energético, sendo portanto importante na gênese do Diabetes mellitus. Em outras palavras, há aumento da oxidação de gordura associada à diminuição da oxidação de carboidratos (LEWIS et al.,2002).

Atualmente verificamos que a epidemia de diabetes acompanha a epidemia de obesidade, sendo o Diabetes tipo 2 é uma das principais doenças associadas a obesidade e cerca de 80% dos diabéticos tipo 2 são obesos. O tratamento farmacológico para o paciente obeso que apresenta Diabetes Mellitus tipo 2, deve contemplar os medicamentos que não aumentem a secreção de insulina, mas que melhorem a atuação da insulina endógena, com melhor controle metabólico e evitando ganho ponderal excessivo (TOLEDO; KELLEY, 2005).

O Diabetes tipo 2 é decorrência de dois defeitos básicos: resistência insulínica e deficiência insulínica, nas fases iniciais da doença o fator de resistência é predominante,sendo indicado o uso de drogas sensibilizadoras da ação insulínica metformina,glitazonas e até acarbose (HANEFELD et al.,1996)

A metformina é indicada como tratamento de primeira escolha se o paciente for pré diabético, diabético sem obesidade ou mesmo diabético obeso, uma vez que não apresenta como efeito colateral ganho ponderal e tem como característica diminuição de peso, melhora do perfil lipídico e diminuição de eventos cardiovasculares (RODRIGUES et al.,1999). A acarbose

retarda a digestão dos carboidratos da dieta, reduzindo a concentração de glicose no sangue após as refeições e em diabéticos a inibição enzimática retarda a absorção de glicose e em consequência, diminui a hiperglicemia pós prandial, pode ser utilizada em indivíduos obesos sem comprometimento do peso do paciente (TOMINAGA et al.,1999).

Com o passar dos anos há evidências clínicas quanto à deteriorização progressiva da glicemia decorrente de instalação mais acentuada do fator deficiência insulínica, nesta fase as sulfoniuréias podem ser associadas aos sensibilizadores de insulina (YKI-JARVINEN et al.,1992).

As sulfoniuréias são secretagogos de insulina e compreendem as sulfoniureias de ação hipoglicemiante mais prolongada (clorpropamida, glicazida e glimepirida) que promovem queda de 1.5% a 2% da hemoglobina glicada, e as metiglitinidas ou glinidas com menor tempo de ação cobrindo principalmente o período pós prandial (TURNER et al.,1999), no entanto, para indivíduos obesos são indicadas com cautela, uma vez que apresentam como efeito colateral hipoglicemia e ganho ponderal, além das sulfoniuréias de primeira geração serem responsáveis pela retenção de líquido predispondo a riscos cardiovasculares (HANEFELD et al.,1996).

Em relação as glitazonas como a rosiglitazona e a pioglitazona que também aumentam a sensibilidade á insulina no músculo, adipócito e hepatócito, o uso é restrito pois, podem apresentar como efeito colateral ganho ponderal discreto e edema, uma alternativa ao paciente obeso nesse caso, seria a terapia conjunta com a metformina (RODRIGUES et al.,1999).

Quando a combinação terapêutica com medicamentos orais falha na obtenção de bom controle de glicemia e hemoglobina glicada está indicada a introdução de insulina de depósito (NPH ou Glargina) em combinação com medicamentos orais (KOSHIYAMA et al.,2001). Para pacientes obesos, entretanto, o uso da insulina pode acentuar o ganho ponderal, mas estudos comparativos de combinação entre insulina e antidiabéticos orais demonstrou que a associação da insulina noturna e metformina diurna causou o menor ganho ponderal e produziu o melhor controle metabólico com menor incidência de hipoglicemia (PARULKAR et al.,2001).

É necessário ressaltar a importância de se tratar o diabetes e a obesidade no contexto dos outros componentes da Síndrome Metabólica, estratégias necessárias para a diminuição da aterosclerose devem ser implementadas e entre elas o tratamento da dislipidemia, uma vez que as alterações do metabolismo lipídico apresentam uma relação frequente com a aterogênese e consequentemente, com a aterosclerose e a elevada morbidade cardiovascular (BRANDÃO et al.,2005).

A terapêutica combinada de estatinas com fibratos e ácido nicotínico pode ser uma opção válida nos indivíduos com síndrome metabólica, pois além de melhorar o perfil lipídico tem capacidade de reduzir a aterogênese (GRUNDY et al.,2004)..

De acordo com a VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial, a redução da pressão arterial é também um dos principais fatores de contribuição para diminuição da morbidade cardiovascular e renal e é o objetivo mais importante do tratamento da hipertensão arterial. Na presença de síndrome metabólica e diabetes uma opção terapêutica que tem mostrado vantagens é o bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e na associação destes com antagonistas dos canais de cálcio (ACC), a associação de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) com bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina II(BRA) tem demonstrado benefício para a proteção renal na nefropatia diabética com proteinúria em Diabéticos tipo 1 e 2. Mais recentemente a associação do inibidor direto da renina, alisquireno, com o BRA II losartana, também resultou em redução adicional da albuminúria em pacientes com nefropatia diabética.

## CONCLUSÃO

A prevalência da SM aumenta com o excesso de peso, principalmente com a obesidade abdominal e está associada a um aumento do risco de doenças cardiovasculares e Diabetes tipo 2, desta forma, independente do diagnóstico o objetivo primário do tratamento é a redução de peso através de mudanças no estilo de vida. Medidas farmacológicas para pacientes obesos e diabéticos tipo 2, devem contemplar a redução da glicemia, taxa de hemoglobina glicada e ser favorável a redução de peso. O papel do profissional de saúde em âmbito multidisciplinar é alertar sobre os riscos e benefícios do tratamento medicamentoso e orientar quanto as interações possíveis e problemas de má administração dos fármacos, principalmente se o indivíduo em questão apresentar outras comorbidades associadas e fizer uso concomitante de outros fármacos. O acompanhamento farmacoterapêutico é fundamental neste paciente, pois além da oportunidade de educação sanitária, pode se verificar se ao longo do tratamento a terapêutica utilizada está sendo bem aderida, eficaz e segura. O profissional de saúde deve promover campanhas educativas para mobilizar os pacientes quanto ao conhecimento da SM, dos riscos em não controlá-la e dos benefícios no controle e prevenção da SM, além de ressaltar a importância dessas ações para evolução do quadro clínico e melhora da qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

ARD, J.D.; GRANBOW, S.C.; LIU, D.; SLENTZ, C.A.; KRAUS, W.E.; SVETKEY, L. The effect of the PREMIER interventions on insulin sensitivity. *Diabetes Care*.v.27, n.2, p.340-47, 2004.

ASTRUP, A.; TOUBRO, S. Topiramate: a new potential pharmacological treatment for obesity. *Obes. Res*.v.12,p.167-73,2004.

BRANDÃO, A.P.; NOGUEIRA A.R.; OLIVEIRA J.E.; GUIMARÃES, J.I.; SUPPLY, H. BRANDÃO A.A. (Coord.). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq. bras. Cardiol.* v.84, n. 1, p.1-28,2005.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº52: Dispõe sobre a proibição do uso das substâncias anfepramona, femproporex e mazindol, seus sais e isômeros, bem como intermediários e medidas de controle da prescrição e dispensação de medicamentos que contenham a substância sibutramina. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 10 out. 2011. Seção 1, p.55.

CARROL, S.; DUDFIELD, M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med*.v.34, n.6, p. 371-418,2004.

CORNIER, M.A.; DABELEA,D.; HERNANDEZ, T.L.;LINDSTROM, R.C.;



STEIG, A.J.; STOB, N.R. et al. The metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* v.29, n.7, p.777-822,2008.

DARGA, L.L.; CARROL-MICHALS, L.;BOTSFORD, S.J. et al. Fluoxetine's effect on weight loss in obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*v.3,p.321-25,1991.

DEGN, K.B.; JUHL, C.B.; STURIS, J.; JAKOBSEN, G., BROCK, B., CHANDRAMOULI, V. et al. One week's treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 derivative liraglutide (NN2211) markedly improves 24-h glycemia and alpha- and beta-cell function and reduces endogenous glucose release in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.*v.53,n.5,p. 1187-94,2004.

DRUCKER, D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* v.3, p.153-165,2006.

FLINT, A.; RABEN, A.; ASTRUP, A.; HOLST, J.J. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J. Clin. Invest.*v.101,n.3,p.515-20,1998.

GIAMMATTEI, J.; BLIX, G., MARSHAK, H.H.; WOLLITZER, A.O.; PETTIT, D.J. Television watching and soft drink consumption: associations with obesity in 11- to 13-year-old schoolchildren. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*v.157,p.882-86,2003.

GRUNDY,S.M.; BREWER, J. B.; CLEEMAN, J.I.; SMITH, S.C.;LENFANT, C. American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* v.109, n.3, p.433-8, 2004.

HANEFELD, M.; FISCHER, S.; JULIUS, U. et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study. 11- year follow-up. *Diabetologia.* v.39, p.1577-583,1996.

HARDMAN, A.E. Physical activity and cancer risk. *Proceedings of the Nutrition Society.* v.60, p.107-113,2001.

HOLST, J.J; GROMADA, J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*v.287, p.199-206, 2004.

HORNSTRA, G.; BARTH, C.A.; GALLI, C.; MENSINK,R.P.; MUTANEM, M.; RIEMERSMA, R.A. et al. Functional foods science and the cardiovascular system. *Br. J. Nutr.*v.80,n.1,p.113-146,1998.

JULIUS, S.; JAMERSON, K.; MEJIA, A.; KRAUSE, L.; SCHORK,N.; JONES, K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk.Tecumseh Blood Pressure study. *JAMA.* v.8.p 264:354,1990.

KELLEY, D.E.; KULLER, L.H.; MCKOLANIS, T.M. et al. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* v.27, n.1, p.33-40, 2004.

KOSHIYAMA, H.; SHIMONO, D.; KUWARAMA, N.; MINAMIKAWA, J.; NAKAMURA, Y. Inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol .Metabol.* v.86, p.3452-456, 2001.

LEE, M.W.; FUJIOKA, K. Naltrexone for the treatment of obesity: review and update. *Expert Opin Pharmacother.*v.10, n.11, p.1841-5, 2009.

LEWIS, G.F.; CARPENTIER, A.; ADELI, K.; GIACCA, A. Disordered fat storage and mobilization in the Pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews.* v.23, n.2, p.201-29, 2002.

LOPES, H. F. Hipertensão, obesidade, resistência á insulina e síndrome metabólica. *Rev. bras. hipertens.*, v12,n.3, p.154-158, 2005.

MCNULTY, S.J.; UR, E.; WILLIAMS, G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care.*v.26,p.125-31,2003.

NAKAZONE, M.A.; PINHEIRO, A.; BRAILE, M.C.; PINHEL, M.A.;SOUSA, G.F.; PINHEIRO, S. et al. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. *Rev. Assoc. Med. Bras.*v.53,n.5, p.407-13,2007.

PADWAL, R.Contrave, a bupropion and naltrexone combination therapy for the potential treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs.*v.10, n.10, p.1117-25, 2009.

PARK, Y.W.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, L.; HESHKA, S.; CARNETHON, M.R.; HEYMSFIELD, S.B. The metabolic syndrome:prevalence and associated risk factor findings in

the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.* v.163, n.4, p. 427-3, 2003.

PARULKAR, A.A.; PEDERGRASS, M.L.; GRANDA-AYALA, R.; LEE, R.T.; FONSECA, V.A. Non-hypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern. Med.* v.134, p.61-71, 2001.

REAVEN, G.M. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, v.37, p.1595-607, 1988.

RODRIGUES, B.; LAU, N.; BURCHFIELD, C., et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: the Honolulu Heart Program. *Diabetes Care*. v.22, p.1262-265, 1999.

SABUNCU, T.; NAZLIGUL, Y.; KARAOGLANOGLU, M.; UCAR, E.; KILIC, F.B. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom. J. Gastroenterol.* v.12, n.3, p.189-92, 2003.

SIMPSON, K.A.; MARTIN, N.M.; BLOOM, S.R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* v.53, n.2, p.120-8, 2009.

STRAUSS, R.S.; BRANDLEY, L.J.; BROLIN, R.E. Gastric Bypass surgery in adolescents with morbid obesity. *J. Pediatric*. v.138, n.4, p.499-504, 2001.

TCHEFERNOF, A., LAMARCHE, B., PRUD' HOMME, D., NADEAU, A., MOORJANI, S., LABRIE, F. et al. The dense LDL phenotype: associations with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. v.19, p.629-37, 1996

TOLEDO, F.G.S.; KELLEY, D.E. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of insulin resistance associated with obesity, diabetes and aging. *Curr Opin Endocrin Diab*, v.12, n.2, p. 157-62, 2005.

TOMINAGA, M.; EGUCHI, H.; MANAKA, H.; IGARASHI, K.; KATO, T.; SEKIKAWA, A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Fumagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. v.22, n.920-24, 1999.

TURNER, R.C.; CULL, C.A.; FRIGHI, V.; HOLMAN, R.R.; UKPDS Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. v.281, p.2005-2012, 1999.

VI DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. *Rev. Bras. Hipertens.* v.17, n.1, p.57-60, 2010.

VILSBOLL, T.; ZDRAVKOVIC, M.; LE-THI, T.; KRARUP, T.; SCHIMITZ, O.; COURREGÉS, J.P. et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* v.30, n.6, p. 1608-10, 2007.

YKI-JARVINEN, H.; KAUPILLA, M.; KUJANSUU, E.; LAHTI, J.; MARJANEN, L.; RAIALA, S. et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* v.327, p.1426-433, 1992.

WANG, J.; LAPPALAINEN, J.; MIETTINEN, M.E.; QUIAO Q.; TUOMILEHTO J. Changes in features of the metabolic syndrome and incident impaired glucose regulation or type 2 diabetes in a Chinese population. *Diabetes Care.* v.28, n.2, p. 448-50, 2005.

WAREMBOURG, H.; JAILLARD, J. Experimentation clinique du fenproporex dans le traitement des obésités. A propos de 40 observations. *Lille Med.* v.13, n.3, p.273-76, 1968.