

## Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes

### Metabolic Syndrome in Children and Adolescents

Cristhine L. Chagas, Diego G. Figuerôa, Ênio H. Rios, Gérson Carvalho, Gustavo Mascarenhas, Ives D. Barbosa, João M. Braghiroli, João N. Tupiná, Mariana F. Miranda, Naiara A. Fraga, Luis F. Adan  
*Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia; Salvador, BA, Brasil*

A Síndrome Metabólica caracteriza-se pela associação de fatores de risco cardiovascular, como obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial. Sua prevalência geral em crianças e adolescentes norte-americanos é de 3-4%, mas atinge 28,7% naqueles com Índice de Massa Corpórea (IMC) = percentil 95. Observa-se que os fatores predisponentes à síndrome se manifestam desde a vida intra-uterina. Apesar de bem estabelecidos em adultos, ainda há controvérsias quanto aos critérios diagnósticos em crianças e adolescentes. O tratamento multidisciplinar, não-farmacológico (atividade física, dieta) e/ou farmacológico, visa à diminuição dos fatores de risco. Embora haja lacunas no conhecimento, evidências sugerem focar a prevenção de morbidades em idade precoce.

**Palavras-chave:** síndrome metabólica, crianças, adolescentes, fatores de risco.

*The Metabolic syndrome is characterized by the association with cardiovascular risk factors, such as obesity, insulin resistance, dyslipidemia and arterial hypertension. In general, its prevalence in North American children and adolescence is 3-4%, but attains 28.7% in those with Body Mass Index (BMI) = percentile 95. It has been noted that predisposing factors for the syndrome are manifested right from intra-uterine life. Although it is well established in adults, there is still much controversy with regard to diagnostic criteria in children and adolescents. Multi-disciplinary, non-pharmacological (physical activity, diet) and/or pharmacological treatment aims to reduce the risk factors. Although there are some gaps in knowledge, evidences suggest focusing on morbidity prevention at an early age.*

**Key-words:** metabolic syndrome, children, adolescents, risk factors.

A Síndrome Metabólica (SM), caracterizada pela associação de vários fatores de risco para doenças cardiovasculares, resulta provavelmente de fatores genéticos e ambientais. Os primeiros relatos desta síndrome ocorreram na década de 20, embora tenha sido reconhecida por Reaven apenas em 1988<sup>(6,11)</sup>.

A denominação Síndrome Metabólica, anteriormente conhecida como Síndrome X, refere-se a um grupo de patologias que inclui obesidade, resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão arterial (HA). Juntas, predispõem o indivíduo a alto risco de desenvolvimento de doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2 (DM2). O mecanismo central para o desenvolvimento da SM aparentemente envolve um defeito na sinalização intracelular da ação da insulina nos adipócitos, células musculares e hepatócitos<sup>(10)</sup>.

Nas últimas décadas, evidencia-se aumento preocupante da prevalência mundial da obesidade. Este excesso de gordura corporal, principalmente abdominal, está diretamente associado com alterações

Recebido em 12/01/2007 Aceito em 08/07/2007  
Endereço para correspondência: Dra. Cristhine L. Chagas.  
Departamento de Pediatria, FAMEB, UFBA. Campus do Canela. Salvador, Bahia, Brasil. E-mail: med09@ufba.br.

Gazeta Médica da Bahia 2006;76(Suplemento 3):S40-S44.  
© 2006 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

do perfil lipídico, aumento da pressão arterial e hiperinsulinemia, considerados fatores de risco para diabetes e doenças cardiovasculares<sup>(3)</sup>.

Segundo a teoria de James Neel, apresentada no início dos anos 60, existe um “gene de poupança” que confere aos seus portadores a capacidade de armazenar maior quantidade de energia em tempos de abundância, constituindo um “reservatório” para os períodos de escassez. Este gene atua através da resistência à insulina que induz maior acúmulo de gordura e preservação de massa muscular. Atualmente, a maior oferta de calorias, associada a um estilo de vida sedentário, faz daquele que, nos primórdios da humanidade atuou como fator de proteção, um fator de seleção negativo<sup>(10)</sup>.

## Epidemiologia

Estudos sugerem que a prevalência da SM em crianças e adolescentes é relativamente baixa (3-4%) quando comparado com a população adulta (23,7%). No entanto, esta prevalência alcança 28,7% em adolescentes com índice de massa corporal (IMC) = percentil 95, contra 6,1% em adolescentes com alto risco de obesidade (IMC entre percentil 85 e 95) e 0,1% naqueles abaixo do percentil 85. Estima-se que 89% dos jovens obesos apresentam pelo menos uma das anormalidades características da SM, enquanto 56% apresentam pelo menos duas dessas anormalidades<sup>(5)</sup>.

## Componentes da SM

### Obesidade

A gordura visceral (intra-abdominal) está mais associada com as complicações metabólicas do que a gordura subcutânea. Na gordura visceral, a atividade lipolítica celular está aumentada, expondo o fígado a uma maior liberação dos ácidos graxos livres (AGL) na veia porta. Isto diminui a depuração hepática de insulina, agravando a hiperinsulinemia sistêmica. Os AGL em excesso contribuem para a maior produção hepática de glicose por gliconeogênese, além de aumentarem a liberação hepática de lipoproteínas ricas

em triglicérides, como VLDL-colesterol (VLDL-C) e apolipoproteína B na circulação<sup>(7)</sup>.

### Resistência à insulina

Em estudo prospectivo realizado com 1.865 crianças observou-se que aquelas que desenvolveram SM durante os seis anos de acompanhamento apresentavam, desde o início do estudo, glicemias mais elevadas e eram os mais obesos<sup>(6)</sup>. A hiperinsulinemia também tem papel importante no desenvolvimento de outros componentes da síndrome, como a dislipidemia, a hipertensão e a hiperuricemia<sup>(11)</sup>.

### Alterações no perfil lipídico

As principais alterações do perfil lipídico são: níveis aumentados de VLDL-C, devido à maior produção de triglicérides pelo fígado e ao menor catabolismo; redução dos níveis e do tamanho de HDL-C, relacionada à diminuição da subfração HDL-C2 e ao maior catabolismo devido à maior concentração de triglicérides nestas partículas; e partículas de LDL-colesterol (LDL-C) menores e mais densas, ricas em apolipoproteína B<sup>(10,13)</sup>.

### Alterações na pressão arterial

Os mecanismos que podem explicar a relação da hiperinsulinemia com o desenvolvimento de HA são a reabsorção renal de sódio e água aumentada, a ativação do sistema nervoso simpático, a diminuição da atividade enzima Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, o aumento do acúmulo de cálcio celular e o estímulo de fatores de crescimento.

### Alterações moleculares na SM

A hiperglicemia é um potente estimulador de eventos inflamatórios, principalmente em pessoa mais velhas. Níveis plasmáticos de Proteína C reativa (PCR), Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina 6 (IL-6), que são marcadores de inflamação, estão mais elevados em indivíduos obesos, com resistência a insulina, HA, DM2 e Doença Arterial Coronariana (DAC). Existe uma relação direta entre IMC e níveis de PCR em crianças e adultos que não apresentam outras morbidades. A IL-6, uma citocina pró-

inflamatória, estimula a produção de PCR no fígado. Os níveis séricos de TNF- $\alpha$  são significativamente maiores em indivíduos obesos e com sobrepeso que em indivíduos magros. Logo, os níveis elevados de glicose e lipídios, por estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias, fazem da SM uma síndrome inflamatória sistêmica de baixo grau<sup>(7)</sup>.

A adiponectina é uma proteína secretada pelo adipócito, que promove maior sensibilidade à insulina. Níveis de adiponectina plasmáticos estão diminuídos em indivíduos obesos e com DM2. Há uma relação inversa entre nível de adiponectina plasmático e resistência à insulina, com a baixa concentração de adiponectina indicando maior resistência à ação da insulina. Níveis plasmáticos baixos de IL-6, IL-18, TNF- $\alpha$  e PCR aumentam as citocinas antiinflamatórias, a IL-4 e a IL-10, as quais, aumentam os níveis de adiponectina e melhoram a disfunção endotelial em indivíduos obesos que perderam peso através de dieta e/ou exercício físico<sup>(6,7)</sup>.

### SM e Período Perinatal

Recém-nascidos com baixo peso têm dez vezes mais chance de desenvolver SM do que aqueles com o peso normal ao nascimento<sup>(7)</sup>. Baixas concentrações de IGF-1 (insulin-like growth factor 1) foram notadas em recém-nascidos com retardo de crescimento e gestações associadas à má nutrição. Estas condições predispõem ao desenvolvimento de DM2, HA e DAC na vida adulta. Isso pode ser atribuído ao controle negativo exercido pelo IGF-1 e pela insulina sobre o fator inibidor da migração de macrófagos, TNF- $\alpha$  e IL-6. Além disso, insulina e, possivelmente, IGF-1 aumentam a produção de IL-4 e IL-10, potentes moléculas antiinflamatórias<sup>(6,7)</sup>.

### Seqüência de Eventos que Levam à SM

A resposta fisiológica à ingestão do alimento é o aumento da produção de TNF- $\alpha$ , IL-6 e PCR plasmática, diminuição da citocinas anti-inflamatórias

(IL-4 e IL-10) e de adiponectina. Em contrapartida, a secreção de insulina não ocorre apenas para normalizar a concentração plasmática de glicose, lipídios e de aminoácidos, mas também para suprimir TNF- $\alpha$  e IL-6 e aumentar a síntese de IL-4 e IL-10. A produção aumentada de TNF- $\alpha$  e IL-6 após a alimentação ativa a fosfolipase A<sub>2</sub>, que induz a liberação dos ácidos graxos poliinsaturados de cadeias longas (AGPCL), os quais suprimem a síntese e a liberação de TNF- $\alpha$  e IL-6. O resultado desse processo é a restauração do balanço entre as citocinas pró e antiinflamatórias. Em contraste, o consumo de dieta com alto valor calórico com ácidos graxos saturados e gordura trans e/ou ingestão abaixo do ideal de AGPCL induz um estado de resposta inflamatória sistêmica de baixo grau e estresse oxidativo<sup>(7)</sup>.

Restrição dietética, exercício físico e perda de peso inibem a geração de radicais livres, aumentam a produção de IL-4, IL-10 e estimulam a síntese de adiponectina. Considerando que a nutrição materna influencia fortemente a alimentação da criança, da infância até a idade adulta, é importante que AGPCL sejam fornecidos ainda na gravidez para prevenir, desde então, o aparecimento da SM<sup>(7)</sup>.

### Diagnóstico de SM em Crianças e Adolescentes

A alta incidência de eventos cardiovasculares em adultos está associada ao perfil de risco e à SM na infância e na adolescência<sup>(3,12,13)</sup>.

Para adultos existem pelo menos duas propostas de critérios utilizados para o diagnóstico de SM: a do Third Report of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (ATP III) e a da International Diabetes Federation (IDF).

#### ATPIII

Diagnóstico: três ou mais dos seguintes critérios:

- Hipertrigliceridemia – (> 150 mg/dL);
- HDL baixo – (< 40 mg/dL nos homens e HDL < 50 mg/dL nas mulheres);
- Hipertensão arterial – (PAS > 130 mmHg e PAD > 85);

- Glicemia de jejum elevada – (> 110 mg/dL);
- Aumento da circunferência abdominal – (CA > 102 cm em homens e CA > 88 cm nas mulheres).

#### IDF

Diagnóstico: obesidade abdominal (CA > 90 cm em homens e CA > 80 nas mulheres), associada a dois dos seguintes critérios:

- Hipertrigliceridemia – (> 150 mg/dL);
- HDL baixo – (< 40 mg/dL nos homens e HDL < 50mg/dL nas mulheres);
- Hipertensão arterial – (PAS > 130 mmHg e PAD > 85 mmHg);
- Glicemia de jejum elevada – (> 100 mg/dL).

Ainda não foram estabelecidos pontos de corte para circunferência abdominal que indiquem o risco da criança ou do adolescente desenvolver a doença cardiovascular na vida futura<sup>(8)</sup>. A Organização Mundial de Saúde (OMS) valoriza além desses critérios, o IMC<sup>(9,14)</sup>.

A prevalência de SM é alta entre as crianças e adolescentes obesos, independente dos parâmetros adotados para o diagnóstico<sup>(3)</sup>. Portanto, é fundamental que critérios internacionais sejam estabelecidos, para que a triagem e o tratamento dos indivíduos de risco possam ser feitos precocemente.

#### Tratamento

O tratamento da SM baseia-se em mudanças no estilo de vida, redução do sedentarismo (através da prática regular de atividade física), controle da dieta e intervenção farmacológica<sup>(1,2)</sup>. Não há consenso sobre frequência, intensidade e duração da atividade física que possibilite a diminuição dos fatores de risco para doenças crônicas<sup>(4)</sup>. Modificações da quantidade e qualidade dos carboidratos (substituição do carboidrato simples/processado por não processado) e gorduras (substituição de gordura saturado e trans por lipídios de origem vegetal e de peixes) permitem o aumento da sensibilidade à insulina e perda de peso<sup>(2)</sup>.

O tratamento medicamentoso é sempre indicado quando as medidas de mudança do estilo de vida não

são eficazes, sendo específico para cada elemento presente da SM. Embora nenhum medicamento esteja liberado para o tratamento da obesidade em crianças, o Orlistat (inibidor de lipase gastrointestinal) mostrou efeito similar ao observado em adultos quando usado em doses de 120mg por três vezes ao dia<sup>(2)</sup>. As drogas mais utilizadas para tratamento da HA em crianças são os inibidores de ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos. As estatinas são liberadas para o tratamento da dislipidemia a partir dos dez anos. Em casos de DM2 em crianças, nos primeiros anos, há tendência ao predomínio de resistência à ação da insulina, sendo indicado o uso de drogas sensibilizadoras da ação insulínica (metformina e glitazonas).

#### Prevenção

Mudanças no estilo de vida com a introdução de exercícios físicos, dieta balanceada (rica em fibras e em carboidratos complexos) e campanhas de conscientização da população são estratégias fundamentais para a prevenção da SM e visam a reduzir o aparecimento de diabetes, dislipidemia, aterosclerose e doenças cardiovasculares. Enquanto os mecanismos moleculares permanecem sob investigação, as medidas preventivas simples e de baixo custo representam um instrumento de grande utilidade.

#### Referências Bibliográficas

1. Ávila AL. Tratamento não-farmacológico da síndrome metabólica: abordagem do nutricionista. RSCESP 14(4): 652-8, 2004.
2. Barreto F. Tratamento farmacológico e cirúrgico da síndrome metabólica. RCCESP 14(4): 671-2, 2004.
3. Brandão AP, Brandão AA, Berenson GS, Fuster V. Metabolic syndrome in children and adolescents. Arq Bras Cardiol. 85(2); 79-81, 2005.
4. Ciolac EC, Guimarães GV. Exercício físico e síndrome metabólica. Rev Bras Med Esporte 10: 319-24, 2004.
5. Cruz M, Goran MI. The metabolic syndrome in children and adolescents. Current Diabetes Reports: 4:53-62, 2004.

6. Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, Spruijt-Metz D, Ball GD, Goran MI. Pediatric obesity and insulin resistance: chronic disease risk and implications for treatment and prevention beyond body weight modification. *Annu Rev Nutr* 25: 435-68, 2005.
7. Das UN. Pathophysiology of metabolic syndromeX and its links to the perinatal period. *Nutrition* 21: 762-773, 2005.
8. Hirschler V, Aranda C, Calcagno ML, Maccalini G, Jadzinsky M. Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med* 159: 740-4, 2005.
9. John J.R. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19(3):327-341, 2005.
10. Kohen AR, Theriault A, Adelia K. Emergence of the metabolic syndrome in childhood: an epidemiological overview and mechanistic link to dislipidemia. *Clin Biochem* 36: 413-420, 2003.
11. Lopes HF. Síndrome metabólica: aspectos históricos, prevalência, e morbidade e mortalidade. *RSCESP* 14(4): 539-43, 2004.
12. Steinberger J, Daniels SR; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young); American Heart Association Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation* 107(10):1448-53, 2003.
13. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Current Opinion in Lipidology* 14(6): 555-9, 2003.
14. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin RS, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350(23):2362-74, 2004.