

DEVE O OBESO METABOLICAMENTE NORMAL SER TRATADO?

Raquel Cristina Lopes Assis¹,
 Saulo Moreira Coelho²

RESUMO

A presença de distúrbios metabólicos varia largamente entre indivíduos obesos. Um subgrupo da população obesa aparenta ser protegido ou mais resistente ao desenvolvimento de anormalidades metabólicas associadas à obesidade. Estes indivíduos, apesar do excesso de gordura corporal, apresentam um perfil metabólico caracterizado por melhor sensibilidade à insulina, ausência de hipertensão e perfil lipídico e hormonal favorável. Entretanto, estudos recentes indicam que este perfil metabólico mais saudável não se traduz em menor risco de mortalidade. O risco cardiovascular dos indivíduos obesos metabolicamente normais é superior ao de indivíduos eutróficos, e ainda estão sujeitos às complicações não metabólicas da obesidade. Conclui-se que intervenções no sentido de controle do peso corporal estão indicadas em todos os indivíduos obesos.

Palavras-chave: Obesidade, Obeso metabolicamente normal, Risco cardiovascular, Risco de mortalidade.

ABSTRACT

Shall metabolically normal obese be treated?

The presence of metabolic disorders varies widely among obese individuals. A subset of the obese population appears to be protected or more resistant to the development of metabolic abnormalities associated with obesity. These individuals, despite having excessive body fatness, have a metabolic profile characterized by high levels of insulin sensitivity, no hypertension and lipid profile and hormonal favorable. However, recent studies indicate that this healthy metabolic profile did not translate into lower risk of mortality. The cardiovascular risk of metabolically healthy obese is not the same as normal weight individuals, and they are still subject to non metabolic complications of obesity. It is concluded that interventions to weight control are indicated in all obese individuals.

Key words: Obesity, Metabolically health obese, Cardiovascular risk, Risk of mortality.

E-mail:
 raquel.a@ufv.br

Endereço para correspondência:
 Campus Universitário,
 Departamento de Nutrição e Saúde
 Universidade Federal de Viçosa - UFV
 36571-000 Viçosa, MG

1-Programa de Pós Graduação em Ciência da Nutrição, Departamento de Nutrição e Saúde, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Viçosa
 2-Instituto Nacional do Seguro Social

INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade tem crescido consideravelmente nas últimas décadas e, atualmente, alcançou proporções epidêmicas (Primeau e colaboradores, 2011).

Dados recentes sugerem que 65% dos norte-americanos possuem sobrepeso (índice de massa corporal > 25 kg/m²) e 30% são obesos (Índice de Massa Corporal - IMC > 30 kg/m²) (Flegal e colaboradores, 2010). As consequências da obesidade para a saúde são bem conhecidas (Hayes e colaboradores, 2010).

Indivíduos obesos estão sob maior risco de desenvolverem doenças cardiovasculares, e há forte associação da obesidade com dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose e diabetes (Hayes e colaboradores, 2010; Shuger e colaboradores, 2008).

O risco de desenvolvimento de complicações relacionadas à obesidade é proporcional ao grau de obesidade e, mais especificamente, ao acúmulo de gordura visceral (Despres e colaboradores, 2008a).

Entretanto, a presença destes distúrbios metabólicos varia consideravelmente entre os indivíduos obesos (Primeau e colaboradores, 2011).

Atualmente, sabe-se que um subgrupo entre os indivíduos obesos parece ser protegido ou mais resistente ao desenvolvimento de complicações metabólicas associadas à obesidade.

Esses indivíduos são denominados, atualmente, “obeso metabolicamente normal”, “metabolicamente saudável, mas obeso”, “obeso metabolicamente saudável”, “obeso sensível à insulina”. Estes indivíduos, apesar de terem excesso de gordura corporal, apresentam perfis metabólicos favoráveis, caracterizados por alta sensibilidade à insulina, ausência de hipertensão e perfis lipídicos, imunológicos e hormonais favoráveis (Aguilar-Salinas e colaboradores, 2008; Stefan e colaboradores, 2008).

Apesar da clínica conhecida dos indivíduos obesos metabolicamente normais (OMN), os fatores e mecanismos envolvidos neste perfil protetor não são totalmente conhecidos (Hayes e colaboradores, 2010).

Questiona-se se este subgrupo de obesos necessitaria de tratamento, devido ao seu perfil metabólico favorável. Para tentar

responder a tal questão, buscou-se na literatura dados sobre o risco cardiovascular desses indivíduos e possíveis complicações não metabólicas da obesidade a que estão sujeitos.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Prover uma visão sobre as características e possíveis mecanismos envolvidos na obesidade sem complicações metabólicas e fundamentar a necessidade ou não de intervenções e tratamentos neste subgrupo de indivíduos obesos.

Objetivos específicos

- Conceituar “obeso metabolicamente normal”;
- Revisar os critérios de identificação desse subgrupo de indivíduos obesos;
- Discutir as características bioquímicas, hormonais e de composição corporal desse grupo;
- Avaliar o risco cardiovascular e de mortalidade por todas as causas dos OMN
- Discutir as complicações não-metabólicas associadas à obesidade

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo consiste em revisão de artigos contendo estudos que descrevem o grupo dos obesos metabolicamente normais e o risco cardiovascular e de mortalidade associado a esta condição.

A presente revisão de literatura foi realizada a partir dos periódicos disponíveis no portal da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e nas principais bases de dados em saúde: PubMed, MedLine, Lilacs e Scielo.

A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta aos Descritores de Assunto em Ciências da Saúde (DECS) da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME).

Nas buscas, foram considerados os seguintes descritores, em língua inglesa: “metabolically healthy obese”, “metabolically normal obese”, “insulin sensitive obese” e “uncomplicated obese”. Recorreu-se aos operadores lógicos “and”, “or” e “and not” para combinação dos descritores e termos

utilizados para rastreamento das publicações. Foram incluídos artigos originais e de revisão que investigaram, em modelos experimentais e humanos, a obesidade sem complicações metabólicas, sua fisiopatologia e fatores de risco associados.

Os artigos utilizados foram todos publicados em língua inglesa. Foram selecionados estudos publicados de janeiro de 2000 e agosto de 2011.

RESULTADOS

Características dos estudos

Foram encontrados trinta e um estudos, onze de intervenção realizados em modelos experimentais (ratos e camundongos) e vinte com seres humanos, sendo: dez estudos transversais, quatro estudos epidemiológicos, três estudos de intervenção e três coortes.

Evidências de um subgrupo de obesos metabolicamente normais

O conceito de indivíduos obesos metabolicamente normais (OMN) foi primeiramente descrito na década de 80 (Primeau e colaboradores, 2011). Evidências epidemiológicas sugerem que estes indivíduos podem representar até 30% da população obesa (Wildman e colaboradores, 2008). Embora este tipo de obesidade seja bem reconhecido atualmente, permanece a

dificuldade de padronizar a identificação dos indivíduos OMN (Primeau e colaboradores, 2011; Hayes e colaboradores, 2010).

Geralmente, os critérios utilizados são a ausência de complicações metabólicas (inflamação, dislipidemia e hipertensão) e/ou sensibilidade à insulina preservada apesar do excesso de gordura corporal (Primeau e colaboradores, 2011; Hayes e colaboradores, 2010; Aguilar-Salinas e colaboradores, 2008).

Vários estudos identificaram indivíduos OMN baseados no padrão-ouro, a técnica do clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico (Marini e colaboradores, 2007; Hozawa e colaboradores, 2008). Entretanto, tal técnica é demorada, cara e invasiva (Marini e colaboradores, 2007).

Conseqüentemente, outros testes baseados na sensibilidade à insulina são utilizados para identificação de indivíduos OMN, como o teste de tolerância à glicose e Homeostasis Model Assessment (HOMA) (Primeau e colaboradores, 2011; Hayes e colaboradores, 2010).

As propostas dos critérios metabólicos foram parcialmente baseadas no National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III, para síndrome metabólica (NCEP, 2002).

Com base em fatores de risco metabólicos conhecidos, diversas definições foram propostas para identificar os indivíduos OMN, conforme demonstrado no quadro 1.

Quadro 1 - Prevalência de OMN dependendo do método usado para identificação dos indivíduos OMN

Estudo	População	Prevalência OMN	Método identificação OMN
Karelis e colaboradores (2008)	88 mulheres obesas pós-menopausa	25%	Ausência de resistência à insulina baseado no clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico OMN: top quartil de resistência à insulina
			HDL \geq 50mg/dL
			LDL <100mg/dl
			Triglicérides <150mg/dl
			PCR \leq 3mg/l
OMN: 4 dos 5 critérios			
Wildman e colaboradores (2008)	5440 homens e mulheres	31,70%	Pressão arterial < 130/85 mmHg
			Triglicérides \leq 150mg/dl
			HDL \geq 50mg/dL em mulheres e \geq 40 em homens
			Glicemia de jejum <100mg/dl
HOMA <5,17			
Marini e colaboradores (2007)	80 mulheres obesas	25%	Ausência de resistência à insulina baseado no clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico OMN: top quartil de resistência à insulina

A prevalência dos indivíduos OMN depende altamente da definição utilizada (Primeau e colaboradores, 2011).

Estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que a prevalência varie entre 10-40% da população obesa (Flegal e colaboradores, 2010).

Os dois maiores estudos utilizando amostras representativas da população em geral reportaram prevalência de 30-40% da população obesa (Wildman e colaboradores, 2008; Meigs e colaboradores, 2006).

Fatores como idade, etnia e nível de atividade física afetam a prevalência reportada de OMN.

Wildman e colaboradores (2008) demonstraram que a prevalência de indivíduos OMN é maior em populações brancas não-hispânicas (Wildman e colaboradores, 2008). Estudos epidemiológicos demonstraram que a prevalência é maior em indivíduos mais jovens e entre mulheres (Meigs e colaboradores, 2006; Karelis, 2008).

Características dos obesos metabolicamente normais

Resistência à insulina

Como a maioria dos estudos utilizou a sensibilidade à insulina para identificação dos indivíduos OMN, não surpreende que diferenças significativas na sensibilidade à insulina tenham sido observadas entre indivíduos OMN e obesos metabolicamente anormais (OMA) (Hayes e colaboradores, 2010; Stefan e colaboradores, 2008; Karelis, 2008).

Na maioria dos estudos, a maior sensibilidade à insulina dos indivíduos OMN foi acompanhada de menores níveis de glicemia de jejum e insulina basal (Hayes e colaboradores, 2010; Stefan e colaboradores, 2008; Marini e colaboradores, 2007).

Composição corporal e distribuição de gordura corporal

Grandes estudos epidemiológicos delinearam a relação existente entre gordura corporal e distribuição da gordura corporal e resistência à insulina, risco de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (Despres e colaboradores, 2008b).

Estudos mostram que o fenótipo OMN é caracterizado por menor conteúdo de tecido adiposo visceral comparado a indivíduos

obesos metabolicamente anormais (Hayes e colaboradores, 2010; Karelis e colaboradores, 2005; Shin e colaboradores, 2006).

A maioria dos estudos mostra que, apesar de apresentarem níveis similares de gordura corporal total, os OMN apresentaram 49% menos gordura visceral que os OMA (Hayes e colaboradores, 2010; Karelis e colaboradores, 2005; Shin e colaboradores, 2006).

Por outro lado, diferenças no tecido adiposo subcutâneo não foram acompanhadas de alterações significativas de glicemia de jejum (Hayes e colaboradores, 2010; Karelis e colaboradores, 2005; Shin e colaboradores, 2006).

Vários estudos também demonstraram que os indivíduos OMN apresentam um perfil lipídico favorável, evidenciado por menores níveis de triglicerídeos e maiores níveis de colesterol HDL comparados com os indivíduos OMA (Karelis e colaboradores, 2005; Shin e colaboradores, 2006).

Stefan e colaboradores (2008) reportaram que indivíduos OMN possuem 54% menos acúmulo de gordura no fígado e músculo esquelético, quando comparados a indivíduos OMA.

Tal achado é consistente com o papel central que se atribui ao excesso de gordura intrahepática na ocorrência de complicações metabólicas (Magkos e colaboradores, 2010).

Perfil hormonal

Antes considerado um reservatório passivo de energia, o tecido adiposo é, atualmente, reconhecido como um importante órgão endócrino que secreta uma variedade de adipocinas envolvidas no metabolismo.

Obesidade, resistência à insulina e diabetes tipo 2 estão associados à menores níveis de adiponectina (Aguilar-Salinas e colaboradores, 2008).

Vários estudos reportaram níveis mais altos de adiponectina em indivíduos OMN que OMA (Aguilar-Salinas e colaboradores, 2008; Genelhu e colaboradores, 2009; Succurro e colaboradores, 2008).

Além disso, estudos recentes ampliaram estes resultados, mostrando que indivíduos OMN possuem níveis significativamente maiores de adiponectina de alto peso molecular que indivíduos OMA (Elisha e colaboradores, 2010).

Se os níveis de adiponectina tem correlação com o desenvolvimento do fenótipo OMN não se sabe. Acredita-se que a adiponectina possua efeitos na distribuição de gordura (Lihn e colaboradores, 2004).

Em ratos ob/ob, um modelo de obesidade extrema e resistência à insulina, superexpressão da adiponectina promove expansão do tecido adiposo subcutâneo através de hiperplasia, resultando em melhora na sensibilidade à insulina (Kim e colaboradores, 2006).

Essa observação poderia explicar, pelo menos em parte, a menor proporção de gordura visceral dos indivíduos OMN. Além disso, a presença de receptores específicos de adiponectina no fígado, músculo e pâncreas sugere que este hormônio tenha funções na mediação do uso de substratos (Yamauchi e colaboradores, 2003).

St-Pierre e colaboradores (2007) compararam os níveis de grelina acilada e não-acilada em OMN e OMA entre mulheres na pós-menopausa. A grelina é um peptídeo secretado pelo estômago que atua na regulação da secreção do hormônio do crescimento, ingestão alimentar e metabolismo energético (Marzullo e colaboradores, 2004).

Duas formas distintas de grelina são encontradas na circulação: acilada e não acilada (Marzullo e colaboradores, 2004).

Efeitos orexígenos e diabetogênicos estão associados com a grelina acilada, enquanto a forma não acilada poderia ter efeitos antidiabetogênicos (Marzullo e colaboradores, 2004).

St-Pierre e colaboradores (2007) reportaram que, durante um clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico, reduções nas concentrações totais de grelina foram encontradas em indivíduos OMN e OMA. Entretanto, a diminuição das concentrações totais de grelina foi significativamente maior nos indivíduos OMN que nos OMA. Em contraste com os níveis de grelina total, as concentrações de grelina acilada somente diminuíram de forma significativa nos indivíduos OMN.

Marini e colaboradores (2007) reportaram que os níveis de fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) eram menores em indivíduos OMN e OMA quando comparados a indivíduos não obesos. Contudo, não houve diferença entre os níveis de IGF-1 dos indivíduos OMN e OMA. Os

níveis plasmáticos de IGF-1 parecem estar associados com a espessura das camadas íntima e média da carótida, sugerindo que níveis baixos de IGF-1 poderiam contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose em indivíduos obesos. Ao encontro desses achados, níveis baixos de IGF-1 e expressão reduzida de receptores de IGF-1 foram encontrados em placas ateroscleróticas (Despres e colaboradores, 2008a).

Risco cardiovascular nos indivíduos OMN

Marini e colaboradores (2007) evidenciaram que mulheres OMN possuem um risco cardiovascular intermediário entre mulheres entre mulheres saudáveis de peso normal e mulheres obesas com resistência à insulina. A espessura das camadas íntima e média carotídeas (IMT), um sinal precoce para avaliação de aterosclerose (Joseph e colaboradores, 2009), foi menor em OMN que OMA (Marini e colaboradores, 2007).

O perímetro abdominal foi o mais forte fator de risco associado à IMT (Joseph e colaboradores, 2009).

Park e colaboradores (2011) demonstraram que a obesidade sem complicações metabólicas está associada a alterações na estrutura e função do ventrículo esquerdo. Estes autores forneceram evidências de que o fenótipo OMN pode não se tratar de uma condição benigna Park e colaboradores (2011).

Robinson e colaboradores (2008) reportaram que a obesidade sem complicações metabólicas está associada com função aórtica anormal, diagnosticada por ressonância magnética cardiovascular. Neste estudo, a ressonância magnética cardiovascular demonstrou alterações significativas na função mecânica da aorta em uma população obesa sem complicações metabólicas (Robinson e colaboradores, 2008).

A aorta descendente dos indivíduos OMN apresentou complacência e distensibilidade significativamente menores.

Essas anormalidades funcionais correlacionaram-se fortemente com o IMC, massa de gordura, níveis de leptina e perímetro da cintura (Robinson e colaboradores, 2008).

Outros estudos avaliaram a distensibilidade arterial periférica e sugeriram uma correlação negativa entre massa adiposa

e complacência aórtica (Singhal e colaboradores, 2002; Wilman e colaboradores, 2003).

Parâmetros antropométricos e leptina foram os preditores mais fortes da função aórtica e acredita-se que desempenhem importante papel na patogênese da doença aterosclerótica precoce (Robinson e colaboradores, 2008).

Demonstrou-se que leptina elevada aumenta o risco de aterosclerose (Peelman e colaboradores, 2004; Schafer e colaboradores, 2004).

Knudson e colaboradores (2005) demonstraram a presença de receptores de leptina no endotélio da artéria coronária e que a hiperleptinemia resulta em disfunção endotelial através do aumento do stress oxidativo.

A função aórtica anormal é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença arterial coronariana e infarto agudo do miocárdio (Mattace-Raso e colaboradores, 2006).

A hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE) está associada a aumento de morbidade e mortalidade (Robinson e colaboradores, 2002).

Rider e colaboradores (2008a) encontraram que a obesidade per si está associada a aumento de massa do VE. Estes autores evidenciaram, em uma população de OMN, que a hipertrofia e dilatação do VE foram parcialmente reversíveis após um período de um ano de perda de peso significativa (Rider e colaboradores, 2008a).

Neste mesmo estudo, os autores também avaliaram a distensibilidade aórtica e observaram que, após um ano de perda de peso, houve melhora significativa na distensibilidade da aorta abdominal. A função elástica da aorta distal mostrou-se mais sensível aos efeitos da perda de peso do que a região proximal (Rider e colaboradores, 2008b).

Um estudo de Chen e colaboradores (2009) mostrou que, mesmo um pequeno aumento no IMC em um período de observação de dois anos está associado com aumento do risco de hipertensão, principalmente em indivíduos do sexo masculino.

Matsuo e colaboradores (2011) conduziram o primeiro estudo demonstrando uma associação entre estabilidade do peso a

longo prazo e risco futuro de hipertensão em uma população de meia-idade japonesa. Estes autores concluíram que IMC elevado está associado com aumento do risco futuro de desenvolvimento de hipertensão, mesmo quando mudanças de peso durante o período de seguimento são consideradas. O controle do peso corporal é sugerido para indivíduos obesos não hipertensos, visando prevenir hipertensão (Matsuo e colaboradores, 2011).

O estudo Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) evidenciou que a obesidade, independente de parâmetros inflamatórios, é um fator de risco para desenvolvimento de hipertensão (Lakoski e colaboradores, 2011).

Outras doenças associadas à obesidade

Estudos epidemiológicos sugeriram que a obesidade está associada a risco aumentado de desenvolver vários tipos de câncer, incluindo: cólon, esôfago, mama (em mulheres pós-menopausa), endométrio, rim, fígado, vesícula biliar e pâncreas (Percik e Stumvoll, 2009; Guh e colaboradores, 2009).

Além disso, indivíduos obesos tem o diagnóstico de câncer realizado em estágios mais avançados quando comparados com indivíduos de peso normal (Hahn e colaboradores, 2007). Tal achado poderia ser explicado pelo fato de que indivíduos obesos apresentam maior tendência de evitar a procura por serviços de saúde.

O levantamento epidemiológico The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions verificou a relação entre IMC e transtornos psiquiátricos em 41.564 indivíduos, sendo que o IMC foi significativamente associado a alterações de humor, ansiedade e transtornos de personalidade (Petry e colaboradores, 2008).

A razão de chances para transtorno psiquiátrico encontrada foi de 1,21 entre os obesos e 2,08 entre os obesos com IMC ≥ 40 kg/m², e uma razão de chances para transtorno depressivo maior de 1,53 entre os obesos e 2,02 entre os obesos com IMC ≥ 40 kg/m² (Petry e colaboradores, 2008).

A obesidade está fortemente relacionada a um risco aumentado de osteoartrose (OA) do joelho e a uma associação moderada com OA do quadril (Reijman e colaboradores, 2007).

A relação entre a OA de quadril e joelho e obesidade foi verificada no Rotterdam Study.

Após uma confirmação radiográfica de OA no início do estudo, 3.585 pacientes foram seguidos por uma média de 6,6 anos. O IMC > 27 kg/m² foi associado a um risco 3,3 vezes maior de OA e de progressão da OA no joelho, mas não no quadril (Reijman e colaboradores, 2007).

Podendo acometer aqueles pacientes que são metabolicamente normais, a OA realça a capacidade de a obesidade promover outras doenças em vários órgãos e sistemas (Puhl e colaboradores, 2001).

Obesidade é o maior fator de risco para o desenvolvimento de apneia do sono, que está presente em até 40% dos obesos sem queixas sugestivas e em 71% a 98% dos obesos graves (Hammoud e colaboradores, 2011).

Estudos recentes sugerem que as consequências da apneia do sono não se restringem a distúrbios ventilatórios, alterando também os níveis de hormônios sexuais e piora da qualidade de vida sexual.

Obesidade está associada com aumento do risco de mortalidade por todas as causas, inclusive quando se leva em consideração a existência de um grupo OMN nesta população (Kuk e Arder, 2009).

Kuk e Arder (2009) examinaram o risco de mortalidade por todas as causas em uma amostra de 6011 adultos acompanhados por aproximadamente dez anos. Neste estudo, os autores reportaram que indivíduos obesos apresentam maior risco de mortalidade que indivíduos não obesos.

O risco de mortalidade foi similar entre indivíduos OMN e OMA. Arnlov e colaboradores (2010) acessaram o risco cardiovascular e de morte em 1758 homens de meia-idade sem diabetes durante um seguimento de mais de 30 anos. Este estudo observou que homens com perfil OMN possuem um risco aumentado de eventos cardiovasculares e morte quando comparados com indivíduos de peso normal sem síndrome metabólica.

DISCUSSÃO

Percebe-se, na literatura, ausência de consenso na definição dos critérios de identificação dos indivíduos OMN. A maioria

dos autores utiliza parâmetros considerados na definição de síndrome metabólica, tais como: glicemia de jejum, circunferência abdominal, triglicérides, colesterol HDL e LDL.

Também são utilizados, por alguns autores, o HOMA, o clamp hiperinsulinêmico-euglicêmico e a proteína C reativa (PCR). Diante da ausência de critérios de identificação bem definidos, a prevalência desse subgrupo de indivíduos obesos varia conforme os critérios utilizados.

Entretanto, percebe-se uma tendência a uma maior prevalência em faixas etárias mais jovens. Isso sugere que a idade seja um possível fator protetor contra o desenvolvimento de complicações metabólicas.

Uma possível explicação é que o desenvolvimento das complicações metabólicas associadas à obesidade está relacionado ao estado inflamatório de baixo grau e desequilíbrio do status oxidativo. Seriam necessários anos de evolução até que tais alterações culminem no desenvolvimento de diabetes mellitus e hipertensão arterial, entre outras complicações.

Até poucos anos, acreditava-se se a obesidade sem complicações metabólicas era uma condição benigna. Entretanto, com o aumento da sensibilidade dos métodos de investigação, cada vez mais se percebe a presença de alterações subclínicas nos indivíduos OMN.

Tais alterações mostraram-se reversíveis total ou parcialmente com a perda de peso. Além disso, poucos estudos comparam os indivíduos OMN com eutróficos saudáveis. A maioria dos estudos utiliza em sua amostra apenas indivíduos obesos. Dessa forma, há pouca evidência se os obesos metabolicamente normais apresentam parâmetros metabólicos apenas melhores que os obesos com complicações metabólicas ou se são comparáveis ao de indivíduos de peso normal.

Além disso, a obesidade é uma condição que está associada a complicações não metabólicas, como, por exemplo, a osteoartrose do joelho. Tais complicações podem ser de grande impacto na qualidade de vida do indivíduo obeso.

Considerando-se o grande número de patologias associadas à obesidade, mesmo na ausência de complicações metabólicas,

justifica-se a intervenção no sentido de perda de peso em nível de saúde coletiva.

CONCLUSÃO

Reconhece-se a existência de indivíduos metabolicamente normais na população de indivíduos obesos, embora os critérios de identificação destes indivíduos não sejam padronizados na literatura.

A maioria dos estudos encontrados realiza comparações de parâmetros metabólicos entre subpopulações de indivíduos obesos. Poucos estudos comparam os indivíduos OMN com indivíduos de peso normal. Sabe-se que os indivíduos OMN apresentam melhores parâmetros metabólicos que outros obesos.

Entretanto, percebe-se que estes parâmetros não são equivalentes aos de indivíduos eutróficos.

Os indivíduos OMN apresentam fatores de risco cardiovascular e complicações não metabólicas relacionadas à obesidade per si, sendo algumas dessas alterações reversíveis com perda de peso.

O risco de mortalidade por todas as causas é superior em indivíduos obesos quando comparados a indivíduos de peso normal, mesmo quando considerada a subpopulação de obesos metabolicamente normais.

Esses achados, tomados em conjunto, justificam a intervenção no sentido de controle do peso corporal em todos os indivíduos obesos.

AGRADECIMENTOS

À Professora Dra. Josefina Bressan, pela sugestão do tema e revisão do trabalho.

REFERÊNCIAS

1- Aguilar-Salinas, C.A.; Garcia, E.G.; Robles, L.; Riano, D.; Ruiz-Gomez, D.G.; Garcia-Ulloa AC et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 93. 2008. p. 4075-4079.

2- Arnlov, J.; Ingelsson, E.; Sundstrom, J.; Lind, L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of

cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation.* Vol. 121. p.230-236. 2010.

3- Chen, P.C.; Sung, F.C.; Su, T.C.; Chien, K.L.; Hsu, H.C.; Lee, Y.T. Two-year change in body mass index and subsequent risk of hypertension among men and women in a Taiwan community. *J Hypertens.* Vol. 27. p. 1370-1376. 2009.

4- Despres, J.P.; Cartier, A.; Cote, M.; Arsenault, B.J. The concept of cardiometabolic risk: bridging the fields of diabetology and cardiology. *Ann Med.* Vol. 40. p.514-523. 2008a.

5- Despres, J.P.; e colaboradores. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Vol. 28. p. 1039-1049. 2008b.

6- Elisha, B.; Karelis, A.D.; Imbeault, P.; Rabasa-Lhoret, R. Effect of acute hyperinsulinemia on total and high molecular weight adiponectin concentration in metabolically healthy but obese postmenopausal women: a Montreal Ottawa New Emerging Team study (MONET). *Diabetes Metab.* Vol. 36. p.319-321. 2010.

7- Flegal, K.M.; Carroll, M.D.; Ogden, C.L.; Curtin, L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA.* Vol. 303. p.235-241. 2010.

8- Genelhu, V.A.; Celoria, B.M.; Duarte, S.F.; Cabello, P.H.; Francischetti, E.A. Not all obese subjects of multiethnic origin are at similar risk for developing hypertension and type-2 diabetes. *Eur J Intern Med.* Vol. 20. p.289-295. 2009.

9- Guh, D.P.; Zhang, W.; Bansback, N.; Amarsi, Z.; Birmingham, C.L.; Anis, A.H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* Vol. 9. p.88. 2009.

10- Hahn, K.M.E.; Bondy, M.L.; Selvan, M.; Lund, M.J.; Liff, J.M.; Flagg, E.W.; Brinton, L.A.; Porter, P.; Eley, J.W.; Coates, R.J. Factors associated with advanced disease

stage at diagnosis in a population-based study of patients with newly diagnosed breast cancer. *Am J Epidemiol.* Vol.166. p.1035-1044. 2007.

11- Hammoud, A.O.; Walker, J.M.; Gibson, M.; Cloward, TV.; Hunt, S.C.; Kolotkin, R.L.; Adams, T.D.; Meikle, A.W. Sleep Apnea, Reproductive Hormones and Quality of Sexual Life in Severely Obese Men. *Obesity.* Vol.19. p.1118-1123. 2011.

12- Hayes, L.; Pearce, M.S.; Firbank, M.J.; Walker, M.; Taylor, R.; Unwin, N.C. Do obese but metabolically normal women differ in intra-abdominal fat and physical activity levels from those with the expected metabolic abnormalities? A cross-sectional study. *BMC Public Health.* Vol.10. p.723. 2010.

13- Hozawa, A.; e colaboradores. Relationship between BMI and all-cause mortality in Japan: NIPPON DATA80. *Obesity (Silver Spring).* Vol.16. p.1714-1717. 2008.

14- Joseph, F.P.; Michael, J.P.; Christopher, J.O.D.; Philip, A.W.; Ralph, D.A. Abstract 1012: Added Value of the Common and Internal Carotid Intima-media Thickness (IMT) for the Prediction of Cardiovascular Events: The Framingham Offspring Study. *Circulation.* Vol.120. p.S425. 2009.

15- Karelis, A.D. Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet.* Vol. 372. p.1281-1283. 2008.

16- Karelis, A.D.; e colaboradores. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 90. p.4145-4150. 2005.

17- Kim, C.S.; e colaboradores. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes (London).* Vol. 30. p.1347-1355. 2006.

18- Knudson, J.D.; Dincer, U.D.; Zhang, C.; Swafford, A.N.; Koshida, R.; PicchiA, F.M.; Dick, G.M.; Tune, J.D. Leptin receptors are expressed in coronary arteries, and hyperleptinemia causes significant coronary

endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Vol.289. Núm.1. p.48-56. 2005.

19- Kuk, J.F.; Ardern, C.I. Are Metabolically Normal but Obese Individuals at Lower Risk for All-Cause Mortality? *Diabetes Care.* Vol. 32. p.2297-2299. 2009.

20- Lakoski, S.G.; Cushman, M.; Siscovick, D.S.; Blumenthal, R.S.; Palmas, W.; Burke, G.; Herrington, D.M. The relationship between inflammation, obesity and risk for hypertension in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of Human Hypertension.* Vol.25 .p.73-79. 2011.

21- Lihn, A.S.; Bruun, J.; He, G.; Pedersen, S.B.; Jensen P.F.; Richelsen B. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects. *Mol Cell Endocrinol.* Vol.219. p.9-15. 2004.

22- Magkos, F.; Fabbrini, E.; Mohammed, B.S.; Patterson BW.; Klein S. Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. *Obesity (Silver Spring).* Vol.18. p.1510-1515. 2010.

23- Mattace-Raso, F.U.; Van der Cammen, T.J.; Hofman, A.; Van Popele, N.M.; Bos, M.L.; Schalekamp, M.A.; Asmar, R.; Reneman, R.S.; Hoeks, A.P.; Breteler, M.M.; Witteman, J.C. Arterial stiffness and risk of coronary heartdisease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation.* Vol.113. 5. p.657-663. 2006.

24- Matsuo, T.; Sairenchi, T.; Suzuki, K.; Tanaka K.; Muto T. Long-term stable obesity increases risk of hypertension. *International Journal of Obesity.* Vol.35. p.1056-1062. 2011.

25- Marini, M.A.; e colaboradores. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care.* Vol.30. p.2145-2147. 2007.

26- Marzullo, P.; e colaboradores. The relationship between active ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol.89. p.936-939. 2004.

- 27- Meigs, J.B.; e colaboradores. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type-2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol. 91. p.2906-2912. 2006.
- 28- Park, J.; e colaboradores. Obesity phenotype and cardiovascular changes. *Journal of Hypertension.* Vol. 29. p.1765-1772. 2011.
- 29- Peelman, F.; Waelput, W.; Iserentant, H.; Lavens, D.; Eyckerman, S.; Zabeau, L.; Tavernier, J. Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Prog Lipid Res.* Vol. 43. 4. p.283-301. 2004.
- 30- Percik, R.; Stumvoll, M. Obesity and cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* Vol. 117. 10. p.563-566. 2009.
- 31- Petry, N.M.; Barry, D.; Pietrzak, R.H.; Wagner, J.A. Overweight and Obesity Are Associated With Psychiatric Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosomatic Medicine.* Vol. 70. p.288-297. 2008.
- 32- Primeau, V.; Coderre, L.; Karelis, A.D.; Brochu, M.; Lavoei, M.E.; Messier, V.; Sladek, R.; Rabasa-Lhoret, R. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity.* Vol. 35. p.971-981. 2011
- 33- Puhl, R.; Brownell, K.D. Bias, discrimination, and obesity. *Obesity.* Vol. 9. p.788-805. 2001.
- 34- Reijman, M.; Pols, H.A.J.; Bergink, A.P.; Hazes, J.M.W, Belo, J.N.; Lievense, A.M.; Bierma S.M.A. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* Vol. 66. p.158-162. 2007.
- 35- Rider, J.O.; Francis, J.M.; Mohammed, K.A.; Robinson, M.; Neubauer, S. Left ventricular structural changes in subjects with severe uncomplicated obesity are reversible with significant weight loss. A one year follow up study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* Vol. 10. Suppl 1. p.A319. 2008a.
- 36- Rider, J.O.; Francis, J.M.; Mohammed, K.A.; Robinson, M.; Neubauer, S. Weight loss reverses aortic distensibility changes in subjects with severe uncomplicated obesity. a one year follow up study. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* Vol.10. Suppl 1. p.A6. 2008b.
- 37- Robinson, M.R.; Freestone, M.S.; Leeson, P.; Channon, K.M.; Clarke, K.; Neubauer, S.; Wiesmann, F. Uncomplicated obesity is associated with abnormal aortic function assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* Vol.10.p.10-18. 2008.
- 38- Schafer, K.; Halle, M.; Goeschen, C.; Dellas, C.; Pynn, M.; Loskutoff, D.J.; Konstantinides, S. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Vol.24. 1.p.112-117. 2004.
- 39- Singhal, A.; Farooqi, I.S.; Cole, T.J.; O'Rahilly, S.; Fewtrell, M.; Kattenhorn, M.; Lucas, A, Deanfield, J. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease? *Circulation.* Vol.106. 15. p.1919-1924. 2002.
- 40- Shin, M.J.; Hyun, Y.J.; Kim, O.Y.; Kim, J.Y.; Jang, Y.; Lee, J.H. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. *Int J Obes (London).* Vol.30. p.1529-1534. 2006.
- 41- Shuger, S.L.; Sui, X.; Church, T.S.; Meriwether, R.A.; Blair, S.N. Body mass index as a predictor of hypertension incidence among initially healthy normotensive women. *Am J Hypertens.* Vol.21. p.613-619. 2008.
- 42- St-Pierre DH.; e colaboradores. Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol.92. p.264-269. 2007.
- 43- Stefan N.; e colaboradores. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* Vol.168. p.1609-1616. 2008.

44- Succurro, E.; e colaboradores. Insulin secretion in metabolically obese, but normal weight, and in metabolically healthy but obese individuals. *Obesity* (Silver Spring). Vol. 16. p. 1881-1886. 2008.

45- 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) final report. *Circulation*. Vol. 106. p.3143-3421. 2002.

46- Yamauchi, T.; e colaboradores. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabeticmetabolic effects. *Nature*. Vol. 423. p.762-769. 2003.

47- Wildman, R.P.; Mackey, R.H.; Bostom, A.; Thompson, T.; Sutton-Tyrrell, K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. Vol. 42. Núm.4. p.468-473. 2003.

48- Wildman, R.P.; e colaboradores. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch Intern Med*. Vol. 168. p.1617-1624. 2008.

Recebido para publicação em 05/01/2012

Aceito em 31/03/2012