

RELAÇÃO ENTRE O HORMÔNIO CORTISOL E A SÍNDROME METABÓLICA

Alice Freitas de Andrade Pereira^{1,2}
Dailan Rezende Conceição¹
Ingrid Santana de Souza¹
Luiza Araújo de Santana Cavalcante¹
Ana Paula Amaral de Brito^{1,3}

Resumo

O presente artigo aponta possíveis relações entre o cortisol e a Síndrome Metabólica (SM), considerando a complexidade do organismo humano e sua homeostase. O cortisol, dependente do funcionamento eficaz do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal, é capaz de influenciar tecidos e sistemas. A síndrome metabólica vincula-se com doenças como a dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial sistêmica e obesidade. Atingindo ¼ da população mundial, alguns perfis de associação começaram a ser traçados a fim de elucidar as problemáticas que circundam tal conexão. No entanto, devido à ausência de pesquisas conclusivas à cerca do conteúdo, ainda se faz necessário novos estudos em prol da SM.

Palavras-chaves: Cortisol; Síndrome Metabólica; Diabetes; Dislipidemia; Obesidade.

Abstract

This article points out possible relationships between cortisol and Metabolic Syndrome (MS), considering the complexity of the human organism and its homeostasis. The Cortisol, dependent on the effective functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, is able to influence tissues and systems. The metabolic syndrome is linked to diseases such as dyslipidemia, diabetes, systemic arterial hypertension and obesity. Reaching 1/4 of the world's population, some association profiles began to be drawn in order to elucidate the issues surrounding this connection. However, due to the lack of conclusive research on the content further studies are still needed in favor of MS.

Keywords: Cortisol; Metabolic Syndrome; Diabetes; Dyslipidemia; Obesity.

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano possui relações sistêmicas complexas a fim de manter as funções do organismo estáveis; esse processo é denominado homeostase. Qualquer desequilíbrio destas relações pode causar doenças (ROCHA; BEZERRA, 2008).

Fatores externos como estresse, má alimentação e fumo, associados à predisposição genética contribuem para tal desequilíbrio e são condições determinantes nos altos índices de Síndrome Metabólica (SM). Essa síndrome se relaciona com dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e hipertensão arterial e foi caracterizada pela primeira vez por Reaven no final dos anos 80, em seu estudo sobre a resistência a insulina (ALBERTI et al, 2006). De acordo com a *Internacional Diabetes Federation* (IDF, 2006), os indivíduos portadores da SM apresentam: (1) obesidade visceral - circunferência abdominal ≥ 94 cm para os homens e

¹Escola de Ciências da Saúde (ECS), Universidade Salvador (UNIFACS)

²Universidad de Buenos Aires (UBA), ³ Universidade do Estado da Bahia (UNEB). Emails: alicefandradep@gmail.com, dailam670@gmail.com, ingridsantsza@gmail.com, luiza.ascavalcanti@hotmail.com, ana.amaral83@gmail.com.

≥ 80 cm para as mulheres da Europa, variando de acordo com diferentes grupos étnicos; (2) pressão arterial ≥ 130 x 85 mmHg; (3) glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL; (4) triglicérides ≥ 150mg/dL; (5) HDL-colesterol baixo (< 40 mg/dL, nos homens e < 50 mg/dL, nas mulheres).

Estima-se que 20 a 25% da população adulta mundial tem SM (IDF, 2006), sendo que 23,7% da população americana tem morbidades e mortalidade cardiovasculares relacionadas a esta síndrome (TEIXEIRA; ROCHA, 2007). Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) não há estudos que demonstrem dados sobre a incidência desta doença na população geral brasileira, porém algumas pesquisas em outras regiões como México e Ásia mostram ocorrências do aumento da SM, dependendo das suas características populacionais, variando de 12,4% a 28,5% em homens e de 10,7% a 40,5% em mulheres. Em uma pesquisa feita em Vitória – ES no Brasil, foram coletados de 1.663 indivíduos com idade de 25 a 64 anos, dados socioeconômicos, bioquímicos, antropométricos, e hemodinâmico onde foi encontrado uma prevalência de 29,8% apresentando SM sem levar em consideração o sexo (SALAROLI, 2007).

A hipertensão que caracteriza a SM pode ser relacionada a características genéticas associadas a obesidade visceral e ao desenvolvimento de resistência a insulina (TEIXEIRA; ROCHA, 2007). Vague (1956) inclui a obesidade como a principal desencadeadora da síndrome insulínica.

Teixeira e Rocha (2007) apontam que a idade, predisposição genética, níveis de cortisol, esteroides sexuais e lipoproteinolipase (LPL) como fatores são contribuintes para a obesidade visceral em ambos os sexos, por conseqüências podem ser considerados fatores que contribuem para que os pacientes apresentem um quadro de SM.

Everson e colaboradores (1998) observaram em adultos que a cada 5% que apresentavam ganho de peso tinham 20% de chance de apresentar dislipidemia, hipertensão e diabetes, mesmo não sendo classificados como obesos.

Vague (1956) inclui a obesidade como a principal desencadeadora da síndrome insulínica. Em uma análise com aproximadamente 300 mil homens com idades de 35 a 67 anos do *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT) portando síndrome metabólica foi identificado que a diabetes tornou 3,5 vezes maior os riscos da coronariopatia no decorrer de 12 anos (STAMLER, et al., 1986).

Além disso, características genéticas relacionadas ao desenvolvimento da hipertensão estão associadas a obesidade visceral e ao desenvolvimento de resistência a insulina (TEIXEIRA; ROCHA, 2007). Há alguns indícios que apontam para hipervolemia, aumento da

ingestão de sal, estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resistência à insulina e composição de ácidos graxos livres da membrana celular como fatores que favorecem o quadro de hipertensão arterial (SUPLICY, 2000).

De acordo com Walker (2006), há muitas evidências que pessoas com hipertensão e com intolerância à glicose têm níveis altos de cortisol. O cortisol é secretado pelo córtex adrenal sob o controle do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). Nos momentos de estresses intensos ocorre a ativação do HPA, provocando o aumento dos níveis de cortisol no sangue, o que permite o ajuste homeostático, incluindo liberação de combustível (o cortisol tem efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos e da glicose); proteção contra choques (efeitos sobre a hemodinâmica e o balanço de fluídos) e resposta imune (efeitos anti-inflamatórios).

Abraham e colaboradores (2013) correlacionaram os níveis altos de cortisol encontrados em amostras de urina de 87 mulheres obesas ao aumento do diâmetro abdominal. Björntorp (1990), também, atribui o aumento da gordura visceral ao aumento do número de receptores para o cortisol no tecido adiposo intra-abdominal. Os pacientes, que apresentam esse quadro, têm hiperatividade do HPA, bem como uma maior sensibilidade da glândula adrenal ao hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e ao hormônio adrenocorticotrófico (ACH) (SUPLICY, 2000).

Fatores como estilo de vida e dieta são fatores que causam a obesidade e, também aumentam a regeneração do cortisol intra-adiposo pela 11HSD1, uma enzima que favorece a reação na direção da transformação da cortisona em cortisol, ampliando o link entre a obesidade e a SM. O cortisol na presença da insulina aumenta o lipoproteinolipase no tecido adiposo visceral; esta enzima promove uma maior assimilação do triglicerídeos ingeridos, além disso o processo de lipogênese torna-se superior ao processo de lipólise no tecido adiposo visceral (SUPLICY,2000).

Nota-se, então, que o cortisol é conhecido como um dos maiores responsáveis pelo aumento da gordura visceral, o que colabora para complicações na saúde e vem sendo considerado o maior inimigo da síndrome metabólica. Justifica-se, desta forma, a necessidade de uma revisão de literatura que aborde influência deste hormônio nos parâmetros definidos pela Federação Internacional de Diabetes, em virtude da semelhança dos sintomas da síndrome metabólica com a síndrome de Cushing e da necessidade de sistematizar o conhecimento de como o aumento dos níveis desse hormônio influencia no desenvolvimento

da SM. Além disso, esse conhecimento pode ser importante para futuros diagnósticos, assim como para possíveis tratamentos.

2 OBJETIVO

Discutir as relações entre o hormônio cortisol e a síndrome metabólica, demonstrando a influência dos níveis hormonais nas alterações dos parâmetros estabelecidos pela International Diabetes Federation para que o indivíduo seja considerado portador da SM.

3 MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura. O levantamento foi feito em duas bases de dados que reúnem trabalhos publicados na América Latina: SciELO (Scientific Electronic Library Online, <http://www.scielo.org/php/-index.php>) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, (<http://lilacs.bvsalud.org/>); e em duas bases que reúnem principalmente publicações em língua inglesa: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>); EMBASE (Elsevier) (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>). Além dessas bases de dados, foi também utilizado o Google Acadêmico nas versões em inglês e português (<https://scholar.google.com> e <https://scholar.google.com.br/>).

Para as buscas nas bases de dados latino-americanas, foram usadas as seguintes palavras-chave: “cortisol” AND “síndrome metabólica”. Nas bases de dados que disponibilizam trabalhos em língua inglesa, foram as seguintes palavras-chaves: “cortisol” AND “metabolic syndrome” na base PubMed e EMBASE. Por fim, utilizamos Google Scholar, em inglês “cortisol metabolic syndrome”, enquanto na versão em português dessa base utilizamos “cortisol síndrome metabólica”. Utilizou-se como corte temporal, considerando os trabalhos dos últimos 40 anos, devido a carência de artigos atuais para a revisão de literatura.

A primeira triagem dos artigos foi feita a partir do título e da leitura do resumo. Posteriormente, foram eliminados os artigos repetidos por terem sido indexados em mais de uma base de dados. Por fim, para avaliar a elegibilidade dos artigos foram lidos os textos completos.

4 RESULTADOS

4.1 Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal e o glicocorticoide

O organismo dos mamíferos conta com um sistema neuroendócrino conhecido como Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) como eixo central. Quando há um perigo físico, seja real ou imaginário, o sistema HPA é ativado e comportamentos e alterações metabólicas ocorrem para que consiga energia suficiente para lidar com esta situação. Um distúrbio na ativação do eixo HPA, ou mais ou para menos, pode resultar em doenças, por exemplo, o transtorno do sono, doenças autoimunes e hipercortisolismo (HAUS et al., 1999).

O HPA é o fator principal de secreção da corticotrofina (CRF), do cortisol, do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), da noradrenalina (NA) e da adrenalina que é primordialmente controlada pelo ritmo circadiano (DALLMAN et al., 1987). Portanto, o pico de atividade do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo simpático ocorre um pouco tempo antes do período ativo para que desta forma a atividade do eixo prepare o organismo para lidar com o estresse e eventos estressantes; no caso dos humanos esse período ocorre durante o dia (BORN J et al., 2000).

É de suma importância que o sistema funcione perfeitamente e seja ativado quando necessário, e seja desativado somente quando a situação já esteja sob controle (HAUS et al., 1999).

O HPA possui diversos produtos como já foi dito, porém o mais importante deles é o produto final, o glicocorticóide cortisol (GCs). Segundo Munck e colaboradores (1984), o aumento dos níveis e sua função fisiológica dos níveis de cortisol induzidos pelo estresse não ajuda apenas na proteção contra a fonte própria do estresse, mas também contra as reações de defesa que são ativas perante o estresse. Os glicocorticóides agem desativando as reações de defesa, evitando uma possível reação exagerada que possa ameaçar a homeostase. Portanto, se não houvesse o feedback negativo de glicocorticóides, o eixo HPA por meio da sua ativação poderia se tornar prejudicial ao equilíbrio do organismo humanos (MUNCK et al, 1984).

4.2 Papel da 11Hidroxiesteroide desidrogenase (11 HSD)

A enzima 11 HSD é responsável pela interconversão de ativos e inativos glicocorticoides, tendo a função de determinar a especificidade do receptor mineralocorticoide

(MR) e controlar a ativação do receptor glicocorticóide (GR) (EDWARDS et al., 1996). De acordo com Tomlinson e Stewart (2001), a atividade dessa enzima pode ser observada nos rins; trato gastro intestinal; placenta; gônada; osso, adrenal; pulmão; olhos; glândula mamária, salivares e sudoríparas; epiderme da pele; tecido adiposo e fígado. Esta enzima possui duas isoformas: tipo 1 que atua como uma oxiredutase interconvertendo ativos glicocorticóides em seus 11-dehidro metabolitos, e tipo 2 que age nos tecidos alvo dos MRs convertendo cortisol em cortisona (KROZOWSKI,1999).

A 11 HSD1 é uma enzima dependente de NADPH que tem maior expressão no fígado, tecido adiposo, sistema nervoso central e gônadas (ESPÍNDOLA- ANTUNES; KATER, 2007). Em indivíduos obesos, segundo Paredes e Ribeiro (2014), há um aumento da atividade da enzima 11 HSD1 no tecido adiposo. Distúrbios nos níveis desta enzima causam uma desregulação tecido-específica do cortisol, o que, segundo a literatura, estaria envolvida na complexa fisiopatologia da síndrome metabólica (SM) e obesidade (TOMLINSON; STEWART, 2001; ALBERTI et al., 2007; GALLAGHER et al., 2011; PAREDES; RIBEIRO,2014).

Segundo Ahima (2010), a atividade de 11b-HSD1 no tecido adiposo tem sido relacionada a obesidade central, resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia e doença cardiovascular arterogênica. Esses dados são corroborados por Lindsay et al. (2003), que também afirmam que a atividade da 11 HSD1 está associada à resistência insulínica. Os estudos realizados por Phillips et al. (1998) e Rosmond et al. (1998) foi evidenciada uma correlação positiva entre os níveis de cortisol intra-adiposo produzido em virtude do aumento da atividade da 11 HSD1 neste tecido e a maioria dos índices antropométricos e metabólicos de obesidade e resistência à insulina.

Outra evidência que a enzima 11 HSD1 está relacionada a características da síndrome metabólica é que a carbenoxolona, um inibidor não seletivo da 11 HSD1, melhora a sensibilidade insulínica em humanos (ESPÍNDOLA- ANTUNES; KATER, 2007).

4.3 Relação entre cortisol e obesidade (gordura abdominal)

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia define a obesidade como característica do acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo. Para o diagnóstico em adultos, o parâmetro utilizado mais comumente é o do índice de massa corporal (IMC). De acordo com a pesquisa feita por Lordelo et al. (2007), o nível e a função de diversos

hormônios encontram-se alterados na obesidade. A obesidade abdominal tem sido associada a perturbações da regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). De fato, o HPA apresenta-se hiper-responsivo nos indivíduos obesos (ROSMOND et al., 1998)

Estudos recentes com cortisol salivar indicaram que o problema é complexo, podendo a secreção de cortisol tanto elevar quanto diminuir, talvez dependendo do status da função do HPA. Um fator de fundo significativo parece ser o estresse ambiental. Outras vias neuroendócrinas também estão envolvidas, incluindo o sistema nervoso central simpático, os eixos gonadal e hormônio do crescimento, e o sistema de leptina. Em conjunto, essas anormalidades parecem ser responsáveis pelo metabolismo anormal frequentemente visto na obesidade central. (BJORNTORP; ROSMOND, 2000).

4.4 Relação entre cortisol e dislipidemia

Dislipidemias são modificações no metabolismo lipídico que estimulam modificações em concentrações lipoproteicas plasmáticas, favorecendo o desenvolvimento de doenças crônicas como diabetes e doenças cardiovasculares (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

A dislipidemia pode ser classificada como primária e secundária. As dislipidemias primárias são provocadas por fatores genéticos, que muitas vezes incluem alterações neuroendócrinas e distúrbios metabólicos (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001). As dislipidemias secundárias sofre influência de outras doenças como diabetes mellitus, síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obesidade, alcoolismo e até mesmo por uso exacerbado de medicamentos (diuréticos, betabloqueadores, corticosteroides e anabolizantes) (D MASO, 2001). Além disso, muitos fatores de risco são imprescindíveis para o desencadeamento da doença, como consumo de álcool e cigarro em excesso, sedentarismo, má alimentação, e baixo gasto calórico (COUTINHO; CUNHO, 1989). Vale ressaltar que os fatores de risco desta doença levam principalmente a doenças cardiovasculares que possui a maior incidência de mortes no mundo (LESSA, 2004).

As alterações lipídicas ocorridas nas dislipidemias têm como as mais citadas hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, redução das concentrações da lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento das concentrações da lipoproteína de baixa densidade (LDL), que podem ser apresentadas isoladamente ou em conjunto (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2003). Além disso, também são encontradas alterações nas lipoproteínas, como formação de

partículas de LDL pequenas e densas, em função do aumento dos níveis de triglicérides (TG) (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2003).

A maioria dos pacientes que possuem a SM tem atrelado doenças como a dislipidemia, combinada com doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e obesidade; todas essas doenças possuem influência negativa do estresse por meio da alta liberação de cortisol no organismo (ETXABE; VAZQUEZ, 1994). O cortisol, considerado o hormônio do estresse, em alta concentração no organismo faz lipólise. Portanto, com a presença de cortisol no organismo os níveis elevados de estresse podem levar a ansiedade e distúrbios psicológicos que influenciam em uma má alimentação (DAMINI; OLIVEIRA, 2002) levando ao aumento de LDL e triglicérides desencadeando a dislipidemia.

4.5 Relação entre cortisol e hipertensão arterial

As doenças cardiovasculares atualmente são consideradas as doenças que mais matam no mundo, chegando a 33% de óbitos por causa conhecida (ALMEIDA et al., 2003). Os indivíduos que mais são alcançados por eventos cardiovasculares normalmente possuem alterações leves de fatores de risco, mas são deixados sem tratamento por muitos anos o que possibilita a manifestações de outras doenças e suas complicações (BARRETO et al., 2001). Um dos principais eventos que podem aumentar significativamente a morbimortalidade cardiovascular é a hipertensão arterial (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents, 1997). Segundo Archives of Internal Medicine (1997), estudos epidemiológicos dizem que o tratamento da hipertensão pode diminuir drasticamente casos de mortes por doenças cardiovasculares.

Pelo fato da hipertensão arterial ter um destaque na prevalência mundial, ser um importante fator de risco cardiovascular, e a causa do aumento de probabilidades de desfechos circulatórios fatais ou não-fatais, torna-se necessário o conhecimento da sua relação com o hipercortisolismo, que tem um considerável destaque na SM (SBC; SBH; SBN, 2004). Na presença do estresse crônico, uma das maiores causas da elevação da pressão arterial, ocorrem alterações no HPA fazendo com que a secreção de cortisol seja maior do que o necessário, desencadeando a hipersensibilidade do tecido adiposo aos glicocorticoides (TEIXEIRA; ROCHA, 2007). A hipersensibilidade adiposa está inteiramente associada à maior tendência da vasoconstrição arterial levando consequentemente a hipertensão, principalmente naqueles pacientes com resistência à insulina, obesidade e SM (WHORWOOD, 2002).

4.6 Relação entre cortisol e diabetes mellitus

O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença heterogênea causada pela deficiência da secreção ou ação da insulina (FERRANNINI,1998). Esta doença está relacionada a fatores que contribuem para a resistência insulínica, como por exemplo, o estilo de vida sedentário do paciente, alimentação rica em carboidrato e gorduras, além do excesso de peso, na dependência ou não dos genes diabetogênicos envolvidos (LOWE, 2001).

Estudos indicam que a Diabetes Mellitus tipo 2 é uma das causas principais de mortes prematuras, afetando mais de 100 milhões de indivíduos. Os pacientes portadores de DM2 estão sujeitos principalmente a riscos de eventos cardiovasculares, além de doenças renais terminais, amauroses, neuropatias periféricas e ulcerações de membros inferiores. (CHAVES; ROMALDINI, 2002).

Considerando a existência de um grande número de pacientes diabéticos, 80% podem falecer devido a doenças cardiovasculares interligadas (Diabetes Atlas, 2003). Além disso, outras doenças e características de portadores da DM2 interligam a doença com a SM e a liberação de glicocorticoides, apresentando maior gordura abdominal, menor aptidão física pareados pelo IMC e hipertensão arterial (RICE et al., 1997).

Quando há a liberação de glicocorticoides em excesso por causa do estresse crônico, há a estimulação da glicose-6-fosfatase, promovendo maior liberação de glicose das células pancreáticas para a corrente sanguínea, favorecendo a hiperglicemia e a resistência dos tecidos à ação da insulina (NAMBI, 2002). Um estado prolongado de hiperglicemia aumenta a secreção de insulina que induz a hiperinsulinemia; esta, aliada à hipersecreção de glicocorticóides do tecido adiposo visceral, realiza um feedback negativo sobre o pâncreas, inibindo a secreção insulínica (LING et al., 1998) que contribui ainda mais para a resistência a este hormônio no diabetes mellitus tipo 2 (WAJCHENBERG, 2002).

5 CONCLUSÃO

A SM tem uma relação direta com o estresse e conseqüentemente com o cortisol. O cortisol liberado nos momentos de estresse crônico pelo HPA, quando em excesso, desequilibra a homeostase e desencadeia uma série de doenças como dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidade e hipertensão arterial. Diante de todas as conseqüências e ameaça à

homeostase do paciente, estas doenças devem ser tratadas através de programas de prevenção relacionados a educação alimentar e comportamental, para que haja um incentivo de hábitos saudáveis, aquisição de massa corporal, exercícios físicos de forma regular e responsável e principalmente a redução de vícios como alcoolismo e tabagismo para um bem estar emocional.

As relações das doenças causadas pelo excesso de cortisol, apesar de reais, são muito raras na literatura não tendo informações necessárias para uma correlação completa, sendo necessária a realização de novas pesquisas.

REFERÊNCIAS

III DIRETRIZES BRASILEIRAS Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2001.

ABRAHAM, S. B. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: A cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. **Obesity**, v. 21, n. 1, p 105-17, 2013.

ALBETI, L.; GIROLA, A.; GILARDI, L.; CONTI, A.; CATTALDO, S.; MICHELLETTI, G.; INVITTI, C. Type 2 diabetes and metabolic syndrome are associated with increased expression of 11 β hydroxysteroid dehydrogenase 1 in obese subjects. **Journal of Obesity**, v. 31, p. 1826–1831, 2007.

ALMEITA, F. F.; BARRTO S.M.; COUTO, B.R.; STARLING, C.R. Predictive factors of in-hospital mortality and of severe perioperative complications in myocardial revascularization surgery. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 80, n.1, p. 41-60, 2003.

AHIMA; REXFORD S. **Metabolic basis of obesity**. Springer Science & Business Media, p. 381 2010.

BARRETO, S. M; PASSOS, V. M. A.; FIRMO, J. O. A.; GUERRA, H. L.; VIDIGAL, P. G.; LIMA-COSTA, M. F. F. Hypertension and clustering of cardiovascular risk factors in a community in Southeast Brazil – The Bambuí Health and Ageing Study. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.77, n. 6, p. 576-81, 2001.

BJORNTORP, P.; ROSMOND, R. Obesity and cortisol. **Nutrition**. v. 16, n. 10, p. 924-36, 2000.

CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK H.R, et al. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure. **Archives of Internal Medicine**, v. 289, n. 19, p. 2413-2446, 1997.

COUTINHO, M. S. S. A.; CUNHA, G. P. Exercício Físico e Lipídios Séricos. **Arq Bras Cardiol**, v. 52, n. 6, p. 319-322, 1989.

DÂMASO, A. **Nutrição e Exercício na Prevenção de Doenças**. 2. ed. Rio de Janeiro: Ed, Medsi, 2001. p. 255

DAMIANI, D.; OLIVEIRA, R. Obesidade— fatores genéticos ou ambientais? **Pediatria Moderna**, vol. 8 n. 3, p. 57-80, 2002.

EDUARDES, C.R.W.; BENEDIKTSSON, R.; LINDSAY, R. S.; SECK, J. R. 11-Hydroxysteroid dehydrogenases: Key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. **Steroids**, v. 61, n. 4, p. 263-269, 1996.

ESPÍNDOLA-ANTUNES, D.; KATER, C.E. Adipose tissue expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in Cushing's syndrome and in obesity. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n.8, p. 397-403, 2007.

ETXABE, J.; VAZQUEZ, J. A. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. **Clinical endocrinology**, v. 40, n. 4, p. 479-84, 1994.

EVERSON, S. A.; GOLDBERG, D. E.; HELMRICH S. P.; LAKKA, T. A.; LYNCH, J. W.; KAPLAN, G. A., SAONEN, J. T. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome. **Diabetes Care**, v. 21, n. 10, p. 1637-1643, 1998.

FERRANNINI, E. Insulin resistance versus insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Problems and prospects. Endocr Ver**, vol. 19, n. 4, p. 477-90, 1998.

FERRARI, C. Fisiopatologia e Clínica da Síndrome Metabólica. **Arquivos Catarinenses de Medicina Arquivo**, v. 36, n. 4, p. 1806-4280. 2007.

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D.; KARNELI, E. The Metabolic Syndrome—from Insulin Resistance to Obesity and Diabetes. **Med Clin N Am**, v. 37, n. 3, p. 855–873, 2011.

GAN, D. **Diabetes Atlas**. International Diabetes Federation, 2. ed. 2003.

JAMA. Effects of treatment on morbidity in hypertension: results in patients with diastolic blood pressure averagings 115 through 129 mmHg. **Veterans Administration Coopertative Study Group on Antyhipertensive Agents**, p. 1028-34, 1997.

KRAUSS, R. M. Lipids and Lipoproteins in Patients whit Type 2 Diabetes. **Diabetes Care**, v. 27, n. 6, p. 1496- 1504, 2004.

KROZOWSKI, Z. The 11b-hydroxysteroid dehydrogenases: functions and physiological effects. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 151, n. 1, p. 121–127, 1999.

LESSA, I. Doenças Crônicas não Transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. **Cien Saúde Col**, vol. 9, n. 4, p. 931-943, 2004.

LINDSAY, R.; WAKE, J.; NAIR, S.; BUNT, J., LINVINGSTONE; DAWNE E. W.; PASKA, A.; PERMANA, P.; TATARANNI, A. P.; WALKER, B. R. Subcutaneous Adipose 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity and Messenger Ribonucleic Acid Levels Are Associated with Adiposity and Insulinemia in Pima Indians and Caucasians. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 6, n. 1, p. 2738–2744, 2003.

LING, Z.C.; KHAN, A.; DELAUNY, F.; DAVANI, B.; OSTENSON, C.G.; GUSTAFSSON, J.A.; LANDAU, B.R.; EFENDIC, S. Increased glucocorticoid sensitivity in islet betacells: effects on glucose 6-phosphatase, glucose cycling and insulin release. **Diabetologia**, v. 41, n. 6, p. 634, 1998.

LORDELO, R. A.; MANCINI, M.C.; CERCATO, C.; HALPERN, A. Eixos Hormonais na Obesidade: Causa ou Efeito? **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 51, n. 1, p. 34-41, 2007.

LOWE, W. L. Genetics of diabetes mellitus. **Kluwer Academic Publishers**, Chicago-USA, p. 231, 2001.

NAMBI, V.; HOOGWERF, B. J.; SPRECHER, D. L. A truly deadly quartet: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. **Clev Clin J Med**, v. 69, n. 12, p. 985-989, 2002.

PAREDES, S.; RIBEIRO, L.L. Cortisol: the villain in Metabolic Syndrome? **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 60, n. 1, p 84-92, 2014.

RICE, T.; DESPRES, J. P, PERUSSE, L.; GAGNON, J.; LEON, A. S.; SKINNER, J. S. Segregation analysis of abdominal visceral fat: the HERITAGE Family Study. **Obes Res**, v. 5, n. 5, p. 417-424, 1997.

ROCHA, F. F. D. A.; BEZERRA, B. P. Síndrome Metabólica e Transtornos Psiquiátricos: Uma associação que não pode ser esquecida. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 71, n. 2, p. 300–300, 2008.

ROSMOND, R.; DALLMAN, M.F.; BJORNTORP, P. 1998 Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, n. 6, p. 1853, 1859.

SALAROLI, L. B. Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 51, n. 7, p. 1143–1152, 2007.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito do Tipo 2. **Consenso Brasileiro sobre Diabetes**, 2002.

Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e Classificação do Diabetes Melito e Tratamento do Diabetes Melito do Tipo 2. **Diagraphic**, Rio de Janeiro, 2003.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia. IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arq Bras Cardiol**, v. 9, n. 4, p. 1-40, 2004.

STAMLER; JEREMIAH; WENTWORTH, D.; NEATON, J. D. "Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?: Findings in 356 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)." **Jama**, v. 256, n. 20, p. 2823-2828, 1986.

SUPLICY, H. L. Obesidade visceral, resistência à insulina e hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens**, v. 7, n. 2, p136-140, 2000.

TEIXEIRA, P. J. R.; ROCHA, F. L. Associação entre síndrome metabólica e transtornos mentais. **Revista de Psiquiatria Clinica**, v. 34, n. 1, p. 28–38, 2007

TOMLINSON, J. W.; STEWART, P. M. M. Cortisol metabolism and the role of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase **Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 15, n. 1, p. 61-78, 2001.

VAGUE, J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. **Am J Clin Ntr**, v. 4, n. 1, p. 20-34, 1956.

WALKER, B. R. Cortisol-cause and cure for metabolic syndrome? **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 12, p. 1281–1288, 2006.

WHORWOOD, C. B.; DONOVAN, S.J.; GLANAGAN, D.; PHILLIPS, D. I. W., BYRNE, C. D. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. **Diabetes**, v. 51, n. 4, p.1066-75, 2002.

WAJCHENBERG, B. L.; GIANNELLA-NETO, D.; SILVA, M. E. R, SANTOS, R. F. depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. **Horm Metab Res**, v. 34, n. 11/12, p. 616-21, 2002.