

AValiação de portadores de síndrome metabólica, com ênfase na adiposidade abdominal e níveis séricos de leptina

Isabela Nacif Bastos Dias¹, Sandra Maria Castro de Sousa², Nadia Rezende Barbosa³, Rogério Baumgratz de Paula⁴, Mônica Barros Costa⁵

¹Estudante de Medicina

²Estudante de Medicina

³Professor associado do Departamento de Alimentos e Toxicologia da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Juiz de Fora

⁴Professor associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

⁵Professor associado do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora

Abstract: EVALUATION OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME WITH ENPHASIS IN ABDOMINAL ADIPOSITY AND SERIC LEPTIN LEVELS. To evaluate the relationship between abdominal adiposity, leptin levels and MS diagnosis, 83 individuals, 32 with diabetes mellitus and hypertension (group 1), 31 with hypertension (group 2) and 20 as a control group (group 3) are evaluated. Abdominal waist is 101±8 cm; 101±9 cm and 94±12 cm, in groups 1,2 and 3, respectively (p<0,05). Systolic blood pressure is 153±27mmHg; 148±26mmHg and 118±12mmHg and diastolic blood pressure is 94±18mmHg; 89±12mmHg e 79±11mmHg, in groups 1,2 and 3, respectively (p< 0,005). Total cholesterol is 200±45 mg/dL, 248±56 mg/dL and 208±57 mg/dL; HDL cholesterol: 120±40 mg/dL, 170±47 mg/dL and 132±45mg/dL (p<0,05); HDL cholesterol: 45±8 mg/dL, 49±9 mg/dL, 50±15mg/dL, triglycerides: 158±71mg/dL, 175±77 mg/dL e 126±58mg/dL (NS) and leptin 4,4±3,1; 6,3±3,4 e 3,1±1,8 (p<0,005), in groups 1,2 and 3, respectively. Intra-abdominal fat measured by ultrasonography is 6,6±1,5 cm; 5,0±2,0 cm and 4,1±2,5 cm, in groups 1,2 and 3, respectively (p<0,05). Intra-abdominal fat correlated with both diseases, namely diabetes and hypertension and, leptin levels are higher in individuals with hypertension as a group and seems to be related to subcutaneous fat.

Key words: metabolic syndrome, diabetes mellitus, hypertension.

Resumo: Com o objetivo de conhecer a relação entre adiposidade abdominal, níveis de leptina e o diagnóstico de SM são avaliados 83 indivíduos: 32 com diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial (grupo 1); 31 com hipertensão arterial (grupo 2) e 20, como grupo controle (grupo 3). A cintura abdominal é 101±8 cm; 101±9 cm e 94±12 cm, nos grupos 1,2 e 3, respectivamente (p<0,05). A pressão arterial sistólica é 153±27mmHg; 148±26mmHg e 118±12mmHg e a diastólica 94±18mmHg; 89±12mmHg e 79±11mmHg, nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente (p< 0,005). Na avaliação laboratorial temos: colesterol total 200±45 mg/dl, 248±56 mg/dl e 208±57 mg/dl; colesterol LDL: 120±40 mg/dl, 170±47 mg/dl e 132±45mg/dl (p<0,05) colesterol HDL: 45±8 mg/dl, 49±9 mg/dl, 50±15mg/dl, triglicérides: 158±71mg/dl, 175±77 mg/dl e 126±58mg/dl (NS) e leptina 4,4±3,1 ng/ml; 6,3±3,4 ng/ml e 3,1±1,8 ng/ml (p<0,005), nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente. A gordura abdominal profunda à USG é 6,6±1,5 cm; 5,0±2,0 cm e 4,1±2,5 cm, nos grupos 1, 2 e 3,

respectivamente ($p < 0,05$). A gordura abdominal profunda guarda relação com ambas as condições enquanto que os níveis de leptina são mais elevados no grupo de hipertensos e pode estar relacionada à gordura sub-cutânea.

Palavras-chave: síndrome metabólica, diabetes mellitus, hipertensão arterial.

Introdução:

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. Em 1988, Reaven descreveu a associação de entidades clínicas que incluía intolerância à glicose, HAS, dislipidemia e doença cardiovascular aterosclerótica, à qual deu o nome de síndrome X (REAVEN, 1988) Na atualidade, este conceito foi ampliado, incluindo outras comorbidades e recebeu o nome de síndrome metabólica (BLOOMGARDEN, 2004).

Em 2001, o *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III(ATP)* estabeleceu critérios diagnósticos para SM baseados em valores de circunferência da cintura, pressão arterial, níveis séricos de HDL colesterol, triglicérides e glicemia em jejum, sendo esta a definição da síndrome mais adotada na atualidade (EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001).

A prevalência da SM cresce com a idade aumentando de 7% para 44%, quando a faixa etária avaliada passa de 20 a 29 anos para 60 a 69 anos (FORD, 2002). Da mesma forma, o número de casos de SM vem aumentando, em associação à crescente prevalência de obesidade. A adiposidade de localização abdominal, mais especificamente no território visceral, é o fenótipo que mais se associa à SM além de ser o principal fator de risco para o

desenvolvimento de DM e de doença cardiovascular (LEMIEUX, 2000; CARR, 2004; ECKEL, 2005). Além disso, admite-se que o tecido abdominal subcutâneo profundo guarda forte relação com a resistência insulínica, de certa forma, semelhante à gordura visceral (KELLEY, 2000, BLOOMGARDEN, 2005).

Muitos são os estudos prospectivos que associam a SM com o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM). A incidência da doença é de 1,1%, ao ano quando 1 componente da SM está presente e de 17,9%, na presença de 4 ou mais componentes (KLEIN, 2002). Também no "*West of Scotland Coronary Prevention Study*" (WOSCOPS), indivíduos com 4 ou 5 dos critérios diagnósticos de SM, quando comparados àqueles sem a SM apresentaram aumento do risco de desenvolvimento de DM igual a 24,5 vezes (SATTAR, 2003).

O tecido adiposo se comporta como um órgão endócrino e parácrino, secretando diversas substâncias como citocinas e hormônios (KIM, 2004). A leptina, hormônio derivado dos adipócitos, está relacionada com o percentual de gordura corporal, mas apresenta relação controversa com níveis séricos de lípides e outros parâmetros metabólicos, bem como com o grau de resistência insulínica (Feitosa, 2007). Contudo, a infusão de leptina, em doses suficientes para elevar os níveis plasmáticos a valores iguais aos observados na obesidade causa elevação da pressão arterial (HALL, 2001).

Na avaliação da adiposidade, a ultra-sonografia (USG) vem sendo utilizada com bons resultados e a quantidade de gordura visceral estimada pela USG pode refletir, diretamente, o risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular e de outras doenças metabólicas (LEITE, 2002, KIM, 2004).

O presente estudo tem como objetivo avaliar a frequência dos diferentes componentes da SM, em 2 populações distintas de portadores de HAS, com ou sem DM associado, com ênfase na medida da gordura abdominal pela ultra-sonografia e nos níveis séricos de leptina.

Casuística e métodos

Foram avaliados 83 indivíduos acompanhados no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, durante os anos de 2004 e 2005, divididos em 3 grupos: portadores de DM tipo 2 e HAS (n=32); portadores de HAS (n=31) e grupo controle (n=20). Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de DM tipo 1, portadores de HAS grave ou secundária, insuficiência cardíaca, doenças hepáticas ou neoplasias; indivíduos com história de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico ou ataque isquêmico transitório nos últimos 6 meses e mulheres grávidas ou em período de amamentação. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição e todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Para diagnóstico de SM, foram utilizados os critérios do *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III* que define SM quando, pelo menos três das seguintes alterações estão presentes: glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl; circunferência da cintura

abdominal (CA) ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres; níveis plasmáticos de triglicérides (TG) ≥ 150 mg/dl; níveis plasmáticos de HDL colesterol < 40 mg/dl, em homens e < 50 mg/dl em mulheres e pressão arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg (EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM, 2001).

De cada indivíduo foram obtidos peso, altura, circunferência da cintura considerada como a menor circunferência entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca e a pressão arterial, realizada no braço esquerdo, com o indivíduo assentado e em repouso, em duplicata, com intervalo de 5 minutos.

Após jejum de 12 horas, foi realizada coleta de sangue para dosagens de glicose, colesterol total e HDL, triglicérides e leptina. Os valores de colesterol LDL foram calculados pela fórmula de Friedewald. (FRIEDWALD, 1972).

A gordura abdominal visceral foi medida através de USG, utilizando-se o aparelho *Diasonics Compact System*, com transdutor de 3.75 MHz, considerando-se a distância entre a face interna dos músculos abdominais e a parede posterior da aorta, medida a 1 cm acima da cicatriz umbilical, na linha xifo-umbilical, após inspiração forçada (HIROOKA, 2005).

Para análise estatística utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* 10.0. Foi aplicado teste de normalidade em variáveis quantitativas e realizado o teste do qui-quadrado. Para análise de dados qualitativos e comparações

entre grupos aplicou-se o teste t de Student, para amostras independentes. Definiu-se significância estatística quando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Foram avaliados 83 indivíduos, assim distribuídos: 32 portadores de DM e

HAS (grupo 1), 31 portadores de HAS (grupo 2) e 20 indivíduos do grupo controle (grupo 3). A idade variou de 40 a 70 anos, com média de $59 \pm 7,3$ anos, no grupo 1; $55 \pm 8,0$ anos, no grupo 2 e $51 \pm 6,2$ anos, no grupo 3 ($p < 0,05$). Na distribuição quanto ao sexo e cor não houve diferença estatística entre os grupos.

Os dados clínicos da população podem ser vistos na tabela 1.

Dados clínicos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	“p”
IMC (kg/m ²)	30 \pm 4,3	30,0 \pm 5,0	27,3 \pm 4,0	0,10
Cintura abdominal (cm)	101 \pm 8,4	101 \pm 9,3	94 \pm 12,0	0,01 *
PAS	153 \pm 27	148 \pm 26	118 \pm 12	0,00 *
PAD	94 \pm 18	89 \pm 12	79 \pm 11	0,03 *

Tabela 1 – Parâmetros clínicos da população estudada (média \pm desvio-padrão)

* $p < 0,05$ grupo 3 vs grupos 1 e/ou 2

Os resultados referentes aos exames laboratoriais podem ser vistos na tabela 2.

Dados clínicos	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	“p”
Glicose (mg/dl)	167 \pm 84	96 \pm 8	88 \pm 9	0,00 *
Colesterol total (mg/dl)	200 \pm 45	248 \pm 56	209,0 \pm 53	0,01 *
Colesterol HDL (mg/dl)	45 \pm 8,3	49 \pm 8,9	50 \pm 15	0,35
Colesterol LDL (mg/dl)	120 \pm 40	170 \pm 47	132 \pm 45	0,06
Triglicérides (mg/dl)	158 \pm 71	175 \pm 77	126 \pm 58	0,12
Leptina (mg/dl)	4,4 \pm 3,1	6,3 \pm 3,4	3,1 \pm 1,8	0,02 *

Tabela 2 – Dados laboratoriais da população estudada (média \pm desvio-padrão)

* $p < 0,05$ grupo 3 vs grupos 1 e/ou 2

A medida da gordura abdominal profunda mostrou maior adiposidade no grupo 1, quando comparado aos grupos 2 e 3. A média dos valores foi de $6,6 \pm 1,5$ cm, $5,1 \pm 2,0$ cm e $4,1 \pm 2,5$ cm, nos grupos 1, 2 e 3, respectivamente ($p < 0,05$).

Considerando-se os critérios do NCEP/ATP, SM foi diagnosticada em 29 (90,6%) indivíduos do grupo 1, 15 (48,4%) indivíduos do grupo 2 e 6 (30%) indivíduos do grupo 3.

Discussão

É aceito na literatura que o acúmulo de gordura abdominal é o fator principal na

gênese da SM. No presente estudo foi avaliada uma população homogênea quanto ao IMC e no entanto, foi observado aumento da circunferência da cintura nos grupos portadores de HAS associada ou não ao DM. Estas observações têm sido confirmadas por outros autores (ECKEL, 2005; CARR, 2004).

Ainda mais relevante é o fato de que, a medida da gordura abdominal profunda foi maior na presença das duas doenças ligadas à SM, ou seja, em hipertensos diabéticos, quando comparada àqueles portadores apenas de HAS. Corroborando estes dados, a prevalência de

SM foi maior no grupo portador de DM e HAS.

Os níveis de pressão arterial foram mais elevados no grupo 1 o que poderia refletir o grau de adequação do tratamento entre os grupos, uma vez que, os indivíduos do grupo 2 faziam parte de um grupo de tratamento de HAS orientado por equipe multidisciplinar, que teoricamente, poderia apresentar maior adesão às medidas terapêuticas.

Quanto ao perfil lipídico, apesar dos níveis de colesterol HDL serem mais baixos e os níveis de triglicérides serem mais elevados, nos grupo 1 e 2, tal diferença não foi estatisticamente significativa. Este achado poderia ser explicado pelo tamanho da amostra bem como pelo fato de se tratar de uma população já em acompanhamento por serviços de atenção à saúde de nível secundário, na qual já haviam sido instituídas medidas terapêuticas ligadas a dislipidemia (KIM, 2004). No entanto, estes aspectos não eram objeto de nosso estudo e consequentemente foram avaliados.

Os níveis de leptina foram mais elevados no grupo 2, que apresentava menor quantidade de gordura abdominal

quando comparado ao grupo 1. Estes achados têm sido confirmados por outros autores e são indicativos de que os níveis de leptina estejam relacionados à gordura sub-cutânea (CNOP, 2002; FEITOSA, 2007).

A menor prevalência de SM no grupo 2, ou seja, nos hipertensos não portadores de diabete, quando comparados aos diabéticos e hipertensos (grupo 1), é compatível com a menor agregação dos diversos componentes da SM nos hipertensos quando comparados aos diabéticos. Finalmente, merece destaque a observação de alta prevalência de SM no grupo controle, com cifras iguais a 30%, achado que implica na necessidade de implementação de medidas preventivas de SM, na população geral.

Conclusões

A SM possui elevada prevalência, sobretudo na população portadora de HAS associada ao DM. A adiposidade central e, principalmente, o acúmulo de gordura abdominal profunda guarda relação com ambas as doenças. Os níveis de leptina por sua vez não parecem estar relacionados à SM e, possivelmente estão ligados ao acúmulo de gordura sub-cutânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLOOMGARDEN, Z. T. Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, Alexandria, v.27, p. 824-830, 2004.
2. BLOOMGARDEN, Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome. Hypertension, cardiovascular disease, and treatment approaches. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 28, n.8, 2073-2080, 2005.
3. CARR, D.B; UTZSCHNEIDER, K.M; HULL, R.L; et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*, New York, v. 53, p. 2087-2094, 2004.
4. CNOP, M; LANDCHILD, M.J; VIDAL, J; HAVEL, P.J; KNOWLES N.G;CARR, D.C;WANG, F; HULL, R.L; BOYKO, E.J; RETZLAFF, B.M; WALDEN, C.E; KNOPP, R.H; KAHN, S.E. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations. *Diabetes*, New York, v.51, p.1005-1015, 2002.
5. ECKEL, R H, GRUNDY, S M, ZIMMET, P Z The metabolic syndrome *Lancet*; London, v.365, p.1415-1428, 2005.
6. 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, v.285, p.2486-2497, 2001.
7. FEITOSA, A.C.R; MANCINI, M.C; CERCATO, C; VILLARES, S.M; HALPERN, A. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v.51, p.59-64, 2007.
8. FORD, E.S; GILES, W.H; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, Chicago, v.287, p.356–359, 2002.
9. FRIEDEWALD, W. T; LEVY, R. I; FRIEDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*, New York, v.18, p. 499-502, 1972.
10. HALL, J.E; HILDEBRANDT, D.A; KUO, J. Obesity hypertension: role of leptin and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*, New York, v.14, p.103s-115s, 2001.
11. HIROOKA M; KUMAGI, T. KUROSE, K. et al. A technique for the measurement of visceral fat by ultrasonography: comparison of measurements by ultrasonography and computed tomography. *Intern Med*, Tokyo, v.44, n.8, p.794-799, 2005.
12. KLEIN, B. E; KLEIN, R; LEE, K.E. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care*, Alexandria, v.25, p.1790-14794, 2002.
13. KELLEY, D. E; THAETE, L; TROOST, F; HUWE, T; GOODPASTER; B.H. Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance: *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Bethesda, v. 278, p. 941-948, 2000.
14. KIM, S.K; KIM, H.J; HUR, K.Y; CHOI, S.H; AHN, C.W; LIM, S.K; KIM, K.R; LEE, H.C; HUH, K.B; CHA, B.S Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr*, Bethesda, v.79, p.593-599, 2004.

15. LEITE, C.C; WAJCHENBERG, B.L; RADOMINSKI, R; MATSUDA, D; CERRI, G.G; HALPERN, A. Intra-abdominal thickness by ultrasonography to predict risk factors for cardiovascular disease and its correlation with anthropometric measurements. *Metabolism*, Baltimore, v.8, p. 1034-1040, 2002.
16. LEMIEUX, I; PASCOT, A; COUILLARD, C; LAMARCHE, B; TCHERNOF, A; ALMÉRAS, N; BERGERON, J; GAUDET, D; TREMBLAY, G; PRUD'HOMME, D; NADEAU, A; DESPRÉS, J.P. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small dense LDL) in men? *Circulation*, Dallas, v.102, p.179-184, 2000.
17. REAVEN, G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, New York, v.37, p. 1595 - 1607, 1998.
18. SATTAR, N; GAW, A; SCHERBAKOVA, O; FORD, I; O'REILLY, D. S.J; HAFFNER, S.M; ISLES, C; MACFARLANE, P. W; PACKARD, C. J; COBBE, S; SHEPHERD, M. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, Dallas, v.108, p.414-419, 2003