

Síndrome Metabólica: Mito ou Realidade?

editorial

A SÍNDROME METABÓLICA (SM) é um grupo de fatores de risco, com origem em um metabolismo anormal, acompanhado de um risco aumentado para o desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e diabetes melito tipo 2 (DM2). De fato, pacientes com SM têm de 1,5 a 3 vezes mais risco para DCVA e 5 vezes mais risco para o DM2 (1,2). A comunidade de endocrinologistas, e mais especificamente de diabetologistas, considera o reconhecimento da síndrome metabólica (SM) como uma prática clínica importante para o implemento da mais eficaz forma de tratamento e prevenção: modificação do estilo de vida com dietas anti-aterogênicas e exercícios físicos.

Recentemente, uma série de debates tem surgido sobre a importância e validade do conceito e diagnóstico da SM (3). A idéia de que fatores de risco cardiovasculares (FRC) múltiplos pudessem ser agrupados e potencialmente tratados atraiu a atenção não só da comunidade científica como também da indústria farmacêutica. É interessante notar que a origem das críticas sobre o uso e abuso do termo SM está focada na hipótese de que a indústria farmacêutica estaria tentando alcançar vantagens na medicalização da população e na promoção de seus produtos. O desenvolvimento ou o re-posicionamento de compostos voltados para o tratamento da SM ou de seus componentes é evidente, e tem como um dos objetivos a aprovação das agências reguladoras (FDA, IMEA, Anvisa), ampliando o espectro de indicações oficiais de seus produtos. Este objetivo não nos parece realista, uma vez que o critério da base fisiopatológica da SM não é totalmente aceito, e mesmo classes terapêuticas teoricamente voltadas para a SM, tais como drogas anti-obesidade, agonistas dos PPAR-gama (glitazonas), agonistas dos PPAR-alfa (fibratos), agonistas duplos dos PPARs e antagonistas seletivos do receptor endocanabinóide 1 (CB1), não provaram até o momento serem efetivos na prevenção da DCVA especificamente em indivíduos com o diagnóstico da SM (4). Por outro lado, não podemos esquecer que a SM aumenta em até cinco vezes o risco para o desenvolvimento do DM2, uma condição considerada um estado de aterosclerose acelerada *per se*. Neste caso, drogas “anti-dismetabólicas” como redutoras da obesidade (orlistat) e sensibilizadores da ação da insulina (metformina e glitazonas) têm fornecido dados consistentes na possível prevenção do diabetes (5).

Novamente, a sensação de que o conceito da SM vem sendo reforçado de forma exagerada levou alguns autores a apontarem este fato como uma forma de a indústria farmacêutica criar novos mercados. É possível que isto ocorra quando drogas voltadas para o tratamento de componentes isolados da síndrome (ex. dislipidemia, hipertensão) sejam posicionadas como compostos para o tratamento específico da síndrome como um todo. Existem argumentos contrários. A utilização de inibidores de enzima conversora (IECAs) e antagonistas de receptores da angiotensina II (BRAs), reconhecidos como drogas anti-hipertensivas, mostrou-se eficiente na redução de novos casos de diabetes em populações de risco (SM e pré-dia-

Bruno Geloneze

*Disciplina de Endocrinologia
da Universidade Estadual de
Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP*

betes) (6). Os conhecimentos de farmacologia e fisiologia nos permitem afirmar que este efeito é esperado, uma vez que estas classes de drogas atuam no recrutamento de pré-adipócitos para a conversão em adipócitos maduros (provavelmente via ativação dos PPARs) (7). Além disso, Lício Velloso e cols. descreveram a existência de mecanismos de sinalização cruzada (*cross-talk*) positivos e negativos entre os receptores ATII e receptores de insulina (8). Desta forma, o bloqueio ou a ativação dos ATII ou do receptor de insulina teriam influências recíprocas.

Novamente, a resistência à insulina vem à tona. De fato, alguns pesquisadores consideram outros componentes importantes da SM – inflamação, disfunção endotelial e adiposidade visceral – como independentes da resistência à insulina. Explorando conhecimentos da biologia molecular, sabemos que a ação fisiológica da insulina é promover uma modulação anti-inflamatória e manter a função endotelial e a reatividade vascular intactas. Até mesmo a quantidade de adiposidade visceral (hepática e peri-visceral) parece ser regulada pela ação central (hipotalâmica) da insulina (9).

Existe um problema conceitual não resolvido e motivo de intenso debate entre a endocrinologia e a cardiologia. Os componentes da SM contribuiriam para a DCVA de forma agrupada, independente ou seletiva? Em outras palavras, o risco cardiovascular da SM é maior do que a soma de suas partes? A resposta mais adequada é baseada na epidemiologia clínica, que sustenta que o risco de DCVA não é aditivo, e, sim, multiplicativo. Outro argumento em favor da SM é que diversos fatores de risco não contemplados em algoritmos-padrão para RCV, como o estado pró-trombótico, pró-inflamatório, são manifestações da resistência da insulina e da SM (4). Nós podemos, ainda, especular que a identificação da SM não deva ser importante nas fases avançadas da DCVA, e mesmo os eventos mediados pela resistência à insulina não influenciem tanto em sua progressão como o fazem nas fases iniciais da aterosclerose e do diabetes.

Considerando que algumas pessoas acreditam que a SM seria um mito, façamos uma reflexão. As pessoas identificadas como portadoras da SM devem ser orientadas com muita ênfase para a modificação do estilo de vida com a garantia de que este é o tratamento de primeira linha. Quando estes métodos falham, opções farmacológicas complementares são consideradas, lembrando que mesmo após o diagnóstico da doença cardiovascular e do diabetes, dietas e exercícios mantêm-se eficazes. Esta postura não é consistente com a idéia de que o conceito da SM foi criado pela indústria e que a SM foi “acidentalmente” descrita por

Kylin em 1923, ao identificar a associação entre hipertensão, hiperglicemia e gota (10). Jean Vague, em 1947, apontou para um tipo particular de obesidade (obesidade andróide) associado ao diabetes e à DCV (11), e Reaven reforçou a importância destas associações tendo como base fisiopatológica a resistência à insulina (12).

No Brasil, não temos um estudo nacional de prevalência da SM. Oliveira e cols., estudando uma população no semi-árido baiano, encontraram uma prevalência de 38,4% em mulheres e 18,6% em homens adultos (13). O *Brazilian Metabolic Syndrome Study* (BRAMS), estudando uma população de aproximadamente 2.000 pacientes, com predomínio de obesos e diabéticos tipo 2, demonstrou uma clara associação entre os componentes tradicionais (disglícemia, dislipidemia, hipertensão) e não tradicionais (aumento do fibrinogênio, redução da adiponectina) da SM com a presença da adiposidade central e com a resistência à insulina medida em um espectro de métodos laboratoriais do simples, como o modelo homeostático (Homa), até o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (14). A resistência à insulina pode ser verificada a partir de um Homa-IR maior do que 2,71 em indivíduos normais na ausência de componentes da SM. Nas populações com DM2, a prevalência de SM é superior a 80% (4). Castro e cols. (15) reforçaram a importância da obtenção de variáveis antropométricas na classificação de risco cardiovascular em pacientes com DM2.

Em nosso meio, Pecis e cols. (16) demonstraram uma forte associação entre a obesidade visceral e a excreção de albumina em diabéticos normoalbuminúricos. Isto provavelmente representa a associação causal entre a adiposidade visceral e a disfunção endotelial.

Talvez o nome síndrome metabólica sugira uma causa multifatorial, contrariando a visão de uma patogênese mais específica. O nome mais adequado poderia ser síndrome da resistência à insulina. A despeito desta discussão semântica, a SM corresponde à clássica definição de uma síndrome, não sendo apenas um conjunto de sinais e sintomas, mas também tendo uma base fisiopatológica comum: a adiposopatia centrípeta e a resistência à insulina.

REFERÊNCIAS

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
2. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, et al. The Atherosclerosis Risk in Com-

-
- munities Investigators. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Diabetes Care** 2005;28:2013-8.
3. Gale EAM. The myth of the metabolic syndrome. **Diabetologia** 2005;48:1679-83.
 4. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. **J Am Coll Cardiol** 2006;47:1093-100.
 5. Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? **Minerva Endocrinol** 2005;30:179-91.
 6. Hughes DB, Britton ML. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers for prevention and treatment of nephropathy associated with type 2 diabetes mellitus. **Pharmacotherapy** 2005;25:1602-20.
 7. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. **J Hypertens** 2004;22:2253-61.
 8. Velloso LA, Folli F, Sun XJ, White MF, Saad MJA. Cross-talk between the insulin and angiotensin signaling systems. **Proc Natl Acad Sci USA** 1996;93:12490-5.
 9. Obisi S, Rossetti L. Minireview: nutrient sensing and the regulation of insulin action and energy balance. **Endocrinology** 2003;144:5172-8.
 10. Kylin E. Studien über das Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrome. **Zentralblatt fuer Innere Medizin** 1923;44:105-27.
 11. Vague J. La differentiation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obésité. **Presse Méd** 1947;30:339-40.
 12. Reaven G. The role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988;37:1595-607.
 13. Oliveira EP, de Souza MLA, de Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50/3:456-65.
 14. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population. IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes Res Clin Pract** 2006;72:219-20.
 15. Castro SH, Matos HJ, Gomes MB. Parâmetros antropométricos e síndrome metabólica em diabetes tipo 2. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50/3:450-55.
 16. Pecis M, Zaslavsky LMA, Mallmann FB, Pante L, Krahe ALD, Stringhari FF, et al. Visceral obesity is associated with higher urinary albumin excretion levels in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2006;50/3:466-71.

Endereço para correspondência

Bruno Geloneze
Departamento de Endocrinologia e Metabolismo
Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP
Av. Zeferino Vaz s/n
13081-970 Campinas, SP
E-mail: centrodediabetes@uol.com.br