

## IMPACTOS DA SÍNDROME METABÓLICA NA ADOLESCÊNCIA E NA PUBERDADE: REVISÃO DA LITERATURA

### IMPACTS OF METABOLIC SYNDROME IN ADOLESCENCE AND PUBERTY: LITERATURE REVIEW

*Danilo Lopes Ribeiro<sup>1</sup>, Camille Moreira Baptista da Silva<sup>1</sup>, Marcio Garcia Barroso<sup>2</sup>*

#### RESUMO

A Síndrome Metabólica (SM) compreende a ocorrência concomitante de fatores de risco para doenças cardiovasculares e para diabetes mellitus tipo 2. Na infância e na adolescência, a síndrome é de difícil diagnóstico, pois os parâmetros e critérios se diferem aos utilizados em adultos e não são bem definidos. Além das divergências na literatura, os parâmetros variam também em decorrência da puberdade, visto que o início da vida adulta representa uma fase de transformações fisiológicas, como regulação hormonal, redistribuição de gordura corporal, mudanças no apetite e alto risco de ganho ponderal, podendo evoluir para obesidade. Este trabalho buscou revisar os estudos feitos até o presente momento acerca da SM, sobretudo na faixa pediátrica, e, de maneira analítica, pontuar critérios diagnósticos, resultados comuns, divergências e possíveis sugestões de estudos futuros que contemplem a complexidade da SM em crianças e adolescentes, bem como seus impactos na puberdade. A metodologia adotada para essa revisão identificou criteriosamente estudos relevantes que abordassem analiticamente a Síndrome Metabólica em faixa pediátrica, sendo consultadas duas bases eletrônicas de dados em saúde, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed, além do acervo digital da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e o repositório de manuais da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Este estudo analisou os principais fatores capazes de desencadear a SM bem como o seu diagnóstico, que, em geral, considera o conjunto de quatro condições clínicas: obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e resistência à insulina. Ademais, compreendeu-se como a SM impacta o eixo gonadotrófico, podendo ocorrer de modo dessemelhante em indivíduos de sexo diferente. Constatou-se, pois, do desenvolvimento deste trabalho, que as evidências abordadas são clinicamente relevantes e expressam o cenário de conhecimento atual acerca da SM, sobretudo entre crianças e adolescentes.

**Palavras-chave:** Síndrome Metabólica. Crianças e adolescentes. Puberdade. Eixo gonadotrófico. Desenvolvimento puberal

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT).
2. Professor Doutor do Curso de Graduação em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso (UNEMAT).

#### Correspondência

Danilo Lopes Ribeiro – Rua José Hamilton da Silva, Nº 746, Bairro Morumbi, São José dos Campos - SP, Brasil, CEP 12236-710.

E mail: danilo.ribeiro@unemat.br

## ABSTRACT

Metabolic Syndrome (MS) encompasses the concomitant occurrence of risk factors for cardiovascular disease and for type 2 diabetes mellitus. In childhood and adolescence, the syndrome is of difficult diagnosis due to the difference in the parameters and criteria adopted from those applied to adults and they are not well defined. In addition to literature divergences, the parameters also vary due to puberty stages, since the beginning of adult life represents a phase of physiological changes, such as hormonal regulation, redistribution of body fat, changes in appetite and high risk of weight gain, which may contribute to the development of obesity. This paper considered the studies carried out to date on the Metabolic Syndrome theme, mainly in the pediatric area, for analytically punctuating MS's diagnostic criteria, common results and divergences, in order to contemplate the complexity of MS occurrence in children and adolescents, as well as its effects on puberty. The methodology used aimed to carefully identify relevant studies regarding the Metabolic Syndrome in the pediatric range, by use of two health databases, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed, as well as digital library of the Federal University of Paraná (UFPR) and the manuals repository of the Brazilian Society of Pediatrics (SBP). This paper analyses the main factors capable of triggering MS, as well as the diagnosis of the syndrome, which, in general, take into account the set of four clinical conditions: obesity, dyslipidemia, arterial hypertension and insulin resistance. In addition, it is also understood how MS impacts the gonadotrophic axis, which can occur in a dissimilar way in individuals of different biological sex. It can be seen, therefore, from the development of this study, that the evidence addressed is clinically relevant and expresses the current knowledge scenario about MS, especially among children and adolescents.

**Keywords:** Metabolic Syndrome. Children and adolescents. Puberty. Gonadotropic axis. Pubertal development.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) compreende a ocorrência concomitante de fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCV) e para diabetes mellitus tipo 2 (DM2), como: hipertensão arterial, alterações glicêmicas ou resistência à insulina (RI), dislipidemia e obesidade. Reaven (1988) descreveu o conjunto de sinais e sintomas que caracteriza a Síndrome Metabólica, a qual se apresenta na literatura com diferentes terminologias, tais como, Quarteto Mortal, Síndrome X, Síndrome Plurimetabólica, Síndrome de resistência à insulina, ou ainda simplesmente como “acúmulo de fatores de risco cardiovascular”<sup>1-6</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1998, apresentou o primeiro critério diagnóstico para SM, com ênfase nos fatores de risco para DM2<sup>7</sup>. Já em 2001, o *Adult Treatment Panel III* (ATP III) apresentou uma definição de SM focada em DCV<sup>8</sup>. Por fim, em 2007, a *International Diabetes Federation* (IDF) desenvolveu um critério que se dirigia a crianças a partir de 10 anos<sup>9,10</sup>.

Na infância e na adolescência, a síndrome é de difícil diagnóstico, pois os parâmetros e critérios se diferem aos utilizados em adultos e, por isso, não são bem definidos. Além das divergências na literatura, os parâmetros são ainda mais variáveis

em decorrência da puberdade, visto que o início da vida adulta representa uma fase de transformações fisiológicas, como regulação hormonal, redistribuição de gordura corporal, mudanças no apetite e alto risco de ganho ponderal, podendo contribuir para o desenvolvimento de obesidade<sup>6,11-16</sup>.

Apesar dos componentes da Síndrome Metabólica não se associarem diretamente ao sistema nervoso central nem ao eixo hipotálamo-hipofisário, têm-se comprovadas, nos últimos anos, alterações específicas que a SM indiretamente causa nos eixos neuroendócrinos, sobretudo com o gonadotrófico. As alterações podem promover um agravamento do quadro da síndrome, ou podem estar vinculadas à predisposição para outras doenças<sup>17</sup>.

Vale ressaltar que não há uma definição consensual a respeito dos critérios para os infantes, mas percebe-se uma prevalência da SM em crianças com excesso de peso. Apesar de ser considerada um marcador importante para o aparecimento dessa síndrome, a obesidade não é a sua causa estrita. A resistência insulínica, contudo, é frequente em crianças e adolescentes obesos e apresenta forte relação com o surgimento da síndrome. Conclui-se que a RI e a obesidade são fatores essenciais na definição de SM, no entanto, esta é composta por um conjunto de fatores de risco<sup>18</sup>.

No Brasil, um estudo transversal de âmbito nacional e de base escolar, Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), acusou a prevalência nacional de Síndrome Metabólica em faixa pediátrica de 2,6%, com um intervalo de confiança (IC) de 95%, cujos critérios foram baseados na IDF. Dentre os 37.504 adolescentes avaliados, com idade entre 12 e 17 anos, observou-se um predomínio da condição de obesidade. Ainda que o estudo evidencie uma prevalência relativamente baixa para o diagnóstico da síndrome, a ocorrência significativa de alguns de seus componentes, bem como de combinação entre estes, justifica o empenho em diagnosticar precocemente tais alterações fisiopatológicas, mesmo que isoladas e fora do contexto da SM<sup>19</sup>.

Apesar de ser mais frequente em idosos e em adultos, a incidência da Síndrome Metabólica na infância e na adolescência vem aumentando nas últimas décadas, especialmente pelas mudanças do estilo de vida e pelo aumento da obesidade nessas faixas etárias<sup>4,10,25,26,11,12,16,20-24</sup>. Inclusive, existem previsões de uma possível redução da expectativa de vida nas próximas cinco décadas,

relacionada à obesidade e à SM<sup>4,27-32</sup>. Ademais, em 2005, a Sociedade Brasileira de Cardiologia destacou, em sua primeira diretriz dedicada ao tema, a influência direta da SM na ocorrência de doenças cardiovasculares, aumentando o risco de mortalidade geral em torno de 1,5 vezes e o de desenvolvimento de DCV em cerca de 2,5 vezes.

Em 1999, um estudo conduzido por Freedman et al. revelou que adolescentes obesos são mais propensos a desenvolver dislipidemias ao longo da vida adulta. Nas crianças obesas de alto grau (COAG), a ocorrência da SM é três vezes maior do que nas obesas de grau moderado, além da presença de níveis entre 30% e 50% superiores de insulina, de RI e de triglicerídeos nas COAG<sup>6,35</sup>.

Nesse sentido, independente dos fatores de risco apresentados, os adultos com a síndrome possivelmente tiveram alguns desses componentes adquiridos na juventude, os quais persistiram até a vida adulta<sup>3,36</sup>. Por isso, o diagnóstico precoce proporciona medidas de prevenção a complicações futuras bem como o tratamento, caso necessário<sup>10,14,37,38</sup>. Dentre as possíveis formas de tratamento, o aumento da atividade física e a perda de peso são as medidas mais eficientes, contudo, em relação aos fatores de risco, pode ser necessário o uso de terapia medicamentosa<sup>39</sup>.

O objetivo desse trabalho, portanto, é ponderar os estudos feitos até o presente momento acerca da Síndrome Metabólica, sobretudo na faixa pediátrica, e, de maneira analítica, pontuar critérios diagnósticos, resultados comuns, divergências e possíveis sugestões de estudos a fim de contemplar a abrangência e a complexidade da SM em crianças e adolescentes, além de abordar os seus impactos na puberdade.

## **METODOLOGIA**

A metodologia adotada para essa revisão de literatura científica buscou identificar criteriosamente estudos relevantes que abordassem, de forma analítica, a Síndrome Metabólica em faixa pediátrica. Desse modo, foram consultadas as bases eletrônicas de dados em saúde “Scientific Electronic Library Online” (SciELO) e PubMed, além do acervo digital da Universidade Federal do Paraná (UFPR) e o repositório de manuais da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Os critérios de inclusão dos artigos foram publicações em português e em inglês; estudos que abrangessem, sobretudo, a faixa pediátrica; estudos publicados a

partir de 1988 até 2019 acerca da Síndrome Metabólica; estudos que relacionassem analiticamente critérios diagnósticos, resultados, divergências e possíveis sugestões, visando contemplar a abrangência e a complexidade de Síndrome Metabólica em crianças e adolescentes; estudos que relatassem os impactos da Síndrome Metabólica na puberdade, especialmente no que se refere ao eixo gonadotrófico. Dentre os variados estudos, recortes diversos de faixas etárias foram realizados e, com frequência, essas faixas foram omitidas, referenciando-as simplesmente como “pediátrica” ou “puberal”. Contudo, foram considerados aptos para análise os estudos que abordassem a faixa etária pediátrica e puberal até os 19 anos.

Foram critérios de exclusão os estudos cujo título e/ou resumo não tivesse relação com a temática do presente estudo; que não atendessem ao objetivo da pesquisa; cujo idioma fosse diferente do inglês e do português; estudos que não abordassem a faixa etária de interesse.

O processo inicial de busca na literatura científica consistiu na determinação de palavras chaves. Estabeleceu-se, assim, os descritores, DeCS (Descritores em Ciência da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), em dois idiomas: português (“Síndrome Metabólica”, “puberdade” e “adolescência”) e inglês (“Metabolic Syndrome”, “puberty” e “adolescence”). A combinação de tais expressões foi realizada por meio dos operadores booleanos OR e AND. Desse modo, foram selecionados 12 estudos para análise nesta revisão. Essa revisão foi executada no segundo semestre do ano de 2020.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **Síndrome Metabólica**

As causas da Síndrome Metabólica são amplamente debatidas sem haver, atualmente, um consenso na literatura científica. No entanto, a resistência à insulina e a obesidade são indicadas como os principais fatores capazes de desencadear a SM<sup>40-42</sup>. Apesar da obesidade ser considerada um critério relevante para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, não se pode dizer que todos os indivíduos obesos a apresentam, além disso, indivíduos não obesos também podem apresentá-la<sup>43</sup>. Por sua vez, a RI é a alteração mais frequente relacionada à obesidade e, em geral, associa a obesidade à outras complicações cardiovasculares ou metabólicas<sup>41,44</sup>.

A relação entre obesidade, RI e SM pode ser explicada pelo padrão de distribuição lipídica. Tal distribuição é mais intimamente associada às disfunções metabólicas de crianças e de adolescentes obesos do que seu próprio grau de obesidade. A deposição lipídica, sobretudo na região intra-abdominal visceral, indica ser o principal determinante da sensibilidade periférica à insulina<sup>40,45,46</sup>.

No que tange ao tecido adiposo, a secreção de adipocitocinas, como leptina, impacta diretamente a sensibilidade tecidual<sup>47</sup>. Ademais, os adipócitos do tecido localizado na região intra-abdominal são os que oferecem maior deterioração da sensibilidade insulínica<sup>48</sup>. Os ácidos graxos livres, produtos da lipólise da gordura visceral, também apresentam papel definitivo no aumento da RI, tanto no fígado como em regiões periféricas<sup>49</sup>.

A resistência à insulina, nesse sentido, influi nos efeitos metabólicos esperados desse hormônio, os quais fisiologicamente ocorrem no fígado, por meio da síntese de glicogênio e da diminuição da produção de glicose; no tecido adiposo e na musculatura esquelética, acentuando a captura de glicose, a síntese de proteínas e a formação de gordura<sup>50</sup>.

O mecanismo da RI pode ser associado a diversos fatores, além da obesidade visceral, como inflamação crônica de baixo grau, disfunção mitocondrial, lipotoxicidade, estresse do retículo endoplasmático, estresse oxidativo, esteatose hepática, hiperuricemia, hiperlipidemia, aterosclerose, hiperandrogenismo, síndrome do ovário policístico, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), apneia obstrutiva do sono e fatores genéticos<sup>10,16,51–55</sup>. Além desses, estudos relacionam RI a crianças nascidas pequenas para idade gestacional (PIG), à realização precoce da pubarca, à gordura ectópica (fígado, pericárdio e intramiocelular) e à presença de *acantose nigricans*<sup>51</sup>.

Desse modo, a associação entre obesidade e RI acarreta a Síndrome Metabólica, caracterizada por anormalidades bioquímicas, antropométricas e fisiológicas, aumentando a possibilidade de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular<sup>40,51</sup>. Os fatores de riscos para SM se relacionam com condições de sobrepeso e a de obesidade, sobretudo acerca do acúmulo de gordura predominantemente abdominal, como dislipidemias; hipertensão arterial sistêmica (HAS); história familiar de DM2, de DCV ou de HAS; história pessoal de intolerância à

glicose ou de diabetes gestacional; presença de *acantose nigricans*; adrenaemia precoce e síndrome de ovários policísticos<sup>18,51</sup>.

O diagnóstico de SM, em geral, considera o conjunto de quatro condições clínicas: obesidade, dislipidemia, HAS e RI. Entretanto, os critérios aplicados para diagnóstico de SM divergem entre as instituições referenciais em ciências da saúde.

Pode-se citar os critérios da *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III), da *International Diabetes Federation* (IDF) e da Organização Mundial de Saúde (OMS) dentre os mais utilizados para diagnosticar a SM. Os componentes ou fatores de riscos que definem a SM divergem pouco entre as pesquisas, todavia, não existe consenso sobre os pontos de cortes utilizados, estando situados próximos aos seguintes intervalos: glicemia de jejum entre 100 e 110 mg/dL; triglicerídeos entre 100 e 150 mg/dL; HDL-colesterol (*high-density lipoprotein cholesterol*) entre 35 e 50 mg/dL; obesidade mensurada pelo IMC (índice de massa corporal) com percentil de 85 a 97 ou pela CC (circunferência da cintura) com percentil de 75 a 90; hipertensão arterial com percentil de 90 a 95 ou com pressão arterial de 130/85 mmHg)<sup>51</sup>.

A definição adotada pela OMS requer a avaliação da RI ou do distúrbio metabólico de glicose. A proposta da NCEP-ATP III, em contrapartida, facilita a aplicação de seus critérios diagnósticos em estudos epidemiológicos ao não exigir a mensuração de RI<sup>3,33</sup>.

Os critérios diagnósticos de SM em adultos são bem determinados, porém, especialmente devido às mudanças fisiológicas que acontecem em crianças e em adolescentes durante o crescimento e a puberdade, as definições para a faixa pediátrica variam consideravelmente<sup>56</sup>. Estas aparecem com mais de 40 critérios diferentes na literatura<sup>51</sup>.

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) adota a definição proposta pela IDF de 2007 (Quadro 1), que reconhece a complexidade da patogênese da SM, a relevância dos fatores supracitados, o papel central da RI e da obesidade abdominal, bem como as barreiras de se determinar a RI na prática clínica e a conveniência de se detectar a obesidade central por meio da medida da circunferência abdominal. A IDF, assim, define que a SM pode ser diagnosticada pela presença de obesidade central, mensurada pela circunferência abdominal, associada a dois dos quatro

critérios: aumento de triglicérides, redução do HDL-colesterol, HAS e hiperglicemia de jejum<sup>57</sup>.

Quadro 1 - Classificação da SM em faixa pediátrica considerando critérios da SBP.

Idade	Cintura abdominal	Triglicérides (mg/dL)	HDL-c (mg/dL)	Pressão arterial (mmHg)	Glicemia jejum (mg/dL)
< 6 anos		Considerar os itens isoladamente			
6-10 anos	> percentil 90	Considerar os itens isoladamente			
10-16 anos	> percentil 90	≥ 150	< 40	PAS > 130 PAD > 85	> 100
> 16 anos		Considerar os critérios para adultos			
	M > 94 cm F > 80 cm	≥ 150	M < 40 F < 50	PAS > 130 PAD > 85	> 100

Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (2019).

M = Masculino; F = Feminino; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica.

Dos resultados observados nesse trabalho, portanto, constatou que os critérios diagnósticos para a Síndrome Metabólica, na faixa pediátrica incluindo o período da puberdade, não são bem definidos e nem consensuais diante da comunidade científica. Além disso, cabe ressaltar que, a depender da população analisada e dos critérios utilizados para o diagnóstico da SM, podem ser encontradas proporções de prevalências divergentes. Por isso, reconhecer os pontos de corte em cada análise implica uma abordagem focada nos impactos da síndrome, e possíveis comorbidades na infância, na puberdade e na vida adulta.

### **Impactos da Síndrome Metabólica no Eixo Gonadotrófico**

Diante do papel determinante da obesidade nos aspectos fisiopatológicos e fenotípicos da Síndrome Metabólica, faz-se relevante compreender como tal síndrome impacta o eixo gonadotrófico, ou eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, cuja principal responsabilidade é o desenvolvimento do aparelho genital masculino e feminino, bem como dos caracteres relacionados à sexualidade.



Ao longo da puberdade, o eixo gonadotrófico é responsável pela maturação sexual e pelo desenvolvimento reprodutivo. Nesse eixo, os hormônios sexuais - como a testosterona em homens e o estrógeno em mulheres - são regulados por meio de hormônios secretados pela hipófise, o LH (hormônio luteinizante) e o FSH (hormônio folículo estimulante). Além da regulação da produção daqueles hormônios, esse eixo controla os precursores androgênicos e a progesterona, essenciais no período pubertário. Desse modo, alterações pequenas nesse mecanismo de regulação, sobretudo entre hipófise e gônada, podem acarretar mudanças significativas nos estágios puberais. Por exemplo, a diminuição da produção de LH e/ou FSH pode levar ao hipogonadismo hipogonadotrófico, bem como modificações nas gônadas podem levar a um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico<sup>17,58-61</sup>.

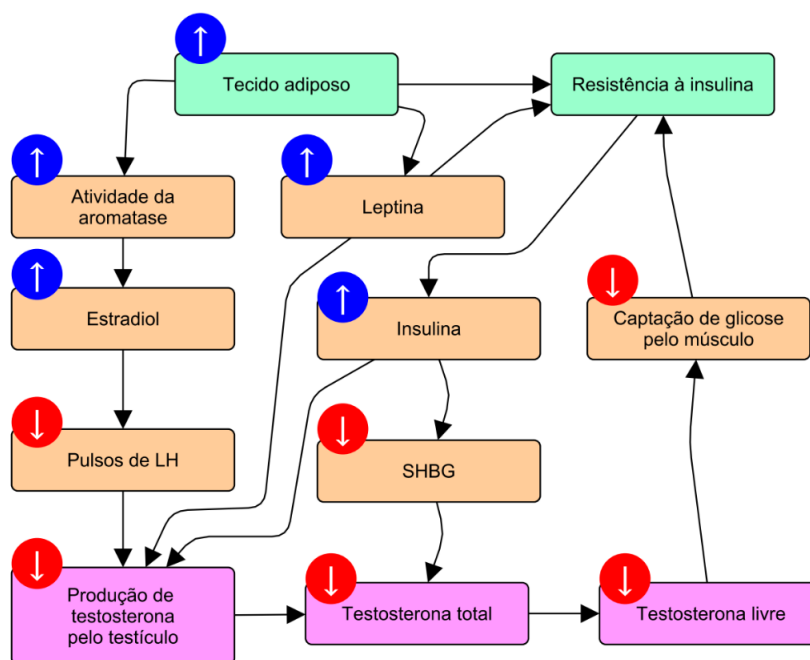
Os efeitos da SM sobre o eixo gonadotrófico podem ocorrer de modo dessemelhante em indivíduos de sexo diferente. Em mulheres, há aumento dos níveis de testosterona e das gonadotrofinas, bem como o decréscimo de estradiol e da SHBG (do inglês *sex hormone-binding globulin*, proteína de ligação dos hormônios sexuais). Nos homens, há a diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona total e livre e de SHBGs e o acréscimo de estradiol. A SM, portanto, tem significativa relevância sobre o processo de maturação sexual do indivíduo<sup>17</sup>.

No caso dos homens, a inibição da produção de testosterona associada à diminuição das gonadotrofinas estabelece um quadro de hipogonadismo (Figura 1). Estudos demonstram que esse quadro é frequente em indivíduos com obesidade mórbida, devido a mudanças no ritmo circadiano do LH que conduzem ao hipogonadismo hipogonadotrófico<sup>58,62</sup>. Além disso, baixos níveis de SHBG apontam relação direta com a DCV e com a RI, e são um relevante marcador do hipogonadismo<sup>59,63</sup>. Uma outra explicação para este quadro advém da leptina e da insulina, na qual a hiperleptinemia se relaciona com a baixa de testosterona<sup>64,65</sup>. Nesse sentido, estabelece-se que quanto maior o grau de obesidade intravisceral, maior a RI e os níveis de leptina e, por conseguinte, maior a inibição testicular e menor os níveis de testosterona total e livre<sup>66-68</sup>.

A hiperatividade da enzima aromatase, resultante do excesso de gordura corporal, mostra-se como outro fator de contribuição para o hipogonadismo nos homens, pois age convertendo periféricamente a testosterona para estradiol. Nesse

sentido, com o aumento de estradiol circulante, pode ocorrer a inibição de LH, suprimindo assim a produção de testosterona<sup>69</sup>.

Figura 1 – Modelo esquemático de como a SM se relaciona com o eixo gonadotrófico em homens.



Fonte: Adaptado de MATOS; MOREIRA; GUEDES (2003).

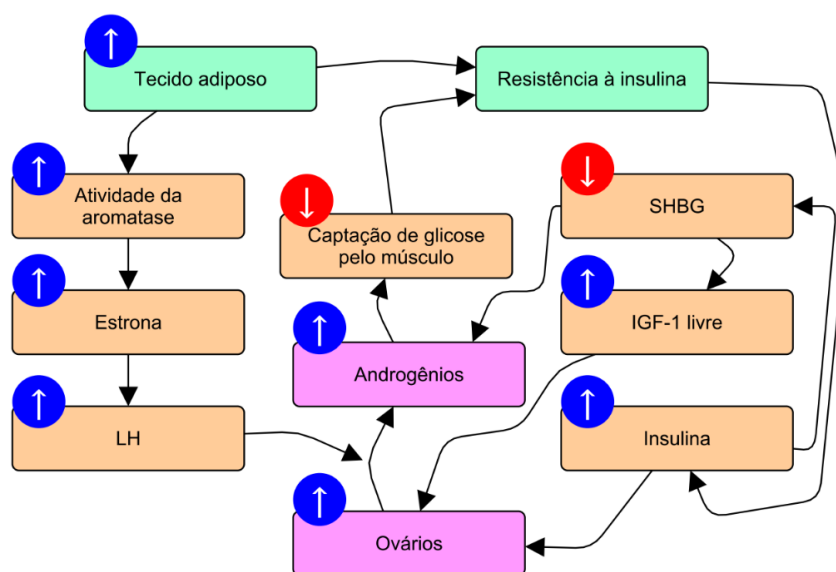
No caso das mulheres, a SM parece influir no eixo gonadotrófico de maneira oposta à influência sobre o eixo masculino (Figura 2). A hiperatividade da aromatase aumenta os níveis de estrona, estimulando a produção de LH e inibindo a de FSH. A gônada feminina eleva a secreção de androgênios devido ao hiperestímulo do LH. Assim, o nível de testosterona aumenta nessas mulheres. Concomitantemente, a diminuição do FSH prejudica a maturação do folículo ovariano, diminuindo os níveis de estradiol<sup>17</sup>. Esse mecanismo descrito acarreta a alta prevalência de síndrome de ovário policístico em mulheres com SM<sup>70</sup>.

Outro fator importante de impacto sobre o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal em mulheres é a RI. O hiperandrogenismo, caracterizado pelo mecanismo descrito previamente, diminui a captura de glicose pelos tecidos musculares esqueléticos e, conseqüentemente, causa uma resistência à insulina. A hiperinsulinemia gerada se relaciona à elevada produção de androgênios pelos ovários e ao decréscimo das SHBG, ocasionando a ascensão da fração livre de testosterona. Ademais, a SM

desencadeia o aumento característico da IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) livre, aumentando o volume dos ovários e potencializando a ação do LH, intensificando o hiperandrogenismo<sup>71</sup>.

Alguns estudos indicam a hiperinsulinemia precede o evento de adrenarca precoce, sendo que a adrenarca, por sua vez, pode ser a predecessora da SM. Tal observação é mais frequente em meninas que, além de apresentar adrenarca precoce, passaram por restrição de crescimento fetal e, posteriormente, por ganho de peso e altura pós-natais exacerbados<sup>72</sup>. Além disso, a hiperinsulinemia é documentada, geralmente, em meninas com adrenarca e pubarca prematuras, sendo que ela persiste ao longo do desenvolvimento puberal e indica estar relacionada com o grau de hiperandrogenismo<sup>40,73,74</sup>.

Figura 2 – Modelo esquemático de como a SM se relaciona com o eixo gonadotrófico em mulheres.



Fonte: Adaptado de MATOS; MOREIRA; GUEDES (2003).

Em síntese, a relação entre obesidade, RI e as alterações hormonais ao longo do desenvolvimento puberal pode explicar as diferenças entre a maturação sexual masculina e feminina. Enquanto o desenvolvimento sexual precoce é mais frequente em mulheres, o mesmo processo, mas tardio, é mais prevalente em homens. Esse fato se deve à tendência de meninas acumularem mais gordura corporal e de

apresentarem maior nível de leptina, de insulina e de IGF-1 durante a infância, o que contribui para tal maturação sexual precoce<sup>51</sup>.

Torna-se imprescindível ressaltar que a puberdade aumenta fisiológica e transitoriamente a RI<sup>75</sup>, podendo ser exacerbada por fatores genéticos, sobrepeso e obesidade, aumentando o risco de desenvolvimento de SM<sup>75,76</sup>. Alguns estudos evidenciam que esse aumento ocorre a partir do estágio 2 de Tanner, voltando a aumentar a sensibilidade à insulina em Tanner 5. Esse perfil de aumento em RI difere entre os sexos, sendo maior nas meninas<sup>77</sup>. Os critérios de avaliação e de diagnóstico da SM deveriam, portanto, levar em consideração o sexo e o estadiamento puberal, além da faixa etária<sup>51</sup>, tendo em vista que a RI e as complicações decorrentes dessa resistência em crianças frequentemente progridem durante a puberdade<sup>78</sup>.

Um fator importante nos resultados desse trabalho foi a constatação de efeitos significativos da SM sobre o desenvolvimento puberal, descritos na literatura pertinente. Tais efeitos se refletem amiúde em desenvolvimento sexual tardio e hipogonadismo hipogonadotrófico nos meninos, bem como em desenvolvimento pubertário precoce e hiperandrogenismo nas meninas. Torna-se, ainda, imprescindível ressaltar que a puberdade em si acarreta, geralmente, o aumento da RI, predispondo o indivíduo a apresentar SM na vida adulta.

### **Tratamentos e Intervenções**

A perda de peso tem um grande impacto na Síndrome Metabólica. Estudos confirmam que a diminuição de apenas 7 a 10% do peso inicial é capaz de viabilizar a redução na circunferência abdominal, bem como a melhora do perfil lipídico e da glicemia<sup>79</sup>. A redução aproximada entre esses mesmos valores no peso de uma criança ou de um adolescente consegue amenizar, de maneira significativa, o risco de possíveis complicações<sup>80</sup>.

Assim, sendo a SM diagnosticada, bem como existindo a manifestação de obesidade ou de outras comorbidades, o tratamento de crianças e de adolescentes consiste no estímulo à atividade física, na redução da obesidade e demais alterações advindas. As principais modificações recomendadas acerca da obesidade abdominal são reduzir o peso corporal em 7 a 10% e alcançar o IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>; do sedentarismo e do estilo de vida são realizar no mínimo 30 minutos de exercício moderado/intenso 5 vezes por semana e diminuir gordura saturada, gordura trans e colesterol; da HAS

é reduzir a pressão arterial para percentil menor que 90, de acordo com idade e gênero; da hiperglicemia são diminuir peso e aumentar atividade física; da DM2 é manter hemoglobina glicada menor que 7%; e do estado pró-trombótico é fazer AAS (ácido acetilsalicílico) em baixas doses para pacientes de alto risco<sup>81</sup>.

A alterações do estilo de vida, com adesão a hábitos saudáveis, é o pilar para o tratamento da SM na juventude. Adotar uma alimentação saudável, tais como ingestão de frutas, hortaliças, derivados de leite desnatado e água, fracionar a alimentação e diminuir o consumo de frituras, empanados, doces e embutidos é essencial. Vale ressaltar que o ambiente em que o jovem está inserido influi no grau de adesão ao tratamento por ele. Por isso, é relevante que a família o estimule e participe desse novo estilo de vida<sup>18</sup>.

Ademais recomenda-se a prática de atividades físicas e sono regular. Além de favorecer a perda de peso, o exercício físico ocupa o indivíduo jovem, diminuindo também o tempo gasto frente a aparelhos eletrônicos e evitando, assim, o sedentarismo. De maneira análoga, envolver a família estimula o sucesso do tratamento<sup>18</sup>.

Nos casos mais acentuados de obesidade infantil, e com menores resultados, a conduta farmacológica pode ser indicada como auxiliar de tratamento. Mesmo num alto grau de obesidade infantil, não se recomenda a abordagem cirúrgica por ser um procedimento agressivo e invasivo, indicando-se alternativamente o tratamento farmacológico<sup>18</sup>. No que diz respeito à hipertensão e à dislipidemia, também se orienta o novo estilo de vida com hábitos saudáveis e atividade física, e, a depender da gravidade do caso, a administração de fármacos<sup>18</sup>.

Por fim, a perda de peso, o controle da HAS, da dislipidemia e da hiperglicemia, são indicações terapêuticas gerais, independentemente dos critérios aplicados para diagnóstico da Síndrome Metabólica em crianças e em adolescentes<sup>51</sup>.

## **CONCLUSÃO**

A conclusão alcançada ao final desse estudo apoia-se no fato de que apesar das divergências entre os critérios diagnósticos adotados pelas instituições de referência em ciências da saúde, há convergência significativa no que tange à relação da obesidade intra-abdominal e à resistência insulínica na manifestação da Síndrome

Metabólica, podendo causar efeitos relevantes sobre o desenvolvimento puberal. Assim, a identificação precoce da Síndrome Metabólica, bem como de seus fatores de risco, deve visar à prevenção de agravamentos, à intervenção para diminuir os fatores de risco e à adesão ao tratamento medicamentoso, quando recomendável. Para tanto, destaca-se, de maneira geral, a adoção de estilo de vida saudável e ativo, objetivando uma melhor qualidade de vida à criança ou ao adolescente.

Constatou-se, além disso, que as evidências abordadas são clinicamente relevantes e expressam o cenário de conhecimento atual acerca da SM, sobretudo entre crianças e adolescentes. Nesse sentido, sugere-se a continuidade deste trabalho por meio de abordagens mais abrangentes e sistemáticas, bem como discussões que contemplem a complexidade da relação SM-puberdade e gerem critérios de avaliação diagnóstica para SM em faixa pediátrica discriminados especificamente por sexo e por estadiamento puberal, além da faixa etária.

## REFERÊNCIAS

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595
2. Lopes HF. Hipertensão arterial e síndrome metabólica: além da associação. *Rev Soc Cardiol Estado São Paulo*. 2003;13:64-77.
3. Moraes ACF de, Fulaz CS, Netto-Oliveira ER, et al. Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes: uma revisão sistemática. *Cad Saude Publica*. 2009;25:1195–1202.
4. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-827.
5. Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith S, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome report of National Heart Lung and Blood Institute / American Heart association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438.
6. Vitolo MR. *Nutrição: Da Gestação Ao Envelhecimento*. 2nd ed. Editora Rubio; 2015.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med*. 1998;15:539-553.
8. NCEP-ATP III. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(24):2486-2497.
9. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetes Med*. 2006;23:469-480.
10. Sewaybricker LE, Antonio MÂRGM, Mendes RT, et al. Metabolic syndrome in obese adolescents: what is enough? *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(1):64–71.

11. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1237-1247.
12. Ford ES, Chaoyang L. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr.* 2008;152:160-164.
13. Jones KL. The dilemma of the metabolic syndrome in children and adolescents: disease or distraction? *Pediatr Diabetes.* 2006;7:311-321.
14. Strufaldi MW, Silva EM, Puccini RF. Metabolic syndrome among prepubertal Brazilian schoolchildren. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008;5:291-297.
15. Dhuper S, Cohen HW, Daniel J, Gumidyala P, Agarwalla V, Victor RS. Utility of the modified ATP III defined metabolic syndrome and sever obesity predictors of insulin resistance in overweight children and adolescents: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:1-9.
16. Bouzas I. Síndrome metabólica na adolescência. *Adolescência & Saúde.* 2011;8(3):54-62. <https://cdn.publisher.gn1.link/adolescenciaesaude.com/pdf/v8n3a08.pdf>
17. Matos AFG, Moreira RO, Guedes EP. Aspectos Neuroendócrinos da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003;47(4):410-421. <https://cdn.publisher.gn1.link/adolescenciaesaude.com/pdf/v8n3a08.pdf>
18. Lottenberg SA, Glezer A, Turatti LA. Síndrome metabólica: identificando fatores de risco. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(5 Suppl):204-208. doi:10.2223/JPED.1715
19. Kuschnir MCC, Bloch KV, Szklo M, et al. ERICA: Prevalência de síndrome metabólica em adolescentes brasileiros. *Rev Saude Publica.* 2016;50(supl 1):11s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006701
20. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287:356-359.
21. Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. *Angiology.* 2004;55:589-612.
22. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362-2374.
23. Veugelers PJ, Fitzgerald AL. Prevalence of and risk factors for childhood overweight and obesity. *CMAJ.* 2005;173:607-613.
24. Silveira D, Taddei JAAC, Escrivão MAMS, Oliveira FLC, Ancona-Lopez F. Risk factors for overweight among Brazilian adolescents of low-income families: a case-control study. *Public Heal Nutr.* 2005;9(421-428).
25. Eisenmann JC. On the use of continuous metabolic syndrome score in pediatric research. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;7:1-6.
26. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2526-2539.
27. Olshansky SJ, et al. A potential decline in life expectancy in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2005;295:1549-1555.
28. Giuliano I de C, Coutinho MS, Freitas SF, Pires MM, Zunino JN, Ribeiro RQ. Lípidos séricos em crianças e adolescentes de Florianópolis, SC: Estudo Floripa Saudável 2040. *Arq Bras*

- Cardiol.* 2005;85(2):85-91.
29. 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(15):1970-1977.
  30. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes.* 2002;51(1):204-209.
  31. Steinberger J. Diagnosis of the metabolic syndrome in children. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14:555-559.
  32. Zambon MP, Antonio MARGM, Mendes RT, Barros Filho AA. Características clínicas e laboratoriais de crianças e adolescentes obesos. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25:27-32.
  33. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e adolescência. *Arq Bras Cardiol.* 2005;85(sVI):1-36.
  34. Freedman DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1075-1082.
  35. Rank M, Siegrist M, Wilks DC, et al. The cardio-metabolic risk of moderate and severe obesity in children and adolescents. *J Pediatr.* 2013;163(1):137-142.
  36. Organização Mundial da Saúde. *Obesidade: Prevenindo e Controlando a Epidemia Global: Relatório Da Consultoria Da OMS.* Editora Roca; 2004.
  37. Sun SS, Liang R, Huang TT, et al. Childhood obesity predicts adult metabolic syndrome: the fels longitudinal study. *J Pediatr.* 2008;152:191-200.
  38. Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes 25-30 years later. *J Pediatr.* 2008;152:201-206.
  39. Brasil, Ministério da Saúde. Síndrome metabólica. Published 2018. Accessed November 18, 2020. <http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2610-sindrome-metabolica>
  40. Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F. Metabolic syndrome in young people. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(1):56-63.
  41. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann NY Acad Sci.* 2013;1281:123-140.
  42. Bremer AA, Mietus-Snyder M, Lustig RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics.* 2012;129:557-570.
  43. Voulgari C, Tentolouris N, Dilaveris P, et al. Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:1343-1350.
  44. Sinha R, Fisch G, Teague B, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:802-810.
  45. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. *Metab Syndr Child Rep Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299-306.
  46. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):266-272.



47. Mohamed-ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes*. 1998;22:1145-1158.
48. Giogrino F, Laviola L, Eriksson JW. Regional differences of insulin action in adipose tissue: insights from in vivo and in vitro studies. *Acta Physiol Scand*. 2005;183:13-30.
49. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2000;21:697-738.
50. Godoy-Matos AF. *Síndrome Metabólica*. Atheneu; 2005.
51. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Obesidade Na Infância e Adolescência – Manual de Orientação*. 3ª. Sociedade Brasileira de Pediatria - Departamento Científico de Nutrologia; 2019. [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/Manual\\_de\\_Obesidade\\_-\\_3a\\_Ed\\_web\\_compressed.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Manual_de_Obesidade_-_3a_Ed_web_compressed.pdf)
52. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29:777-822.
53. Takahashi Y, Fukusato T. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: overview with emphasis on histology. *World J Gastroenterol*. 2010;16:5280-5285.
54. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, Matos HJ de, Borges MA, Bordallo MA. Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from receiver operating characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight pre-pubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:1466-1473.
55. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazicioğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Ped Endocrinol*. 2010;2:100-106.
56. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:1-14.
57. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Published 2007. Accessed November 18, 2020. <http://www.idf.org>
58. Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(1140-1146).
59. Haffner SM, Karhapää P, Mykkänen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution, and sex hormones in men. *Diabetes*. 1994;43:212-219.
60. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Plasma free and non-sex-hormone-bindingglobulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:929-931.
61. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, Moretti C, Dufau ML, Fabbri A. Expression of functional leptin receptor in rodent leydig cells. *Endocrinology*. 1999;140:4939-4947.
62. Zhang YW, Stern B, Rebar RW. Endocrine comparison of obese menstruating and amenorrheic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;58:1077-1084.
63. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance (editorial). *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:273-274.
64. Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Diequez C, Casanueva FF, Aguilar E. Leptin

- inhibits testosterone secretion from adults rats testis in vitro. *J Endocrinol.* 1999;161:211-218.
65. Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;53:828-831.
  66. Söderberg S, Olsson T, Eliasson M, et al. A strong association between biologically active testosterone and leptin in non-obese men and women is lost with increasing central adiposity. *Int J Obes.* 2001;25:98-105.
  67. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:3673-3680.
  68. Lima N, Cavaliere H, Halpern A, Medeiros-Neto G. A função gonadal do homem obeso. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2000;44:31-37.
  69. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypothesis.* 2001;56:702-708.
  70. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: *Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Eds. Williams Textbook of Endocrinology.* 9th ed. WB Saunders; 1998:751-818.
  71. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci.* 2002;102:151-166.
  72. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Hyperinsulinemia and decreased insulin like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2283-2288.
  73. Ibanez L, Potau N, Zampolli M, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1237-1243.
  74. Ibanez L, Potau N, Chacon P, et al. Hyperinsulinemia, dyslipidemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia.* 1998;41:1057-1063.
  75. Tfayli H, Arslanian S. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:85-94.
  76. Hannon TS, Anosky J, Arslanian SA. Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr Res.* 2006;60(6):759-763.
  77. Moran A, Jacobs JDR, Steinberger J, et al. Insulin Resistance During Puberty. Results From Clamp Studies in 357 Children. *Diabetes.* 1999;48:2039-2044.
  78. Maclaren NK, Gujral S, Ten S, Motagheti R. Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochem Biophys.* 2007;48:73-78.
  79. Fernandez ML. The metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2007;65(6 Pt 2):S30-34.
  80. Sartia C, Gallagher J. The metabolic syndrome B Prevalence, CHD risk, and treatment. *J Diabetes Its Complicat.* 2006;20:121-132.
  81. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-2752.