

FENÓTIPOS METABÓLICOS: EXPLORANDO A INTERAÇÃO ENTRE A OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

Data de submissão: 06/09/2024

Data de aceite: 01/10/2024

Laura Wendling Gouvêa

Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/9475979708119495>

Izadora Stephanie da Silva Assis

Laboratório de Genética Humana / Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/5561428680836176>

Israel Telles dos Reis

Faculdade de Ciências Médicas Afya, Amazonas, Brasil. Programa de Pós-graduação em Biomedicina Translacional, Universidade Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/3885764571390192>

Renan Gonçalves de Vasconcelos

Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/8530682411370044>

Kaio Cezar Rodrigues Salum

Laboratório de Genética Humana / Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Departamento de Clínicas Médicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/5792755373383470>

Tamara Silva

Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/5783576081975199>

Ana Carolina Proença da Fonseca

Laboratório de Genética Humana / Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. Programa de Pós-graduação em Biomedicina Translacional, Universidade Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro. Laboratório de Genética, Universidade Grande Rio/Afya, Rio de Janeiro
<http://lattes.cnpq.br/1794323070101460>

RESUMO: A obesidade é uma doença crônica derivada da disfunção da homeostase energética, no qual há um desequilíbrio entre o que é ingerido pela alimentação e o gasto energético. Com o crescimento alarmante dos diagnósticos dos casos de obesidade, elevam-se em conjunto os de comorbidades apresentados por esses pacientes, como a presença de síndrome metabólica (SM). Com o aumento de estudos na área de obesidade, tem se compreendido o papel das bases genéticas na suscetibilidade, o que possibilitou a identificação de polimorfismos em genes relacionados a diferentes traços de adiposidade e outras condições fisiológicas. Além disso, o estilo de vida, a microbiota, condição socioeconômica e fatores culturais do indivíduo também estão relacionados ao desenvolvimento dessa patologia e suas comorbidades. Este capítulo busca expor a epidemiologia da obesidade e da SM, e os seus diferentes aspectos adicionados à estratificação dos pacientes, os fatores intrínsecos e extrínsecos ao seu desenvolvimento e as possíveis condutas médicas a serem adotadas para o tratamento mais adequado e personalizado para os pacientes, bem como perspectivas futuras.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade; Síndrome Metabólica; Fatores genéticos; Tratamento.

METABOLIC PHENOTYPES: EXPLORING THE INTERACTION BETWEEN OBESITY AND METABOLIC SYNDROME

ABSTRACT: Obesity is a chronic disease derived from the dysfunction of energy homeostasis, in which there is an imbalance between what is ingested food and energy expenditure. With the alarming increase in diagnoses of obesity cases, the number of comorbidities presented by these patients, such as the presence of metabolic syndrome (MetS), is increasing. With the increase in studies in the area of obesity, the role of genetic bases in susceptibility has been understood, making it possible to identify polymorphisms in genes related to different traits of adiposity and other physiological conditions. Furthermore, the individual's lifestyle, microbiota, socioeconomic status, and cultural factors are also associated with the development of this pathology and its comorbidities. This chapter seeks to expose the epidemiology of obesity and MS, its different aspects added to the stratification of patients, the intrinsic and extrinsic factors to its development and the possible medical approaches to be adopted for the most appropriate and personalized treatment for patients, and future perspectives.

KEYWORDS: Obesity; Metabolic Syndrome; genetic factors and treatment.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a obesidade vem se tornando um importante problema de saúde pública, afetando todas as faixas etárias e classes econômicas por todo o mundo (Ansari *et al.*, 2024). De acordo com o relatório estatístico da World Health Organization (WHO), dois bilhões e meio de indivíduos no mundo possuem sobrepeso, dos quais 890 milhões apresentam obesidade. É estimado que 28% da população brasileira apresente essa doença e que ela seja responsável por 19,5% das causas de óbito no país (Ministério da Saúde, 2022; WHO, 2024). A obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT), com etiologia multifatorial e de alto índice de hereditariedade (Kim *et al.*, 2024). Esta é caracterizada pelo excesso de gordura corporal, diagnosticada qualitativamente pelo Índice de Massa Corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m².

Além disso, essa doença está associada à redução da qualidade de vida do paciente por representar o quarto maior fator de risco para o desenvolvimento de outras DCNTs, como diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, acidente vascular encefálico, hiperglicemia, resistência à insulina e algumas formas de câncer (Zheng *et al.*, 2024). Entretanto, cada paciente pode apresentar diferentes respostas ao acúmulo de gordura corporal e essa resposta metabólica está associada a diversas variáveis, como a suscetibilidade genética devido a presença de polimorfismos em genes associados ao metabolismo energético e homeostase corporal (Kim *et al.*, 2024). Nesse sentido, é possível observar na literatura previa a estratificação dos indivíduos com obesidade em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de complicações metabólicas. Os pacientes diagnosticados com obesidade metabolicamente balanceada (OMB), os quais não apresentam prejuízos metabólicos mesmo com o acúmulo de gordura corporal e IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$; e também pacientes que, por sua vez, apresentam a obesidade metabolicamente desbalanceada (OMD). Essa classificação é baseada na presença ou ausência de síndrome metabólica (SM) (Figura 1) (Hosseini *et al.*, 2024; Da Fonseca *et al.*, 2024).

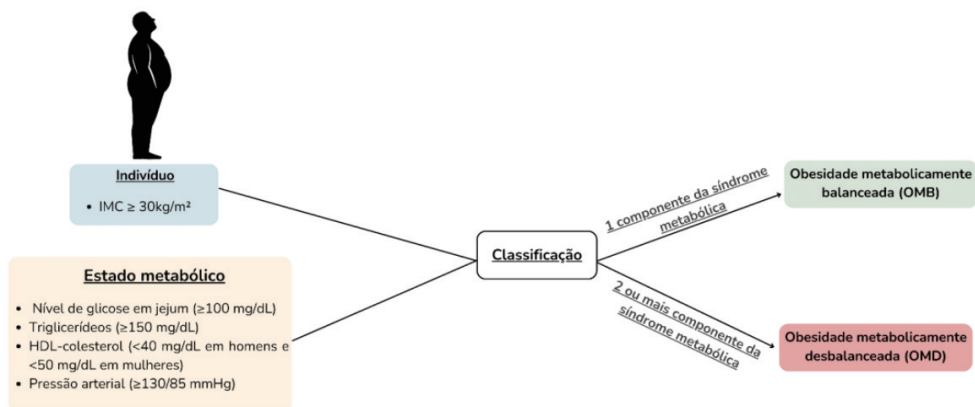


Figura 1: Caracterização da obesidade em metabolicamente balanceada e desbalanceada, conforme o estado metabólico do indivíduo.

Esta condição pode ser caracterizada pelo conjunto de distúrbios metabólicos, responsável pelo aumento dos fatores de riscos cardiovasculares, como o desenvolvimento de doenças coronarianas (Hosseini *et al.*, 2024). Os critérios de avaliação para o diagnóstico da SM levam em consideração a idade e o sexo do indivíduo. Essa condição é detectada pela presença de dois ou mais dos cinco critérios: índices de pressão arterial $\geq 130/85\text{ mmHg}$; circunferência abdominal $> 90\text{ cm}$; índice plasmático de glicose em jejum $\geq 110\text{ mg/dl}$; triglicérides $\geq 150\text{ mg/dl}$; e HDL-C $< 40\text{ mg/dl}$, ou utilização de medicação para regulação desses índices, que podem levar a doenças coronarianas (NCEP, 2001). Há estimativas que aproximadamente 28% da população mundial seja acometida por SM e possua duas vezes mais chances de terem um AVC ou sofrerem um ataque cardíaco (IDF, 2006).

2. FATORES INTRÍNSECOS

O perfil genético de cada indivíduo é um dos principais fatores relacionados ao risco do desenvolvimento da obesidade e suas complicações que, em conjunto, podem levar ao diagnóstico da SM, visto que a partir deste, é possível determinar se há ou não predisposição para apresentá-las. O risco genético é derivado do efeito de múltiplas variantes ou polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP, do inglês *single nucleotide polymorphism*) em diferentes genes, que contribuem em conjunto para o fenótipo final (Da Fonseca *et al.*, 2020).

Diferentes marcas epigenéticas, ou seja, alterações químicas que não alteram a sequência de bases nitrogenadas do DNA, também têm influência em um possível cenário de desenvolvimento de obesidade e seus diferentes impactos metabólicos. Um exemplo desta situação foi reportado no estudo de Ravelli e colaboradores em 1976, no qual o evento da fome holandesa, que ocorreu na Segunda Guerra Mundial, teve impacto direto no futuro de crianças que foram geradas neste período. As mães afetadas com suas gestações do meio para o fim, gestaram bebês que apresentaram menores taxas relacionadas ao desenvolvimento de obesidade ao longo da vida, enquanto que os bebês que nasceram de mães que tiveram sua gravidez afetada durante sua primeira metade vieram a apresentar maior número de diagnósticos de obesidade e alterações lipídicas e doenças cardiovasculares.

Alterações epigenéticas que ocorreram no início da gestação e no período pré-natal são capazes de modificar o status de metilação de certos genes, incluindo aqueles relacionados a doenças metabólicas e ao processo de crescimento, conseqüentemente afetando sua expressão e papel efetor. São exemplos de genes com perfil de metilação alterados em adultos embrionariamente expostos a fome holandesa o *LEP* e o *ABCA1*, sendo estes responsáveis pela regulação da fome e metabolismo e pela regulação da via de remoção de lipídeos celulares respectivamente (Tobi *et al.*, 2009). Assim, é possível inferir que esses indivíduos seriam potencialmente mais predispostos a desenvolver obesidade e como uma das conseqüências, a SM.

2.1 Genes associados ao desenvolvimento de condições relacionadas à obesidade e SM

2.1.1 Gene *SIRT1*

A Sirtuína 1 é uma enzima desacetilase dependente de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD⁺) codificada pelo gene *SIRT1* localizado no locus 10q21.3. Essa se encontra altamente expressa em períodos de restrição calórica ou jejum, em diversos tecidos, como o tecido muscular, cérebro, fígado, pâncreas e tecido adiposo (Cohen *et al.*,

2004; Yang *et al.*, 2006; Guarente, 2013). A Sirtuína 1 desempenha um papel crucial no metabolismo de glicose e lipídios, e na adipogênese, através da desacetilação de fatores transcricionais e co-ativadores, como FOXO1, PPAR α , PGC-1 α (Picard *et al.*, 2004; Qiao e Shao, 2006; Purushotham *et al.*, 2009) e por ação direta sob a região promotora de genes envolvidos, reprimindo a transcrição, como *UCP2* (Bordone *et al.*, 2006). Além disso, atua na resposta anti-inflamatória no tecido adiposo por meio da desacetilação da lisina 310 na subunidade RelA/p65 do fator nuclear kappa B (NF-kb) (Yeung *et al.*, 2004) e do remodelamento da cromatina na região promotora de genes inflamatórios (Kotas *et al.*, 2013).

Diversas alterações genéticas no gene *SIRT1* têm sido associadas a distúrbios metabólicos e patologias, como a obesidade (Kurylowicz, 2016). Um dos polimorfismos identificado nesse gene que tem sido associado à predisposição à obesidade e a SM, é o rs7895833 (A > G) (região promotora). Em um estudo do tipo caso-controle com crianças com obesidade, observou-se que a presença do alelo menor (G) foi maior no grupo caso em relação ao grupo controle, conferindo um risco de desenvolvimento de obesidade (Kilic *et al.*, 2015). Em uma coorte brasileira com obesidade grave, os indivíduos que carregam o genótipo AG apresentavam um risco aumentado para o desenvolvimento de obesidade quando comparado aos indivíduos com os genótipos GG ou AA (Da Fonseca *et al.*, 2024). Já em uma população chinesa, observaram que alelo G foi fator de proteção para o desenvolvimento de SM. Os indivíduos que carregavam o genótipo AG e AA apresentaram risco maior de desenvolvimento de SM (resistência à insulina e colesterol alto) em comparação aos indivíduos que portavam o genótipo GG (Tao *et al.*, 2022).

2.1.2 Gene *FTO*

O gene *FTO*, conhecido como gene associado à massa gorda e à obesidade, localizado no locus 16q12.2, codifica uma enzima desmetilase (DNA/RNA) dependente de Fe (II) e 2-oxoglutarato. Esta enzima é altamente expressa em neurônios hipotalâmicos, mas também pode ser encontrada em outros tecidos importantes para o metabolismo energético, como tecido adiposo e o músculo esquelético (Gerken *et al.*, 2007; Klötting *et al.*, 2008; Grunnet *et al.*, 2009). Este exerce um papel fundamental na adipogênese, termogênese e homeostase energética, por meio da regulação da expressão gênica (como desmetilação do grupamento N⁶-metil-adenina (m⁶A) de genes-alvos, como *Runx1t1* e *HIF1A* (Olszewski *et al.*, 2009; Claussnitzer *et al.*, 2015; Ben-Haim *et al.*, 2015; Azzam *et al.*, 2022).

Estudos de associação genômica (GWAs) revelaram que variantes no gene *FTO* estão significativamente associadas à predisposição à obesidade (Scuteri *et al.*, 2007; Frayling *et al.*, 2007). Um dos polimorfismos que tem sido associado fortemente a esta patologia é o rs9939609, localizado no primeiro intron. Em um estudo caso-controle com uma corte mexicana com obesidade, foi observado que a presença do alelo menor (A) estava associada

à obesidade e à SM (Velazquez-Roman *et al.*, 2021). Em um outro estudo com uma população italiana com obesidade mórbida, os indivíduos que portavam o genótipo TA apresentaram um risco de 2,5 vezes maior de desenvolver SM (Liguori *et al.*, 2014). No entanto, no Brasil, em um estudo com os Xavantes, uma população com alta incidência de obesidade e DM2, não foi encontrado nenhuma associação desses polimorfismos com a obesidade ou SM, apenas com excesso de peso e índice de adiposidade corporal (Leite *et al.*, 2022).

2.1.3 Gene *ADIPOQ*

A adiponectina é um hormônio com peso molecular de 4,5 kDa codificado pelo gene *ADIPOQ*, localizado no locus 3q27.3 (OMIM: 605441). Este é principalmente secretado pelo tecido adiposo branco e em condições fisiológicas circula abundantemente, como complexos multiméricos de baixo, médio e alto peso molecular, e em concentrações plasmáticas entre 4-26 µg/mL em homens e 5-37 µg/mL em mulheres (Fang e Judd, 2018).

Este hormônio se torna um potencial alvo a ser investigado quando há a finalidade de analisar o estado metabólico em que o tecido adiposo de um paciente se encontra, pois em homeostase o tecido adiposo secreta altos níveis de adiponectina e não baixos, por desempenhar funções antiinflamatórias, anti-apoptóticas e anti-fibróticas. A adiponectina antagoniza a inflamação pela reprogramação de células imunes, sendo um exemplo quando atua em macrófagos, incitando sua modificação para um fenótipo antiinflamatório. É uma citocina vasculoprotetora, impedindo a fibrose, normalmente resultado de inflamação crônica. Têm seu efeito anti-apoptótico concretizado ao exercer atividade de ceramidase associada a seus receptores AdipoR1 e AdipoR2 que irão aumentar o catabolismo da ceramida, uma molécula lipídica, que formará um metabólito anti-apoptótico, a esfingosina-1-fosfato (S1P). A adiponectina possui relação inversa com a gordura corporal, no qual pacientes com obesidade expressam menores níveis da mesma, além de induzir um quadro de sensibilidade à insulina e intolerância a glicose, o que pode resultar em fibrose e um quadro inflamatório. Esse processo pode resultar em lipogênese desregulada culminando em lipotoxicidade, fenótipo comum em casos de obesidade, DM2 e SM (Achari e Jain, 2017; Holland *et al.*, 2011; Straub e Scherer, 2019; Fu, 2014).

A presença de polimorfismos neste gene pode acarretar em alterações nos seus diferentes papéis na manutenção da homeostase corporal. Em um estudo realizado no México confirmaram a associação do genótipo GG da variante intrônica rs822396 com o desenvolvimento de obesidade, reportado previamente estudos na população indiana (Ramya *et al.*, 2013, Kaur *et al.*, 2018). Um estudo realizado em uma coorte mexicana observaram que portadores de genótipos GG apresentam risco aumentado para sobrepeso, desenvolvimento de obesidade, doenças cardiovasculares e aumento na medida de diferentes traços de adiposidade (porcentagem de gordura corporal, visceral e razão cintura e quadril), além de alterações nos níveis de glicose em pacientes com DM e SM (Chavez *et al.*, 2020).

As associações da variante genética com diferentes parâmetros antropométricos e bioquímicos que corroboram para o diagnóstico da SM ocorre devido a diferentes mecanismos moleculares, como por exemplo o *splicing* alternativo. Este processo ocorre durante a recombinação do pré-mRNA, fundamental para a formação de mais de uma isoforma como produto final a partir de um transcrito gênico. A presença da variante rs822396 no gene *ADIPOQ* leva a uma modificação na etapa do *splicing* alternativo, visto que o íntron, que o sofre, é parte do RNA precursor. Como resultado, a alteração leva a mudanças na maneira em que o mRNA é processado, gerando assim a produção de diversas alterações na proteína, o que culmina com suas funções celulares alteradas (Pimentel, Santos-Rebouças e Galo, 2013; Chavez *et al.*, 2020).

- E a epigenética? Ela tem algum papel em tudo isso?

É possível afirmar que sim, ela é importante nesse processo!

Chavez e colaboradores (2020) postulam que essa variante intrônica poderia dar origem a microRNAs, que são pequenos RNAs de interferência que se ligam a complexos proteicos, regulando na etapa pós-transcricional, a expressão gênica de mRNAs alvo por meio do silenciamento, uma modificação epigenética, que tem impacto direto na expressão dos genes alvo, afetando processos celulares e automaticamente o fenótipo final (Pimentel, Santos-Rebouças e Galo, 2013).

2.2 Fatores Extrínsecos

2.2.1 Microbiota Intestinal

A obesidade está na gênese dos distúrbios metabólicos mais importantes e relacionados ao aumento do risco cardiovascular global dos indivíduos. A hipertrofia do tecido adiposo acarreta um estado de inflamação subaguda mediado por inúmeras citocinas inflamatórias e contribui para o desenvolvimento da resistência insulínica, intolerância à glicose, dislipidemias e aumento dos níveis pressóricos (Moraes *et al.*, 2014; Rocha *et al.*, 2023).

A obesidade é multifatorial, tanto a genética quanto o estilo de vida dos indivíduos influenciam no seu aparecimento. É um problema de saúde pública em todo o mundo justamente pela necessidade de uma abordagem multidisciplinar e integral dos indivíduos no qual o combate ao sedentarismo e o estímulo a uma dieta com menos alimentos processados e menor valor energético são fundamentais. No entanto, novos campos de estudo têm ganhado relevância na tentativa de compreender a gênese da obesidade (Vitiato *et al.*, 2022).

Estudos mostram que a microbiota intestinal influencia importantes processos metabólicos do organismo, como síntese de vitaminas, síntese de aminoácidos, metabolismo de carboidratos complexos, e também na absorção de lipídios e vitaminas lipossolúveis (Vitiato *et al.*, 2022; Rocha *et al.*, 2023). Essa microbiota é composta por microrganismos comensais e simbióticos na sua grande maioria bactérias dos filós *Bacteroides* e *Firmicutes*, mas também anaeróbias, fungos e vírus (Moraes *et al.*, 2014). Além disso, à medida que os estudos em modelos animais e em humanos avançam, o papel da microbiota intestinal e sua composição ganham relevância como fator endógeno de distúrbios imunológicos; e na gênese de várias doenças sistêmicas como obesidade e doenças cardiovasculares (Vitiato *et al.*, 2022).

Até o momento, ainda não está esclarecido como essas bactérias que colonizam o intestino influenciam no aparecimento da obesidade e de outras anormalidades metabólicas, sendo uma área de estudo que ganha destaque pelo potencial alvo de intervenção. Sabe-se que a composição da microbiota sofre influência genética, até dos primeiros acontecimentos da vida do indivíduo como a via de parto, e também condições ambientais como alimentação e o uso de antibióticos, prebióticos e probióticos (Moraes *et al.*, 2014).

Dentro os principais mecanismos estudados, alguns com maior consistência são descritos a seguir: A microbiota intestinal pode suprimir a ação do *Fasting Induced Adipose Factor (FIAF)* que é um inibidor da lipase de lipoproteína (**LPL**), aumentando a absorção de ácidos graxos e a presença de triglicerídeos no tecido adiposo. Outro mecanismo proposto é que a microbiota pode reduzir a oxidação de ácidos graxos através da inibição da 5'-monofosfato-adenosina proteína quinase (**AMP-Q**) enzima que participa da regulação do metabolismo energético da célula (Moraes *et al.*, 2014).

Uma nova linha de estudos tem demonstrado a relação de produtos bacterianos da microbiota intestinal e seus efeitos na regulação da saciedade e do apetite, e como podem interferir no comportamento alimentar dos indivíduos. Muitas fibras alimentares só podem ser digeridas através de enzimas produzidas pela microbiota, a metabolização dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), de polissacarídeos em monossacarídeos também depende intimamente das espécies de bactérias que compõem esse ecossistema (Vitiato *et al.*, 2022; Moraes *et al.*, 2014; Teixeira e Melo, 2021).

2.2.2 Estilo de vida

A obesidade está associada a sistemas de recompensa associados ao consumo de alimentos com altos níveis de gordura e densidade calórica e alto grau de descontrole emocional associado à alimentação (Jensen *et al.*, 2022). O estilo de vida adotado pelo paciente é fundamental para a prevenção do agravamento da doença e para prevenir a evolução dos sinais e sintomas da doença. Esses fatores são influenciados pela alimentação,

prática de exercícios físicos, redução do estresse, regulação do sono e pela redução do consumo calórico (Kim *et al.*, 2024). De acordo com o relatório da *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) de 2003, a mudança no estilo de vida do paciente é imprescindível para a redução dos níveis plasmáticos de LDL-c como prevenção do risco de doenças cardiovasculares. Para isso, a prática regular de exercícios, regulação dos hábitos alimentares com uma dieta que preza pela ingestão de aproximadamente 2 gramas de esteróis vegetais por dia, juntamente com 10g a 125 gramas de fibras viscosas por dia. Além disso, reduzir a ingestão de gordura saturada para < 200mg por dia e abandonar o hábito de fumar.

2.2.3 Saúde mental

A obesidade e a saúde mental são co-fatores entre si. Estudos transversais mostram a associação entre essas duas entidades clínicas e como ambas influenciam na qualidade de vida e no agravamento de outras condições (Nwosu *et al.*, 2023). A obesidade e a SM podem estar relacionadas com a redução da qualidade de vida dos indivíduos, e um estudo mostrou que pessoas com obesidade e OMD tem maior risco de apresentar sintomas psiquiátricos como: redução da qualidade do sono, irritabilidade, estresse, sintomas depressivos e até ideação suicida (Kim *et al.*, 2020).

Em adolescentes, a obesidade está intimamente ligada aos comportamentos relacionados ao equilíbrio energético-(CREE), destacando: hábitos alimentares, tempo de tela, falta de atividade física, irregularidade no sono e estressores como a vitimização por pares e o *bullying*. Esses CREE também estão associados a presença de sintomas depressivos, ansiosos e a insatisfação com o corpo. (Nwosu *et al.*, 2023; Dreber *et al.*, 2015).

3. TRATAMENTO

A obesidade e a SM por ser considerada um conjunto de distúrbios metabólicos de etiologia multifatorial com graus distintos de manifestação, o tratamento desses indivíduos é notavelmente dificultado, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar. A mudança no estilo de vida é considerada a primeira etapa para o tratamento de ambas as condições. Nesse contexto, o exercício físico diário e suas variações são recomendados como maneira para controlar as diferentes sintomatologias retratadas pelos pacientes. Esse aumento na atividade acarreta na redução de aproximadamente 50% no risco de desenvolvimento de doenças cardíacas e hipertensão arterial sistêmica para os com SM (Broekhuizen *et al.*, 2011).

Aliado ao exercício físico, o manejo dietético, além de auxiliar primariamente na perda de peso, também atua no controle insulínico e em todos os outros aspectos metabólicos que compõem a síndrome. É recomendado no plano alimentar de pacientes a limitação na ingestão de gorduras trans e saturadas, carboidratos refinados e álcool, somada ao aumento na ingestão de fibras, alimentos de baixo índice glicêmico, vegetais e legumes (Angelico *et al.*, 2023).

O tratamento medicamentoso para a SM deve ser sempre individualizado, a escolha das medicações deve basear-se em uma avaliação global. Identificar os fatores de risco cardiovascular presentes no indivíduo e estratificá-lo em (baixo, médio ou alto risco cardiovascular) iniciando mais precocemente possível o tratamento. Algumas medicações são opções na melhora do perfil metabólico, e mais especificamente da disfunção endotelial (Ferreira, 2016).

A liraglutida é uma medicação amplamente utilizada para o controle de peso e para o tratamento de DM2. Esta é um análogo do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1), possui uma meia-vida prolongada e atua inibindo a secreção de glucagon, aumentando a secreção de insulina, na redução do apetite e no retardamento do esvaziamento gástrico. É administrada em doses ajustáveis por injeção subcutânea. A liraglutida foi aprovada para diabetes em 2010 (Victoza) e para controle de peso em 2014 (Saxenda). Estudos clínicos demonstraram sua eficácia e segurança em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Em 2018, o Ministério da Saúde autorizou a comercialização de outra medicação análoga ao GLP-1, Ozempic (semaglutida), para o controle do ganho de peso e DM2 (Duan *et al.*, 2023).

Além disso, outros medicamentos podem ser utilizados para tratar os fatores da SM. Os possíveis fármacos de escolha e dose são individualizados, visando o aproveitamento máximo dos efeitos pleiotrópicos de cada uma dessas substâncias, sendo alguns disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (**Tabela 1**).

A cirurgia bariátrica por sua vez tanto para pacientes com obesidade resulta em perda de peso considerável e em alguns casos na completa resolução da SM, além de atenuar outras condições apresentadas por esses pacientes como doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica e perfil lipídico (Ziogas *et al.*, 2020).

Medicamentos	Disponibilidade no SUS	Ação
Inibidores de ECA	Captopril	Bloqueando a formação de angiotensina II, o que resulta em vasodilatação, redução da pressão arterial e diminuição da retenção de sal e água.
	Enalapril	
	Lisinopril	
	Fosinopril	
	Quinapril	
	Benazepril	
	Losartana	
Antagonista de Angiotensina II	Irbesartana	Bloqueiam receptores de angiotensina II e consequentemente sua ação. Causam vasodilatação e redução da pressão arterial.
	Olimesartana	
	Valsartana	
	Telmisartana	
	Niacina	
	Fenofibrato	
Não Estatina	Ácido Fenofibríco	Reduzem níveis de triglicérides e aumentam os níveis de HDL
	Gemfibrozil	
	Ômega 3	
	Aspirina	
Inibidores de SGLT-2	Canaglifozina	Inibe a agregação plaquetária ao inibir ciclo-oxigenases. Aumentam a excreção de glicose pela urina e auxiliam na perda de peso
	Empaglifozina	
	Dapaglifozina	

Antagonistas de GLP-1	Semaglutida	Estimulam a liberação de insulina dependente de glicose. Auxiliam na redução de peso por desacelerar o esvaziamento gástrico.	
	Liraglutida		
	Dulaglutida		
Estatinas	Atorvastatina		Inibem a ação da enzima HMG-CoA, inibindo a biossíntese de colesterol.
	Rosuvastatina		
	Fluvastatina		
	Lovastatina		
	Sinvastatina		
	Pravastatina		
	Pitavastatina		
Antidiabético	Cloridrato de metformina	Reduz a produção de glicose pelo fígado e a absorção de glicose pelo intestino. Aumenta a captação de glicose por adipócitos e músculos.	
	Rosiglitazona	Agonistas seletivos dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama. Aumentam a sensibilidade à insulina de tecidos.	
	Pioglitazona		

Tabela 1: Medicamentos usados no tratamento de síndrome metabólica e suas ações.

Fonte: Medscape - Metabolic Syndrome Medication e Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2022.

4. CONCLUSÃO

A obesidade comum é uma doença de etiologia poligênica, sendo resultado da interação de fatores genéticos com o meio em que aquele indivíduo está inserido. A SM é um conjunto de condições que podem vir a ser apresentadas por indivíduos que são diagnosticados com obesidade metabolicamente balanceada ou desbalanceada, sendo o entendimento da composição genética, do microbioma, do perfil metabólico e o conhecimento dos hábitos de cada um desses pacientes essencial para que a conduta terapêutica indicada resulte em sucesso contínuo e consequente melhoria na qualidade de vida do paciente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHARI, A. E.; JAIN, S. K. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, Basil, Suíça, v. 18, n. 6, p. 1321, 21 jun. 2017.

ANGELICO, F. *et al.* Diet and metabolic syndrome: a narrative review. *Internal and emergency medicine*, Roma, Itália, v. 18, n. 4, p. 1007–1017, 2023.

ANSARI, S. *et al.* Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, Reino Unido, v. 20, n. 8, p. 447–459, ago. 2024.

AZZAM, S *et al.* FTO m6A Demethylase in Obesity and Cancer: Implications and Underlying Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, Basil, Suíça, v. 23, n. 7, p. 3800, 30 mar. 2022.

BEN-HAIM, M. S *et al.* FTO: linking m6A demethylation to adipogenesis. *Cell Research*, China, v. 25, n. 1, p. 3–4, jan. 2015.

BORDONE, L. *et al.* Sirt1 Regulates Insulin Secretion by Repressing UCP2 in Pancreatic β Cells. *PLOS Biology*, Estados Unidos, v. 4, n. 2, p. e31, fev. 2006.

BROEKHUIZEN, L. N. *et al.* Physical activity, metabolic syndrome, and coronary risk: the EPIC-Norfolk prospective population study. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: Official Journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, Europa, v. 18, n. 2, p. 209–217, abr. 2011.

CLAUSSNITZER, M. *et al.* FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, Estados Unidos, v. 373, n. 10, p. 895–907, 3 set. 2015.

COHEN, H. Y. *et al.* Calorie Restriction Promotes Mammalian Cell Survival by Inducing the SIRT1 Deacetylase. *Science*, Washington, Estados Unidos, v. 305, n. 5682, p. 390–392, 16 jul. 2004.

DA FONSECA, A. C. P. *et al.* Genetic variants in DBC1, SIRT1, UCP2 and ADRB2 as potential biomarkers for severe obesity and metabolic complications. *Frontiers in Genetics*, Lausanne, Suíça, v. 15, p. 1363417, 22 maio 2024.

DA FONSECA, A. C. P. *et al.* Genetic Profiles in the Obese Population. *Obesity and Diabetes: Scientific Advances and Best Practice*, Reino Unido, Springer International Publishing, p. 107–125, 15 dez 2020.

DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, M. DA S. S. DE C. T. I. E. I. E. EM S. D. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - 2022*. SIA, Trecho 4, lotes 540/610 CEP: 71200-040 – Brasília/DF: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022.

DREBER, H. *et al.* Who is the Treatment-Seeking Young Adult with Severe Obesity: A Comprehensive Characterization with Emphasis on Mental Health. PLOS ONE, California, Estados Unidos, v. 10, n. 12, p. e0145273, 22 dez. 2015.

DUAN, D.; AHIMA, R. S. Pharmacotherapy of Obesity and Metabolic Syndrome. Em: AHIMA, R. S. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Textbook. Alemanha, Springer International Publishing, 2023. p. 713–737.

NCEP - NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM. 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, Chicago, Estados Unidos, v. 285, n. 19, p. 2486–2497, 16 maio 2001.

FANG, H.; JUDD, R. L. Adiponectin Regulation and Function. Comprehensive Physiology, Estados Unidos, v. 8, n. 3, p. 1031–1063, 18 jun. 2018.

FRAYLING, T. M. *et al.* A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. Science, Nova York, Estados Unidos, v. 316, n. 5826, p. 889–894, 11 maio 2007.

FU, Y. Adiponectin Signaling and Metabolic Syndrome. Em: TAO, Y.-X. (Ed.). Progress in Molecular Biology and Translational Science. Amsterdam, Holanda Glucose Homeostasis and the Pathogenesis of Diabetes Mellitus. Academic Press, 2014. v. 121p. 293–319.

GRUNNET, L. G. *et al.* Regulation and Function of FTO mRNA Expression in Human Skeletal Muscle and Subcutaneous Adipose Tissue. Diabetes, Estados Unidos, v. 58, n. 10, p. 2402–2408, out. 2009.

GUARENTE, L. Calorie restriction and sirtuins revisited. Genes & Development, Nova York, Estados Unidos v. 27, n. 19, p. 2072–2085, 1 out. 2013.

HOLLAND, W. L. *et al.* Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. Nature Medicine, Estados Unidos, 26 jan 2010.

HOSSEINI, K. *et al.* The association between metabolic syndrome and major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Scientific Reports, Reino Unido, v. 14, n. 1, p. 697, 6 jan. 2024.

The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. International Diabetes Federation. Bélgica, (2006). Disponível em: <<https://idf.org/about-diabetes/resources/idf-consensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome/>>. Acesso em: 27 ago. 2024.

JENSEN, S. B. K. *et al.* Exploratory analysis of eating- and physical activity-related outcomes from a randomized controlled trial for weight loss maintenance with exercise and liraglutide single or combination treatment. Nature Communications, Reino Unido, v. 13, n. 1, p. 4770, 15 ago. 2022.

VITIATO A. J. *et al.* Relação entre microbiota intestinal e obesidade: Efeito do uso de probióticos – Uma revisão de literatura. Visão Acadêmica, São Paulo, Brasil v. 23, n. 23, 1 fev. 2022.

KAUR, H. *et al.* Genetic association of ADIPOQ gene variants (-3971A>G and +276G>T) with obesity and metabolic syndrome in North Indian Punjabi population. PLOS one, Califórnia, Estados Unidos, v. 13, n. 9, p. e0204502, 2018.

KILIC, U. *et al.* SIRT1 gene variants are related to risk of childhood obesity. European Journal of Pediatrics, Heidelberg, Alemanha, v. 174, n. 4, p. 473–479, abr. 2015.

- KIM, M. S. *et al.* Association of genetic risk, lifestyle, and their interaction with obesity and obesity-related morbidities. *Cell Metabolism*, Estados Unidos, v. 36, n. 7, p. 1494- 1503.e3, 2 jul. 2024.
- KIM, S.R *et al.* Associations Between Mental Health, Quality of Life, and Obesity/Metabolic Risk Phenotypes. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, Nova York, Estados Unidos, v. 18, n. 7, p. 347–352, set. 2020.
- KLÖTING, N. *et al.* Inverse relationship between obesity and FTO gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*, Londres, Reino Unido, v. 51, n. 4, p. 641–647, 1 abr. 2008.
- KOTAS, M. E. *et al.* Sirtuin-1 is a nutrient-dependent modulator of inflammation. *Adipocyte*, Londres, Reino Unido, v. 2, n. 2, p. 113–118, 1 abr. 2013.
- KURYLOWICZ, A. In Search of New Therapeutic Targets in Obesity Treatment: Sirtuins. *International Journal of Molecular Sciences*, Basileia, Suíça, v. 17, n. 4, p. 572, 19 abr. 2016.
- LEITE, L. C. G. *et al.* Association of fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene rs9939609 with obesity-related traits and glucose intolerance in an indigenous population, the Xavante. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Amsterdã, Países Baixos, v. 16, n. 1, p. 102358, 1 jan. 2022.
- LIGUORI, R. *et al.* The *FTO* gene polymorphism (rs9939609) is associated with metabolic syndrome in morbidly obese subjects from southern Italy. *Molecular and Cellular Probes*, Amsterdã, Países Baixos, v. 28, n. 4, p. 195–199, 1 ago. 2014.
- LIPSY, R. J. The NAtional Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Journal of managed care pharmacy: JMCP*, Virgínia, Estados Unidos, v.9, n.1 Suppl, p.2-5, 2003. –
- FERREIRA, Maria Elizabeth. Síndrome metabólica e doenças cardiovasculares: do conceito ao tratamento. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, [S. l.], v. 45, n. 4, p. 95–109, 2016. Disponível em: <<https://revista.acm.org.br/arquivos/article/view/142>>. Acesso em: 30 ago. 2024.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Vigitel Brasil 2022: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*, Brasília, Brasil. Disponível em: <<https://svs.aids.gov.br/rstudio/vigitel/vigitel.Rmd>>. Acesso em: 30 ago. 2024.
- MORAES, A. C. F. DE *et al.* Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, Rio de Janeiro, Brasil, v. 58, p. 317–327, jun. 2014.
- NWOSU, E. *et al.* Longitudinal relationship between adolescents’ mental health, energy balance-related behavior, and anthropometric changes. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, Reino Unido, v. 24 Suppl 2, p. e13629, set. 2023.
- OLSZEWSKI, P. K. *et al.* Hypothalamic FTO is associated with the regulation of energy intake not feeding reward. *BMC Neuroscience*, Londres, Reino Unido, v. 10, p. 129, 27 out. 2009.
- PICARD, F. *et al.* Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-γ. *Nature*, Londres, Reino Unido, v. 429, n. 6993, p. 771–776, jun. 2004.
- PIMENTEL, M. *et al.*. *Genética Essencial*. Rio de Janeiro, Brasil, Guanabara Koogan, 2013.
- PURUSHOTHAM, A. *et al.* Hepatocyte-specific Deletion of SIRT1 Alters Fatty Acid Metabolism and Results in Hepatic Steatosis and Inflammation. *Cell metabolism*, Estados Unidos, v. 9, n. 4, p. 327–338, abr. 2009.

- QIAO, L.; SHAO, J. SIRT1 Regulates Adiponectin Gene Expression through Foxo1-C/Enhancer-binding Protein α Transcriptional Complex *. *Journal of Biological Chemistry*, Estados Unidos, v. 281, n. 52, p. 39915–39924, 29 dez. 2006.
- RAMYA, K. *et al.* Genetic association of *ADIPOQ* gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene*, Países Baixos, v. 532, n. 2, p. 253–262, 15 dez. 2013b.
- RAVELLI, G. P. *et al.* Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *The New England Journal of Medicine*, Massachusetts, Estados Unidos, v. 295, n. 7, p. 349–353, 12 ago. 1976.
- RUBIO-CHAVEZ, L. A. *et al.* The rs822396 Polymorphism of the *ADIPOQ* Gene Is Associated with Anthropometric, Clinical, and Biochemical Alterations Related to the Metabolic Syndrome in the Mexican Population. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, Estados Unidos, v. 18, n. 5, p. 243–250, jun. 2020.
- ROCHANÓBREGA NETO, A. DE P. R. N. *et al.* Microbiota intestinal e obesidade: uma revisão sistemática. *REVISTA FOCO*, Brasil, v. 16, n. 10, p. e3444–e3444, 31 out. 2023.
- STANLEY S WANG, J. D. *ET AL.* Metabolic Syndrome Medication, 2020, Estados Unidos. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/165124-medication?form=fpf>>. Acesso em: 8 2024.
- STRAUB, L. G.; SCHERER, P. E. Metabolic Messengers: Adiponectin. *Nature metabolism*, Estados Unidos, v. 1, n. 3, p. 334–339, mar. 2019b.
- TAO, T. T. *et al.* Association of genetic variants in the *Sirt1* and *Nrf2* genes with the risk of metabolic syndrome in a Chinese Han population. *BMC Endocrine Disorders*, Reino Unido, v. 22, n. 1, p. 84, 1 abr. 2022.
- TEIXEIRA, C. M.; MELO, M. M. DE. Relação da microbiota intestinal e compostos bioativos na modulação de genes relacionados à obesidade. *Acta Portuguesa de Nutrição*, Porto, Portugal, n. 25, p. 54–57, jun. 2021.
- TOBI, E. W. *et al.* DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timing- and sex-specific. *Human Molecular Genetics*, Reino Unido, v. 18, n. 21, p. 4046–4053, 1 nov. 2009.
- VELAZQUEZ-ROMAN, J. *et al.* Association of *FTO*, *ABCA1*, *ADRB3*, and *PPARG* variants with obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in a Northwest Mexican adult population. *Journal of Diabetes and its Complications*, Estados Unidos, v. 35, n. 11, p. 108025, 1 nov. 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight WHO, 2024, Suíça. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 27 ago. 2024.
- YANG, T. *et al.* SIRT1 and endocrine signaling. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, Massachusetts, Estados Unidos, v. 17, n. 5, p. 186–191, 1 jul. 2006.
- YEUNG, F. *et al.* Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *The EMBO Journal*, Heidelberg, Alemanha, v. 23, n. 12, p. 2369–2380, 16 jun. 2004.
- ZIOGAS, I. A. *et al.* Metabolic syndrome and liver disease in the era of bariatric surgery: What you need to know! *World journal of hepatology*, Xi'an, China, v. 12, n. 10, p. 709–721, 2020.
- ZHENG, C. *et al.* Association between obesity and the prevalence of dyslipidemia in middle-aged and older people: an observational study. *Scientific Reports*, Londres, Reino Unido, v. 14, n. 1, p. 11974, 25 maio 2024.