

OBESIDADE, RESISTÊNCIA À INSULINA E DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SANTOS, Francilayne Moretto¹
TORRES, José Ricardo Paintner²
ALEGRE-MALLER, Ana Claudia Paiva³

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica, de incidência elevada e etiologia multifatorial. É também uma desordem que predispõe a inúmeras doenças cardiovasculares, neoplásicas, metabólicas e ortopédicas e que muitas vezes está associada à resistência à insulina. Durante esse quadro de resistência algumas etapas da sinalização da insulina são alteradas e diminui a função desse hormônio, conduzindo a um estado hiperglicêmico. Também induz aumento na produção e liberação de substâncias inflamatórias, como TNF- α , que possuem alto poder lesivo sobre as células, assim como efeito negativo sobre a cascata de coagulação. Medidas de prevenção e combate a esse estado inflamatório causado pela obesidade e resistência à insulina, incluem a prática regular de exercícios físicos e mudanças nos hábitos alimentares.

PALAVRAS-CHAVE: Distúrbios da coagulação. Obesidade. Resistência à insulina.

OBESITY, INSULIN RESISTANCE AND COAGULATION DISORDER: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

The obesity is a chronic disease, high incidence and multifactor etiology. It is also a disorder that predisposes factor for countless cardiovascular, neoplastic, metabolic and orthopedic disorders and it can be associated with insulin resistance. During this resistance, the insulin signaling steps are changed and decrease the function of this hormone conducting a hyperglycemic state. It also induces increased production and release of inflammatory substances, such as TNF- α , which have high power harmful to cells as well as negative effects on the coagulation cascade. Measures to prevent and combat this inflammatory state caused by obesity and insulin resistance include regular physical exercise and changes in eating habits

KEYWORDS: Coagulation disorder. Obesity. Insulin resistance.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade, doença integrante do grupo de doenças crônicas não-transmissíveis, é caracterizada como um depósito excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde. Acomete todas as faixas etárias e classes sociais, sendo uns dos maiores problemas de saúde pública mundial. Vários fatores podem convergir para a sua instalação, tais como os socioeconômicos, dieta, estilo de vida, genética, cultura e política. Nos últimos anos tem aumentado de forma expressiva, subindo de 43% para 52,5% o número de brasileiros obesos de acordo com a VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), e segundo o mapa da obesidade da ABESO (Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome

¹ Acadêmica do curso de Medicina do Centro Universitário FAG, francy-moretto@hotmail.com

² Coordenador Adjunto do Curso de Medicina do Centro Universitário FAG, ricardo@fag.edu.br

³ Pós-doutoranda na Universidade Estadual do Oeste do Paraná, anabioss@yahoo.com.br

Metabólica), a projeção mundial é que, em 2025, cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões, obesos.

Esse aumento crescente e progressivo da obesidade no mundo têm como contribuintes a transição nutricional vivida por muitos países, visto que esta inclui aumento da ingesta de gorduras, açúcares e alimentos refinados, bem como carboidratos simples, além de ser uma dieta pobre em fibras, vegetais e frutas. Ademais, outro fator que colabora para o aumento da obesidade é a sedentarização da sociedade e isto se deve em parte pelo aumento da tecnologia (MENDONÇA e ANJOS, 2004), pois tanto nas práticas laborais como nas atividades de lazer somos assistidos por uma gama enorme de recursos tecnológicos que nos mantem numa zona de conforto, no qual o gasto energético é mínimo.

A adiposidade é um fator de risco importante para inúmeras doenças cardiovasculares, neoplásicas, metabólicas e ortopédicas. Um dos indicadores para medir este risco, segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), é o cálculo do IMC (Índice de Massa Corpórea) - peso atual (kg) / estatura (m)² -, pois se sabe que certas doenças, como a doença arterial coronariana, têm relação diretamente proporcional ao IMC, ou seja, quanto mais elevado este índice, maior o risco de desenvolvimento da doença (GOMES, 2010). O grau de obesidade também apresenta associação com o quadro de resistência à insulina. Este fato é uma consequência do aumento de gordura no interior dos adipócitos que resulta na produção de substâncias inflamatórias que contribuem para o quadro de resistência à insulina e aumenta o risco de desenvolvimento de aterosclerose, pressão alta e elevada taxa de colesterol no sangue (SOARES, 2013). Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, em 2005, o quadro de obesidade associado à resistência à insulina além de dificultar a captação de glicose pelo organismo, prejudica o metabolismo das gorduras e propicia o surgimento da síndrome metabólica, uma doença complexa que aumenta em até 2,5 a mortalidade cardiovascular.

O presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica abordando a relação entre a obesidade e a resistência à insulina e o desenvolvimento de outras doenças, a fim de avaliar a sua potencial importância prognóstica e possibilidade de intervenção na população obesa.

2. METODOLOGIA

Para a construção deste artigo de revisão, realizaram-se buscas utilizando a base de dados do Google Acadêmico, Scielo, Cadernos de Saúde Pública, VIGITEL, Diabetes Care, Rbone, Febrasgo, NCBI (National Center for Biotechnology Information), ABESO, Biblioteca digital da

UNICAMP, SOARD E FEBS Letters com a finalidade de verificar referência bibliográfica referente ao tema distúrbios da coagulação e obesidade. Além da busca de artigos científicos, foi utilizado o livro texto: Bases Patológicas das Doenças; Revista Brasileira Clínica Médica, Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP) e do Hospital das Clínicas da FMRP, Nature Reviews Cardiology, Revista Veja; Arquivo Brasileiro de Cardiologia; Jornais como o The Lancet e teses de Mestrado: Indução de obesidade em ratos através do glutamato monossódico e caracterização farmacológica da contração intestinal induzida pela metformina. Os critérios para a inclusão de artigos foram a presença das palavras citadas no artigo na íntegra e artigos que se encaixassem com os temas escolhidos no título.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A obesidade, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma patologia caracterizada como um depósito excessivo de gordura corporal no indivíduo (SOUZA, 1999). Essa epidemia global de incidência elevada e crescente tem grande impacto na vida das pessoas - respondendo a 72% dos óbitos no país (VIGITEL, 2014), pois já se sabe que a obesidade é um fator de risco predisponente para uma série de doenças como diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e dislipidemias, além da morte súbita, como já alertava Hipócrates na medicina greco-romana (RADOMINSKI, 2014; BRAY, 2004). Vale ressaltar que essas e outras doenças estão relacionadas, também, quanto ao tipo de distribuição morfológica da gordura.

A saber, temos a obesidade difusa ou generalizada - caracterizada pelo excesso do percentual de gordura em todo o corpo; obesidade andróide/visceral (tipo maçã) – gordura que se distribui na região abdominal e está presente, principalmente, no sexo masculino – e a obesidade ginecóide (tipo pêra) - cuja gordura se distribui, sobretudo nas regiões das coxas, ancas e nádegas, característica do sexo feminino (BOUCHARD, 2003; NATIONAL TASK FORCE, 2000; OMS, 2004). Além disso, temos que a obesidade é, ainda, caracterizada como uma doença crônica e multifatorial, ou seja, para que ela ocorra se faz necessária a combinação de diversos fatores. Entre estes, temos os ambientais e os genéticos (SICHLERI, 1998). O primeiro contribui com 95% das causas de obesidade, enquanto que o segundo com apenas 5% (WHO, 1990; TROMBETTA, 2003; FISBERG, 2004; POPKIN E DOAK, 2005). O diagnóstico, comumente, se faz a partir do parâmetro estipulado pela OMS, o índice de massa corporal (IMC). Este é obtido a partir da relação entre peso corpóreo (kg) e estatura (m)² dos indivíduos (SOUZA, 1999). Um IMC de até 18,5 kg/m² é considerado déficit de peso. O excesso de peso é identificado a partir de 25 kg/m², e a obesidade é

diagnosticada quando o IMC é igual ou superior a 30 kg/m² (SABINO, 2010). Mas também há outros parâmetros mais específicos e direcionados para se diagnosticar e mensurar a obesidade, como os métodos quantitativos – índice de massa corpórea percentual, bioimpedância, somatória das medidas de pregas cutâneas e impedância bioelétrica -, e os métodos qualitativos – relação cintura-quadril, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética (MANCINI, 2002). De acordo com o levantamento da [Global Burden of Disease](#), de 1980 a 2013, a proporção mundial de adultos com IMC acima de 25 kg/m², subiu de 28,8% para 36,9%, entre os homens, e de 29,8% para 38%, entre as mulheres. No Brasil, os dados também são alarmantes. Em 2006, quando os dados começaram a ser coletados pelo Ministério, o índice era de 11% para ambos os sexos. Atualmente, 18% das mulheres estão obesas e entre os homens, a obesidade é de 16% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013; RIGO, 2014).

Além disso, segundo pesquisas da VIGITEL 2014, quanto menor o nível de escolaridade – até 8 anos de estudos -, maior é o índice de excesso de peso atingindo cerca de 58%. Em contrapartida, indivíduos que estudaram 12 anos ou mais apresentaram índice de excesso de peso 45%. Em relação à obesidade esta tendência se confirma, o índice é maior para aqueles que estudaram até 8 anos (22,7%), enquanto indivíduos com 12 anos ou mais de escolaridade apresentaram 12,3%. Em relação aos anos de estudo ainda foi demonstrado que quanto maior a escolaridade maior a prática de exercício no tempo livre 47,8% em relação aos 22,9% de menor estudo. Os mais inativos são os idosos com 65 anos ou mais (38,2%), e 12% dos jovens de 18 a 24 anos. Quando comparado a outros países da América do Sul como Argentina (20,5%), Chile (25,1%), Paraguai (22,8%) e Uruguai (19,9%), o índice de obesidade no Brasil é o mais baixo 17,9% isso provavelmente aconteceu porque os brasileiros consomem mais frutas e hortaliças rotineiramente.

O risco relativo para doença arterial coronária (DAC), partindo de adultos com IMC de 21 kg/m², aumentou de 1,19 para pacientes com IMC de 21 a 22,9 kg/m², e para 3,56 em pacientes com IMC maior do que 29 kg/m² (Tabela 1) (GOMES, 2010).

Tabela 1 - Risco relativo para DAC baseado no IMC.

Doença	IMC <25	IMC 25-29,9	IMC 30-34,9	IMC ≥35
Diabete tipo 2	1,00	2,42	3,35	6,16
Cálculos biliares	1,00	1,97	3,30	5,48
Hipertensão	1,00	1,92	2,82	3,77
Artrite	1,00	1,56	1,87	2,39
AVC	1,00	1,53	1,59	1,75
Doença cardiovascular	1,00	1,39	1,86	1,67

Fonte: Adaptado de GOMES *et. al*, (2010, p. 273-279).

A relação entre obesidade e morte por doença cardiovascular é ainda mais evidente quando se considera pacientes com obesidade abdominal. Sabe-se que a chamada obesidade visceral está associada a maior mortalidade que a obesidade periférica. A causa dessa diferença se deve ao fato do tecido adiposo visceral ser metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo, causando, por exemplo, maior produção de glicose e, consequentemente, diabete *mellitus* tipo 2 e hiperinsulinismo. Essa secreção maior de insulina ocasiona retenção de sódio, resultando em hipertensão arterial sistêmica (SURGEMAN, 2005).

Também vale lembrar que a disfunção endotelial coronariana é considerada um estágio precoce de atherosclerose coronariana e pode ocorrer nos vasos epicárdicos, vasos de resistência ou em ambos (EGASHIRA *et al.*, 1993). Ao contrário do que pensava as lesões atheroscleróticas não são apenas depósitos de gorduras, mas sim uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas e dinâmicas, essencialmente de natureza inflamatória (ROCHA *et al.*, 2009; SERRANO *et al.*, 2001).

3.1 MODELO DE OBESIDADE

Os efeitos da obesidade sobre os distúrbios da coagulação foram analisados em estudos que tinham como base a administração, em ratos, de glutamato monossódico (MSG), um aditivo alimentar comumente utilizado na culinária que produz uma síndrome com alterações endócrinas e metabólicas, caracterizada basicamente, por redução do crescimento corporal e obesidade (SILVA, 1995; DAWSON *et al.*, 1997; KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981; CAMERON *et al.*, 1978; HAMAOKA e KUSUNOKI, 1986). Identificado como um aminoácido não essencial, o glutamato livre desempenha papel fundamental no organismo do ser humano. Dentre suas diversas funções, a mais conhecida é a de neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central (SNC), ou seja, ele participa de sinapses excitatórias importantes, como as que ocorrem na formação de memória, cognição, movimento e sensação (FREITAS *et al.*, 2011; DRABBLE, 2014). Quando administrado em altas doses em ratos, o MSG por ser neurotóxico, provoca lesões no SNC, principalmente, no núcleo arqueado do hipotálamo (ARC), na retina e no núcleo ventromedial (VHM) (ZHANG *et al.*, 1994; TANAKA *et al.*, 1978; SILVA, 1995, SCALLET e OLNEY, 1986; SOUZA, 1999). Em virtude disso, temos uma disfunção na função neuroendócrina do animal, pois o ARC além de apresentar alta concentração de neurotransmissores – área de integração entre os diversos sinais oriundos da periferia e do tronco cerebral - é responsável pelos hormônios liberadores hipofisiotróficos - hormônios essenciais para o balanço energético do organismo (REMKE *et*

al., 1988; MARMO *et al.*, 1994; NEMEROFF *et al.*, 1977; NEMEROFF *et al.*, 1978; MISKOWIAK e PARTIKA, 1993; HIRATA *et al.*, 1997; KUBOTA *et al.*, 1994; DEPAOLO e STEGER, 1985; DAMIANI, 2011). A lesão acontece nas células nervosas do ARC, dessa forma, o hormônio liberador de hormônio do crescimento (GH-RH) terá níveis circulantes reduzidos, assim como o GH (DOLNIKOFF *et al.*, 1988; MISKOWIAK e PARTIKA, 1993; KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981; SHAPIRO *et al.*, 1986; DEPAOLO e STEGER, 1985; MAITER *et al.*, 1991), o que explicaria a redução do tamanho do esqueleto do animal (KANAREK e MARKS-KAUFMAN, 1981; KUBOTA *et al.*, 1994).

Cabe ainda lembrar que a lesão bilateral do VMH – por ser o centro controlador do metabolismo das gorduras -, em ratos, causa redução da mobilização de ácidos graxos sob estresse (INOUE e BRAY, 1977), hipoatividade do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) simpático e hiperatividade vagal, consequentemente, hiperinsulinemia (BRAY, 1991; ROHNER-JEANRENAUD *et al.*, 1983; ROHNER-JEANRENAUD e JEANRENAUD, 1985). Em decorrência da hipoatividade do SNA simpático e da hiperinsulinemia, tem-se a diminuição da lipólise ao nível do tecido marrom (ROHNER-JEANRENAUD *et al.*, 1992; JEANRENAUD, 1985). Assim, a lipogênese será estimulada, sendo uma das causas da obesidade (SOUZA, 1999).

O aumento de massa de tecido adiposo e a manutenção do excesso de peso são geralmente acompanhados do aumento de resistência à insulina - diminuição de sensibilidade em captar glicose pelas células -, visto que ocorre inflamação crônica do tecido adiposo, músculos esqueléticos e órgão internos, como o fígado. Em uma condição de resistência à insulina, nota-se tanto o aumento da glicose quanto de insulina, visto que a ação da insulina produzida não é eficaz em normalizar os níveis de glicose plasmática (ALDA, 2011) e assim, ambas aparecem aumentadas na corrente sanguínea. A posterior diminuição da secreção de insulina resulta de um processo de glicotoxicidade prolongada em que as células β -pancreáticas, face à glicemia elevada e constante, deixam de responder à hiperglicemia no estado pós-prandial. Desse modo, com o passar do tempo, as células β atingem a exaustão e perdem a sua funcionalidade (Lin e Sun, 2010; PRASANTH *et al.*, 2009; Alda, 2011), culminando com o desenvolvimento do diabetes *mellitus* (DM).

Em decorrência dessa falta de resposta fisiológica dos tecidos, segundo Ascaso *et al.*, 2003, observaram alterações metabólicas e hemodinâmicas. Alterações metabólicas estas que foram reunidas e descritas como Síndrome Metabólica (SM) (ALMEIDA e SANTOS, 2007), visto que essa compila adiposidade visceral ou intra-abdominal, resistência à insulina, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, hipertensão, hipertrigliceridemia e *High Density Lipoprotein* (HDL) (ROBBINS e COTRAN, 2010). Enquanto que os distúrbios hematológicos provocam aumento do estresse oxidativo das células, produzindo maior quantidade de espécies reativas do oxigênio

responsáveis por gerar disfunção endotelial, aterogênese e maior agregação plaquetária (CARVALHO *et al.*, 2006).

3.2 INFLUÊNCIA DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA NOS DISTÚRBIOS DA COAGULAÇÃO

O endotélio intacto previne que plaquetas e fatores plasmáticos da coagulação, se encontrem com a matriz extracelular (MEC) subendotelial altamente trombogênica. As plaquetas não ativadas não aderem às células endoteliais, e mesmo se as plaquetas estiverem ativadas, a prostaciclina (PGI₂) e o óxido nítrico produzido pelas células endoteliais impedem a adesão plaquetária. Além disso, as células endoteliais também expressam a adenosina difosfatase, que degrada o difosfato de adenosina (ADP) e ainda inibe a agregação plaquetária. Estes efeitos são mediados pela membrana endotelial associada a moléculas semelhantes à heparina - a trombomodulina e o inibidor da via do fator tecidual (ROBBINS *e* COTRAN, 2010).

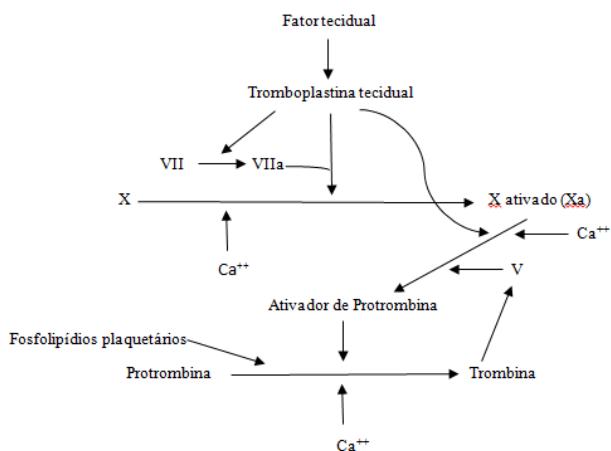
Por conseguinte, a trombomodulina liga-se à trombina, convertendo-se de um pró-coagulante a um anticoagulante por meio de sua capacidade de ativar a proteína C, que inibe a coagulação pela inativação dos fatores Va e VIIIa. O endotélio, por sua vez, também produz a proteína S, um cofator para a proteína C, e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI), que é uma proteína da superfície celular que inibe diretamente a atividade do fator tecidual VIIa e do fator Xa – pró-coagulantes. Não obstante a essas inativações, para promover efeito fibrinolítico ainda maior, as células endoteliais sintetizam o ativador de plasminogênio tecidual (t-PA), uma protease que cliva o plasminogênio para formar a plasmina, que por sua vez, cliva a fibrina para degradar o trombo (ROBBINS *e* COTRAN, 2010). No entanto, quando ocorre lesão endotelial, há um verdadeiro desequilíbrio na produção endotelial de mediadores que regulam o tônus vascular, agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise (CARVALHO *et al.*, 2006).

Dentre tantas outras moléculas que tem a sua expressão aumentada no distúrbio do sistema hemostático, uma das mais relevantes é o Fator de Necrose Tumoral do tipo α (TNF- α) (ORTIZ, 2007). O TNF- α estimula a migração de leucócitos para os tecidos, ao aumentar a formação de neutrófilos na medula óssea (leucocitose) e ao mesmo tempo promove a expressão endotelial de moléculas de adesão leucocitária (ICAM-1, VCAM-1, P-selectina). Os neutrófilos produzidos podem ser os responsáveis diretos pela lesão tecidual, pois quando ativados liberam radicais livres de oxigênio (N-cloraminas e enzimas proteolíticas), substâncias de um alto poder lesivo. TNF- α - também estimula leucócitos a produzir e liberar citocinas (IL-1, IL-6, IL-8 e o próprio TNF- α) importantes na manutenção e exacerbação do processo inflamatório. Diversos mediadores

inflamatórios são liberados por efeito direto ou indireto das citocinas: Fator de Ativação Plaquetária (PAF) (um dos mais potentes), prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina, fatores quimiotáticos do sistema complemento (C3a, C5a). IL-6, uma citocina pró-inflamatória, age no fígado, e estimula a liberação de proteínas da fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) e o amilóide A. O sistema de coagulação e as plaquetas também são ativados, justificando a formação de microtrombos na rede capilar, que contribuem para o distúrbio microcirculatório encontrado no choque (MISODOR, 2008).

Vale lembrar que, em resposta a essa citocina, as células endoteliais sintetizam o fator tecidual – principal ativador da cascata de coagulação extrínseca (FIGURA 1). Sendo esta via assim designada, pois depende da adição de um desencadeador exógeno (originalmente fornecido pelos extratos dos tecidos) (ROBBINS *e* COTRAN, 2010). A tromboplastina (fator I) liberada pelo tecido lesado se liga ao fator VII que foi ativado pela trombina na via intrínseca. Neste momento, o fator VII ativado (VIIa) na presença de íons de cálcio forma com a tromboplastina (fator I) um complexo. Este complexo ativa mais fator X (formando Xa). O fator Xa (ativado), por sua vez, na presença de íons de cálcio, transforma a protrombina circulante em trombina e esta transforma o fibrinogênio circulante em fibrina. As fibrinas na presença de íons de cálcio formam uma rede com ligações covalentes que forma coágulos (fibrinas interligadas) (FRANCO, 2001).

Figura 1 - Via extrínseca da coagulação



Fonte: Adaptada de Robbins e Cotran (2010).

Além dessa promoção de adesão leucocitária e leucocitose, outra característica do TNF- α é que boa parte dele é derivada do tecido adiposo que se origina do próprio adipócito e pode ser secretada por macrófagos infiltrados no tecido, fato este particularmente importante na obesidade (PRADO *et al.*, 2009), pois a expressão de TNF- α está aumentada na obesidade e diminui com a perda de peso corporal, melhorando a sensibilidade à insulina (FRUHBECK *et al.*, 2001). Esse

aumento do TNF- α na obesidade diminui a expressão dos transportadores de glicose (GLUT-4) na superfície celular; leva à autofosforilação do receptor da insulina estimulada pela própria insulina e estimula subsequentemente a fosforilação de IRS-1 em serina, o que a torna uma molécula inibitória para a sinalização do receptor de insulina (CARVALHO *et al.*, 2006).

Outra molécula de suma importância é o óxido nítrico (NO) (CARVALHO *et al.*, 2006). O NO é produzido por meio da ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS). Essa catalisa a formação de L-citrulina e NO a partir da L-arginina, utilizando o oxigênio e a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) como co-substratos, flavina mononucleotídeo (FMN), flavina adenina dinucleotídeo (FAD), tetraidrobiopterina (BH4), heme, Ca^{2+} /calmodulina e possivelmente zinco, como co-fatores (VANNI *et al.*, 2007). O NO desempenha importante papel no controle do tônus vascular, por meio do relaxamento da musculatura lisa dos vasos, promovendo assim a dilatação vascular (TSIKAS, 1990). É responsável ainda, pela inibição das plaquetas em todos os seus níveis de atuação (desde adesão até agregação), impedindo dessa forma, posterior formação de trombo. Diante de tais informações é visto que a insuficiência da produção de NO endógeno e, consequentemente, a ausência de inibição de ação plaquetária, pode contribuir para eventos trombóticos, em condições como síndromes coronarianas agudas, fibrilação atrial, pré-eclâmpsia, síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica (VANNI *et al.*, 2007).

4. ANÁLISES E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste estudo, verificou-se que a obesidade vem aumentando progressivamente nas últimas décadas e isto se deve a um conjunto de fatores que ultrapassam a genética do indivíduo, visto que também envolvem fatores dietéticos, econômicos, culturais e sociais. Para mensurar o sobrepeso e a obesidade existem diversas formas, mas a mais usada e aceita pela OMS é o IMC, pois este é de fácil acesso e tem relação direta com algumas doenças, como por exemplo, doença cardiovascular, Acidente Vascular Cerebral (AVC), diabetes *mellitus* tipo 2, cálculos biliares e hipertensão.

A dessensibilização das células à insulina é a causa base de diversas patologias, pois esta interfere em diversos mecanismos do metabolismo da glicose e das gorduras. Isso ocorre na tentativa do organismo minimizar os efeitos dessa resistência. No pâncreas, por exemplo, a hiperglicemia persistente leva a perda da função das células β -pancreáticas, provocando a diabetes tipo 2; sistemicamente, o aumento da insulina, leva ao aumento da retenção de sódio e, consequentemente, aumento da pressão arterial. No sistema hematológico há liberação de diversas

substâncias, como TNF- α , que são fatores pro-inflamatórios e que predispõe a fenômenos tromboembólicos.

Em suma, a obesidade e a resistência à insulina estão intimamente relacionadas e quanto maior o tecido adiposo, maior será a lipogênese, o hiperinsulinismo e a liberação de mediadores inflamatórios.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se através desta revisão de literatura que a obesidade tem efeito deletério sobre o organismo, pois ela é fator chave para o desenvolvimento de diversas patologias, principalmente, metabólicas e cardiovasculares. Isso ocorre basicamente, devido à resistência a ação da insulina, visto que, com essa condição, a captação e o transporte da glicose e o metabolismo dos lipídeos, tornam-se prejudicados, bem como a resposta inflamatória e a regulação dos fatores de coagulação.

Medidas terapêuticas disponíveis para tal enfermidade englobam as mudanças no estilo de vida, com reeducação alimentar e atividade física regular, redução de peso, somado ao apoio medicamentoso de fármacos para tratar os fatores de risco associados. Entre eles estão os chamados "sensibilizadores da insulina", que ajudam a reduzir o açúcar no sangue, os medicamentos para pressão alta e os redutores de lipídeos circulantes.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.; SANTOS, C. O enfrentamento da síndrome metabólica em indivíduos obesos: intervenção da atividade física. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, vol. 1, n. 5, p. 24-34. Set/Out, 2007. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/46/44> Acesso em: 16. Mai.2015.

ASCASO JF.; PARDO S.; REAL JT et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. **Diabetes Care**, vol. 26, n. 12, p.3320-5. Dez, 2003. Disponível em: <http://care.diabetesjournals.org/content/26/12/3320.full?sid=70f5c633-4644-44ce-a7ab-54cd86750ffc> Acesso em: 16.Mai.2015.

CARVALHO, M.; COLAÇO, A.; FORTES, Z. Citocinas, Disfunção Endotelial e Resistência à Insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, vol. 50, n. 2. Abril, 2006. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302006000200016escript=sci_arttext Acesso em: 16.Mai.2015.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. **Revista Brasileira Clinica Medica**, vol. 9, n. 2, p. 138-145. Mar, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2011/v9n2/a1828.pdf>> Acesso em: 8.Març.2015.

DE CAMPOS, K; SINZATO, Y; DAMASCENO, D; et al. Obesidade e Resistência à Insulina. **Revista Femina**. Rio de Janeiro, vol. 34, n. 9, p. 591- 595, set. 2006. Disponível em: <http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/05/Femina_34-9-15.pdf> Acesso em: 7.Març.2015.

DE SOUZA, F. **Indução de obesidade em ratos através do glutamato monossódico**. Avaliação Biométrica. Curitiba. 1999. Dissertação (Mestrado). Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br:8080/dspace/bitstream/handle/1884/28847/D%20-%20FERNANDO%20DE%20SOUZA.pdf?sequence=1>> Acesso em: 7.Març.2015.

EGASHIRA K.; INOU, T.; YAMADA A.; et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 91, p. 29-37. Jan, 1993. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC329991/pdf/jcinvest00489-0043.pdf>> Acesso em: 17.Mai.2015.

FRUHBECK, G.; GOMEZ-AMBROSI, J.; MURUZABAL, FJ.; et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, vol. 280, n. 6, p. 827-47. 2001. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11350765>> Acesso em: 16.Mai.2015.

FRANCO, R.; Fisiologia da coagulação, anticoagulação e fibrinólise. **Simpósio: Hemostasia e Trombose**. Jul./dez. 2001; Medicina, Ribeirão Preto. p. 229–237. Disponível em <http://revista.fmrp.usp.br/2001/vol34n3e4/fisiologia_coagulacao.pdf> Acesso em: 16.Mai.2015.

GOMES, F.; TELO, D.; SOUZA, H.; et al. Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, vol. 94, n. 2, p. 273-279. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v94n2/21.pdf>> Acesso em: 16.Mai.2015.

HENRIQUES, A. - **Caracterização farmacológica da contracção intestinal induzida pela metformina**. Coimbra: [s.n.], 2011. Dissertação (Mestrado). Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/20326/1/TESE_Alda_Henriques.pdf> Acessado em 16.Mai.2015.

MANCINI, M. Métodos de avaliação de obesidade e alguns dados epidemiológicos. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**, vol, 11, n. 3. Dez, 2002. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/pagina/194/metodos+de+avaliacao+de+obesidade+e+alguns+dados+epidemiologicos.shtml>> Acesso em: 7.Març.2015.

MAPA DA OBESIDADE. **Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/atitude-saudavel/mapa-obesidade>> Acesso em 06.Fev.2016.

MARIE, NG; et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.

The Lancet, vol. 384, n. 9945, p. 766–781. Agosto 2014. Disponível em: <[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60460-8/fulltextarticle_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60460-8/fulltextarticle_upsell)> Acesso em: 7.Març.2015.

MENDONÇA, C.P.; ANJOS, L.A. Aspectos das práticas alimentares e da atividade física como determinantes do crescimento do sobre peso/obesidade no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, vol. 20, n.3, p. 698- 709. Mai-Jun, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v20n3/06>> Acesso em: 7.Març.2015.

NÚMEROS DA OBESIDADE NO BRASIL. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/numeros-da-obesidade-no-brasil/>> Acesso em: 7.Març.2015.

ORTIZ, J. Adiponectina, TNF-'alfa' e IL-6 em pacientes portadores de obesidade grave: relação com a sensibilidade a insulina e com a tolerância a glicose. Campinas. 2007. Dissertação (Mestrado). Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=vtls000442553>> Acesso em: 4.Abr.2015.

O CHOQUE – Terapia intensiva. Misodor – Centro de estudo e treinamento online para provas e concursos de medicina. Disponível em: <<http://www.misodor.com/TERAPIAINTENSIVA.html>> Acesso em: 4.Abr.2015.

PRADO, W.; LOFRANO, M; OYAMA, L; DÂMASO, A. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, vol. 15, n. 5. Set-Out, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922009000600012> Acesso em: 4.Abr.2015.

PONTES, A; SOUZA, I; NAVARRO, A. O tratamento da obesidade através da combinação dos exercícios físicos e terapia nutricional visando o emagrecimento. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v.3, n. 14, p.124-135. Março/Abril 2009. Disponível em: <<https://www.antoniogomes.com/cms/pdf/14092010113701.pdf>> Acesso em: 7.Març.2015.

RIGO, K. Obesidade atinge mais da metade da população brasileira, aponta estudo. **Nutricard Alimentação e Refeição.** 2013. Disponível em: <<http://www.nutricard.com.br/obesidade-atinge-mais-da-metade-da-populacao-brasileira-aponta-estudo>> Acesso em: 8.Març.2015.

ROBBINS e COTRAN. Patologia: Bases Patológicas das Doenças. Rio de Janeiro, 2010.

ROCHA VZ.; LIBBY P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. **Nat Rev Cardiol**, vol. 6, n. 6, p. 399-409. Abril, 2009. Disponível em: <<http://ic.ucsc.edu/~drsmith/metx270/html/Rocha%20and%20Libby%202009.pdf>> Acesso em: 17.Mai.2015.

SERRANO CV Jr.; et al. Fatores desencadeantes da instabilidade da placa aterosclerótica. **Rev Soc Cardiol**, vol. 4, p. 724-32. 2001. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-394920>> Acessado em: 17.Mai.2015.

SOARES, L; RITTO, C. Pesquisa do IBGE confirma que obesidade é epidemia no Brasil. **Revista Veja. Ago, 2010.** Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/noticia/saude/pesquisa-do-ibge-mostra-que-obesidade-e-epidemia-no-brasil/>> Acesso em: 7.Març.2015.

SOARES, A. Resistência à insulina pode levar à síndrome metabólica. **Minha Vida.** Set, 2013. Disponível em <<http://www.minhavida.com.br/saude/materias/16815-resistencia-a-insulina-pode-levar-a-sindrome-metabolica>> Acessado em 06.Fev.2016.

SURGEMAN, H. The pathophysiology of severe obesity and the effects of surgically induced weight loss.

Surgery for Obesity and Related Diseases, vol.1, p. 109-19. 2005

TSIKAS, D. et al. Inhibition of platelet aggregation by S-nitrosocysteine via cGMP-independent mechanisms: evidence of inhibition of thromboxane A2 synthesis in human blood platelets. **FEBS Letters**, v. 442, p. 162-6. 1999.

VANNI, D.; HORSTMANN, B.; BENJO, A.; et al. Óxido nítrico: inibição das plaquetas e participação na formação do trombo. **J Bras Patol Med Lab.** v. 43, n. 3, p. 181-189. Jun, 2007.

VIGITEL BRASIL 2014. **Ministério da Saúde.** Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf> Acessado em 5.Març.2016.