

Síndrome metabólica na idade pediátrica

Tomás Martín Acedo^a Bernardo Carlos Ferriz Mas^b

^aResidente de Medicina Familiar e Comunitária, Centro de Saúde Ribera. UGC Puerto Real. Zona Básica Puerto Real. Distrito de Saúde Baía de Cádiz-La Janda; ^bPediatra do Consultório Río San Pedro. UGC Puerto Real. Zona Básica Puerto Real. Distrito de Saúde Baía de Cádiz-La Janda.

Palavras-chave

Metabolic syndrome · Childhood · Overweight · Obesity · Type 2 diabetes · Pediatrics

Introdução

A obesidade converteu-se num problema de saúde a nível mundial, chegando a receber a denominação de epidemia. Esta crise de obesidade afeta também a população em idade pediátrica e adolescência, sendo causante de doenças metabólicas que no passado eram exclusivas da população adulta.

O sobrepeso e a obesidade demonstraram estar associados a um amplo leque de doenças crónicas como a diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), as doenças cardiovasculares (DCV) ou alguns tipos de cancro (Al-Hamad & Raman, 2017). O aumento da sua prevalência tem importantes implicações no que se refere à morbilidade e mortalidade em toda a população.

Existe evidência da sua associação à síndrome metabólica (SM): uma associação de fatores de risco cardiovascular, cuja definição e critérios diagnósticos na idade adulta variaram nas últimas décadas, até se obter um consenso que incluía a presença de três dos cinco critérios propostos (Alberti et al., 2009):

1. Circunferência abdominal elevada em relação às medidas populacionais.
2. Pressão arterial sistólica igual ou superior a 130 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 85mmHg; ou tratamento para a hipertensão arterial.
3. Glucose em jejum igual ou superior a 100 mg/dL ou hiperglicemia em tratamento.

4. Triglicéridos iguais ou superiores a 150 mg/dL ou em tratamento para a hipertrigliceridemia.
5. HDL inferior a 40 mg/dL em homens e inferior a 50 mg/dL em mulheres.

No entanto, apesar de já existir um consenso em relação à definição e aos critérios diagnósticos na idade adulta, ainda não dispomos destes critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica na idade pediátrica e adolescência. A definição nestas idades é ainda mais complexa devido às diferenças raciais e puberais; e a ausência de eventos cardiovasculares a esta idade (DeBoer & Gurka, 2017; Maynard et al., 2001).

Para chegar a uma definição na idade pediátrica, deveriam utilizar-se valores de referência quanto a: sexo, idade, etnia, estado maturativo (Weiss, Bremer, & Lustig, 2013).

Dependendo dos diferentes critérios diagnósticos aplicados, registou-se uma prevalência de entre 6 e 39%. Apesar desta grande variabilidade, todos os estudos confirmam que a prevalência da síndrome metabólica em crianças e adolescentes aumentou, paralelamente à epidemia de obesidade (Bussler et al., 2017).

Apesar das dificuldades mencionadas, a maioria dos autores concordam quanto aos componentes essenciais que definiriam a síndrome durante a infância: a intolerância à glicose, a obesidade central, a hipertensão e a dislipemia (Tabela 1) (Burguete-García, Valdés-Villalpando, & Cruz, 2014; Cook, Weitzman, Auinger, Nguyen, & Dietz, 2003; García García, 2015).

Tabela 1. CRITÉRIOS DE SÍNDROME METABÓLICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES						
	AHA ^a	IDF ^b			ATP III ^c	OMS ^d
Idade (anos)	12-19	6-9	10-15	>15	12-19	
Perímetro abdominal (PA) ou IMC	Percentil ≥90 para idade, sexo ou raça	Percentil ≥90 para idade	Percentil ≥90 para idade	Critérios de adultos	PA p>90 ou IMC p>85	IMC ≥95 para idade ou sexo
Pressão arterial (mmHg)	Percentil >90 para idade, sexo ou altura	O diagnóstico de SM não está contemplado	TAS ≥130 ou TAD ≥85		TAS ou TAD percentil >90	TAS p>95 para idade, sexo ou altura
Triglicéridos	≥ 110		≥ 150		>110 ou p>95	<10 anos: >105 ≥10 anos: >136
HDL (mg/dL)	Percentil ≤10 para raça ou sexo		≤40		< 40 ou p<5	< 35
Homeostasia da glicose (mg/dL)	Glicose em jejum ≥100		Glicose em jejum ≥100 ou DM2 conhecida		Glicose basal > 100	Hiperinsulinemia em jejum ou intolerância à glicose
Colesterol total						Percentil > 95

AHA, American Heart Association; IDF, International Diabetes Federation; ATP III, Adult Treatment Panel III; OMS, Organização Mundial da Saúde; IMC, índice de massa corporal; TAS, tensão arterial sistólica; TAD, tensão arterial diastólica; HDL, lipoproteína de alta densidade; SM, síndrome metabólica; DM2, diabetes *mellitus* tipo II.

^a Para o diagnóstico, devem estar presentes três dos cinco critérios.

^b Para o diagnóstico, devem estar presentes obesidade central (perímetro) e dois dos quatro critérios restantes.

^c Para o diagnóstico, devem estar presentes três dos cinco critérios.

^d Para o diagnóstico, devem estar presente três ou mais dos critérios.

Componentes adicionais

Para além dos componentes tradicionais, recentemente também foram encontradas associações entre a síndrome e o fígado gordo não alcoólico, a hiperuricemia, perturbações do sono, a deficiência de vitamina D, a disfunção tiroidea, a síndrome de ovário poliquístico e a existência de um estado proinflamatório crónico de baixo grau, tanto em adultos como em crianças e adolescentes (Al-Hamad & Raman, 2017; Thompson et al., 2016).

Fígado gordo não alcoólico. Nas últimas décadas, o seu aumento, juntamente com o aumento dos valores de obesidade, converteu esta entidade na patologia hepática mais frequente na infância, tendo a sua prevalência duplicado nos últimos 20 anos. Embora o seu papel específico na patogénese do fígado gordo não alcoólico seja desconhecido, existem numerosas circunstâncias associadas ao desenvolvimento do mesmo: lipotoxicidade, adipocitocinas, ácido úrico, metabolismo da vitamina D, entre outras. A sua gravidade pode ir da esteatose hepática simples à esteato-hepatite com ou sem fibrose. Alguns autores descrevem o fígado gordo não alcoólico como a manifestação hepática da síndrome metabólica, sendo a resistência insulínica o principal componente da sua patogenia (Atabek, Eklioglu, & Akyürek, 2014; Lonardo, Ballestri, Marchesini, Angulo, & Loria, 2015; Pacifico et al., 2011).

Hiperuricemia e frutose. O consumo elevado de fontes de purina e de grandes quantidades de frutose está relacionado com um aumento do urato sérico. Atualmente, existe uma globalização da dieta ocidental com uma alta ingestão de açúcares adicionados, sendo a frutose o maior componente destes açúcares. Alguns modelos demonstraram que as dietas ricas em frutose estão associadas a uma maior ingestão energética, diminuição do gasto metabólico basal, depósitos excessivos de gordura e resistência insulínica, o que sugere que também tenham um papel importante na epidemia de obesidade e DM2.

A hiperuricemia está associada à fisiopatologia da hipertensão arterial, à DM2, à doença renal crónica e à aterosclerose, entre outros; e apesar de não se encontrar entre os critérios diagnósticos de síndrome metabólica, deveria ser considerada como um parâmetro adicional nos doentes de alto risco (Bussler et al., 2017; Weiss et al., 2013).

Alterações do sono. Uma duração de sono curta (as recomendações são 9 a 12 horas para crianças de 6 a 12 anos e de 8 a 10 horas para adolescentes de 13 a 18 anos) de forma habitual ou o sono insuficiente ou de pouca qualidade em crianças e adolescentes está relacionado com elementos associados à síndrome metabólica como o aumento da pressão arterial ou a resistência insulínica independentemente da obesidade.

Por sua vez, a apneia obstrutiva do sono predispõe à obesidade devido à sonolência diurna ou à diminuição da atividade. Embora se conheça pouco sobre os mecanismos que provocam esta relação entre o sono e a obesidade, especialmente entre as crianças, há razões para suspeitar que um aumento do *stress* e uma atividade irregular de várias hormonas, como o cortisol ou a leptina, entrariam em linha de conta (Hart et al., 2013; Koren & Taveras, 2018)

Patogénese da síndrome metabólica

Resistência insulínica

A associação de hipertensão, dislipemia, DM2 e DCV no adulto, sugere a existência de um antecedente comum na patogénese da síndrome metabólica, sendo a opção mais aceite a presença de resistência insulínica.

A obesidade favorece o aparecimento desta entidade pela libertação por parte da gordura visceral de múltiplas substâncias: leptina, adiponectina, resistina...

É definida como uma resposta diminuída dos tecidos às ações celulares mediadas por insulina, existindo um menor metabolismo da glicose em resposta a níveis de insulina fisiologicamente normais (Ho, Garnett, & Baur, 2014; Serra et al., 2007).

Adipocitocinas

Longe de ter como única função o armazenamento energético, o tecido gordo é um importante órgão endócrino. Os adipócitos segregam várias hormonas que intervêm na regulação da homeostase de lípidos e glicose. Estas proteínas são denominadas de forma global adipocitocinas ou adipocinas, devido à sua estrutura proteica similar à das citocinas. Estes biomarcadores são atualmente objeto de estudo devido ao seu envolvimento na patogénese da síndrome metabólica.

Leptina. Atua como regulador da saciedade, com carácter anorexigénico. Foi demonstrada a sua relação com o grau de obesidade, desempenhando um papel importante no controlo da distribuição da gordura. Provavelmente desempenha um papel importante nos períodos de alto metabolismo energético tais como a puberdade, a ovulação ou a gravidez.

Adiponectina. Ao contrário da maioria das adipocitocinas, os níveis de adiponectina estão diminuídos na obesidade. Tem ações antiaterogénicas, antidiabetogénicas e anti-inflamatórias, pelo que protege contra o desenvolvimento de DM2 ou DCV.

As concentrações de adiponectina estão inversamente relacionadas com o grau de obesidade, resistência insulínica e adiposidade visceral, ao passo que a perda de peso aumenta os níveis da mesma.

Citocinas inflamatórias. Cada vez mais evidência indica que a obesidade está associada a um estado proinflamatório crónico de baixo grau. Marcadores sistémicos de inflamação tais como a proteína C reativa

(PCR), interleucina 6 (IL-6) ou o fator de necrose tumoral alfa (TNF) têm concentrações aumentadas em crianças e adolescentes obesos, afetando o metabolismo da glicose através de interações com a expressão de receptores de insulina entre outros (Bussler et al., 2017).

Epigenética e programação gestacional

Os mecanismos epigenéticos são considerados mediadores que associam a exposição ambiental precoce a alterações na expressão de genes que podem alterar o crescimento e o desenvolvimento. O conceito de programação gestacional significa que o ambiente nutricional, hormonal e metabólico oferecido pela mãe durante a gravidez pode alterar as respostas celulares e a expressão de genes do feto, o que finalmente terá um impacto sobre o seu metabolismo e fisiologia posteriores.

Entre os fatores que podem alterar esta expressão foram identificados como de maior importância os seguintes:

- O peso baixo ou excessivo ao nascimento está relacionado com um risco aumentado de obesidade no adulto.
- A obesidade materna durante a gravidez, ou o aumento de peso durante a mesma, está associada a recém-nascidos de peso mais elevado e a um risco aumentado de obesidade e diabetes na idade adulta.
- A diabetes gestacional ou o tabagismo materno também predis põem para um maior risco de sofrer obesidade em adulto.

Também fatores posteriores ao nascimento como a amamentação materna, o ganho de peso no primeiro ano ou a presença de níveis de vitamina D adequados seriam fatores de programação com efeito sobre o risco de obesidade, síndrome metabólica e diabetes na idade adulta (Boney, Verma, Tucker, & Vohr, 2005; Crespo, Perera, Lodeiro, & Azuara, 2007; Cu et al., 2015; More et al., 2006).

Ainda se desconhecem os mecanismos exatos através dos quais se produz esta alteração na expressão genética, mas foram publicados estudos recentes com importantes descobertas que assinalam o papel do microARN, que agiriam como reguladores-chave do metabolismo (Chang & Neu, 2015; Fischer-Posovszky et al., 2016; Stone, Schetzina, & Stuart, 2016).

Fatores dietéticos e atividade física

Embora a abordagem primária em relação à obesidade sempre tenha sido o total de calorias ingeridas, cada vez existe mais evidência que sugere que a qualidade dessas calorias desempenha um papel importante na patogênese da síndrome metabólica.

Devido à sua maior densidade energética, a sua elevada palatabilidade e a sua maior facilidade de armazenagem, a gordura é considerada mais obesogénica do que o resto de macronutrientes. No entanto, múltiplos estudos demonstraram que as dietas baixas em gorduras não são mais efetivas que as baseadas na restrição de calorias, quando a variável é a perda de peso a longo prazo. A estes fatores soma-se o fácil acesso a este tipo de produtos de baixo custo e de alta densidade energética, disponíveis mesmo nas cantinas escolares e o uso de uma publicidade dirigida à população pediátrica.

A histórica diminuição de consumo de gorduras foi acompanhada de um aumento na ingestão total de calorias, principalmente sob a forma de carboidratos, como açúcares adicionados. Entre os produtos que mais calorias fornecem sob a forma de carboidratos encontraríamos as bebidas açucaradas, cujo consumo tem uma relação direta com a presença de adiposidade e obesidade (Seth & Sharma, 2013; Stone et al., 2016; Whitaker, Wright, Pepe, Seidel, & Dietz, 1997).

A diminuição da atividade física também é uma das alterações nos hábitos de vida nas últimas décadas que influenciou a atual situação de obesidade. Uma transição de atividades ao ar livre para um maior lazer de

interior com uso de dispositivos eletrônicos: televisão, videogames ou internet (Gupta, Shah, Nayyar, & Misra, 2013)

Tratamento

A detecção precoce de fatores de risco, o *screening* de alterações metabólicas e a identificação de novas medidas terapêuticas são o objetivo principal, e de vital importância, para reduzir a morbidade e mortalidade relacionada com a síndrome metabólica (Thompson et al., 2016).

Independentemente do papel da genética na síndrome metabólica, seria necessário prestar atenção aos fatores predisponentes como a atividade física insuficiente, o ambiente social e físico ou a dieta da criança ou adolescente (More et al., 2006). A identificação destes fatores deveria servir-nos para realizar um *screening* nos doentes de alto risco, incluindo medição da tensão arterial, índice de massa corporal, circunferência abdominal, perfil lipídico e glicemia sérica.

Atualmente, não existe nenhum tratamento específico, embora todos os guias coincidam no que diz respeito à importância de alterações no estilo de vida, principalmente com um programa nutricional e exercício físico regular, sem nos centrarmos na perda de peso (Tabela 2). (García García, 2015; Gupta et al., 2013)

Existe pouca experiência quanto ao uso de medidas farmacológicas na idade pediátrica. Alguns estudos

Tabela 2. Recomendações de hábitos de ingestão e exercício.

- Comer em família
- Comer devagar, com uma mastigação adequada.
- Restringir a comida à sala de jantar/refeitório e aos horários das refeições.
- Evitar bebidas açucaradas ou refrigerantes.
- Reduzir a ingestão de gorduras saturadas e gorduras trans.
- Reduzir a ingestão de carboidratos simples (açúcares refinados), de alto índice glicémico.
- Aumentar a ingestão de fruta, verdura, leguminosas e cereais integrais.
- Não usar a comida como recompensa, ou retirá-la como castigo.
- Não comer enquanto se vê televisão ou se usam aparelhos eletrônicos.
- Andar até parques próximos.
- Usar as escadas em vez de elevadores.

sugerem que a metformina pode melhorar a sensibilidade à insulina e o IMC em adolescentes não diabéticos, embora outros estudos contradigam a sua eficácia. Por isso, o uso deste medicamento ainda é controverso. Outros fármacos propostos, mas que carecem também de evidência que os apoie seriam os lipolíticos como o orlistat ou a sibutramina (Serra et al., 2007).

Como último recurso e em casos individualizados, algumas sociedades consideram o tratamento cirúrgico por meio de cirurgia bariátrica, com critérios muito mais estritos que na população adulta (Inge et al., 2004).

Conclusões

A síndrome metabólica é uma entidade complexa que está correlacionada com a obesidade, sendo, no entanto, uma entidade diferente da mesma. O facto de que crianças magras possam desenvolver a síndrome metabólica sugere que embora a obesidade e a idade contribuam para o desenvolvimento da síndrome, é pouco provável que sejam fatores de início.

É mais provável que o ambiente pressuponha um fator de maior importância, mesmo antes do nascimento devido aos fatores de programação e à epigenética. Entre os responsáveis deste ambiente, deveríamos centrar-nos especialmente na incorporação de forma global da dieta típica ocidentalizada.

No futuro, espera-se chegar a um acordo para definir os critérios diagnósticos na idade pediátrica, o que permitirá uma melhor identificação dos doentes.

Bibliografia

- Al-Hamad, D., & Raman, V. (2017). Metabolic syndrome in children and adolescents. *Translational Pediatrics; Vol 6, No 4 (October 2017): Translational Pediatrics (Focused on Endocrine Disorders)*. Retrieved from <http://tp.amegroups.com/article/view/16890>
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., ... Smith, S. C. J. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. *Circulation*, *120*(16), 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
- Atabek, M. E., Eklioglu, B. S., & Akyürek, N. (2014). Which metabolic syndrome criteria best predict non-alcoholic fatty liver disease in children? *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, *19*(4), 495–501.
- Boney, C. M., Verma, A., Tucker, R., & Vohr, B. R. (2005). Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, *115*(3), e290–e296.
- Burguete-García, A. I., Valdés-Villalpando, Y. N., & Cruz, M. (2014). Definiciones para el diagnóstico de síndrome metabólico en población infantil. *Gaceta Medica de Mexico*, *150*(1), 79–87.
- Bussler, S., Penke, M., Flemming, G., Elhassan, Y. S., Kratzsch, J., Sergeev, E., ... Kiess, W. (2017). Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, *88*(3–4), 181–193. <https://doi.org/10.1159/000479510>
- Chang, L., & Neu, J. (2015). Early factors leading to later obesity: interactions of the microbiome, epigenome, and nutrition. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, *45*(5), 134–142.
- Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., & Dietz, W. H. (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, *157*(8), 821–827.
- Crespo, P. S., Perera, J. A. P., Lodeiro, F. A., & Azuara, L. A.-E. (2007). Metabolic syndrome in childhood. *Public Health Nutrition*, *10*(10A), 1121–1125.
- Cu, L., Villarreal, E., Rangel, B., Galicia, L., Vargas, E., & Martinez, L. (2015). Factores de riesgo para sobrepeso y obesidad en lactantes. *Revista Chilena de Nutrición*, *42*(2), 139–144.
- DeBoer, M. D., & Gurka, M. J. (2017). Clinical utility of metabolic syndrome severity scores: considerations for practitioners. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, *10*, 65–72. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S101624>
- Fischer-Posovszky, P., Roos, J., Kotnik, P., Battelino, T., Inzaghi, E., Nobili, V., ... Wabitsch, M. (2016). Functional significance and predictive value of microRNAs in pediatric obesity: tiny molecules with huge impact? *Hormone Research in Paediatrics*, *86*(1), 3–10.
- García García, E. (2015). Obesidad y síndrome metabólico en pediatría. *En AEPap Ed. Curso de Actualización Pediatría 2015. Madrid*, *0*(3), 71–84.
- Gupta, N., Shah, P., Nayyar, S., & Misra, A. (2013). Childhood obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *The Indian Journal of Pediatrics*, *80*(1), 28–37.
- Hart, C. N., Carskadon, M. A., Considine, R. V., Fava, J. L., Lawton, J., Raynor, H. A., ... Wing, R. (2013). Changes in children's sleep duration on food intake, weight, and leptin. *Pediatrics*, *132*(6), e1473–e1480.
- Ho, M., Garnett, S. P., & Baur, L. A. (2014). Childhood obesity and insulin resistance: how should it be managed? *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, *16*(12), 351.
- Inge, T. H., Krebs, N. F., Garcia, V. F., Skelton, J. A., Guice, K. S., Strauss, R. S., ... Harmon, C. M. (2004). Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics*, *114*(1), 217–223.
- Koren, D., & Taveras, E. M. (2018). Association of sleep disturbances with obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Metabolism*, *84*, 67–75.
- Lonardo, A., Ballestri, S., Marchesini, G., Angulo, P., & Loria, P. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*, *47*(3), 181–190.
- Maynard, L. M., Wisemandle, W., Roche, A. F., Chumlea, W. C., Guo, S. S., & Siervogel, R. M. (2001). Childhood Body Composition in Relation to Body Mass Index. *Pediatrics*, *107*(2), 344 LP – 350. <https://doi.org/10.1542/peds.107.2.344>

- More, R. A. L., Franch, A. A., Gil-Campos, M., Trabazo, R. L., Suárez, V. M., López, A. M., ... Giner, M. C. P. (2006). Obesidad Infantil. Recomendaciones del comité de nutrición de la asociación española de pediatría parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. In *Anales de Pediatría* (Vol. 65, pp. 607–615). Elsevier.
- Pacifico, L., Anania, C., Martino, F., Poggiogalle, E., Chiarelli, F., Arca, M., & Chiesa, C. (2011). Management of metabolic syndrome in children and adolescents. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 21(6), 455–466.
- Serra, J. D., Franch, M. A., López, L. G., Costa, C. M., Salinas, C. S., & Cortina, L. S. (2007). Obesidad infantil. Recomendaciones del comité de nutrición de la asociación española de pediatría. Parte II. Diagnóstico. Comorbilidades. Tratamiento. In *Anales de Pediatría* (Vol. 66, pp. 294–304). Elsevier.
- Seth, A., & Sharma, R. (2013). Childhood obesity. *The Indian Journal of Pediatrics*, 80(4), 309–317.
- Stone, W. L., Schetzina, K., & Stuart, C. (2016). Childhood obesity: a systems medicine approach. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 21, 1061–1075.
- Thompson, N., Mansfield, B., Stringer, M., Stewart, B., Potter, J., & Fernengel, K. (2016). An evidence-based resource for the management of comorbidities associated with childhood overweight and obesity. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 28(10), 559–570.
- Weiss, R., Bremer, A., & Lustig, R. (2013). What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1281. <https://doi.org/10.1111/nyas.12030>
- Whitaker, R. C., Wright, J. A., Pepe, M. S., Seidel, K. D., & Dietz, W. H. (1997). Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *New England Journal of Medicine*, 337(13), 869–873.