

Metabolic syndrome in children

Síndrome metabólica em crianças

Alan R. Sinaiko*

A síndrome metabólica [consistindo de um aumento na circunferência abdominal, hipertensão, hipertrigliceridemia, colesterol em lipoproteína de alta densidade (HDL-C) baixo e hiperglicemia] tornou-se um diagnóstico médico em adultos no final da década de 1980, após a publicação do conceito de que esses fatores de risco cardiovascular (CV) podem estar ligados por meio de uma relação com a resistência à insulina¹. Mais tarde, a síndrome foi definida formalmente como a presença de quaisquer três dos cinco componentes acima², sendo amplamente aceita como indicador importante de doença CV e diabetes tipo 2.

Não é segredo que a obesidade se tornou uma das principais questões de saúde em crianças, que está associada a uma disfunção metabólica significativa e que continua na vida adulta. Desta forma, não surpreendem as tentativas de desenvolver uma síndrome metabólica para crianças padronizada com base na síndrome em adultos. Embora o diagnóstico em adultos seja baseado em definições bem claras para os cinco componentes relacionados à síndrome, definições semelhantes não estão disponíveis para crianças. Por consequência, foram instituídos pontos de corte arbitrários, adaptados de padrões infantis. Usando esses critérios, estimou-se que a prevalência da síndrome metabólica em adolescentes era de aproximadamente 4%, aumentando para 29% em adolescentes com sobrepeso³. No entanto, o uso de definições arbitrárias criou uma polêmica em pediatria. O resultado é mostrado com clareza no artigo de Costa et al.⁴ publicado este mês no *Jornal*, comparando três estudos de prevalência, cada qual com definições independentes e separadas para diagnosticar a síndrome metabólica. Não está claro por que foram escolhidas as definições diferentes, mas o resultado é evidente, isto é, três definições diferentes levam a três níveis substancialmente distintos de prevalência para a síndrome metabólica infantil. É compreensível, conforme concluem Costa et al., que "discordâncias em relação à prevalência da doença na população pediátrica serão frequentes".

Existe um consenso geral de que os fatores de risco da síndrome metabólica tendem a se agrupar. Contudo, existem diferenças entre adultos e crianças. Uma série de combinações dos cinco componentes pode ser encontrada em adultos com a síndrome, mas, em crianças, predomina a obesidade, associada, na maioria dos casos, a níveis elevados de triglicérides e baixo HDL-C. Apesar da alta correlação com o índice de massa corporal (IMC), a hipertensão é infrequente; e a hiperglicemia em jejum, comum na obesidade em adultos, é

menos frequente. Embora os níveis de glicose em jejum possam ser maiores em crianças obesas do que nas não obesas, os níveis estão geralmente no intervalo normal, exigindo um teste de tolerância à glicose oral para diagnosticar o metabolismo anormal da glicose⁵. A frequência menor de hipertensão e hiperglicemia pode explicar, em parte, a prevalência menor da síndrome em

crianças do que em adultos. Conforme mostrado na Tabela 4 de Costa et al., a prevalência pode ser facilmente influenciada pela alteração da definição de qualquer um dos cinco componentes, observada neste caso pelo efeito importante da redução do limite para HDL-C e circunferência da cintura, conforme sugerido por de Ferranti.

A ênfase em fatores de risco CV elevados em crianças é lógica para pediatras, que sempre estiveram na vanguarda da medicina preventiva. Porém, é importante reconhecer que um enfoque na síndrome metabólica, em vez de nos fatores de risco individuais, pode destoar da abordagem mais eficaz de cuidados preventivos ou tratamento. Primeiro, a síndrome metabólica não se mantém ao longo da infância^{6,7}, da infância para o início da vida adulta⁸ e particularmente em crianças nas categorias de risco maior⁹. Por consequência, importantes órgãos consultivos levantaram dúvidas sobre sua utilidade em crianças¹⁰. A falta de estabilidade pode ser explicada por estudos longitudinais que mostram alterações significativas nos níveis de pressão sanguínea, triglicérides e HDL-C durante a transição da infância para o início da vida adulta¹¹. É provável que essas alterações e a variabilidade

***Veja artigo relacionado
na página 303***

* Professor, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Medical School, and Division of Epidemiology, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, EUA.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

Como citar este artigo: Sinaiko AR. Metabolic syndrome in children. *J Pediatr* (Rio J). 2012;88(4):286-8.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2214>

resultante nos níveis tenham um enorme impacto no diagnóstico da síndrome metabólica, que depende da dicotomização rígida dos níveis de fatores de risco. Segundo, a obesidade é o determinante mais forte de risco CV elevado. Embora o diagnóstico da síndrome metabólica exija níveis anormais de três dos cinco componentes, conforme mostrado no estudo de Costa, uma porcentagem significativa de crianças obesas tem níveis alterados em apenas um ou dois, em vez de em três. Outros estudos em crianças demonstraram que a obesidade é o único fator associado de forma rotineira, seja de modo transversal¹² ou longitudinal⁸, com o agrupamento dos fatores de risco, e é igual à síndrome metabólica na previsão do risco em adultos¹³. Além disso, muitos estudos relataram o efeito excepcionalmente forte da manutenção da obesidade da infância para a fase adulta. Parece que a ênfase maior no reconhecimento precoce da obesidade e de fatores de risco individuais elevados, em vez da busca por uma síndrome de fatores, seria mais produtiva no tratamento pediátrico.

Embora a síndrome metabólica não se mantenha de modo significativo durante a infância ou da infância para o início da fase adulta, existe uma associação entre agrupamento de fatores de risco elevados na infância e níveis de fatores de risco mais tarde na vida. Nossos estudos demonstraram que, embora apenas 16% das crianças com síndrome metabólica com idade média de 13 anos tinham a síndrome com a idade média de 22 anos, elas tiveram níveis significativamente mais altos de IMC, circunferência da cintura, porcentagem de gordura corporal e triglicérides e níveis significativamente menores de HDL-C, em comparação a indivíduos sem a síndrome aos 13 anos⁸. Em uma tentativa de desenvolver um método mais confiável do que a síndrome metabólica para avaliar graus de risco CV em crianças, desenvolvemos um escore de agrupamento de fatores metabólicos calculando a média dos desvios padronizados dos cinco critérios da síndrome metabólica. Os resultados foram marcantes, sendo que o escore de agrupamento aos 22 anos foi aproximadamente oito vezes maior nos indivíduos com síndrome metabólica aos 13 anos do que o grupo sem síndrome metabólica. Além disso, houve um forte efeito de manutenção do escore de agrupamento ($r = 0,51$, $p < 0,0001$), indicando que a classificação relativa do escore de agrupamento aos 13 anos era uma indicação de sua classificação aos 22 anos. Esses achados são consistentes com os componentes de fatores de risco da síndrome metabólica, que são variáveis contínuas com risco escalonado, em vez de ter níveis de risco de limite que são compatíveis com a dicotomização em valores normais e anormais.

A substituição da glicose plasmática de jejum pela avaliação do modelo de homeostasia (HOMA) aumentou significativamente a porcentagem de crianças com síndrome metabólica nos três estudos de prevalência. O HOMA foi desenvolvido como uma tentativa de oferecer uma medida da resistência à insulina menos incômoda do que as medidas diretas, como o clampeamento euglicêmico e hiperinsulinêmico. No entanto, apesar da combinação de glicose e insulina em jejum, o HOMA não representa uma melhoria em relação à insulina em jejum independente, com uma correlação de $r = 0,99$ em crianças¹⁴ e uma correlação igualmente alta em adultos. Além disso, é uma

estimativa fraca de resistência à insulina em crianças, sobretudo nas magras¹⁴. Não surpreende o fato de que a inclusão do HOMA, em vez de glicose em jejum, na síndrome metabólica aumentaria significativamente a prevalência. É provável que isso esteja relacionado ao efeito de confusão da gordura nos níveis de insulina, conforme evidenciado pela alta correlação entre insulina em jejum e IMC em crianças¹⁵ e a influência de obesidade sobre a hipersecreção de insulina, independentemente da resistência à insulina relacionada à obesidade¹⁶.

A relação entre resistência à insulina e a síndrome metabólica (ou agrupamento de fatores de risco CV) é atraente como conceito etiológico unificador¹⁷. Entretanto, apesar da relação significativa entre IMC e resistência à insulina, estudos em adultos e crianças demonstraram que nem todos os indivíduos obesos são resistentes à insulina. Usando dados de uma coorte de adultos obesos, os níveis mais altos de resistência à insulina estiveram associados aos níveis mais altos de pressão alta, glicose plasmática e lipídios¹⁸. Nossos estudos mostraram o seguinte: 1) em uma coorte de 300 adolescentes com 15 anos, foram encontrados níveis significativamente mais altos de fatores de risco CV em adolescentes com forte resistência à insulina do que em adolescentes sensíveis à insulina¹⁹; e 2) níveis de resistência à insulina aos 13 anos eram indicadores de níveis de pressão sanguínea, triglicérides e escore agrupado aos 19 anos²⁰. Desta forma, parece que a resistência à insulina tem uma função relevante, mas indefinida no desenvolvimento precoce de risco CV. O artigo de Costa et al. destaca a natureza complexa da síndrome metabólica. Como, então, o risco CV deve ser tratado em crianças? Com base nas informações disponíveis, pode-se concluir o seguinte: 1) crianças magras, sem forte histórico genético, raramente têm fatores de risco CV; 2) risco CV elevado tem uma relação significativa com resistência à insulina, mas atualmente não há métodos simples e eficazes de medi-la; 3) crianças obesas devem ser avaliadas quanto a fatores de risco CV, com ênfase na identificação de fatores anormais, em oposição a se basear na síndrome metabólica para determinar o grau de risco.

Referências

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. [Role of insulin resistance in human disease](#). Diabetes. 1988;37:1595-607.
2. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association, et al. [Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition](#). Circulation. 2004;109:433-8.
3. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157:821-7.
4. Costa RF, Santos NS, Goldraich NP, Barski TF, de Andrade KS, Krul LF. Metabolic syndrome in obese adolescents: a comparison of three different diagnostic criteria. J Pediatr (Rio J). 2012;88:303-9.
5. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. [Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity](#). N Engl J Med. 2002;346:802-10.

6. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB, Dolan LM. [Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents](#). *Circulation*. 2007;115:2316-22.
7. Gustafson JK, Yanoff LB, Easter BD, Brady SM, Keil MF, Roberts MD, et al. The stability of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4828-34.
8. Kelly AS, Steinberger J, Jacobs DR, Hong CP, Moran A, Sinaiko AR. [Predicting cardiovascular risk in young adulthood from the metabolic syndrome, its component risk factors, and a cluster score in childhood](#). *Int J Pediatr Obes*. 2011;6:e283-9.
9. Li C, Ford ES, Huang TT, Sun SS, Goodman E. [Patterns of change in cardiometabolic risk factors associated with the metabolic syndrome among children and adolescents: the Fels Longitudinal Study](#). *J Pediatr*. 2009;155:S5.e9-16.
10. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, Hayman L, Lustig RH, McCrindle B, et al. [Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism](#). *Circulation*. 2009;119:628-47.
11. Moran A, Jacobs DR Jr, Steinberger J, Steffen LM, Pankow JS, Hong CP, et al. [Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: establishment of differential risk in males and females](#). *Circulation*. 2008;117:2361-8.
12. Goodman E, Dolan LM, Morrison JA, Daniels SR. [Factor analysis of clustered cardiovascular risks in adolescence: obesity is the predominant correlate of risk among youth](#). *Circulation*. 2005;111:1970-7.
13. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, Thomson R, Schmidt MD, Srinivasan SR, et al. [Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone: the Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study](#). *Circulation*. 2010;122:1604-11.
14. Schwartz B, Jacobs DR Jr, Moran A, Steinberger J, Hong CP, Sinaiko AR. [Measurement of insulin sensitivity in children: comparison between the euglycemic-hyperinsulinemic clamp and surrogate measures](#). *Diabetes Care*. 2008;31:783-8.
15. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. [Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents](#). *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
16. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. [Insulin resistance and hypersecretion in obesity](#). *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)*. *J Clin Invest*. 1997;100:1166-73.
17. Ferrannini E. [Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome?](#) *Ann Med*. 2006;38:42-51.
18. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Reaven G. [Heterogeneity in the prevalence of risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus in obese individuals: effect of differences in insulin sensitivity](#). *Arch Intern Med*. 2007;167:642-8.
19. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. [Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence](#). *Circulation*. 2005;111:1985-91.
20. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. [Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19](#). *Hypertension*. 2006;48:730-6.

Correspondência:

Alan R. Sinaiko
Department of Pediatrics, University of Minnesota,
Amplatz Children's Hospital
2450 Riverside Avenue, East Building
MB689, MN 55454 - Minneapolis, MN - USA
Tel.: +1 (612) 625.8483
Fax: +1 (612) 626.2791
E-mail: sinai001@umn.edu