
ARTIGO DE REVISÃO

Atualização: Fisiopatologia e Clínica da Síndrome Metabólica

Carlos Kusano Bucalen Ferrari¹

Resumo

Trata-se de atualização sobre fisiopatologia, tratamento e prevenção da síndrome metabólica em suas diferentes desordens metabólicas (obesidade central, hiperinsulinemia, dislipidemias, hipertensão, inflamação sistêmica e insuficiência renal).

Descritores: 1. *Aterosclerose;*
2. *LDL;*
3. *Trombose;*
4. *Glomerulopatia;*
5. *Obesidade central.*

Abstract

This article update information regarding pathophysiology, treatment, and prevention of metabolic syndrome concerning its different metabolic disorders (central obesity, hyperinsulinemia, dyslipidemias, hypertension, sytemic inflammation, and renal insufficiency).

Keywords: 1. *Atherosclerosis;*
2. *LDL;*
3. *Thrombosis;*
4. *Glomerulopathy;*
5. *Central Obesity.*

¹Pós-graduação em Medicina Anti-envelhecimento, Academia Brasileira de Medicina Anti-envelhecimento (ABMAE, SP) & Pós-graduação em Nutrição Clínica da Universidade Paranaense (UNIPAR, Toledo).

Introdução

Ao contrário do que se tem pensado, a síndrome metabólica (SM) não é uma entidade patológica nova. De acordo com Nilsson¹ (2006), Giovanni Battista Morgagni descreveu uma associação entre obesidade visceral, hipertensão, hiperuricemia (excesso de ácido úrico no sangue que revela dano renal), aterosclerose e apnéia obstrutiva do sono ainda em 1765. Porém, o termo SM somente foi sugerido em 1921 pelos médicos Karl Hitzenger e Martin Richter-Quittner em Viena¹.

Epidemiologia

Não há estudos sobre a prevalência e incidência de SM na população brasileira em geral. Porém, considerando que a prevalência de obesidade, hipertensão e diabetes são elevadas na população brasileira, a SM constitui preocupação para os profissionais e autoridades de saúde. De qualquer modo, um estudo mostrou elevada prevalência de SM em população do semi-árido baiano. Neste artigo², a prevalência de SM acometeu 38,4% das mulheres e 18,6% dos homens, entre 25 e 87 anos de idade. Outro estudo³, contemplando apenas jovens de 23 a 25 anos, revelou prevalência de SM de 4,8 e 10,7%, em mulheres e homens, respectivamente.

Fisiopatologia

A obesidade visceral ou central (abdominal) é caracterizada por uma distribuição da gordura corporal do tipo andróide, ou seja, conhecida como corpo em formato de “maçã”, representando o aspecto principal da SM. Ao contrário da gordura subcutânea, o acúmulo de gordura visceral, que pode ser facilmente estimado pela medida da circunferência da cintura (Tabela 1)⁴, está relacionado a diversos problemas metabólicos plasmáticos, característicos da SM^{5,6}:

- Hipersensibilidade aos glicocorticóides;
- Elevados níveis plasmáticos de glicose que induzem o pâncreas a liberar excesso de insulina (hiperinsulinemia) que, a longo prazo, culmina com resistência à insulina e diabetes mellitus tipo II;
- Aumento da secreção de angiotensina que pode aumentar o risco de hipertensão;
- Aumento da secreção de interleucina-6 (IL-6), citocina inflamatória;
- Aumento de triglicerídeos (TG) que pode comprometer a viscosidade sanguínea, aumentando o

risco cardiovascular;

- Redução do colesterol HDL, fundamental para realizar o transporte reverso do colesterol e que apresenta também efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e vasodilatadores (aumenta a síntese de óxido nítrico pelo estímulo da isoforma endotelial da enzima sintase do óxido nítrico – eNOS)⁷.

Efeitos da Obesidade Central: Resistência à insulina, Aterosclerose, Trombose e Hipertensão

O aumento da hipersensibilidade do tecido adiposo aos glicocorticóides (cortisol, cortisona, etc) está associada à maior capacidade de vasoconstrição arterial e, conseqüentemente, à hipertensão arterial em pacientes com resistência à insulina, obesidade e síndrome metabólica^{8,9}. O excesso de glicocorticóides estimula a glicose-6-fosfatase, promovendo maior liberação de glicose das células pancreáticas (e outros tecidos como fígado e músculos) para o sangue, promovendo estados de hiperglicemia e de resistência dos tecidos à ação da insulina, outro componente da SM¹⁰. Durante vários anos, esta hiperglicemia prolongada estimula o aumento da secreção de insulina, induzindo uma hiperinsulinemia que aliada à hipersecreção de glicocorticóides do tecido adiposo visceral exercem um *feedback* negativo sob o pâncreas, inibindo a secreção de insulina¹¹ e contribuindo para a resistência a este hormônio na SM e no diabetes mellitus tipo 2⁶.

Quando há acúmulo de gordura visceral aumenta o risco de degeneração gordurosa não-alcóolica do fígado uma vez que há aumento da lipólise e da síntese de TG a partir da glicose. Neste caso, também há aumento da secreção hepática de TG para o sangue, aumentando seus níveis séricos. O excesso de TG no sangue, outro componente da síndrome metabólica¹⁰, diminui a secreção hepática de HDL e promove alteração da viscosidade sanguínea^{10,12}, favorecendo o processo de agregação de plaquetas¹³ e o risco de trombose. Além disso, o excesso de TG estimula a secreção do colesterol VLDL e de partículas de LDL pequenas e densas que são prontamente oxidadas e fagocitadas pelos macrófagos da parede arterial^{12,13}, formando depósitos citoplasmáticos de gordura, transformando-os em células espumosas^{12,13,15}, que vão progressivamente dando origem às lesões ou estrias gordurosas até a formação de placas de gordura no processo de aterogênese^{13,15}. O processo de glicosilação que ocorre no diabetes mellitus e na SM (ver AGE adiante) promove modificações na

apolipoproteína B (apoB), envoltório da LDL, tornando esta última mais facilmente fagocitável pelos macrófagos da parede vascular¹⁴.

O excesso de gordura visceral induz os leucócitos mononucleares (linfócitos e monócitos) a secretarem diversas citocinas inflamatórias, como a IL-1, IL-6, IL-8, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o fator de crescimento transformado beta (TGF- β)¹⁶. Os principais mediadores químicos inflamatórios e não-inflamatórios produzidos em pacientes com síndrome metabólica estão agrupados na Tabela 2^{10,14-20}.

Ademais, o excesso de adiposidade visceral induz o fígado a secretar fibrinogênio, proteína amilóide sérica A e proteína C-reativa (PCR)¹⁶, esta última um indicador inflamatório de risco cardiovascular na SM^{16,21}.

Como critério diagnóstico de risco cardiovascular podem ser utilizados os seguintes valores de PCR²¹:

- Baixo risco: < 1mg/L;
- Média: 1,0 a 3,0mg/L
- Alto risco: > 3,0mg/L;
- Pacientes com doença coronária estável: > 3,0mg/L;
- Pacientes com síndromes coronárias agudas: > 10mg/L

A aterosclerose diminui o calibre dos vasos sanguíneos, aumentando a pressão arterial. Além disso, na SM há aumento da angiotensina⁶, retenção de sódio, redução dos níveis do fator vasodilatação derivado do endotélio – óxido nítrico – e aumento dos níveis do peptídeo vasoconstritor endotelina-1, fatores que tornam plausível a presença de hipertensão arterial na SM e obesidade^{15,20}.

Na SM também há aumento da síntese de fibrinogênio e do fator inibidor do plasminogênio (PAI-1, do inglês) o que aumenta a atividade dos sistemas de coagulação sanguínea, elevando o risco de trombose^{14-16,18,20}. A trombose agrava o processo de aterogênese (aterotrombose) e induz ao estreitamento do leito vascular que pode resultar em hipertensão arterial.

Síndrome Metabólica, Obesidade e Redução de HDL

Conforme mencionado, há uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de TG e de HDL na SM^{10,12,20}. Além disso, geralmente os indivíduos com síndrome metabólica e obesidade são sedentários, apresentando menores níveis de HDL²². Ao contrário, a prática regular de exercícios físicos aeróbicos contribui para o controle do peso corporal, da frequência cardíaca, o incremento

dos níveis de HDL e a redução da espessura da artéria carótida²³.

Novos Critérios para Diagnóstico da Síndrome Metabólica

Além da obesidade visceral, a presença de outros fatores é decisiva no diagnóstico da SM de acordo com a nova proposta da Federação Internacional do Diabetes (IDF, do inglês) (Tabela 3)²⁴.

Hiperinsulinemia e Dano Renal na SM

O estado crônico de hiperinsulinemia, resistência à insulina e hiperglicemia favorece a permanência de elevados níveis plasmáticos de glicose. Assim, este excesso de hexoses sofre reações bioquímicas conjugando-se com grupos amino (-NH₂) livres em proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos para formar os produtos finais da glicosilação avançada (AGE). O produto mais comum destas reações é a hemoglobina glicosilada Hb_{A1C}²⁵. Os AGE provocam lesão glomerular com aumento da filtração glomerular²⁶, o que explica a consequente poliúria dos diabéticos. Além disso, esta insuficiência renal, provocada pela hiperinsulinemia/hiperglicemia, que pode estar presente na SM está relacionada à albuminúria, glomerulomegalia e glomerulosclerose²⁷. A insuficiência renal crônica leva à hiperuricemia, indicador de comprometimento renal na SM^{10,20}.

Apnéia Obstrutiva do Sono e Síndrome do Ovário Policístico

Indivíduos obesos apresentam maior chance de desenvolver apnéia obstrutiva do sono. Esta, por sua vez aumenta o risco de descontrole glicêmico, resistência à insulina e síndrome metabólica. Uma revisão crítica da literatura a este respeito foi recentemente publicada²⁸. Mulheres com ovários policísticos podem apresentar como consequência resistência à insulina e desenvolvimento de SM^{10, 20, 29}.

Tratamento da Síndrome Metabólica

O tratamento da síndrome metabólica inclui melhoria do estilo de vida pela introdução de exercícios físicos regulares (trinta minutos diários de atividades aeróbicas, como a caminhada, dança, subida de escadas, esportes

ou corrida, e pelo menos duas seções de exercícios de força com pesos) e modificações nos hábitos alimentares (redução da ingestão calórica, do sal, da ingestão de lipídeos e de carboidratos refinados e aumento da ingestão de fibras) para promover controle ou redução de peso corporal, melhoria do sono, melhor controle lipêmico (aumento de HDL e redução de LDL na presença de redução de 10% do peso corporal), glicêmico e pressórico^{30,31}. A redução do peso corporal mediante dieta hipocalórica ou exercício físico diminui a produção de mediadores inflamatórios (PCR e IL-6) e aumenta a síntese de mediadores anti-inflamatórios, como a IL-10 e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) na SM¹⁶.

A critério e sob supervisão do médico, podem ser usados inibidores da enzima conversora de angiotensina que reduzem a pressão arterial e o potencial inflamatório no dano renal^{10,15}. O uso de estatinas, fibratos, ácido nicotínico e ácidos graxos ômega-3 também é importante para o tratamento das dislipidemias^{10,15,32}. O uso de tiazolidinedionas, sensibilizadores de insulina, e da metformina, anti-hiperglicêmica, pode ser benéfico no controle da glicemia¹⁰. Maiores detalhes sobre as opções de tratamento não-farmacológico e farmacológico podem ser obtidas nas “V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial”³³.

Conclusão

Com o aumento epidêmico da obesidade espera-se que também haja um substancial incremento na incidência de SM. Assim, urge medidas de promoção da saúde no sentido de aumentar a prática de exercícios e esportes (isso inclui melhoria da infra-estrutura recreativa – praças, clubes, escolas, etc), evitar o sedentarismo (diminuir o tempo de uso de televisão, computador e jogos eletrônicos), bem como estimular hábitos alimentares mais saudáveis, com a redução da ingestão de frituras, gorduras saturadas, gorduras *trans* (já em vigor no país) e carboidratos simples (doces e guloseimas) que pode ser obtida pelo maior consumo de alimentos vegetais, redução do tamanho de porções e uso de produtos dietéticos (com menor teor de açúcar e calorias).

Referências Bibliográficas:

- 1- Nilsson P. The early History of research on the Metabolic Syndrome. Lund, Lund University, Sweden, 3rd November, 2006. 21pp.
- 2- Oliveira EP de, Souza MLA de, Lima M das D A de. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 456-65.
- 3- Barbieri MA, Bettiol H, Silva AAM, Cardoso VC, Simões VMF, Gutierrez MRP, Castro JAS, Vianna ESO, Foss MC, Dos Santos JE, Queiroz RGP. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/1979 Ribeirão Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 1041-55.
- 4- Han TS, van Leer EM, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence study in a random sample. *BMJ* 1995; 311: 1401-5.
- 5- Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Kohlmann O, Ajzen S, Ribeiro AB, Zanella MT, Ferreira SRG. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and cardiovascular risk. *Hypertension* 2001; 38: 713-7.
- 6- Wajchenberg BL, Giannella-Neto D, Silva MER da, Santos RF. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2002; 34: 616-21. H
- 7- Hayden MR, Tyagi SC. Isolated low high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C): implications of global risk reduction. Case report and systemic scientific review. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4:1. [Disponível em URL: <http://www.cardiab.com/content/4/1/1>]
- 8- Walker BR, Phillips DIW, Noon JP, Panarelli M, Andrew R, Edwards HV, Holton DW, Seckl JR, Webb DJ, Watt GCM. Increased glucocorticoid activity in men with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 1998; 31: 891-5.
- 9- Whorwood CB, Donovan SJ, Flanagan D, Phillips DIW, Byrne CD. Increased glucocorticoid receptor expression in human skeletal muscle cells may contribute to the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2002; 51: 1066-75.
- 10- Nambi V, Hoogwerf BJ, Sprecher DL. A truly deadly quartet: obesity, hypertension, hypertriglyceridemia, and hyperinsulinemia. *Clev Clin J Med* 2002; 69: 985-9.
- 11- Ling Z-C, Khan A, Delaunay F, Davani B, Östenson C-G, Gustafsson J-Å, Okret S, Landau BR, Efendic S. Increased glucocorticoid sensitivity in islet beta-cells: effects on glucose 6-phosphatase, glucose cycling and insulin release. *Diabetologia* 1998; 41: 634-9.

- 12- Ziegler O. Hyperthiglycémies et risque vasculaire. *Objectif Nutr* 2001; 56: 3-11.
- 13- Osmancik PP, Bednar F, Móciková H. Glycemia, triglycerides and disease severity are best associated with higher platelet activity in patients with stable coronary artery disease. *J Thromb Thrombol* 2007; 24: 105-7.
- 14- Nesto RW, Rutter MK. Impact of the atherosclerotic process in patients with diabetes. *Acta Diabetol* 2002; 39: S22-S8.
- 15- Deedwania PC. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 91: 68-71.
- 16- Nicklas BJ, You T, Pahor M. Behavioral treatments for chronic systemic inflammation: effects of dietary weight loss and exercise training. *Can Med Assoc J* 2005; 172: 1199-1209.
- 17- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of TNF- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
- 18- Hermsdorff HHM, Monteiro JBR. Gordura visceral, subcutânea ou intramuscular: onde está o problema? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48: 803-11.
- 19- Ribeiro-Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50: 230-238.
- 20- Reaven G. Metabolic syndrome. Pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
- 21- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a Statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
- 22- Iglseider B, Cip P, Malaimare L, Ladurner G, Paulweber B (2005) The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. *Stroke* 2005; 36: 1212-1217
- 23- Nordstrom CK, Dwyer KM, Merz NB, Shircore A, Dwyer JH (2003) Leisure time physical activity and early atherosclerosis: The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am J Med* 115: 19-25
- 24- International Diabetes Federation (2006) The IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF, Brussels. 24pp.
- 25- Peppia M, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: what is new and what works. *Clin Diabet* 2003; 21: 186-7.
- 26- Dengel DR, Goldberg AP, Mayuga RS, Kairis GM, Weir MR. Insulin resistance, elevated glomerular filtration fraction, and renal injury. *Hypertension* 1996; 28: 127-32.
- 27- Tuttle KR. Renal manifestations of the metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20: 861-4.
- 28- Wiernsperger N, Nivoit P, Bouskela E. Obstructive sleep apnea and insulin resistance: a role for microcirculation? *Clinics* 2006; 61: 253-66.
- 29- Baracat EC, Soares-Jr JM. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. *Rev Bras Ginecol Obstetr* 2007; 29: 117-9.
- 30- Ferrari CKB. Functional foods and Physical Activities in Health Promotion of Aging People. *Maturitas* 2007; 58 (in press).
- 31- Vinagre CGC de M. Efeitos benéficos do exercício físico no metabolismo das lipoproteínas plasmáticas. *Nutr Profis* 2007; 3(13): 38-41.
- 32- Bisson MP. Tratamento farmacológico das dislipidemias. *Nutr Profis* 2007; 3(13): 18-22.
- 33- V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Hipertensão e Sociedade Brasileira de Nefrologia. [Disponível em URL: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2006/VDiretriz-HA.pdf>].

Tabela 1 – Risco cardiovascular e metabólico baseado na circunferência da cintura

Nível de risco	Mulheres	Homens
Aumentado	? 80 cm	? 94 cm
Elevado	? 88 cm	? 102 cm

Referência: Han et al.⁴ (1995)

Tabela 2 – Mediadores inflamatórios e não-inflamatórios na Síndrome Metabólica

Mediador	Fonte	Efeitos
Adiponectina	Adipócitos	Sensibilidade à insulina
Angiotensinogênio	Adipócitos e fígado	Precursor da angiotensina (vasoconstrição)
Endotelina-1	endotélio	Vasoconstrição (hipertensão)
IL-1	Adipócitos; macrófagos	Ativação de linfócitos; neutrofilia; liberação de corticosteróides
IL-6	Adipócitos e linfócitos	Sonolência diurna; supressão da secreção de leptina; estimulação de PCR; adesão endotelial; trombose
IL-8	Adipócitos e linfócitos	Recrutamento contínuo de neutrófilos; cronicidade da inflamação
IFN-γ	Linfócitos	Ativa macrófagos; aterosclerose
Inibidor do ativador de plasminogênio-1 ou "Plasminogen ativador inibitor-1" (PAI-1)	Adipócitos; síntese induzida pela insulina	Inibição da fibrinólise; Aterosclerose e infarto do miocárdio
Leptina	Adipócitos	Incluz à saciedade; controle de peso corporal, atuando como lipostato
Moléculas de adesão celular intersticial (ICAM) e vascular (VCAM)	Leucócitos	Distúrbio endotelial; aterosclerose/trombose
Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)	Adipócitos e leucócitos	Atração de monócitos do sangue para a camada subendotelial; aterosclerose
Proteína Creativa (PCR)	Fígado	Marcador inflamatório e de risco cardiovascular
Resistina	Adipócitos e monócitos	Inflamação, resistência à insulina e intolerância à glicose
TNF-α	Adipócitos; macrófagos ativados por TNF-α e IFN-γ	Resistência à insulina; remodelamento da parede arterial; indução de moléculas de adesão celular; disfunção endotelial e trombose
Visfalina	Adipócitos	Mimetiza a ação da insulina

Fontes^{10,14-20}

Tabela 3 – Critérios para diagnóstico de síndrome metabólica de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF).

Um pessoa é definida como tendo síndrome metabólica quando tem obesidade central e mais dois dos quatro fatores:	
Elevação de triglicérides	? 150mg/dL (1.7mmol/L)
Redução do colesterol HDL	? 40mg/dL (1.03mmol/L) in homens ? 50mg/dL (1.29mmol/L) in mulheres
Elevação da pressão arterial	Pressão Arterial Sistólica ?130 mmHg ou Pressão Arterial diastólica ? 85mmHg
Elevação da glicemia em jejum	Glicemia (jejum) ? 100mg/dL (5.6mmol/L)

Fonte: International Diabetes Federation²⁴ (2006)

Endereço para correspondência:

Carlos Kusano Bucalen Ferrari
R. Cardeal Arcoverde, 1663, apto 41, Pinheiros,
CEP: 05407-002
São Paulo - SP
E-mail: ferrari@d@yahoo.com.br