

SÍNDROME METABÓLICA

Autor: Edenir Eloisa Ferrari Longhini

RESUMO

Em 1988, Reaven descreveu a síndrome X, uma junção de diversos fatores de risco para as doenças cardiovasculares, sendo a resistência à insulina o ponto de partida para o estabelecimento de tais fatores. Várias denominações foram dadas a esse grupo de co-morbidades e hoje ela é conhecida como síndrome metabólica. Seu estudo tem sido dificultado pela ausência de consenso na sua definição. Sua prevalência varia de acordo com o critério diagnóstico utilizado e com as características da população estudada, sendo mais encontrada em portadores de obesidade central. Trata-se de um preditor para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares e está associada a duas importantes entidades nosológicas. Embora não façam parte dos critérios diagnósticos, várias condições clínicas e fisiopatológicas estão freqüentemente a ela associadas, tais como: acanthosis nigricans, doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, estados pró-trombóticos (elevação dos níveis de PAI-I e fibrinogênio), estados pró-inflamatórios (elevação dos níveis de IL-6, TNF- α , resistina e PCR), disfunção endotelial e hiperuricemia.

Palavras-chave: Resistência à insulina; obesidade visceral; dislipidemia aterogênica.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM), também chamada de síndrome X ou síndrome de resistência à insulina, é caracterizada pela associação variável de fatores de risco cardiovasculares como resistência a insulina, obesidade visceral, central ou androgênica, dislipidemia aterogênica e hipertensão arterial sistêmica (HAS), permitindo, assim, identificar pacientes com alto risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) e diabetes melito tipo 2. Mesmo entre os indivíduos com peso corpóreo dentro da faixa da normalidade, a obesidade central pode elevar o risco de HAS, diabetes melito, aterosclerose, elevação de citocinas

inflamatórias (interleucina-6 e fator de necrose tumoral alfa) e de hormônios do tecido adiposo (lipase, estrogênio, adiponectina e insulina) e, entre as mulheres, o de câncer de mama.

A circunferência abdominal é o fator clínico para triagem do paciente com síndrome metabólica, e é muito mais associado ao risco metabólico do que o índice de massa corpórea (IMC). Deve ser avaliada com o paciente em pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca anterossuperior, com fita inelástica. O aumento da circunferência abdominal é um bom preditor do desenvolvimento de HAS e dislipidemia, associando-se também com o risco de infarto agudo do miocárdio. Se um componente é identificado, deve ser realizada uma investigação sistemática para identificar os outros, associada ao controle de todos esses fatores de risco.

FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Resistência à Insulina

A insulina é produzida pelo pâncreas em resposta à hiperglicemia e estimula o uso da glicose em vários tecidos. Os tecidos que mais usam a glicose são músculo esquelético, fígado e tecido adiposo. No músculo esquelético e no fígado, a insulina estimula a síntese do glicogênio a partir da glicose e inibe a glicogenólise. No fígado, a insulina reduz a gliconeogênese hepática, evitando assim, o aumento da glicemia. Dessa forma, o efeito principal da insulina é aumentar a captação de glicose, reduzir os níveis circulantes e aumentar a conversão de glicose em moléculas de estoque, como glicogênio e gordura.

Na resistência à insulina, o tecido adiposo, o músculo e as células hepáticas não respondem apropriadamente à insulina, e a glicemia permanece alta. A hiperinsulinemia um marcador da resistência a insulina, que, por sua vez, é considerada um preditor poderoso da diabetes melito tipo 2.

Na resistência à insulina, há redução do óxido nítrico do endotélio, levando à disfunção endotelial, e alterações vasculares que predispõem a aterosclerose.

Obesidade Visceral

A obesidade visceral reduz a captação da glicose mediada pela insulina e está diretamente relacionada à resistência insulínica. O mecanismo está relacionado

com as adipocinas produzidas pelo tecido adiposo, que modulam a relação entre o metabolismo e a função vascular, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa e a interleucina-6, que contribuem para a resistência à insulina e a disfunção vascular. O sistema renina-angiotensina também é ativado no tecido adiposo, levando a HAS e resistência à insulina. Por outro lado, há redução da adiponectina, que é uma adipocina protetora de ação na sensibilidade à insulina, estando reduzida na obesidade e na síndrome metabólica. Os ácidos graxos livres liberados da gordura visceral e os lipídios intermediários atuam no aumento do estresse oxidativo.

Dislipidemia Aterogênica

A resistência à insulina e a obesidade visceral estão associadas com dislipidemia aterogênica, com elevação dos triglicerídios plasmáticos, redução dos níveis de HDL-colesterol e aumento de LDL-colesterol.

A insulina normalmente reduz a lipólise nos adipócitos, mas alteração na sinalização da insulina aumenta a lipólise, levando ao aumento dos ácidos graxos livres. No fígado, os ácidos graxos livres servem como substrato para a síntese dos triglicerídios. Os ácidos graxos também estabilizam a produção da apoB, elevando a produção do VLDL-colesterol. A hipertrigliceridemia é o resultado do aumento de produção do VLDL-colesterol e redução da eliminação. Os triglicerídios do VLDL-colesterol são transferidos aos HDL-colesterol, resultando em HDL ricos em triglicérides, que são clareados rapidamente da circulação, levando à redução das partículas de HDL-colesterol para participar do transporte reverso de colesterol na vasculatura.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Ainda não existe um critério de definição universal para a síndrome metabólica, mas vários.

Veja os principais:

I- OMS

Recentemente, um grupo de consultores da Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs a denominação de Síndrome Metabólica quando o indivíduo possuir dois ou mais componentes descritos abaixo:

- 1- Regulação alterada da glicose ou diabetes e/ou resistência à insulina;
- 2- Pressão arterial elevada ($> 140/90$ mmHg);
- 3- Triglicérides plasmáticos elevados ($> 1,7$ mmol; 150mg/dl);
- 4- Colesterol HDL baixo ($< 0,9$ mmol, 35 mg/dl para homens; $< 1,0$ mmol, 39 mg/dl para mulheres);
- 5- Obesidade central (relação cintura/quadril $> 0,90$ para homens e 0,85 para mulheres) e o índice de massa corpórea (IMC) $> 30\text{kg}/\text{m}^2$);
- 6- Microalbuminúria (excreção > 15 μg min ou relação albumina; creatinina na urina > 30 mg).

Outros componentes estudados nesta síndrome também foram relacionados com a resistência à insulina e/ou tendem a agrupar-se com a síndrome principal, entre eles:

- a- Hiperuricemia;
- b- Proporção aumentada de LDL pequena e densa;
- c- Aumento da concentração de lipoproteínas remanescentes;
- d- Distúrbios da coagulação e da fibronólise (elevação do fibronogênio);
- e- Disfunção endotelial;
- f- Inflamação da parede arterial;
- g- Angina microvascular;
- h- Síndrome de ovários policísticos.

II- NCEP

Um grupo de especialistas pertencentes ao Programa Nacional de Educação em Colesterol (NCEP), nos Estados Unidos da América, apresentou outra versão para a definição da síndrome baseada nos fatores de risco. Será feito diagnóstico de SM quando estiverem presentes três ou mais dos fatores abaixo relacionados:

Identificação da Síndrome Metabólica, segundo NCEP

Fatores de risco Definição

- 1- Obesidade abdominal Até Circunferência da cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres.
- 2- Triglicérides elevados >150mg/dl.
- 3- Colesterol HDL baixo < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres.
- 4- Hipertensão arterial >130/ >85 mmHg.
- 5- Hiperglicemia de jejum >110mg/dl.

III- ILIB A

Em estudo realizado pelo Grupo Latino-americano da Oficina Internacional de Informação em Lípides (ILIB A), foi proposto que a obesidade combinada com um fator de risco cardiovascular resulta em uma determinada pontuação e o diagnóstico está estabelecido quando forem obtidos três ou mais pontos.

Identificação da SM, de acordo com ILIB A

Fatores de risco Definição Pontos

- 1- Regulação alterada da glicose ou diabetes Glicemia de jejum > 110mg/dl e/ou > 140mg/dl 2 horas após uma sobrecarga oral de glicose
- 2- Hipertensão arterial (excluindo-se os pacientes com nefropatia diabética clínica) Índices pressóricos > 130/ > 85mmHg
- 3- Triglicérides altos > 150mg/dl
- 4- HDL-colesterol baixo < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres
- 5- Obesidade abdominal Relação cintura/quadril > 0,90 em homens ou > 0,85 em mulheres e o IMC > 30kg/m².

A definição acima se assemelha mais à da OMS, porém evita a mensuração da resistência à insulina e omite a microalbuminúria. Os distúrbios agrupados como síndrome metabólica, ligados pela resistência à insulina, conferem um alto risco cardiovascular devido à combinação de intolerância à glicose, hipertensão,

triglicérides elevados e HDL colesterol, em adição a outros fatores de risco já descritos. A hiperinsulinemia é uma condição de risco independente e a obesidade central é outro risco maior, que não depende do IMC. A associação da microalbuminúria com hipertensão e triglicérides, por exemplo, sugerem uma predisposição à doença cardiovascular.

IV- IDF

Recentemente a Federação Internacional sobre Diabetes, sugeriu como critérios:

1- Obesidade central cujos limites possa variar conforme a etnia. Assim para europeus sugeriu para medida da circunferência da cintura os valores de 94cm para homens e 80cm para mulheres, para asiáticos 90 e 80cm e para japoneses 85 e 90cm respectivamente homens e mulheres.

E dois ou mais dos seguintes critérios:

2- Hipertrigliceridemia: > 150 mg/dL ou estar em tratamento específico

3- HDL colesterol: < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres ou estar em tratamento específico;

4- Hipertensão arterial sistêmica > 130/85 mmHg ou tratamento de hipertensão diagnosticado previamente.

5- Glicemia de jejum > 100mg/dL ou diabetes tipo 2 diagnosticado previamente.

Outros critérios metabólicos estão em pesquisa: medida da distribuição abdominal da gordura, características da dislipidemia, métodos de avaliação da resistência a insulina (níveis de insulina, HOMA), avaliação da disregulação vascular tais como a microalbuminúria, do estado proinflamatório (proteína C reativa, fator de necrose tecidual, interleuquina) e protrombótico (fatores fibrinolíticos e de coagulação). Estes fatores podem auxiliar na predição de complicações cardiovasculares e diabetes tipo 2.

PREVALÊNCIA

A prevalência varia de acordo com o critério diagnóstico utilizado, sexo, idade, etnia, fatores comportamentais.

Estudos em diferentes populações revelam prevalência de 12,4 a 28,5% em homens e de 10,7 a 40,5% em mulheres. No Brasil, tem ocorrido aumento da prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares, especialmente em crianças e adolescentes, e a combinação de obesidade e diabetes é reconhecida como uma das maiores ameaças a saúde humana neste século. O diabetes melito tipo 2 é responsável por 90% dos casos de diabetes e tem apresentado aumento da sua prevalência e redução da sua idade de início. Na população geral, a síndrome metabólica aumenta o risco de Doença Cardio Vascular Aguda (DCVA) em 1,65 vez, o risco de desenvolver Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e 3 a 6 vezes o risco de diabetes melito. Estudo com homens e mulheres hipertensos mostrou que a presença de SM aumentou o risco de eventos cardiovasculares para cada fator de risco metabólico adicional.

METAS PARA O TRATAMENTO

Metas para o tratamento da síndrome metabólica

1- Glicemia plasmática (mg/dL) Jejum	< 110mg/dL
2- Pós-prandial (2h)	< 140mg/dL
3- Hemoglobina Glicosilada(%) no diabetes	< Limite superior do método
4- Colesterol (mg/dL)	
Total	<200mg/dL
HDL	>45mg/dL
LDL	<100mg/dL(menor que 70 para coronarianos)
5- Triglicérides (mg/dL)	<150mg/dL
6- Pressão Arterial (mmHg)	
Sistólica	<130mmHg
Diastólica	<80mmHg
7- Peso (kg)	Perda sustentada de 5-10% do peso inicial.

Questões a serem resolvidas

Vários especialistas têm pontos discutem questões que estão em aberto:

- 1) Os critérios diagnósticos são ambíguos ou incompletos, e a base racional para a escolha de limiares é mal definida;
- 2) O valor de se incluir diabetes na definição é questionável;
- 3) A resistência à insulina como hipótese etiológica unificadora (que caracterizaria o aglomerado de fatores de risco como síndrome) é incerta;
- 4) Não há uma razão clara para se incluir ou excluir outros fatores de risco cardiovasculares;
- 5) O risco cardiovascular associado à síndrome parece não ser maior que a soma das partes (cada fator de risco);
- 6) O tratamento da síndrome não é diferente do tratamento de cada um de seus componentes;
- 7) O valor médico do diagnóstico da síndrome não é claro.

Essas dúvidas são relevantes, e ajudam a levantar questões que precisam ser respondidas em novos estudos, ou através da re-análise de dados já existentes. Entretanto, os questionamentos sobre critérios diagnósticos, a busca de novos mecanismos fisiopatológicos e a ausência de um tratamento específico são motivos para se aprofundar as investigações, e não para negar a existência da síndrome. A possível identificação de novos componentes etiopatogênicos, deverá se somar ou complementar a resistência à insulina, e não reduzir sua importância na síndrome metabólica. É importante reconhecer que a síndrome metabólica representa um avanço clínico na prevenção de doenças cardiovasculares, independente da ausência de sinergismo no risco individual de cada componente, porque o agrupamento desses fatores e o estabelecimento de critérios sistematizam a prática clínica, e induzem o médico a pensar coletivamente nestes fatores de risco.

CONCLUSÃO

Há necessidade de uniformização dos critérios diagnósticos para a Síndrome Metabólica e um maior entendimento dos fatores e dos níveis de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular. Ao profissional de saúde, cabe a vigilância do conjunto de fatores de risco que compõem a Síndrome Metabólica, e implementar medidas que favoreçam um estilo de vida mais saudável com vigilância do peso e atividade física regular. O tratamento medicamentoso geralmente é necessário, quer profilaticamente, quer tratando comorbidades que compõem a síndrome, ou seja, tratar a obesidade, o diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensão arterial.

Referências Bibliográficas

- 1- Aula do Prof. Drº Mario Antonio Fernandes Dias do curso de Pós-Graduação Lato-sensu em Análises Clínicas e Moleculares, da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto/SP.
- 2- Video CD XIV do Congresso Paulista de Ginecologia (SOGESP) 2009 e 2010, gravado e comercializado pela TV Med (tvmed.com. br).
- 3- Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2009.
- 4- Tratado de Endocrinologia Clínica Bernardo Leo Wajchenberg/ Roca.
- 5- Cecil – Tratado de Medicina Interna – 23 a. Edição.
- 6- Doenças Vasculares Periféricas – Maffei.
- 7- Endotélio - Doenças Cardiovasculares - Antonio C. P. Chagas, Francisco R. M. Laurindo, Protasio L. Da Luz.
- 8- Diabetes News – volume 2 –edição especial- 2009 .
- 9- Método Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo Oxford Centre for Evidence-based Medicine (maio 2001) Projeto Diretrizes AMB- CFM.
- 10- Arquivos Brasileiros de Cardiologia – volume 84, Suplemento I, Abril 2005.
- 11- Revista Brasileira de Hipertensão – volume 7 , número 4, 2004 .