

RDW: Um Novo Marcador na Síndrome Metabólica?

D. Severino¹, V. Rosário², M. C. Esteves³

Núcleo de Diabetes, Hospital Distrital de Santarém

1- Interno do Internato Complementar de Cardiologia

2- Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

3- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Resumo

Introdução: A síndrome metabólica é uma associação de factores de risco que determina uma maior mortalidade e morbilidade cardiovascular. A sua incidência tem apresentado um crescimento exponencial nos países industrializados e vários estudos têm vindo a demonstrar uma etiologia inflamatória. O facto do RDW ser considerado um marcador de prognóstico, principalmente nas doenças cardiovasculares, pela sua capacidade de reflectir o estado inflamatório subjacente às mesmas levou-nos a realizar este trabalho.

Objectivos: Rever o RDW como marcador de um estado inflamatório e avaliar o seu impacto na síndrome metabólica.

Métodos: Procedeu-se a uma revisão bibliográfica de publicações sobre a síndrome metabólica, o RDW e o seu papel nesta síndrome e em várias doenças crónicas.

Resultados e Conclusões: Estudos recentes assinalam a existência de uma associação entre o RDW e a síndrome metabólica. Apesar da evidência não sustentar o seu uso na prática clínica, ela aponta para um papel promissor deste na avaliação do doente com esta síndrome.

Abstract

Introduction: Metabolic syndrome is a combination of risk factors that determine an increased cardiovascular mortality and morbidity. Recent studies alert us to its exponential growth in industrialized countries and its inflammatory nature. The fact that the RDW is considered to be a marker of prognosis, especially in cardiovascular diseases, for its ability to reflect their underlying inflammatory state led us to undertake this work.

Objectives: Review the RDW as a marker of inflammatory status and assess their role in metabolic syndrome.

Methods: The authors conducted a literature review of publications on the metabolic syndrome, RDW and its role in this syndrome and various chronic diseases.

Results and Conclusions: Recent studies indicate the existence of an association between RDW and the metabolic syndrome. Despite the evidence does not support its use in clinical practice, it points to a promising role in the evaluation of the patient with this syndrome.

INTRODUÇÃO

Os factores de risco cardiovasculares incluem todos aqueles parâmetros cuja presença permite prever a probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular. Entre os mais conhecidos destacam-se a idade, o sexo, os antecedentes familiares, a dislipidémia, a hipertensão arterial (HTA), a obesidade, a diabetes *mellitus* (DM), o tabagismo e a alimentação ⁽¹⁾. Múltiplos investigadores confirmam a associação de múltiplos factores de risco cardiovasculares em simultâneo num mesmo indivíduo. Vários termos foram usados para descrever esta associação. Se inicialmente era conhecida como a síndrome X, o quarteto mortal ou a síndrome de resistência à insulina, actualmente o termo aceite para descrever esta associação é o de síndrome metabólica (SM) ⁽²⁾.

A SM integra um conjunto de factores de risco inter-relacionados de origem metabólica que parecem promover directamente o desenvolvimento de doença cardiovascular arteriosclerótica ^(2,3).

A sua prevalência tem vindo a aumentar sobretudo devido ao aumento da prevalência de indivíduos com excesso de

peso e obesidade, sendo que os dados obtidos através de estudos epidemiológicos, realizados em países industrializados, apontam para uma prevalência de cerca de 24% na população adulta, a qual pode atingir os 40% nas idades mais avançadas ⁽¹⁾.

Os factores de risco mais conhecidos associados a esta síndrome são a elevação da pressão arterial, da glicémia e a dislipidémia aterogénica, a qual consiste na agregação de várias anomalias lipoproteicas como a elevação dos triglicéridos, da apolipoproteína B e do colesterol LDL e redução do colesterol HDL ^(2,4).

Num esforço para introduzir esta síndrome na prática clínica foi criado um conjunto de critérios de diagnóstico (Quadro I) que têm como base os factores de risco acima referidos e que incluem também o perímetro abdominal, uma vez que é a epidemia da obesidade que está inerente ao aumento da SM ^(3,5).

A sua importância reside na capacidade de identificar indivíduos com um maior risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular. A magnitude deste risco varia de acordo com os componentes da síndrome presentes, assim como de outros factores de risco subjacentes à pessoa, nomeadamente idade e sexo ⁽²⁾.

O índice de anisocitose eritrocitária (RDW) é o índice que analisa a heterogeneidade da distribuição dos volumes eritrocitários. Estudos recentes descrevem este índice como um possível indicador do estado inflamatório subjacente a várias doenças crónicas e alguns reconhecem-no como um importante factor de prognóstico especialmente nas doen-

Correspondência:

Davide Severino

Hospital de Santarém EPE

Avenida Bernardo Santarém

2005-177 Santarém

Tlm.: +351 918884238

Fax: +351 243300296

E-mail: davideseverino8@gmail.com

Quadro I - Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica.^{a,b}

Perímetro abdominal^c	≥ 102 cm no homem ≥ 88 cm na mulher
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl Sob terapêutica farmacológica ^d
Pressão arterial	≥ 130 mmHg de sistólica ≥ 85 mmHg de diastólica Sob terapêutica farmacológica
Glicémia	≥ 100 mg/dl Sob terapêutica farmacológica
Colesterol HDL	< 40 mg/dl nos homens < 50 mg/dl nas mulheres Sob terapêutica farmacológica ^d

- a- Quadro adaptado de: Grundy SM, Cleeman J, Daniels ST, et al. *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005; 112: 2735-52.*
- b- Para se estabelecer o diagnóstico de Síndrome Metabólica é necessário estarem presentes 3 das 5 variáveis presentes no Quadro I.
- c- Limiares mais baixos devem ser aplicados aos adultos de descendência asiática (≥ 90 cm nos homens e ≥ 80 cm nas mulheres).
- d- Os fibratos e o ácido nicotínico são terapêuticas farmacológicas empregues com frequência nas situações de hipertrigliceridemia e valores reduzidos de colesterol HDL. Indivíduos sob esta terapêutica devem ser considerados como tendo valores elevados de triglicéridos e baixos de HDL.

ças cardiovasculares, entre as quais se destaca a insuficiência cardíaca ⁽⁶⁾.

Dado a associação entre a síndrome metabólica e um estado inflamatório crónico de baixo grau, pretendemos com este trabalho rever o RDW como marcador da SM.

DESENVOLVIMENTO

a) A SM Como um Estado Inflamatório Crónico

A síndrome metabólica está associada a um aumento do stress oxidativo e a um estado inflamatório. Esta relação manifesta-se, por exemplo, nas partículas de LDL oxidadas, as quais são um marcador do stress oxidativo, que se apresentam elevadas em indivíduos com doença das artérias coronárias ^(7,8).

Parte deste estado inflamatório pode ser explicado pela obesidade central, uma vez que os adipócitos contribuem para a produção de espécies reactivas de oxigénio e de citocinas pro-inflamatórias entre as quais se destacam o TNF- α , o IL-6 e o IL-18. Além do mais, a expressão destes mediadores aumenta em proporção ao da adiposidade central. Para além disto, em situações de obesidade central o adipócito reduz a secreção de adiponectina, uma hormona que regula processos fundamentais no metabolismo dos ácidos gordos e no controlo da glicémia ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Este estado inflamatório potencia igualmente a resistência à insulina não só no tecido adiposo mas também no muscular demonstrando a complexa interacção entre a inflamação e a SM ⁽²⁾.

O próprio stress oxidativo contribuiu para o exacerbar deste estado, uma vez que as espécies reactivas de oxigénio têm a capacidade de activar factores de transcrição, entre os quais se destaca o factor nuclear KB, que favorecem a expressão das citocinas pró-inflamatórias acima referidas ⁽¹²⁾.

b) Índice de Anisocitose Eritrocitária

O RDW reflecte de forma mais objectiva o coeficiente de variação do volume dos eritrócitos e pode ser considerado um índice de heterogeneidade equivalente à anisocitose observada no esfregaço sanguíneo ⁽¹³⁾.

O seu valor normal situa-se entre os 11,5 e 14,5% e quando usado conjuntamente com o volume globular médio auxilia no diagnóstico diferencial da anemia, uma vez que na anemia ferropénica se observa valores mais elevados comparativamente aos casos de talassémias minor que apresentam valores relativamente normais ⁽¹³⁾.

c) O RDW Como Marcador de um Estado Pró-inflamatório

Com o passar do tempo tornou-se cada vez mais evidente que o mecanismo subjacente à progressão da doença arteriosclerótica é uma inflamação crónica. Deste modo, biomarcadores inflamatórios, independentes do colesterol total e da pressão arterial têm emergido para auxiliar o clínico na determinação do risco cardiovascular dos seus doentes ^(2, 14).

O RDW está frequentemente elevado em estados inflamatórios. Para tal, contribuem vários factores sistémicos que determinam alterações na homeostase eritrocitária como são as citocinas pró-inflamatórias e o stress oxidativo ⁽¹⁴⁾.

As citocinas inflamatórias contribuem para o aumento do RDW ao alterarem os mecanismos fisiológicos que controlam a maturação, proliferação e a semi-vida dos eritrócitos. Esta influência negativa é conseguida através da inibição da expressão do gene da eritropoietina (EPO), o receptor da EPO com a consequente redução na proliferação das células progenitoras eritróides e ao favorecer a redução da semi-vida dos eritrócitos em circulação ^(15,16).

De facto, Ferrucci *et al* comprovaram que os estados inflamatórios estão associados a níveis séricos de EPO mais elevados em indivíduos mais velhos não anémicos e que uma associação inversa estava presente em indivíduos anémicos. Isto sugere que num estado inflamatório, o aumento da EPO é um mecanismo compensatório que tende a manter os níveis de hemoglobina dentro do normal, verificando-se a presença de anemia quando este aumento não é suficiente ⁽¹⁷⁾.

O stress oxidativo, por sua vez, contribuiu para a elevação do RDW uma vez que os eritrócitos são extremamente susceptíveis à lesão oxidativa, a qual reduz a sobrevivência dos mesmos. Tal é sustentado pela presença de valores mais elevados de RDW em doentes com má função pulmonar e em situações de carência de anti-oxidantes naturais como os carotenos, o selénio e a vitamina E, que determinam um maior stress oxidativo ^(15,18).

d) O RDW Como Factor de Prognóstico

Alguns estudos já haviam relatado a existência de uma associação entre valores mais elevados do RDW e maiores taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e neoplásicas, apesar dessa associação ser mais notória para a primeira classe de doenças ⁽¹⁹⁾.

Um estudo realizado em 2009 mostrou que nos adultos por cada 1% de elevação no valor de RDW o risco de morte aumenta cerca de 14% (mortalidade geral e relacionado com causas específicas), sendo esta associação independente de outros factores de risco para a mortalidade já estabelecidos ^(19,20). Estes estudos sugerem que o RDW é um marcador útil na definição do prognóstico para os adultos com mais de 45 anos atingidos por estas doenças ⁽²⁰⁾.

Por sua vez, Tonelli *et al* descreveram uma associação positiva e independente entre o valor basal do RDW e o risco de morte por todas as causas, desenvolvimento de insuficiência cardíaca e de eventos coronários em doente com enfarte do miocárdio prévio. De acordo com este estudo, valores mais elevados estavam associados a maior incidência de eventos adversos. Resultados semelhantes foram obtidos quando se utilizou o RDW como indicador de mortalidade e morbidade em doentes com insuficiência cardíaca. De facto, o RDW é um predictor independente de morbidade e mortalidade nestes doentes apresentando uma associação estatística superior a outras variáveis, tradicionalmente aceites, como a fracção de ejeção, a classe funcional segundo a classificação “New York Heart Association” e a função renal ^(6,21). Está também descrita uma associação entre os valores de RDW e a incidência de placas carotídeas na população hipertensa ⁽²²⁾.

Este valor de prognóstico parece advir do facto do RDW poder indicar um estado inflamatório inerente a diversas patologias crónicas, o que é sustentado por um estudo realizado por Lippi *et al*, que demonstrou uma associação entre este marcador e a Proteína C Reactiva de alta sensibilidade e Velocidade de Sedimentação, dois conhecidos marcadores inflamatórios ⁽²³⁾.

e) RDW Como Marcador da Síndrome Metabólica

Como referido até agora o elo de ligação entre o RDW e as doenças cardiovasculares parece ser um estado inflamatório crónico de baixo grau, mediado por citocinas pró-inflamatórias. Este facto tem levado vários autores a salientar o papel do RDW como um eventual marcador da SM ^(2,24).

Um dos primeiros estudos a realçar este papel importante do RDW envolveu 217.567 pessoas e constatou que a presença da SM estava associada a valores mais elevados do RDW. Usando um valor limite do RDW de 13,5% a sensibilidade para detectar a SM foi de 53% e a especificidade de 54%. De ressaltar, no entanto, que esta associação é mais fraca que a verificada para com os eventos cardiovasculares ⁽²⁴⁾. Outro estudo, publicado em 2011, comprovou a associação entre o RDW e a SM. Paralelamente, este estudo analisou a relação existente entre o RDW e as diversas variáveis que

compõem esta síndrome, nomeadamente a hipertensão arterial, a obesidade central, o colesterol HDL, a hipertriglicéridemia e a intolerância à glicose. Como resultados a salientar verificou-se a existência de uma relação positiva entre valores mais elevados do RDW e a presença de obesidade central, facto que não se registou para as outras variáveis. Estes dados vêm reforçar a já importante presença da obesidade central como critério de diagnóstico da SM ^(25,26).

CONCLUSÃO

Os dados existentes sugerem a possibilidade do RDW ser um marcador da síndrome metabólica ao reflectir o estado inflamatório a ela associado.

A associação entre o RDW e a obesidade central alerta-nos para a importância que esta assume na definição de síndrome metabólica e para o papel que o adipócito desempenha como mediador inflamatório nesta síndrome.

Assim, apesar dos dados existentes não sustentarem o uso do RDW na prática clínica, vários estudos apontam para um papel promissor desta variável na avaliação do doente com a SM. Importa contudo referir que mais estudos são necessários para co-substanciar o seu papel e para avaliar o impacto que outras variáveis (ex.: défice de ferro, vitamina B12 ou ácido fólico) possam ter nesta associação.

BIBLIOGRAFIA

1. Schwartz GG. Relation of characteristics of metabolic syndrome to short-term prognosis and effects of intensive statin therapy after acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2005; 28:2508-13.
2. Grundy SM, Cleeman J, Daniels ST, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112:2735-52.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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*. 2002; 106: 3143-3421.
4. Alegria Ezquerro E, Castellano Vázquez JM, Alegria Barrero A. Obesity, metabolic syndrome and diabetes: cardiovascular implications and therapy. *Esp Cardiol*. 2008; 61:752-64.
5. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2595-600.
6. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008; 117:163-68.
7. Keane JF, Larson MG, Vasan RS, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23:434 -9.
8. Hansel B, Giral P, Nobecourt E, et al. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:4963-71.
9. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord*.

- 1998; 22:1145-58.
10. Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; 280: E745-51.
 11. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2000; 26:178-82.
 12. Lavrovsky Y, Chatterjee B, Clark RA, et al. Role of redox-regulated transcription factors in inflammation, aging and age-related diseases. *Exp Gerontol.* 2000; 35:521-32.
 13. Ferrara M, Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D. Reliability of red blood cell indices and formulas to discriminate between beta thalassemia trait and iron deficiency in children. *Hematology.* 2010; 15:112-5.
 14. Cooper AC, Mikhail A, Lethbridge MW, Kemeny DM, Macdougall IC. Increased expression of erythropoiesis inhibiting cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-10, and IL-13) by T cells in patients exhibiting a poor response to erythropoietin therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:1776-84.
 15. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med.* 2009; 169:515-23.
 16. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005; 352(10): 1011-23.
 17. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med.* 2005; 118:1288.
 18. Grant BJ, Kudalkar DP, Muti P, et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest.* 2003; 124:494-500.
 19. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:258-65.
 20. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med.* 2009; 169:588-94.
 21. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:40-7.
 22. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol.* 2010; 15:37-40.
 23. Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133:628-32.
 24. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, González-Quintela A, et al. Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment Study Group. Higher red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome: results of the Ibermutuamur Cardiovascular Risk assessment study. *Diabetes Care.* 2010; 33:e40.
 25. Vayá A, Carmona P, Badia N, Hernandez-Mijares A, Bautista D. Association between high red blood cell distribution width and metabolic syndrome. Influence of abdominal obesity. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011; 47:75-7.
 26. Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2003; 11:1480-87.

