

Síndrome Metabólica

Maria Teresa Verrone Quilici*

A ocorrência simultânea de vários fatores de risco cardiovascular (dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia) em alguns pacientes foi observada por Reaven em 1988, permitindo a caracterização da Síndrome X, hoje chamada de Síndrome Metabólica. Atualmente, os principais componentes da Síndrome Metabólica são: obesidade abdominal, dislipidemia aterogênica, hipertensão arterial sistêmica, resistência à insulina, hiperglicemia, estado inflamatório subclínico e estado pró-coagulante.

A obesidade abdominal é avaliada pela medida da circunferência abdominal (nos homens o critério é maior que 102 cm. e nas mulheres maior que 88 cm), denotando um acúmulo de gordura visceral. O tecido adiposo intraperitoneal apresenta uma atividade metabólica mais intensa em comparação à atividade do tecido adiposo subcutâneo e retroperitoneal. Quase todas as etapas do metabolismo lipídico tais como a atividade lipolítica hormônio dependente mediada por fatores não humorais, a inibição da lipólise modulada pela insulina, a expressão da lipase hormônio sensível, a síntese de triglicérides e a atividade da lipase lipoproteica são próprias do tecido adiposo abdominal e os outros depósitos adiposos têm função predominante de sustentação. A diminuição do tecido adiposo subcutâneo abdominal pela lipoaspiração não mostra melhora metabólica das anormalidades relacionadas à obesidade. O acúmulo da gordura se relaciona com a diminuição da sensibilidade à insulina através da elevada concentração de ácidos graxos e glicerol ofertados diretamente ao metabolismo hepático através da drenagem venosa pelo sistema porta causando uma resposta diminuída das células hepáticas à insulina e aumento da síntese de glicogênio. Esse aporte de ácidos graxos também interfere no clearance hepático de insulina, causando hiperinsulinemia, além de ser substrato para a síntese de triglicérides. A liberação de ácidos graxos e glicerol para a corrente circulatória sistêmica diminui a captação de glicose pelo músculo esquelético, induzindo a resistência insulínica.

A dislipidemia se caracteriza por níveis elevados de triglicérides e reduzidos de HDL-colesterol, valores normais ou pouco elevados de LDL e aumento de apolipoproteína (Apo B), indicando a existência de partículas de LDL mais densas e menores. Esse perfil lipídico associado a hiperinsulinemia aumen-

ta em 18 vezes o risco de doença coronariana.

A hipertensão arterial da Síndrome Metabólica está intimamente associada com a obesidade e resistência insulínica. A insulina possui ação vasodilatadora, através da indução da produção do óxido nítrico endotelial, que por sua vez aumenta a concentração de GMP cíclico, um potente vasodilatador. A presença de resistência à ação da insulina no endotélio contribui para o surgimento da hipertensão arterial, pela perda da ação vasodilatadora da insulina. A hiperinsulinemia decorrente da resistência insulínica pode causar hipertensão arterial pela sua ação estimuladora no sistema nervoso simpático, acarretando aumento do débito cardíaco, vasoconstrição e aumento da reabsorção de sódio pelos rins. O tecido adiposo visceral secreta todos os componentes do sistema renina-angiotensina e a angiotensina II possivelmente exerce papel na ligação entre a obesidade e a hipertensão arterial, seja pelos efeitos diretos do peptídeo no rim, ou pela ativação simpática. A leptina, descoberta em 1994, é um peptídeo produzido pelas células adiposas e age inibindo a expressão genética e a secreção do neuropeptídeo Y, um potente estimulador do apetite. Os níveis de leptina nos pacientes obesos, principalmente naqueles com adiposidade visceral, está aumentada, indicando uma resistência à ação da leptina no sistema nervoso central. A leptina aumenta a atividade simpática e seus níveis elevados conjuntamente com a hiperinsulinemia observada na síndrome de resistência à insulina causam hipertensão e aumento de risco cardiovascular, principalmente durante o envelhecimento.

No indivíduo normal, a insulina estimula o transporte de glicose para dentro dos adipócitos por causar a migração dos *GLUT-4* (transportador intracelular de glicose tipo quatro) em direção à superfície celular. A capacidade das células adiposas em responder à ação da insulina ocorre durante a sua diferenciação em adipócitos maduros e depende de duas famílias de fatores de transcrição: os reforçadores de proteínas de combinação (C/EBP2) e os receptores gama ativados pelos proliferadores de peroxissomas (PPAR-Y). Nos indivíduos obesos, haveria um importante comprometimento da regulação do trans-

porte e do metabolismo da glicose, tanto nos adipócitos quanto no músculo esquelético e musculatura lisa vascular, comprometendo, também, a supressão da produção de glicose pelo fígado. A ligação da insulina ao seu receptor, a fosforilação do receptor, a atividade da tirosina quinase e a fosforilação dos substratos de receptores da insulina também estão diminuídas. Decorrente dessa diminuída ação periférica da insulina haverá hiperglicemia, que por sua vez estimula maior secreção de insulina pelas células beta pancreáticas. A presença dessa resistência à ação da insulina em combinação com defeitos da secreção de insulina pelas células beta pancreáticas leva à hiperglicemia mantida, podendo se manifestar como intolerância à glicose e diabetes manifesto. Nos indivíduos resistentes à ação da insulina, a vasodilatação por ela modulada está comprometida possivelmente devido à síntese inadequada de óxido nítrico (NO) pelo endotélio, predominando a ação vasoconstrictora e ocasionando a hipertensão arterial. A hiperinsulinemia pode acarretar hipertensão sustentada através do efeito estimulador da insulina no sistema nervoso simpático. A insulina em níveis elevados estimula a proliferação das células da musculatura lisa vascular por sua ação mitogênica ativada em pacientes com resistência insulínica, contribuindo para o estado aterogênico.

Um estado pró-inflamatório é encontrado em paciente com Síndrome Metabólica, identificado por níveis elevados de proteína C-reativa ou mesmo por contagem elevada de leucócitos. Atribui-se essa situação à produção aumentada de citocinas pelo tecido adiposo, tais como o fator alfa de necrose tumoral, e moléculas de sinalização, tais como a resistina e a adiposina (proteína estimuladora da acilação). O fator alfa de necrose tumoral é expresso no tecido adiposo, encontra-se elevado nos obesos e está envolvido na resistência periférica à insulina por sua ação de inibir a fosforilação de receptores de insulina, além de aumentar a produção de endotelina e de angiotensinogênio, refletindo a disfunção endotelial encontrada nos pacientes.

A fibrinólise nos pacientes com Síndrome Metabólica está comprometida. O inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) é uma protease produzida pelo fígado e pelas células endoteliais, que se liga ao ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e neutraliza a sua ação. A pró-insulina e a insulina têm papel regulador na produção do PAI-1, favorecendo sua produção e atividade nos portadores de hiperinsulinemia, que se apresentam com níveis séricos elevados de PAI-1 e diminuída atividade fibrinolítica. O fibrinogênio, uma proteína de fase inflamatória

aguda, aumenta em resposta aos níveis elevados de certas adipocitoquinas produzidas pelo tecido adiposo visceral. Estes dois fatos vêm corroborar com o estado aterogênico encontrado na Síndrome Metabólica.

Os pacientes portadores de obesidade central, resistentes à ação da insulina e dislipêmicos apresentam com frequência alterações estruturais hepáticas, que passam pela esteatose na fase inicial (ainda reversível), e inclui nas fases mais avançadas a esteato-hepatite não alcoólica (NASH), culminando com a cirrose hepática.

A resistência à insulina representa papel fundamental na patogênese das alterações reprodutivas, com cerca de 30% a 50% das mulheres portadoras de Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) apresentando obesidade central, intolerância à glicose, hipertensão, doença macrovascular e dislipidemia. Há relação entre a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo ovariano.

O tratamento da Síndrome Metabólica visa a modificação do estilo de vida, com ênfase à perda ponderal. O uso farmacológico de drogas que reduzam a resistência insulínica (cloridrato de metformina e glitazonas) parece ser promissor na prevenção da doença cardiovascular. Naqueles pacientes que não respondem as medidas adotadas para mudança do estilo de vida e hábitos alimentares, o tratamento deve ser direcionado para as manifestações da Síndrome Metabólica (hipertensão, diabetes, dislipidemia, etc).

Podemos observar um aumento alarmante de peso da população, principalmente da obesidade visceral conseqüente a erros alimentares com ingestão excessiva de calorias e hábitos sedentários da vida moderna. São necessárias medidas de conscientização da população, através de atitudes das autoridades, pois o combate à obesidade trata-se de problema de saúde pública, para que a resistência insulínica com todas as suas conseqüências desastrosas seja prevenida e não ocorra uma epidemia de doença cardiovascular nas próximas décadas.

Resta chamar a atenção para o grande número de especialidades médicas envolvidas na Síndrome Metabólica, passando pelos cardiologistas, nefrologistas, endocrinologistas, neurologistas, ginecologistas, gastroenterologistas, hepatologistas, geriatras, pediatras, dermatologistas, psiquiatras e clínicos-gerais, entre outras. Enfim, parece que a Síndrome Metabólica, com a resistência insulínica na sua fisiopatologia é o denominador comum de várias patologias e merece ser alvo de muitos estudos.