

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Será possível definir síndrome metabólica em pediatria?

Tomás de Castro e Sousa Pereira da Costa

M

2020



Será possível definir síndrome metabólica em pediatria?

Dissertação de Mestrado-Artigo de revisão bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Junho de 2020

Autor: Tomás de Castro e Sousa Pereira da Costa

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Número de aluno: 201405566. Endereço eletrónico: tomascastro.costa99@gmail.com

Orientadora: Prof. Doutora Carla Maria Barreto da Silva de Sousa Rêgo

Pediatra do Hospital CUF Porto. Professora da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e da Universidade Católica. Investigadora do ProNutri - Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS). Endereço eletrónico: carlambssrego@gmail.com

Coorientadora: Professora Doutora Maria Helena Cardoso

Consultora Sénior do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar Universitário do Porto. Professora Catedrática convidada de Endocrinologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS). Endereço eletrónico: helenacardoso@icbas.up.pt.

O autor,

Tomás de Castro e Sousa Pereira da Costa

Tomás de Castro e Sousa Pereira da Costa

A orientadora,

Carla Maria Barreto da Silva de Sousa Rêgo

Prof. Doutora Carla Maria Barreto da Silva de Sousa Rêgo

A coorientadora,

Maria Helena Cardoso

Professora Doutora Maria Helena Cardoso

Porto, Junho de 2020

Dedicatória

Aos meus pais, irmã e avós por todo o apoio demonstrado e por terem acreditado sempre em mim.

Aos restantes membros da minha família pelas palavras de incentivo e de motivação ao longo do tempo.

Aos amigos que fiz durante o curso de Medicina por todos os momentos que passámos juntos e por me terem ajudado quando eu necessitei.

Agradecimentos

À minha orientadora Prof. Doutora Carla Maria Barreto da Silva de Sousa Rêgo e à minha coorientadora Professora Doutora Maria Helena Cardoso por terem aceite orientar a minha tese e por toda a ajuda, disponibilidade e atenção demonstradas na realização da mesma.

Resumo

Introdução: A síndrome metabólica representa um problema de saúde nos adultos, mas também nas crianças e adolescentes. O aumento da prevalência da obesidade é um dos fatores mais relevantes no aumento da prevalência da síndrome, mas esta também pode ocorrer em indivíduos eutróficos, sendo caracterizada pela presença de pelo menos 3 das seguintes condições: obesidade abdominal, hipertensão arterial, high-density lipoprotein-colesterol baixo, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, resultando num aumento do risco cardiometabólico.

Objetivos: O objetivo principal consiste em rever os diferentes critérios de definição de síndrome metabólica em pediatria, contrapondo a sua sensibilidade ao conceito de agregação de fatores de risco cardiometabólico. O objetivo secundário consiste em propor variáveis não clássicas para a definição de síndrome metabólica que apresentem sensibilidade em pediatria, tendo em vista a identificação precoce de indivíduos com risco cardiometabólico.

Metodologia: Para a realização da revisão bibliográfica foram utilizados artigos científicos originais e de revisão sobre o tema escritos em língua inglesa presentes na plataforma *PubMed*. Foi ainda incluído 1 artigo escrito em língua portuguesa, estudos presentes nos artigos utilizados e artigos presentes nas referências bibliográficas dos mesmos.

Discussão: Não existe consenso relativamente à definição de síndrome metabólica nos adultos, registando-se diferenças entre as classificações propostas. Em pediatria, existem inúmeras definições construídas com base na adaptação dos critérios de adulto. A ausência de consenso resulta em prevalências de síndrome metabólica diferentes para uma mesma população, quer em idade adulta ou pediátrica. Por outro lado, a imaturidade da idade pediátrica e a necessidade de tempo para a expressão de doença cardiometabólica durante a vida poderão tornar redutor utilizar, na definição de síndrome metabólica em pediatria, as variáveis pré-definidas para o adulto. A presença, mas sobretudo a agregação aleatória de fatores de risco preditivos de doença cardiovascular e de diabetes mellitus tipo 2, os fatores individuais da história pessoal e os antecedentes familiares de doença cardiometabólica deverão ser tidos em consideração na identificação precoce de crianças e adolescentes com risco cardiometabólico.

Conclusão: A prevalência da síndrome metabólica em pediatria é variável e o diagnóstico não é consensual, sendo suportado em critérios adaptados do adulto. A obesidade é um fator despoletador, mas dever-se-á, em pediatria, considerar marcadores precoces preditores de risco individual, bem como utilizar o conceito de agregação de fatores de risco cardiometabólico, em detrimento da utilização das variáveis que integram a definição de síndrome metabólica no adulto. A prevenção precoce e o impacto em saúde serão relevantes.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; pediatria; obesidade; diabetes mellitus, doenças cardiovasculares.

Abstract

Introduction: The metabolic syndrome represents a health problem in adults, but also among children and adolescents. The increased prevalence of obesity is one of the most relevant factors in the increase of the syndrome, yet this can also occur in eutrophic individuals, being characterised by the presence of at least 3 of the following conditions: abdominal obesity, high blood pressure, high-density lipoprotein low-cholesterol, hypertriglyceridemia and hyperglycemia, resulting in an increase of the cardiometabolic risk.

Objectives: The main objective is to review the different criteria for defining the metabolic syndrome in pediatrics, contrasting its sensitivity to the concept of aggregation of cardiometabolic risk factors. The secondary objective is to propose nonclassical variables for the definition of metabolic syndrome that present sensitivity in pediatrics, aimed at the early identification of individuals at cardiometabolic risk.

Methodology: For the bibliographic review it was used original scientific articles and review ones on the subject written in English set out in the PubMed platform. It was also included an article written in Portuguese, studies present in the articles used and articles present in their bibliographic references.

Discussion: There is no consensus on the definition of metabolic syndrome in adults, existing differences between the proposed classifications. In pediatrics, there are several definitions built based on the adaptation of adult criteria. The absence of consensus results in different metabolic syndrome prevalence for the same population, whether in adulthood or pediatric age. On the other hand, the immaturity of pediatric age and the need of time to the cardiometabolic disease expresses during life, may make it reductive to use the predefined variables for the adult in the definition of metabolic syndrome in pediatrics. The presence, but above all, the random aggregation of predictive risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus, the individual factors in personal and family history of cardiometabolic disease should be taken into account concerning the early identification of children and adolescents at cardiometabolic risk.

Conclusion: The prevalence of the metabolic syndrome in pediatrics is variable and the diagnosis is not consensual being supported in adult adapted criteria. Obesity is a triggering factor, but in pediatrics early markers predictors of individual risk should be taken into consideration, as well as using the concept of aggregation of cardiometabolic risk factors, to the detriment of the use of the variables that integrate the definition of metabolic syndrome in adults. The early prevention and health impact will be relevant.

Keywords: Metabolic syndrome; pediatrics; obesity; diabetes mellitus; cardiovascular diseases.

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

AGJ-Anomalia da glicemia em jejum

ATG-Anomalia da tolerância à glicose

DM2-Diabetes mellitus tipo 2

GIG-Grande para a idade gestacional

HDL-High-density lipoprotein

IDEFICS-Identification and Prevention of Dietary-and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants

IDF-International Diabetes Federation

IMC-Índice de massa corporal

LDL-Low-density lipoprotein

LIG-Leve para a idade gestacional

NCEP-ATP III-National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NHLBI-National Heart, Lung and Blood Institute

PTOG-Prova de tolerância oral à glicose

RCIU-Restrição de crescimento intra-uterino

RI-Resistência à insulina

SM-Síndrome metabólica

WHO-World Health Organization

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo.....	ii
Abstract.....	iii
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas.....	iv
Índice.....	v
Lista de tabelas.....	vi
Introdução	1
Objetivos.....	5
Metodologia.....	6
Discussão	7
Revisão dos critérios de definição de síndrome metabólica.....	7
Agregação de fatores de risco cardiometabólico versus definição de síndrome metabólica na identificação precoce de indivíduos de risco.....	10
Importância das variáveis não clássicas para a identificação precoce de indivíduos de risco cardiometabólico.....	13
Conclusão.....	16
Apêndice.....	17
Bibliografia.....	20

Lista de tabelas

Tabela I- Critérios de definição de síndrome metabólica na idade adulta.....	17
Tabela II - Critérios de definição de síndrome metabólica em pediatria	18
Tabela III - Critérios de definição de síndrome metabólica em pediatria tendo em conta o conceito de “risco” baseado nos percentis das variáveis.....	19

Introdução

A síndrome metabólica (SM), também denominada por “síndrome X”⁽¹⁾ ou “síndrome de resistência à insulina”^(1,2,3) ou “quarteto fatal”⁽⁴⁾, representa um problema de saúde nos adultos. Ao longo das últimas décadas tem-se observado, com preocupação, a sua ocorrência em crianças e adolescentes^(5,6).

A palavra “síndrome” deriva etimologicamente do grego e, por definição, corresponde a um conjunto de sinais e sintomas que definem as manifestações clínicas de uma ou várias doenças independentemente da etiologia⁽⁷⁾. A concetualização da SM reporta à 1ª Guerra Mundial, quando Richter-Quittner e Hitzenberger descobriram uma relação entre a ocorrência de hipertensão arterial e de hiperglicemia, achado posteriormente corroborado por Maranon e Kylin em diversos artigos. Na década de 40, Vague descreveu a relação entre adiposidade central, hipertensão arterial, aterosclerose e diabetes⁽⁸⁾. Em 1965, Crepaldi e Avogaro descreveram a associação entre obesidade, hipertensão arterial e hiperglicemia. Em 1988, Raven descreveu a relação entre um conjunto de fatores de risco e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), tendo denominado esta associação de “síndrome X”. Em 1989, Kaplan designou de “o quarteto fatal” a associação entre hipertensão arterial, obesidade visceral, intolerância à glicose e hipertrigliceridemia. Em 1992 esta associação foi designada por “síndrome de resistência à insulina”⁽⁹⁾.

Pela própria definição de síndrome, a SM não é considerada uma doença, mas sim um conjunto de alterações metabólicas⁽¹⁰⁾ que ocorrem na presença de excesso de adiposidade corporal, sendo no adulto definida pela presença de pelo menos 3 das seguintes condições: obesidade visceral, hipertensão arterial, high-density lipoprotein (HDL)-colesterol baixo, hipertrigliceridemia e hiperglicemia^(11,12,13). Este conjunto de alterações fisiológicas, bioquímicas e antropométricas⁽¹⁴⁾ resulta num risco aumentado de desenvolvimento de DM2 e de doenças cardiovasculares^(5,15-22). Além disso, está frequentemente associada a outras patologias, como por exemplo, a síndrome do ovário poliquístico, hiperandrogenismo, hipogonadismo, hiperuricemia, doença do fígado gordo não alcoólico, apneia obstrutiva do sono, inflamação crónica de baixo grau, doença de Alzheimer, demência vascular e alguns cancros⁽²³⁾. A patogénese da SM ainda não está completamente compreendida^(8,9). Muito embora as adipocitocinas desempenhem um papel importante na sua ocorrência⁽⁶⁾, a resistência à insulina e a inflamação são dois dos principais mecanismos subjacentes⁽⁹⁾, assim como a suscetibilidade individual⁽²⁴⁾.

Do atrás exposto se conclui que a importância do diagnóstico da SM no adulto reside particularmente na forte relação entre a agregação de alguns dos fatores que integram a sua

caracterização e um maior risco de ocorrência de doença, mais concretamente de doença cardiovascular^(24,25) e de DM2⁽²⁴⁾.

Existem atualmente vários critérios de definição de SM na idade adulta^(9,11). A ausência de consenso relativamente à sua caracterização denota a dificuldade em encontrar uma causalidade entre os diferentes sinais ou sintomas e a doença final, neste caso a doença cardiovascular e a diabetes.

O aumento da prevalência da obesidade na idade pediátrica^(6,9,26,27) representa um dos problemas de saúde pública mais preocupantes a nível global⁽²⁶⁾ e um dos fatores mais relevantes no aumento da prevalência de comorbilidade cardiometabólica e da SM nesta faixa etária^(5,9). A obesidade provoca, *de per si*, diversas alterações cardiometabólicas já em idade pediátrica^(28,29). Nas crianças e adolescentes com obesidade ocorre um aumento da deposição de lípidos no fígado e nos músculos, resultando num aumento da resistência à insulina. Além disso, a obesidade pode provocar, já em idade pediátrica, um aumento da trigliceridemia, diminuição do HDL-colesterol e hipertensão arterial⁽¹⁾, estando, no entanto, a presença destas alterações e mesmo da SM descritas em crianças e adolescentes eutróficos⁽³⁰⁾, facto que aumenta a dificuldade relativamente à compreensão desta entidade. Todavia, em crianças com obesidade, a prevalência da SM é superior relativamente às crianças não obesas⁽¹⁰⁾.

Não sendo consensual a definição de SM na idade adulta, como previamente referido, em idade pediátrica a dificuldade é ainda maior, estando atualmente descritas mais de 40 definições^(5,16) que resultam em diferentes prevalências, na dependência do critério utilizado^(9,16).

O aumento da prevalência da obesidade pediátrica (fator comprovadamente despoletador de comorbilidade cardiometabólica), acrescido da importância que assume nesta fase da vida a prevenção suportada na promoção da saúde e na identificação precoce de risco de forma a prevenir a doença futura, tornam lícito questionar se será efetivamente relevante e necessário encontrar uma definição de SM para a idade pediátrica, deixando escapar indivíduos de risco que, apesar de não apresentarem os marcadores necessários à definição da síndrome, apresentam já comorbilidade cardiometabólica. Daqui resultam algumas questões práticas pertinentes. Será lícito, numa criança ou adolescente, particularmente na presença de excesso de peso ou obesidade, aguardar que preencha os critérios de uma qualquer definição de SM em idade pediátrica para considerar esse indivíduo de risco cardiometabólico? Ou devemos considerar que, em idade pediátrica, a agregação de fatores de risco cardiometabólico, independentemente de constarem ou não em alguma das definições de SM, será por si só um preditor de risco cardiovascular e metabólico? Acresce ainda o facto de, à luz da teoria da programação metabólica, existirem

marcadores nutricionais precoces fortemente associados a maior risco cardiometabólico na trajetória da vida, já com expressão em idade pediátrica e que não são tidos em consideração nas definições clássicas de SM⁽³¹⁾.

A literatura demonstra a ocorrência de alterações cardiometabólicas e mesmo de SM em indivíduos eutróficos (“metabolically obese normal weight”-MONW)⁽³²⁾. Embora exista associação entre a magnitude da adiposidade e o risco de SM⁽³¹⁾, certo é que existem indivíduos obesos que não expressam alterações cardiometabólicas ou SM (“metabolically healthy obese”-MHO)⁽³³⁾. Sendo a obesidade, *de per se*, caracterizada por um estado de inflamação de baixo grau⁽⁸⁾ e de resistência à insulina (RI)^(8,34), a suscetibilidade genética e a suscetibilidade individual poderão explicar alguns dos casos observados em indivíduos não obesos⁽³²⁾. Efetivamente, existe um reconhecimento crescente da importância das experiências nutricionais precoces na programação do binómio saúde/doença para a vida⁽⁶⁾. O ambiente intra-uterino, o padrão de crescimento e o tipo de alimentação (aleitamento materno e diversificação alimentar) durante os primeiros anos de vida são fatores determinantes do risco de expressão de obesidade e de doença cardiometabólica já em idade pediátrica⁽³¹⁾. Logo, estes determinantes de suscetibilidade individual não deverão ser ignorados na identificação de indivíduos de risco cardiometabólico e numa possível definição de SM em pediatria.

A identificação de crianças com um alto risco de desenvolvimento de SM, baseada numa história familiar positiva, nas experiências nutricionais precoces, no padrão de crescimento e no estado nutricional permitiriam a implementação de programas de rastreio e, consequentemente, uma intervenção precoce. Destes programas deveria constar a avaliação da tensão arterial, do perímetro da cintura e do índice de massa corporal (IMC), do perfil lipídico e da glicemia. Em alguns casos, poder-se-ia justificar a realização da prova de tolerância oral à glicose (PTOG)⁽⁶⁾.

Tendo em conta o atrás exposto, poderá ser questionado se é mais prudente falar, em idade pediátrica, de agregação de fatores de risco cardiometabólico, incluindo neste *pool* a história familiar e o padrão precoce de crescimento e de alimentação, ao invés de utilizar uma definição estanque e redutora de SM, deixando escapar indivíduos de risco apenas pelo facto de não preencherem os requisitos de nenhuma definição de SM.

A importância da identificação precoce de indivíduos de risco, tendo em conta a história familiar e obstétrica bem como o padrão de crescimento e não a presença de uma determinada agregação de alterações morfometabólicas pré-definidas para o adulto, reveste-se de uma maior importância, numa perspetiva de prevenção e de saúde pública, quando se constata que o tratamento da SM consiste essencialmente em mudanças no estilo de vida, quer a nível da alimentação quer da prática

de exercício físico^(6,9). O objetivo último consiste na diminuição da resistência à insulina e no aumento da concentração de HDL-colesterol⁽²⁰⁾. Torna-se pois determinante, numa perspetiva de prevenção, a identificação e a intervenção precoce em indivíduos com fatores de risco^(5,16), principalmente em adolescentes obesos⁽⁵⁾, tendo em vista a prevenção de problemas cardiovasculares futuros⁽²⁰⁾. A terapêutica farmacológica e o recurso à cirurgia bariátrica serão uma última opção, e apenas em casos particulares^(6,35), em que a realização de uma alimentação saudável e a prática de exercício físico não são suficientes⁽⁹⁾.

Do atrás exposto se infere da enorme dificuldade em definir SM, quer no adulto quer particularmente nas crianças e adolescentes que ocorre em paralelo com um interesse crescente no seu diagnóstico, factos que tornam pertinente o presente trabalho.

Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo principal a revisão dos diferentes critérios de definição de SM em pediatria, contrapondo a sua sensibilidade, numa perspetiva de preditividade de risco, ao conceito de agregação de fatores de risco cardiometabólico.

Tem ainda como objetivo secundário propor variáveis não clássicas para a definição de SM que apresentem sensibilidade em idade pediátrica, tendo em vista a identificação precoce de indivíduos em risco de desenvolver doenças cardiovasculares e DM2.

Metodologia

Para a realização da revisão bibliográfica foram utilizados artigos científicos originais e de revisão sobre o tema, escritos em língua inglesa e publicados entre os anos de 1992 e de 2020 presentes na plataforma *PubMed*. Também foram incluídos estudos presentes nos artigos utilizados, artigos presentes nas referências bibliográficas dos mesmos e 1 artigo escrito em língua portuguesa publicado em 2008. As palavras-chave, termos MeSH do *Index Medicus*, utilizadas na pesquisa dos artigos científicos foram: *metabolic syndrome; pediatrics; obesity; diabetes mellitus; cardiovascular diseases*.

Discussão

Revisão dos critérios de definição de síndrome metabólica

A definição da SM em idade adulta não é consensual, registrando-se diferenças entre as variáveis consideradas bem como entre os pontos de corte utilizados⁽²⁴⁾.

Os critérios mais frequentemente utilizados foram publicados por várias organizações, incluindo a World Health Organization (WHO), a National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), a National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) e a International Diabetes Federation (IDF)^(8,9,11), e podem ser observados, de uma forma resumida, na tabela I. A definição de SM proposta em 2001 pela NCEP-ATP III considerava como valor de referência da glicemia em jejum 110 mg/dl, tendo em 2004 sido alterado para 100 mg/dl, com base numa atualização realizada pela American Diabetes Association's sobre a definição de anomalia da glicemia em jejum (AGJ)⁽³⁶⁾.

A ausência de uniformidade relativamente aos critérios utilizados nas diferentes definições levanta uma primeira dificuldade relativamente à definição de SM no adulto. Efetivamente, podemos constatar, a título de exemplo, que: 1) um indivíduo com obesidade, hiperinsulinemia e HDL-colesterol baixo reúne os critérios de SM da WHO mas não os da NCEP-ATP III, dado que estes não consideram a hiperinsulinemia como critério de diagnóstico⁽¹¹⁾; 2) a WHO considera o IMC como critério possível, independentemente da presença de adiposidade central, caracterizando esta última através da razão cintura/quadril, enquanto todos os outros não consideram o IMC e utilizam apenas a presença de obesidade central, diagnosticada com base no perímetro da cintura; 3) a IDF considera como critério obrigatório para o diagnóstico a presença de obesidade, mais concretamente de obesidade central, enquanto todas as outras definições não exigem a sua presença; 4) a WHO considera critério para diagnóstico a presença de microalbuminúria, critério de compromisso renal que não é considerado em mais nenhuma definição⁽⁸⁾ (tabela I). Esta disparidade entre as variáveis utilizadas nas diferentes definições dificulta, só por si, a existência de um consenso na definição de SM no adulto.

Também se observa uma ausência de uniformidade relativamente aos pontos de corte das variáveis utilizadas pelos diferentes autores ou comités. Esta disparidade existe não apenas para a variável somática (perímetro da cintura), mas também para todas as variáveis biológicas, com pontos de corte díspares para o HDL-colesterol, para os marcadores de alteração do metabolismo da glicose e ainda para a tensão arterial^(8,16). Tal facto resulta, necessariamente, em diferentes prevalências para uma mesma população. Assim, de acordo com um trabalho de Köken, numa

população de 200 pacientes com diabetes mellitus tipo 1, observou-se uma prevalência de SM de 13,5% de acordo com a NCEP-ATP III, 10,5% de acordo com a IDF e 8,5% de acordo com a WHO⁽³⁷⁾.

Por definição, uma “síndrome” corresponde a um conjunto de sinais e sintomas que definem as manifestações clínicas de uma ou várias doenças independentemente da etiologia⁽⁷⁾. A falta de consenso na definição das variáveis morfológicas e biológicas bem como dos pontos de corte das mesmas para a idade adulta resulta não apenas na dificuldade em definir SM, mas também numa considerável disparidade de prevalências encontradas. Em última instância, esta falta de consenso é consequência da dificuldade de, de forma inequívoca, associar determinados marcadores específicos, e apenas aqueles, à ocorrência de DM2 ou de doença cardiovascular.

Relativamente à idade pediátrica, existem inúmeras definições de SM, sendo todas construídas com base na adaptação dos critérios usados para a idade adulta^(24,35). Também todas elas, à semelhança do registado para a idade adulta, apresentam diferenças quer nas variáveis consideradas quer nos valores de referência usados⁽⁶⁾. Na tabela II podem ser observadas as definições mais utilizadas.

Os critérios de Weiss e de Viner foram adaptados dos critérios da WHO, enquanto que os critérios de Ferranti, Cook e Cruz foram adaptados dos critérios da NCEP-ATP III, todos eles utilizados para a definição de SM no adulto⁽²¹⁾. De acordo com os critérios de Viner (tabela II), a hiperinsulinemia é definida por um valor igual ou superior a 15mU/l na pré-puberdade, igual ou superior a 30 mU/l na puberdade e igual ou superior a 20 mU/l na pós-puberdade⁽³⁴⁾.

Segundo Ahrens, os critérios de Viner e de Cook utilizam valores de referência para a insulinemia e para a glicemia muito elevados, respetivamente, enquanto que os critérios da IDF utilizam valores de referência muito elevados para a tensão arterial, que correspondem aos valores de referência dos adultos⁽¹⁰⁾.

Importa referir que a IDF tem a particularidade de, na definição de SM para a idade adulta, considerar indivíduos com idade igual ou superior a 16 anos^(8,11,38) (tabela I). Para este comité, a definição de SM em crianças e adolescentes resulta de uma adaptação da definição do adulto, mais concretamente na definição de obesidade central, tendo por base um perímetro da cintura igual ou superior ao percentil 90, acrescido de 2 ou mais critérios (tabela II). Considera ainda que a SM não pode ser diagnosticada em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 10 anos, e as crianças com idade inferior a 6 anos são excluídas desta definição. Contudo, refere que as crianças com obesidade central devem ser incentivadas a perder peso e as crianças com história familiar de dislipidemia, obesidade, DM2, hipertensão arterial, doença cardiovascular e SM devem realizar

regularmente medições da glicemia em jejum, da trigliceridemia, do HDL-colesterol e da tensão arterial⁽³⁸⁾.

A multiplicidade de critérios para a definição de SM em idade pediátrica resulta da inexistência de consenso^(5,8,11) e justifica, tal como o descrito para o adulto, a enorme variabilidade da prevalência encontrada para uma mesma população^(5,8,16), sendo, no entanto, consistentemente mais frequente nos jovens obesos, no sexo masculino e na população pediátrica com pouca prática de exercício físico⁽²⁰⁾. Como exemplo, numa amostra de 851 indivíduos com idades compreendidas entre os 10 e os 18 anos, Agudelo encontrou uma prevalência de SM de 3,8%, 4,1%, 0,9%, 11,4% e 10,5% de acordo com os critérios de Cook, Ford, IDF, Ferranti e Agudelo, respetivamente⁽¹⁶⁾. Também Giannini encontrou, para uma mesma população de adolescentes com obesidade e excesso de peso, uma prevalência de SM de 40,4% e de 9,4% de acordo com a NCEP-ATP III e de 24,6% e 1,9% de acordo com a IDF, respetivamente. Observou-se uma maior prevalência de SM segundo os critérios da NCEP-ATP III e uma maior prevalência em adolescentes obesos relativamente a adolescentes com excesso de peso para ambos os critérios⁽⁵⁾.

Muito embora os critérios da IDF apresentem a particularidade de usar o percentil do perímetro da cintura para caracterizar “risco somático”, importa referir que utilizam pontos de corte do adulto para definir SM⁽³⁸⁾. Logo, a sensibilidade dos critérios da IDF para o diagnóstico da SM em idade pediátrica poderá estar diminuída.

A idade pediátrica é caracterizada por ser o período da vida em que ocorre o crescimento e a maturação biológica, com uma variabilidade intra-individual e inter-individual não desprezível⁽³¹⁾. Este dinamismo e especificidade individual que caracterizam esta fase particular da vida resultam na necessidade de se expressarem as variáveis biológicas (antropométricas, bioquímicas e tensão arterial) em percentis ou *z-score*, usando como termo de comparação uma população controlada para o sexo e para a idade e por vezes tendo em conta a maturidade biológica (estadio pubertário de Tanner).

Efetivamente, existe uma variabilidade fisiológica nos valores das diferentes variáveis biológicas em função do estadio maturativo⁽³¹⁾, nomeadamente uma diminuição da sensibilidade à insulina durante a puberdade e uma mudança no perfil lipídico durante a infância e a adolescência^(19,39). Assim, da mesma forma que o crescimento somático deverá ser expresso em percentis ou em *z-score* tendo por base uma curva gaussiana, correspondendo o percentil 50 ao *z-score* de 0 e sendo definida “adequação” para valores entre -1 e +1 de *z-score*, também as variáveis bioquímicas e os valores da tensão arterial deverão ser percentilados. Relativamente à definição de risco para os valores biológicos, assume-se o percentil 95 da variável em questão, à exceção do HDL-colesterol

para o qual é considerado o percentil 5⁽³¹⁾. Nos critérios de definição de SM para a idade pediátrica (tabela II), apenas a tensão arterial e o perímetro da cintura são percentilados, à exceção dos critérios de definição de Zimmet e da IDF^(6,9,11,14,16,25,34,35). Tendo em conta o exposto, torna-se fácil entender que a aplicação de pontos de corte do adulto à idade pediátrica, utilizando um valor absoluto, poderá ser inadequada, resultando numa menor sensibilidade em detetar indivíduos de risco ou já com doença cardiometabólica.

Tentando resolver esta limitação dos critérios anteriormente descritos para definir SM em idade pediátrica, Cruz, Weiss e o grupo do projecto “Identification and Prevention of Dietary-and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants” (IDEFICS) propuseram classificações baseadas no conceito de “percentil de risco” das variáveis escolhidas mantendo, no entanto, as mesmas variáveis usadas para a classificação da SM em idade adulta⁽²¹⁾ (tabela III).

De referir que apenas a IDEFICS considera o índice de resistência à insulina como um dos critérios de definição de SM^(10,38). A literatura demonstra que a RI é o primeiro marcador de risco da diabetes, estando descrita na obesidade em idade pediátrica uma “marcha diabética”. Por outro lado, a RI é o *primo mobilis* da cascata de comorbilidade cardiometabólica associada à obesidade⁽³¹⁾. Assim sendo, a inclusão desta variável na classificação de SM em idade pediátrica poderá ser uma mais-valia no diagnóstico precoce de indivíduos de risco.

Como fatores de controvérsia, importa ainda referir a falta de consenso nos valores de referência do perímetro da cintura para a definição de obesidade central em idade pediátrica⁽⁸⁾ bem como a influência do sexo, da raça e da idade, que provocam alterações nas variáveis metabólicas, mais concretamente no perfil lipídico⁽³⁹⁾.

Agregação de fatores de risco cardiometabólico versus definição de síndrome metabólica na identificação precoce de indivíduos de risco

Existem alguns pressupostos em idade pediátrica que devem ser tidos em conta num contexto de preditividade de risco na idade adulta. O primeiro consiste no facto de que a ocorrência de obesidade nesta fase do ciclo da vida apresenta uma forte estabilidade para a vida^(24,40), particularmente quando persiste para além da idade do ressalto adipocitário (50% de risco) ou da puberdade (80% de risco)⁽³¹⁾. Além disso, a ocorrência de obesidade na infância está também associada a uma menor esperança de vida^(31,40). O segundo prende-se com o facto de que também os fatores de risco cardiometabólico, nomeadamente a dislipidemia, a hipertensão arterial e a diabetes, registam uma certa estabilidade ao longo da vida, particularmente quando se encontram

associados ao excesso ponderal ou obesidade⁽³¹⁾. Efetivamente, a literatura vem demonstrando, com robustez crescente, a existência de uma maior incidência de doenças cardiovasculares em adultos eutróficos, apenas na dependência de uma história pessoal de excesso ponderal ou de obesidade em idade pediátrica⁽³²⁾.

É pois possível assumir que, numa idade em que se processa o crescimento e a maturação, as repercussões para a vida resultantes de uma qualquer alteração do estado nutricional ou de marcadores cardiometabólicos não devem ser ignoradas ou minimizadas, nem apenas valorizadas se coexistir uma determinada agregação (condição implícita na definição clássica de síndrome). Assim, deve ser considerado “risco” a ocorrência de alteração de uma ou mais variáveis morfometabólicas independentemente de integrarem ou não a definição clássica de SM.

A título de exemplo, e no que respeita ao perfil lipídico, o risco de hipo-HDL-colesterol ou de hiper-low-density lipoprotein (LDL)-colesterol na ocorrência de um evento cardiovascular no futuro não deverá ser considerado distinto, sobretudo quando se pretende a prevenção nesta fase particular da vida. Para a caracterização do risco cardiovascular, as diferentes definições de SM utilizam apenas os valores compatíveis com hipo-HDL-colesterol e hipertrigliceridemia⁽⁴¹⁾. Contudo, sabe-se que níveis elevados de colesterol das LDL, particularmente das subfrações das lipoproteínas de baixa densidade, estão fortemente associados a eventos cardiovasculares⁽⁸⁾. Embora, como previamente referido, a idade pediátrica curse com uma variabilidade fisiológica dos valores das variáveis que caracterizam o perfil lipídico, particularmente na dependência da maturação biológica⁽¹⁹⁾, o certo é que se regista uma forte estabilidade do risco, ou seja, um perfil dislipidémico em idade pediátrica cursa com maior risco de doença cardiovascular e perfil dislipidémico no futuro⁽⁵⁾. Consequentemente, a não inclusão na definição de SM de hipercolesterolemia e de hiper-LDL-colesterol poderá, particularmente em idade pediátrica, resultar na não identificação precoce de indivíduos de risco, com implicações graves para a saúde futura. Por outro lado, é expectável que a suscetibilidade individual possa influenciar a expressão precoce de risco, sendo pois crucial considerar a recolha de uma história familiar exaustiva, facto de extrema relevância nesta fase da vida, sobretudo quando se pretende uma atitude de prevenção.

Relativamente ao metabolismo da glicose e da insulina, a literatura é consensual ao demonstrar a precocidade da sua alteração na dependência da obesidade, mesmo em idade pediátrica. A adolescência, particularmente a puberdade, está associada a uma resistência fisiológica, transitória e de baixo grau à insulina⁽³¹⁾. As diferentes definições de SM utilizam a presença da AGJ ou da anomalia da tolerância à glicose (ATG) ou da DM2 como critérios de compromisso do metabolismo da glicose⁽³⁶⁾. Ora, regista-se, em contexto de obesidade em idade pediátrica, uma “marcha

diabética”, que decorrerá durante um período de tempo variável, mas que se assume ser aproximadamente de 2 anos entre a ocorrência de hiperinsulinismo até à expressão da doença, ou seja, da diabetes. Considerando a PTOG como referência para o estudo do metabolismo da glicose e da insulina em crianças e adolescentes obesos, inicialmente regista-se um aumento da insulina aos 120 minutos de prova, seguindo-se, com intervalo temporal não definido e dependendo da evolução da adiposidade e do estilo de vida, um aumento da insulina aos 0 minutos e só depois um aumento da glicose aos 120 minutos (ATG) e finalmente um aumento da glicose aos 0 minutos (AGJ)⁽³¹⁾. Daqui se depreende que, em pediatria, a glicose é um mau marcador de alteração do metabolismo da glicose e da insulina, pois a sua elevação é tardia, sendo pois tardia a ocorrência de AGJ ou de ATG, variáveis consideradas em algumas definições de SM. Posto isto, a utilização da AGJ, da ATG ou até mesmo da presença de diabetes, variáveis que integram a maioria das definições de SM, quando se pretende diagnosticar um adolescente de risco cardiovascular, poderá resultar num diagnóstico tardio, ao não diagnosticar uma situação de RI já instalada há algum tempo, com as implicações para a saúde daqui resultantes.

Também a idade cronológica e o tempo de duração da obesidade influenciam, em idade pediátrica, a expressão dos marcadores biológicos de risco cardiovascular e da tensão arterial. Efetivamente, a adolescência (idade igual ou superior a 11 anos) cursa com uma duplicação da incidência de alterações na PTOG e na hipertensão arterial sistólica, não se verificando influência da idade na expressão de um perfil lipídico aterogénico⁽³¹⁾. Mais uma vez importa, em análises de risco em saúde, ter em consideração as particularidades desta fase precoce da vida, em que para além das características biológicas e maturativas também é necessário considerar que é preciso “tempo” para que se manifestem algumas alterações compatíveis com doença, sendo pois importante considerar marcadores precoces de risco.

Tendo em conta o exposto e tendo em conta que o objetivo primordial do pediatra consiste na promoção da saúde e na prevenção da doença, parece redutor utilizar apenas as variáveis pré-definidas de SM para o adulto quando se pretende diagnosticar “risco” em idade pediátrica. A suscetibilidade individual e o tempo necessariamente condicionarão o *timing* de expressão de diferentes variáveis de risco cardiometabólico, sendo provavelmente mais prudente considerar todas e registar a sua agregação ao invés de validar apenas algumas.

Assumindo o conceito de agregação de fatores de risco cardiovascular, independentemente de integrarem ou não qualquer definição clássica de SM, a prevalência de indivíduos de risco é consideravelmente mais elevada. A título de exemplo, numa população portuguesa do norte de Portugal (2-18 anos), mais de 2/3 das crianças e adolescentes obesos apresentavam pelo menos 1

fator de risco cardiometabólico e 49,9% registavam agregação de 2 ou mais fatores de risco. Foram considerados fatores de risco valores de tensão arterial sistólica e/ou diastólica, colesterol total, LDL-colesterol e triglicéridos acima do percentil 95 para a idade e sexo e valores de HDL-colesterol inferiores ao percentil 5, bem como a presença de RI, ATG, AGJ e de DM2. Esta mesma população apresentava uma prevalência de SM de acordo com os critérios da IDF 2007 de 24,7%⁽³¹⁾. Será que os 25,2% de indivíduos não classificados com SM mas que apresentavam agregação de 2 ou mais fatores de risco cardiometabólico não são crianças e adolescentes “de risco” relativamente a um evento cardiovascular ou a morte prematura?

Numa perspetiva de intervenção precoce, estas considerações poderão justificar que se pondere sobre a inadequação e a baixa sensibilidade da definição de SM e, consequentemente se questione a aplicação do diagnóstico de “SM” neste contexto de risco cardiometabólico associado à obesidade pediátrica. Será provavelmente mais eficaz, numa perspetiva de prevenção de doença cardiovascular e de diabetes, identificar precocemente a presença mas sobretudo a agregação aleatória de fatores de risco preditivos de doença cardiovascular e de diabetes em idade adulta.

Importância das variáveis não clássicas para a identificação precoce de indivíduos de risco cardiometabólico

Importa referir que, já em idade pediátrica, existem causas secundárias de risco cardiometabólico e consequentemente de SM. De entre estas, há a referir as crianças com doença neoplásica que foram submetidas a um transplante de medula óssea, a radioterapia ou quimioterapia. Os tumores intracranianos, em particular, ao provocar alterações no eixo hipotálamo-hipófise, estão fortemente associados a obesidade e comorbilidade cardiometabólica. Também as crianças medicadas com psicotrópicos ou glucocorticóides apresentam um risco acrescido⁽²³⁾. Muito embora salvaguardando a existência destas causas secundárias de obesidade e de risco cardiometabólico, estas não são o foco deste trabalho.

Os critérios de definição de SM utilizados em pediatria apresentam, como referido, algumas limitações^(30,35). Para além de considerarem variáveis de adulto⁽¹⁶⁾, não valorizam determinados fatores individuais e familiares, fatores esses que não apenas predizem como aumentam o risco metabólico no futuro. De entre estes há a referir a história familiar de DM2 e de outras doenças cardiovasculares. Efetivamente, uma história familiar positiva de doença cardiovascular ou de diabetes define uma maior suscetibilidade individual para a expressão de doença ao longo do ciclo da vida, tendo em conta a partilha de um fenótipo de risco^(30,42).

A literatura demonstra a existência de uma forte influência de programação metabólica para a vida na dependência de experiências nutricionais precoces, nomeadamente do ambiente intra-uterino e do peso ao nascimento⁽³¹⁾. Um recém-nascido leve para a idade gestacional (LIG) ou grande para a idade gestacional (GIG) apresenta um risco acrescido de desenvolver obesidade e outros componentes da SM^(6,43). O aumento ponderal excessivo durante a gestação e a obesidade materna são causas de macrosomia fetal⁽⁶⁾, assim como a diabetes gestacional e materna⁽³¹⁾, sendo que um recém-nascido GIG apresenta um risco aumentado de desenvolver obesidade e diabetes no futuro^(6,31). Na génese desta associação estaria a presença de um ambiente intra-uterino anabólico, resultante de uma situação de hiperinsulinismo, que estimularia a adipogénese e reduziria, por mecanismos de adaptação, a sensibilidade dos recetores de insulina^(31,44). Já um recém-nascido LIG ou com restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) apresentaria um maior risco de desenvolver hipertensão arterial, obesidade e pré-diabetes na dependência de um morfótipo característico e de uma redução do número de nefrónios e de células β -pancreáticas em consequência de um ambiente intra-uterino de privação energética⁽³¹⁾. Efetivamente, um recém-nascido LIG ou com RCIU apresenta uma composição corporal característica, com aumento da acumulação de lípidos na região abdominal e redução da massa magra corporal total com consequente aumento do risco de desenvolver obesidade e SM na adolescência^(31,43).

Também o aleitamento materno apresenta associação com o risco de ocorrência de fatores de risco cardiovascular. A sua prática e uma maior duração demonstram um efeito protetor⁽¹²⁾.

O aumento rápido do peso durante a infância está associado a um maior risco de obesidade, de aumento da resistência à insulina e de maior deposição de gordura visceral na infância e nos adultos jovens, que correspondem a fatores favorecedores de comorbilidade cardiometabólica⁽⁴⁵⁾.

A menarca precoce ou tardia também pode contribuir para o aparecimento da SM na idade adulta⁽⁸⁾. A presença de outras doenças, como por exemplo, a hiperuricemia, a esteatose hepática e a doença do fígado gordo não alcoólico também não são consideradas nos critérios de definição, apesar de aumentarem o risco cardiometabólico, assim como a etnia, a idade, o género e o estadio pubertário⁽³⁵⁾.

Considerando o atrás exposto, nomeadamente a importância da história familiar de doenças cardiovasculares, do ambiente nutricional *in útero* e tendo em conta o estado nutricional da mãe, o peso ao nascimento e o padrão de crescimento e de alimentação nos primeiros anos de vida, provavelmente a utilização das variáveis clássicas do SM serão redutoras e pouco sensíveis para aplicação em idade pediátrica.

Mais uma vez a título de exemplo e como exercício meramente retórico mas com fortes implicações na prática clínica, consideremos: 1) adolescente A: 12 anos, com obesidade visceral, hipertensão arterial, hipo-HDL-colesterol e sem outros fatores de risco; 2) adolescente B: 12 anos, com obesidade visceral, hipertensão arterial, história familiar positiva para doença cardiovascular (dislipidemia, DM2 e hipertensão arterial), baixo peso ao nascer e aceleração rápida de crescimento nos primeiros 5 anos de vida. Tendo em conta as definições clássicas de SM em idade pediátrica, o adolescente A é diagnosticado como portador de SM contrariamente ao adolescente B. No entanto, o adolescente B apresenta, provavelmente, um maior risco cardiovascular e metabólico para a vida, tendo em conta os fatores de suscetibilidade individual (peso ao nascimento e padrão de crescimento) e familiar (história familiar de risco)⁽³⁰⁾.

Consequentemente, os critérios de definição de SM utilizados nos adultos poderão ser desadequados para a idade pediátrica, nomeadamente ao refletirem um falso sistema binário que oculta informações importantes⁽¹⁹⁾. Além disso, o crescimento interfere nas variáveis utilizadas na definição de SM e a puberdade provoca alterações fisiológicas na resistência à insulina e na adiposidade, sendo que deveriam ser utilizados valores de referência adaptados à idade⁽⁴⁶⁾, que variam conforme a fase do desenvolvimento em que a criança ou o adolescente se encontram⁽⁴⁷⁾.

Tendo como objetivo a promoção da saúde no ciclo de vida do indivíduo bem como a identificação precoce de indivíduos de risco, torna-se provavelmente necessário encontrar uma definição de SM para a idade pediátrica que tenha em consideração os seguintes critérios: estado nutricional, distribuição de gordura corporal, estilo de vida, história familiar (susceptibilidade genética), resistência à insulina, alterações no ritmo circadiano, distúrbios do sono e programação fetal e neonatal nos primeiros anos de vida⁽⁴⁸⁾ (conceito dos 1000 dias)⁽⁴⁹⁾.

Conclusão

Não existe um consenso sobre a definição de SM em pediatria, pelo que a sua prevalência é variável. Os critérios classicamente utilizados para definir SM são adaptados do adulto, quer na seleção das variáveis que integram a sua definição, quer nos pontos de corte utilizados, não tendo em consideração as particularidades do crescimento e da maturação características desta fase da vida.

A importância de que se reveste a prevenção precoce aliada à redução da sensibilidade das definições clássicas de SM devem levar a equacionar, para a identificação de indivíduos de risco, a utilização do conceito de agregação de fatores de risco cardiovascular e metabólico em detrimento da utilização das variáveis que integram a definição de SM para o adulto, particularmente em crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesidade.

Em idade pediátrica, a suscetibilidade individual, suportada numa história familiar positiva de risco cardiometabólico, a idade cronológica, bem como as experiências nutricionais precoces que determinam a programação metabólica e que se expressam no peso ao nascer e no padrão de crescimento nos primeiros anos de vida, deverão ser consideradas na definição de risco e na identificação precoce de indivíduos de risco, assim como os fatores étnicos.

A abordagem da saúde em idade pediátrica deve ser norteadada pela prevenção, suportada na promoção de hábitos saudáveis de vida e na deteção precoce de risco cardiovascular.

Apêndice

Tabela I – Critérios de definição de síndrome metabólica na idade adulta

	WHO ^(9,36,37)	NCEP-ATP III ^(8,36)	NHLBI ⁽⁸⁾	IDF (≥16 anos) ^(9,11)
Obrigatório	Alterações no metabolismo glicêmico e ≥ 2 critérios.	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.	Obesidade central e ≥ 2 critérios.
Definição de adiposidade	Obesidade central - Razão cintura/quadril: M > 0,90; F > 0,85. Ou IMC > 30 Kg/m ² .	Obesidade central - PC: M ≥ 102 cm; F ≥ 88 cm.	Obesidade central - PC: M ≥ 102 cm; F ≥ 88 cm.	Obesidade central - PC: M ≥ 94 cm; F ≥ 80 cm.
Metabolismo glicêmico	DM2 (GJ ≥ 126 mg/dl ou G ≥ 200 mg/dl 2 horas depois da PTOG) ou AGJ (110mg/dl ≤ GJ ≤ 125 mg/dl) ou ATG (140 mg/dl ≤ G < 200 mg/dl 2 horas depois da PTOG) ou RI.	GJ ≥ 100 mg/dl ou toma de medicação para a hiperglicemia.	GJ ≥ 110 mg/dl ou toma de medicação para a hiperglicemia.	GJ ≥ 100 mg/dl ou DM2.
Trigliceridemia	Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl.	Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl ou toma de medicação para a hiperlipidemia.	Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl ou toma de medicação para a hiperlipidemia.	Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl ou toma de medicação para a hiperlipidemia.
Colesterol	HDL-colesterol: M < 35 mg/dl; F < 39 mg/dl.	HDL-colesterol: M < 40 mg/dl; F < 50 mg/dl ou toma de medicação para a hiperlipidemia.	HDL-colesterol: M < 40 mg/dl; F < 50 mg/dl ou toma de medicação para a hiperlipidemia.	HDL-colesterol: M < 40 mg/dl; F < 50 mg/dl ou toma de medicação para a hiperlipidemia.
Hipertensão arterial	TA ≥ 140/90 mmHg ou toma de medicação para a hipertensão arterial.	TA ≥ 130/85 mmHg ou toma de medicação para a hipertensão arterial.	TA ≥ 130/85 mmHg ou toma de medicação para a hipertensão arterial.	TA ≥ 130/85 mmHg ou toma de medicação para a hipertensão arterial.
Outros	Microalbuminúria (taxa de excreção da albumina urinária ≥ 20 µg/min ou razão albumina/creatinina ≥ 30 µg/mg).			

AGJ-Anomalia da glicemia em jejum **ATG**-Anomalia da tolerância à glicose **DM2**-Diabetes mellitus tipo 2 **F**-Feminino **G**-Glicemia **GJ**-Glicemia em jejum **HDL**-High-density lipoprotein **IDF**-International Diabetes Federation **IMC**-Índice de massa corporal **M**-Masculino **NCEP-ATP III**-National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III **NHLBI**-National Heart, Lung and Blood Institute **PC**- Perímetro da cintura **PTOG**-Prova de tolerância oral à glicose **RI**-Resistência à insulina **TA**-Tensão arterial **WHO**-World Health Organization

Tabela II – Critérios de definição de síndrome metabólica em pediatria

	Cook^(9,16)	Ferranti⁽¹⁶⁾	Ford^(16,25)	Agudelo⁽¹⁶⁾	Zimmet^(6,35)	Viner^(14,34)	IDF (10-16 anos) (9,11)
Obrigatório	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.	Obesidade central e ≥ 2 critérios.
Definição de adiposidade	PC ≥ percentil 90.	PC > percentil 75.	PC ≥ percentil 90.	IMC ≥ percentil 95.	PC ≥ percentil 90.	IMC ≥ percentil 95.	PC ≥ percentil 90.
Metabolismo glicêmico	GJ ≥ 110 mg/dl.	GJ ≥ 110 mg/dl.	GJ ≥ 100 mg/dl.	GJ ≥ 100 mg/dl.	GJ ≥ 5,6 mmol/l.	GJ ≥ 6,1 mmol/l ou G ≥ 7,8 mmol/l 2 horas depois da PTOG ou hiper- insulinemia.	GJ ≥ 100 mg/dl ou DM2.
Trigliceridemia	Trigliceridemia ≥ 110 mg/dl.	Trigliceridemia ≥ 100 mg/dl.	Trigliceridemia ≥ 110 mg/dl.	Trigliceridemia ≥ 110 mg/dl.	Trigliceridemia ≥ 1,7 mmol/l.	Trigliceridemia ≥ 1,75 mmol/l.	Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl.
Colesterol	HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl.	HDL-colesterol < 50 mg/dl. Rapazes com idades entre os 15-19 anos: HDL- colesterol <45 mg/dl.	HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl.	HDL-colesterol ≤ 40 mg/dl.	HDL-colesterol ≤ 1,03 mmol/l.	HDL-colesterol < 0,9 mmol/l ou CT ≥ percentil 95.	HDL-colesterol < 40 mg/dl.
Hipertensão Arterial	TA ≥ percentil 90.	TA ≥ percentil 90.	TA ≥ percentil 90.	TA ≥ percentil 90.	TA ≥ 130/85 mmHg.	TA ≥ percentil 95.	TA ≥ 130/85 mmHg ou toma de medicação para a hipertensão arterial.

CT-Colesterol total **DM2**-Diabetes mellitus tipo 2 **G**-Glicemia **GJ**-Glicemia em jejum **HDL**-High-density lipoprotein **IDF**-International Diabetes Federation **IMC**-Índice de massa corporal **PC**-Perímetro da cintura **PTOG**-Prova de tolerância oral à glicose **TA**-Tensão arterial

Tabela III – Critérios de definição de síndrome metabólica em pediatria tendo em conta o conceito de “risco” baseado nos percentis das variáveis

	Cruz ^(14,22)	Weiss ^(14,27)	IDEFICS ^(10,21,38)
Obrigatório	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.	≥ 3 critérios.
Definição de adiposidade	PC ≥ percentil 90.	Z-score ≥ 2 ou IMC > percentil 97.	PC ≥ percentil 90.
Metabolismo glicémico	ATG.	ATG.	Índice de resistência à insulina ou GJ ≥ percentil 90.
Trigliceridemia	Trigliceridemia ≥ percentil 90.	Trigliceridemia > percentil 95.	Trigliceridemia ≥ percentil 90.
Colesterol	HDL-colesterol ≤ percentil 10.	HDL-colesterol < percentil 5.	HDL-colesterol ≤ percentil 10.
Hipertensão arterial	TA > percentil 90.	TA > percentil 95.	TA ≥ percentil 90.

ATG-Anomalia de tolerância à glicose **GJ**-Glicemia em jejum **HDL**-High-density lipoprotein **IDEFICS**-Identification and Prevention of Dietary-and Lifestyle-Induced Health Effects in Children and Infants **IMC**-Índice de massa corporal **PC**-Perímetro da cintura **TA**-Tensão arterial

Bibliografia

1. Gepstein V, Weiss R. Obesity as the Main Risk Factor for Metabolic Syndrome in Children. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:568.
2. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;110(16):2494-2497.
3. Ighbariya A, Weiss R. Insulin Resistance, Prediabetes, Metabolic Syndrome: What Should Every Pediatrician Know? *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017;9(Suppl 2):49-57.
4. Reinehr T, de Sousa G, Toschke AM, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child*. 2007;92(12):1067-1072.
5. Tavares Giannini D, Caetano Kuschnir MC, Szklo M. Metabolic syndrome in overweight and obese adolescents: a comparison of two different diagnostic criteria. *Ann Nutr Metab*. 2014;64(1):71-79.
6. Bussler S, Penke M, Flemming G, et al. Novel Insights in the Metabolic Syndrome in Childhood and Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(3-4):181-193.
7. Jablonski S. Syndrome--a changing concept. *Bull Med Libr Assoc*. 1992;80(4):323-327.
8. Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2016;37(5):193-202.
9. Al-Hamad D, Raman V. Metabolic syndrome in children and adolescents. *Transl Pediatr*. 2017;6(4):397-407.
10. Ahrens W, Moreno LA, Mårild S, et al. Metabolic syndrome in young children: definitions and results of the IDEFICS study. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 Suppl 2:S4-14.
11. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*. 2017;140(2).
12. Wang J, Perona JS, Schmidt-RioValle J, Chen Y, Jing J, González-Jiménez E. Metabolic Syndrome and Its Associated Early-Life Factors among Chinese and Spanish Adolescents: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019;11(7).
13. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.
14. Ford ES, Li C. Defining the metabolic syndrome in children and adolescents: will the real definition please stand up? *J Pediatr*. 2008;152(2):160-164.
15. 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(8):821-827.
16. Agudelo GM, Bedoya G, Estrada A, Patiño FA, Muñoz AM, Velásquez CM. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(4):202-209.
17. Kamel M, Smith BT, Wahi G, Carsley S, Birken CS, Anderson LN. Continuous cardiometabolic risk score definitions in early childhood: a scoping review. *Obes Rev*. 2018;19(12):1688-1699.
18. Agirbasli M, Tanrikulu AM, Berenson GS. Metabolic Syndrome: Bridging the Gap from Childhood to Adulthood. *Cardiovasc Ther*. 2016;34(1):30-36.
19. Weiss R, Bremer AA, Lustig RH. What is metabolic syndrome, and why are children getting it? *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):123-140.

20. Dejavitte RAS, Enes CC, Nucci LB. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in overweight and obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(2):233-239.
21. Ma C, Lu Q, Wang R, Yin F. Using height-corrected definition of metabolic syndrome in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(5):429-438.
22. Cruz ML, Weigensberg MJ, Huang TT, Ball G, Shaibi GQ, Goran MI. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):108-113.
23. Titmuss AT, Srinivasan S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Old concepts in a young population. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(10):928-934.
24. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, 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(4):628-647.
25. Ford ES, Li C, Cook S, Choi HK. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation.* 2007;115(19):2526-2532.
26. Suhett LG, Hermsdorff HHM, Rocha NP, et al. Increased C-Reactive Protein in Brazilian Children: Association with Cardiometabolic Risk and Metabolic Syndrome Components (PASE Study). *Cardiol Res Pract.* 2019;2019:3904568.
27. 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.
28. López-González D, Miranda-Lora A, Klünder-Klünder M, et al. DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF WAIST CIRCUMFERENCE MEASUREMENTS FOR PREDICTING CARDIOMETABOLIC RISK IN MEXICAN CHILDREN. *Endocr Pract.* 2016;22(10):1170-1176.
29. Tompuri TT, Jääskeläinen J, Lindi V, et al. Adiposity Criteria in Assessing Increased Cardiometabolic Risk in Prepubertal Children. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:410.
30. Brambilla P, Pietrobelli A. Behind and beyond the pediatric metabolic syndrome. *Ital J Pediatr.* 2009;35:41.
31. Rêgo C. Obesidade em idade pediátrica: marcadores clínicos e bioquímicos associados a comorbilidade. Dissertação de candidatura ao grau de Doutor pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 2008. Dep Legal nº 294087/09.
32. Viitasalo A, Pitkänen N, Pakkala K, et al. Increase in adiposity from childhood to adulthood predicts a metabolically obese phenotype in normal-weight adults. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(4):848-851.
33. Evia-Viscarra ML, Guardado-Mendoza R. Comparison between metabolically healthy obesity and metabolically unhealthy obesity by different definitions among Mexican children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(2):215-222.
34. Viner RM, Segal TY, Lichtarowicz-Krynska E, Hindmarsh P. Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child.* 2005;90(1):10-14.
35. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8(4):472-479.
36. 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.
37. Yayıcı Köken Ö, Kara C, Can Yılmaz G, Aydın HM. Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Children with Type 1 Diabetes: A Comparative Assessment Based on Criteria Established by the International Diabetes Federation, World Health Organisation and National Cholesterol Education Program. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2020;12(1):55-62.
38. Higgins V, Adeli K. Pediatric Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Laboratory Assessment. *Ejifcc.* 2017;28(1):25-42.

39. Rinaldi AE, Gabriel GF, Moreto F, Corrente JE, McLellan KC, Burini RC. Dietary factors associated with metabolic syndrome and its components in overweight and obese Brazilian schoolchildren: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(1):016-0178.
40. Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev*. 2003;4(4):195-200.
41. Pergher RN, Melo ME, Halpern A, Mancini MC. Is a diagnosis of metabolic syndrome applicable to children? *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(2):101-108.
42. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Metabolic syndrome in youth: chimera or useful concept? *Curr Diab Rep*. 2013;13(1):56-62.
43. Singhal A, Wells J, Cole TJ, Fewtrell M, Lucas A. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease? *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):726-730.
44. Patel MS, Srinivasan M, Laychock SG. Nutrient-induced maternal hyperinsulinemia and metabolic programming in the progeny. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2005;55:137-147; discussion 147-151.
45. Chung ST, Onuzuruike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1411(1):166-183.
46. Vanlancker T, Schaubroeck E, Vyncke K, et al. Comparison of definitions for the metabolic syndrome in adolescents. The HELENA study. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):241-252.
47. Reinehr T. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: a Critical Approach Considering the Interaction between Pubertal Stage and Insulin Resistance. *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):015-0695.
48. Nilsson PM, Tuomilehto J, Rydén L. The metabolic syndrome - What is it and how should it be managed? *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2_suppl):33-46.
49. Agosti M, Tandoi F, Morlacchi L, Bossi A. Nutritional and metabolic programming during the first thousand days of life. *Pediatr Med Chir*. 2017;39(2):157.