

Editor: Eduardo Pimenta

Síndrome metabólica sem obesidade central: mito ou realidade? Metabolic syndrome without obesity: myth or reality?

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca¹

A síndrome metabólica (SM) tem sido definida principalmente com base na presença de obesidade abdominal e dois ou mais, fatores de risco relacionados, como aumento da pressão arterial, dos níveis de glicose, de triglicérides e redução do HDL-c. Na verdade, o conceito surgiu a partir da hipótese de Reaven, no final dos anos 1980, quando passou a ser considerada uma síndrome com base na resistência insulínica, mas também freqüentemente acompanhada dos parâmetros anteriormente descritos.

Nos anos 1990, houve a constatação de que os pacientes com SM estavam sob maior risco de complicações cardiovasculares, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. O interesse ficou ainda maior com os estudos observacionais relatando maior mortalidade, especialmente cardiovascular.

Hoje, ficou patente uma divisão de opiniões sobre a melhor definição da síndrome, inicialmente para valores menores de glicemia em jejum, depois pela supervalorização da obesidade visceral, sem a qual os outros componentes da síndrome não poderiam ser definidos, de acordo com a International Diabetes Federation (IDF).

De fato, a obesidade visceral estaria associada com a resistência à insulina, aumento de atividade inflamatória, distúrbios da homeostasia e dislipidemia, o que explicaria os distúrbios cardiovasculares. Além disso, a diferenciação do tecido adiposo visceral reduziria a expressão de adiponectina, uma citocina com importante função protetora vascular, e não apenas relacionada à sensibilidade à insulina.

O fato é que a contínua migração de ácidos graxos ao fígado, pela perda da capacidade inibitória da insulina sobre a lipólise, estimularia maior produção de glicose no fígado e forte estímulo para síntese de lipoproteínas ricas em triglicérides (VLDL).

Com a resistência à insulina, a lipase lipoprotéica reduz sua atividade e favorece um catabolismo mais lento dessas lipoproteínas e de quilomícrons. A menor depuração plasmática permite maior interação com lipoproteínas de alta densidade (HDL), favorecendo a troca de componentes dessas partículas, reduzindo o colesterol das HDL e enriquecendo estas de

triglicérides. De um lado, ocasionando prejuízos no transporte reverso do colesterol e, de outro, produzindo partículas menores de LDL, uma vez que as grandes VLDL sofrem hidrólise de triglicérides no fígado e são convertidas em partículas mais densas e aterogênicas de LDL.

Essa maior mobilização de ácidos graxos na circulação também contribui para maior ativação do sistema nervoso simpático e, por múltiplos mecanismos, determina também disfunção endotelial, aumento de cortisol, retenção de sódio e aumento da pressão arterial (PA).

A glicemia que começa a se elevar é resultado não apenas da resistência periférica aumentada, mas também de progressiva falência das células betapancreáticas, agravadas pela lipotoxicidade. Nesse cenário, a intensa atividade inflamatória deflagra novos mecanismos de aterosclerose. Assim, a SM parece, de fato, constituir uma verdadeira síndrome, pois vários de seus componentes podem ter origem comum a partir do aumento da adiposidade visceral.

Da mesma forma, parecem válidas as críticas à definição do National Cholesterol Education Program (NCEP) III, que são de muita praticidade, mas por não exigir uma base fisiopatológica comum (obesidade visceral), representam, para muitos indivíduos, apenas uma reunião de fatores de risco, que explicam os desfechos cardiovasculares, mas que necessitam de atenção para cada fator de risco, não necessariamente inter-relacionadas. Como exemplo, um indivíduo hipertenso por herança genética desfavorável, ou uma causa secundária, com HDL-c baixo por conta de tabagismo, hipertrigliceridemia e elevação de glicemia por conta de alcoolismo, teria quatro componentes da SM, mas sem base fisiopatológica comum. O inverso também é válido, um indivíduo sem obesidade visceral, mas com outros componentes da SM, deveria deixar de receber atenção adequada por não preencher os critérios da definição da síndrome pela IDF?

Alguns estudos recentes nos trazem outras considerações importantes para a SM. Uma pesquisa conduzida no Japão mostrou em indivíduos não-diabéticos que a resistência à insulina

Recebido: 25/6/2007 Aceito: 4/7/2008

¹ Professor afiliado, livre-docente da disciplina de Cardiologia da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/Unifesp).
Correspondência para: Francisco Antonio Helfenstein Fonseca. Setor de Lipídes, Aterosclerose e Biologia Vasculár. Rua Pedro de Toledo, 276 – 04039-030 – São Paulo, SP.
Fone: (11) 5084-8777. Fax: (11) 5575-0052. E-mail: fahfonseca@terra.com.br

(base da SM) foi relacionada com a esteatose hepática, independentemente da presença de adiposidade extra-hepática. Esses interessantes resultados sugeriram que a esteatose hepática possa ser um marcador mais precoce da menor sensibilidade à insulina, mesmo antes da presença da obesidade visceral. Assim como muitos defendem que não há SM sem resistência à insulina, o estudo mostra que a síndrome poderia ser considerada, mesmo sem o aumento da circunferência abdominal.

Embora a medida da circunferência abdominal ou da relação cintura-quadril esteja associada com aumento de risco cardiovascular, grande controvérsia também existe em relação aos valores de normalidade (< 88 cm de acordo com o NCEP III; ou < 80 cm para a IDF). Entretanto, a própria IDF sugere diferentes valores de acordo com a etnia. Assim, populações de mulheres asiáticas teriam outros valores de referência, em comparação com mulheres de etnia européia, africana ou de ameríndios.

Estudos iniciais mostraram importante correlação entre os dados da circunferência abdominal e aqueles obtidos por tomografia computadorizada, validando os parâmetros sugeridos para definição da SM. Entretanto, outros estudos mostraram que isso nem sempre é verdadeiro. Como, por exemplo, constatou-se que a tomografia computadorizada quantificando a área de gordura visceral foi mais bem associada com a SM do que a circunferência abdominal, mostrando que proporciona melhor sensibilidade/especificidade na curva ROC (Receiver-Operating Curve), incluindo valores abaixo dos 80 ou 88 cm preconizados nos critérios diagnósticos da SM.

Em conclusão, a SM possui base fisiopatológica comum a partir da obesidade visceral, associando-se à presença da elevação da pressão arterial sistólica e da diastólica, aumento de

triglicérides, da glicemia e redução de HDL-c. Porém, o aumento do risco cardiovascular está presente, mesmo em indivíduos que possuam três ou quatro desses componentes, ainda que a obesidade visceral não esteja presente.

Outro conceito não menos importante é o de que a resistência à insulina pode estar associada com a esteatose hepática, mesmo sem aumento da circunferência abdominal. Finalmente, a SM pode estar presente em indivíduos sem aumento da circunferência abdominal, mas com aumento da gordura visceral, mostrando que os limites desta podem não detectar aumentos expressivos da gordura visceral associada com resistência à insulina e outros componentes da SM, como a típica dislipidemia. Nesse caso, a SM sem obesidade central deixa de ser um mito e passa a ser uma realidade.

REFERÊNCIAS

1. Chen K, Lindsey JB, Khera A, *et al.* Independent associations between metabolic syndrome, diabetes mellitus and atherosclerosis: observations from the Dallas Heart Study. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:96-101.
2. Grundy SM. Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? *Am J Clin Nutr* 2006;83:1248-51.
3. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28.
4. Liu J, Grundy SM, Wang W, *et al.* Ethnic-specific criteria for the metabolic syndrome: evidence from China. *Diabetes Care* 2006;29:1414-6.
5. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, *et al.* Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:2118-23.
6. Hyun YJ, Kim OY, Jang Y, *et al.* Evaluation of metabolic syndrome risk in Korean premenopausal women. *Circ J* 2008;72:1308-15.
7. Kanda Y, Matsuda M, Hamamoto S, *et al.* Analysis of waist circumference in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus: lack of propriety to define the current criteria of metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:S220-3.
8. Wasada T, Kasahara T, Wada J, *et al.* Hepatic steatosis rather than visceral adiposity is more closely associated with insulin resistance in the early stage of obesity. *Metabolism* 2008;57:980-5.