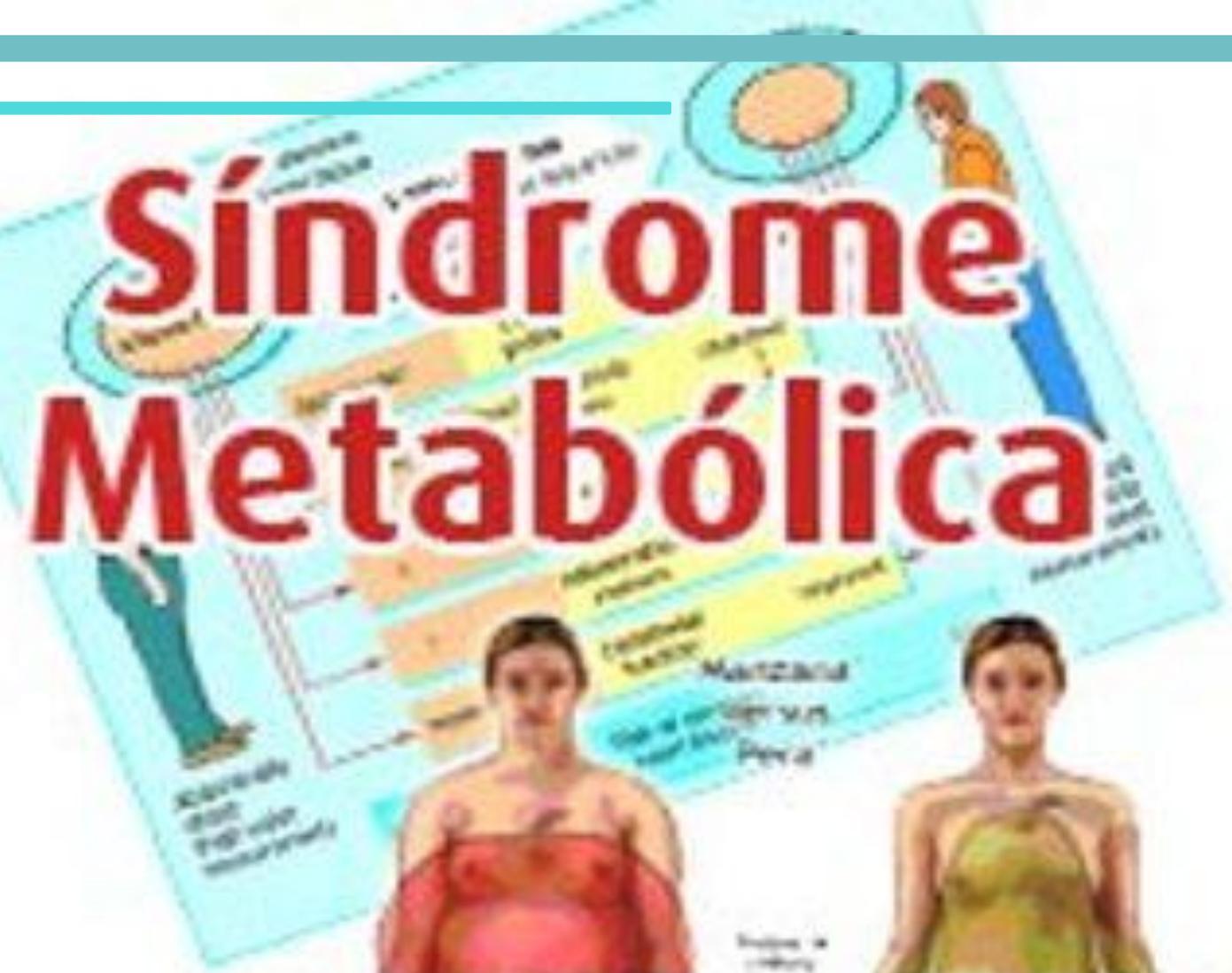


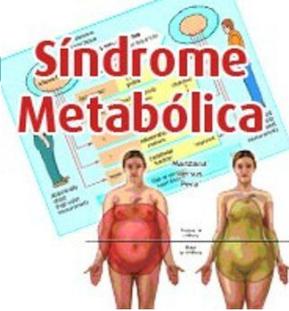


Universidade Federal Fluminense
Departamento de Biologia Molecular e Celular

Caso Clínico

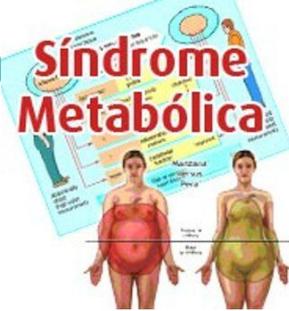
Síndrome Metabólica





Introdução

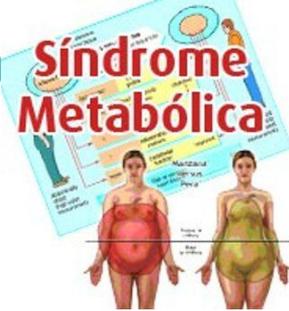
A prevalência da Síndrome Metabólica é alta nos Estados Unidos, porém são poucos os dados em outros países do mundo, inclusive no Brasil. Como os índices de mortalidade e de morbidade são altos, essa síndrome deve ser vista hoje como uma das principais metas do ponto de vista terapêutico em termos de prevenção cardiovascular.



Conceito

A Síndrome Metabólica (termo universalmente mais utilizado) foi descrita em 1988 por Gerald Reaven, com a denominação Síndrome X ou Plurimetabólica. Esse conceito foi baseado em achados que mostravam uma associação de uma série de fatores de risco cardiovascular (ataques cardíacos e derrames cerebrais), vasculares periféricas e diabetes.

Desde sua descrição, a Síndrome Metabólica teve inúmeras modificações que explicavam a sua fisiopatogenia, culminando com os conceitos atuais que o denominador da síndrome é representado pela **resistência a insulina**, que constitui o seu mecanismo fisiopatológico básico.



Conceito

A Síndrome metabólica é uma doença da civilização moderna, associada, principalmente, à:

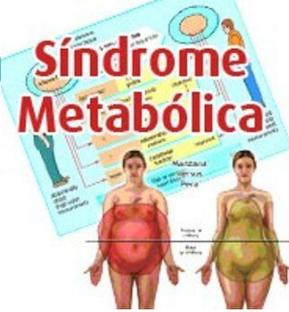
MÁ ALIMENTAÇÃO

+

SEDENTARISMO

=

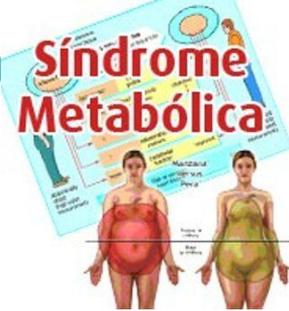
OBESIDADE



Parâmetros Clínicos

O diagnóstico leva em conta as características clínicas (presença dos fatores de risco) e dados laboratoriais. Os parâmetros clínicos e laboratoriais mais utilizados para o diagnóstico dessa síndrome são os critérios definidos pela OMS.

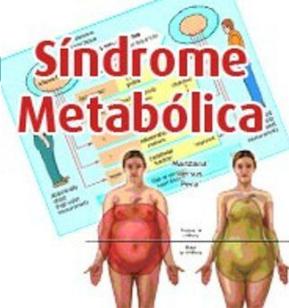
Basta a associação de três fatores para diagnosticar a Síndrome Metabólica.



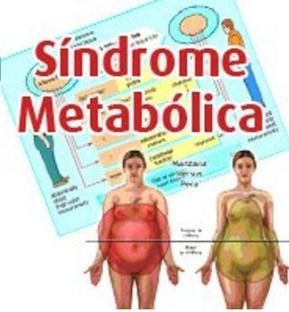
❖ Fatores de Risco(Principais)

- **Glicemia:**
 - Jejum entre 100 a 125mg/dl;
- **Hipertensão Arterial:**
 - Maior que 130 x 85 mmHg ou uso prévio de medicação anti-hipertensiva;
- **HDL – Colesterol:**
 - Homens: < 50mg/dl;
 - Mulheres: < 40 mg/dl;
- **Triglicerídeos:**
 - Maior que 150 mg/dl após jejum de 12 horas;
- **Obesidade (circunferência abdominal):**
 - Nas Mulheres: > que 88 cm
 - Nos Homens: > que 102 cm
- **Diabetes Mellitus**

Epidemiologia



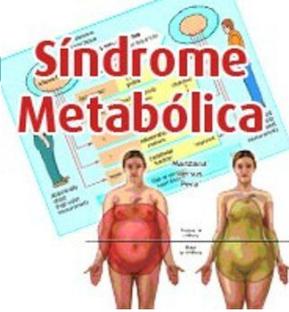
- ❑ Cerca de 47 milhões de pessoas nos EUA tem Síndrome Metabólica, o que corresponde a aproximadamente 25% da população.
- ❑ As manifestações começam na idade adulta ou na meia-idade e aumentam muito com o envelhecimento. O número de casos na faixa dos 50 anos é duas vezes maior do que aos 30, 40 anos.
- ❑ Embora acometa mais o sexo masculino, alguns grupos tem um risco aumentado de desenvolver a síndrome metabólica:
 - Pessoas com história familiar de diabetes
 - Pessoas com história pessoal de diabetes
 - Mulheres com história pessoal de Síndrome de Ovários Policísticos



Tratamento

O maior objetivo do tratamento da Síndrome Metabólica é reduzir a o risco da pessoa ter alguma Doença Cardiovascular (DCV), e para isto é necessário se normalizar a pressão arterial, a glicemia e o LDL- colesterol.

Outro objetivo do tratamento é prevenir o Diabetes tipo 2, caso este ainda não tenha se apresentado, ou controlá-lo.



❖ Não - Medicamentoso:

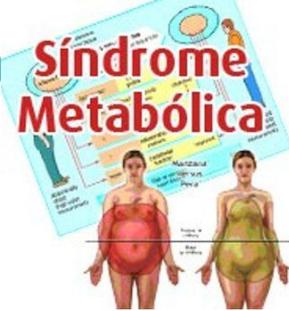
• *Medidas obrigatórias na correção do:*

- Excesso de Peso;
- Sedentarismo;
- Alimentação inadequada;
- Mudanças no estilo de vida.

❖ Medicamentoso:

• *Usados para controlar fatores de risco como:*

- Hipertensão Arterial;
- Dislipidemia;
- Hiperglicemia;
- Trombose;
- Resistência à Insulina na DM2.



Exames Laboratoriais

❖ Glicemia de Jejum:

Normal	70 a 110mg/dl
Inapropriada	110 a 125mg/dl
Diabetes	> 126 mg/dl

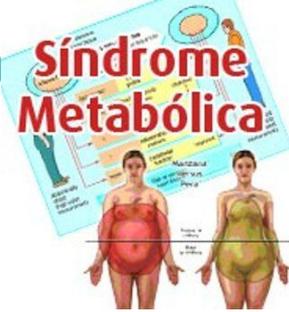
❖ Teste Oral de Tolerância à Glicose:

Pré-Diabetes	140–190mg/dl
Diabetes	>200mg/dl

❖ Hemoglobina Glicada

❖ Peptídeo C:

- *Fragmento liberado quando a pró-insulina é clivada dando origem à insulina*

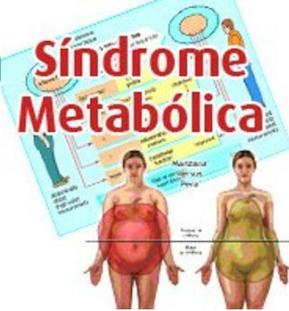


Insulina

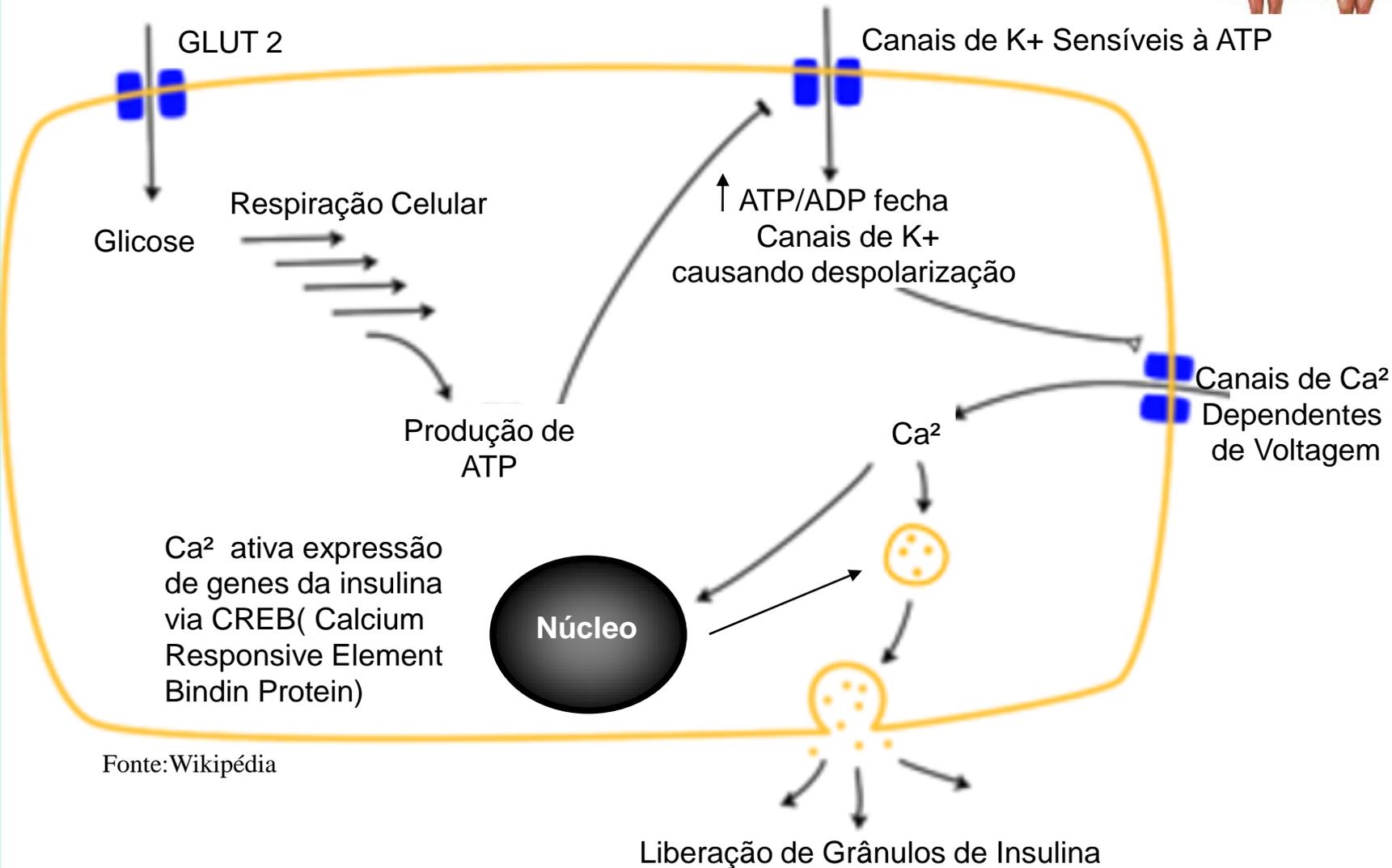
A insulina exerce várias ações sobre muitos tipos de células, mas o principal sinal regulador para sua liberação é a glicemia.

Ou seja, quando os níveis séricos de glicose aumentam ocorre uma sinalização para as células beta das Ilhotas de Langerhans, e, esta produz e libera insulina na circulação.

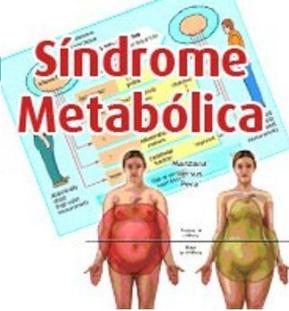
Quando os níveis de glicose caem, como no jejum pós-absortivo, os níveis de glicemia caem e a secreção de insulina diminui. Ao mesmo tempo, a secreção de glucagon aumenta.



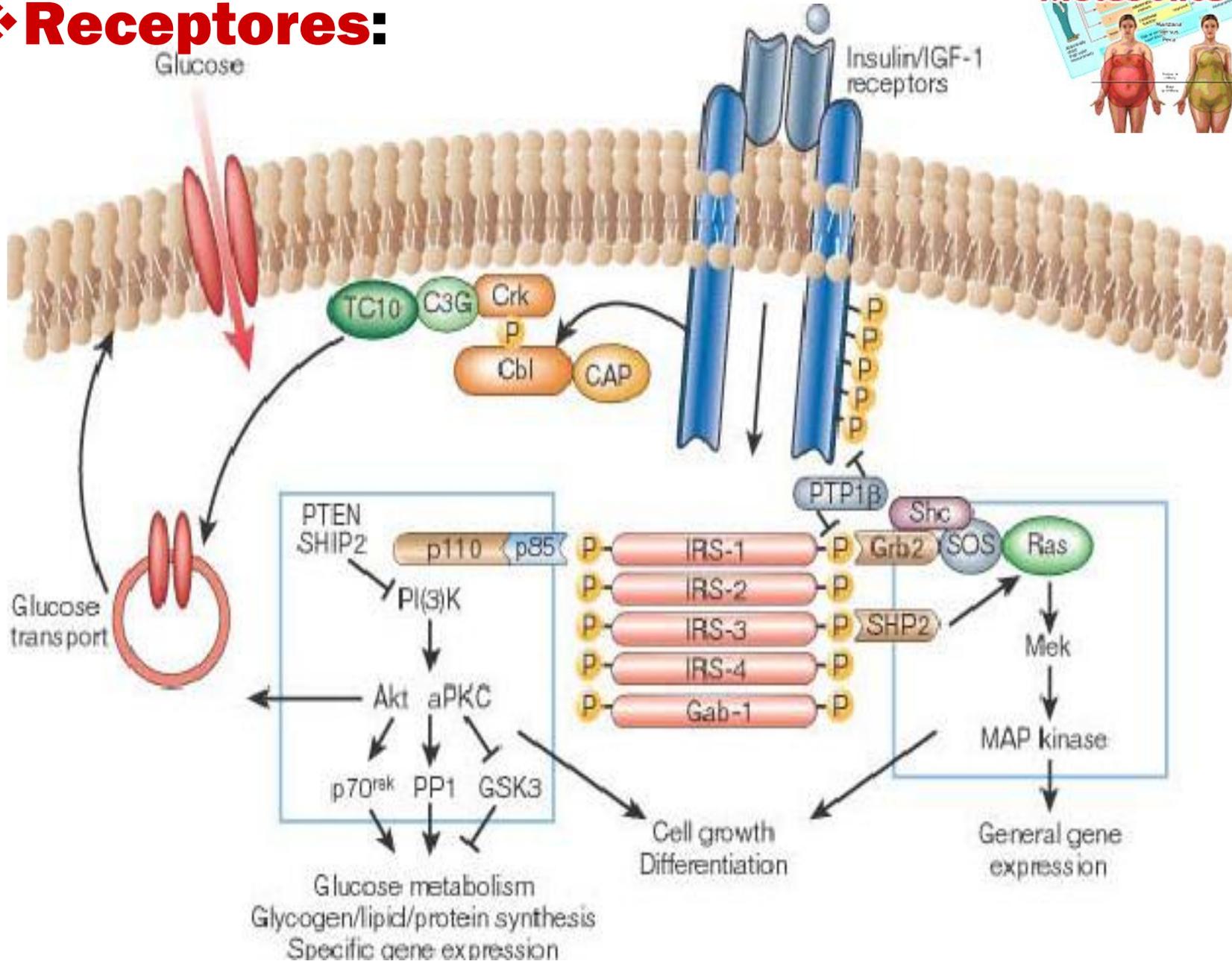
❖ Produção e Liberação:

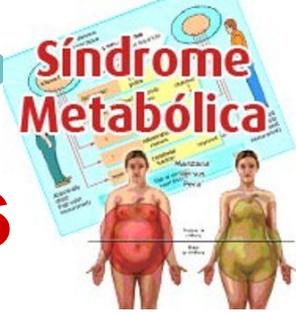


Fonte: Wikipédia



❖ Receptores:





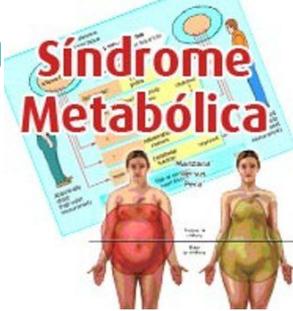
Metabolismo de Lipídeos

❖ **Coolesterol :**

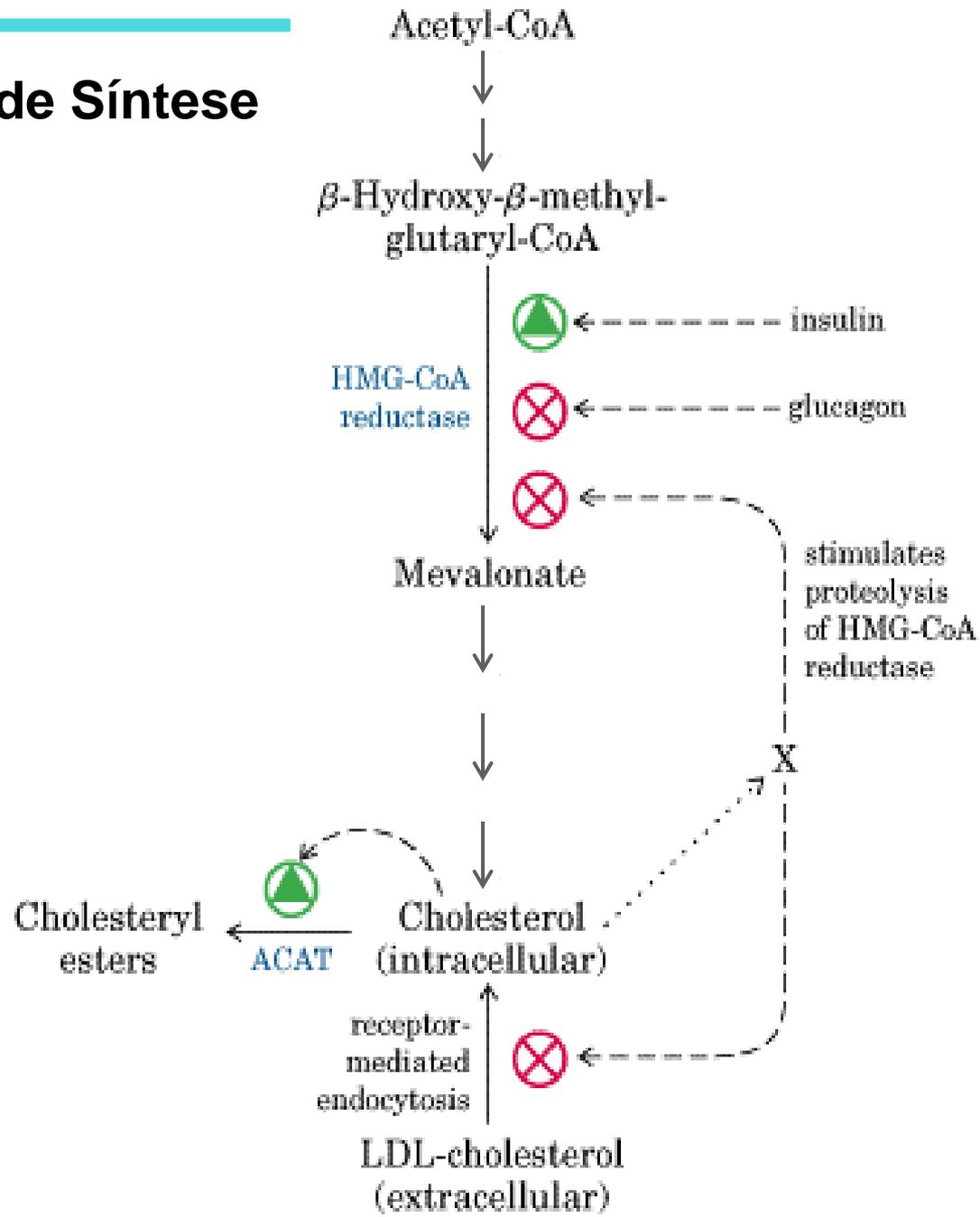
• ***Síntese:***

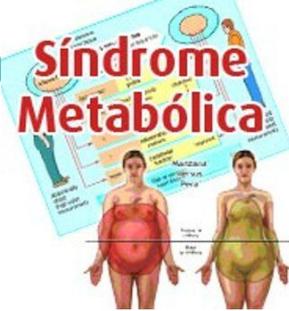
Nos seres humanos, o colesterol pode ser sintetizado a partir do acetil-CoA. O fígado, seguido do intestino, são os principais locais da síntese do colesterol, podendo produzi-lo em grandes quantidades.

Pode também ser produzido nos testículos, ovários e córtex adrenal.

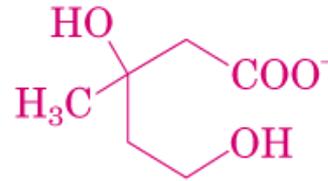
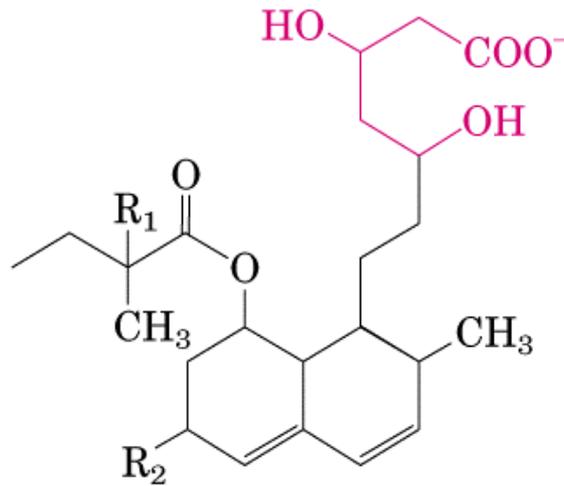


-Via de Síntese



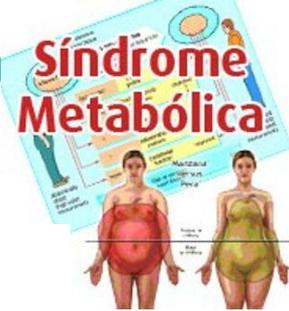


-Estatinas:

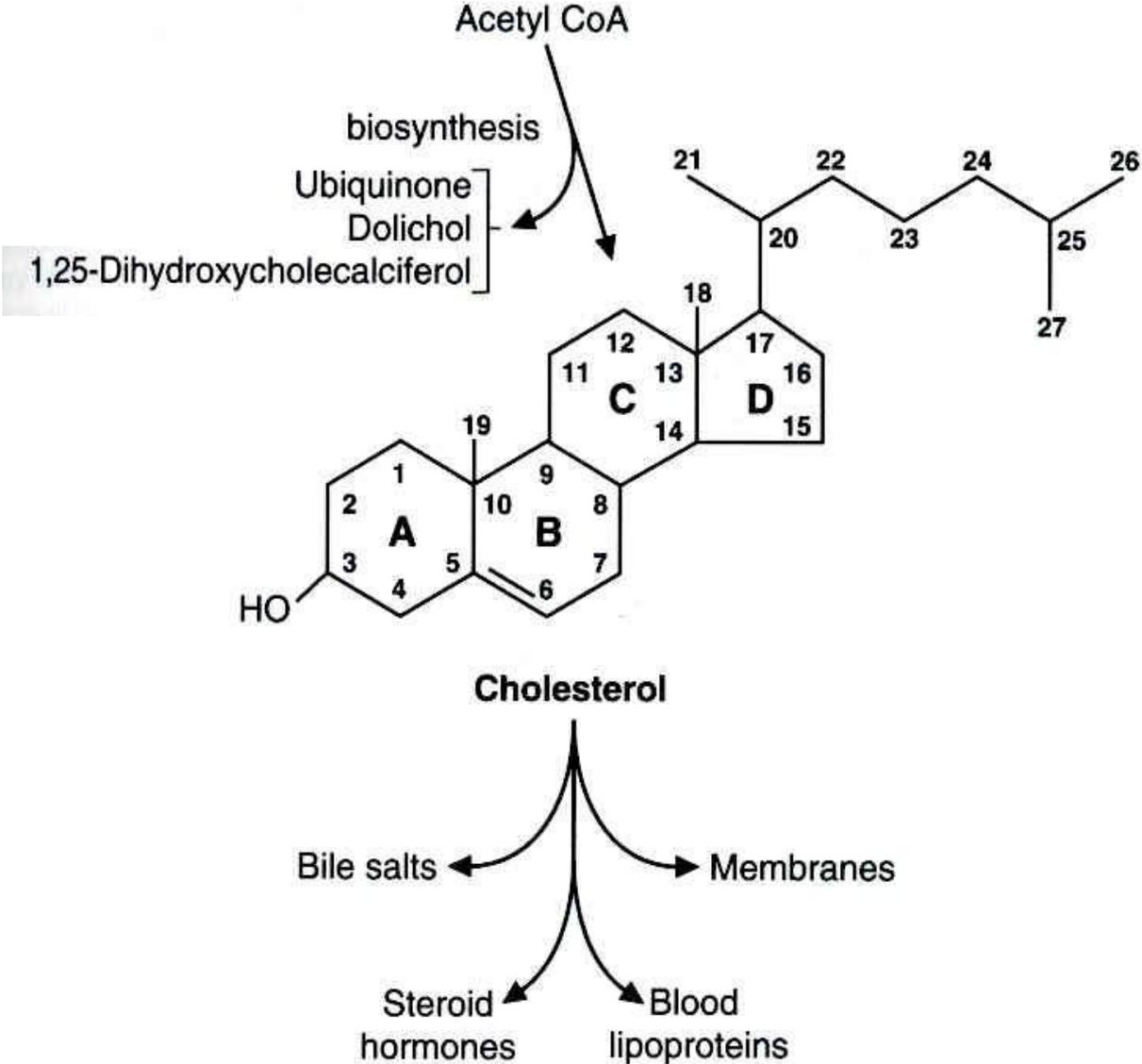


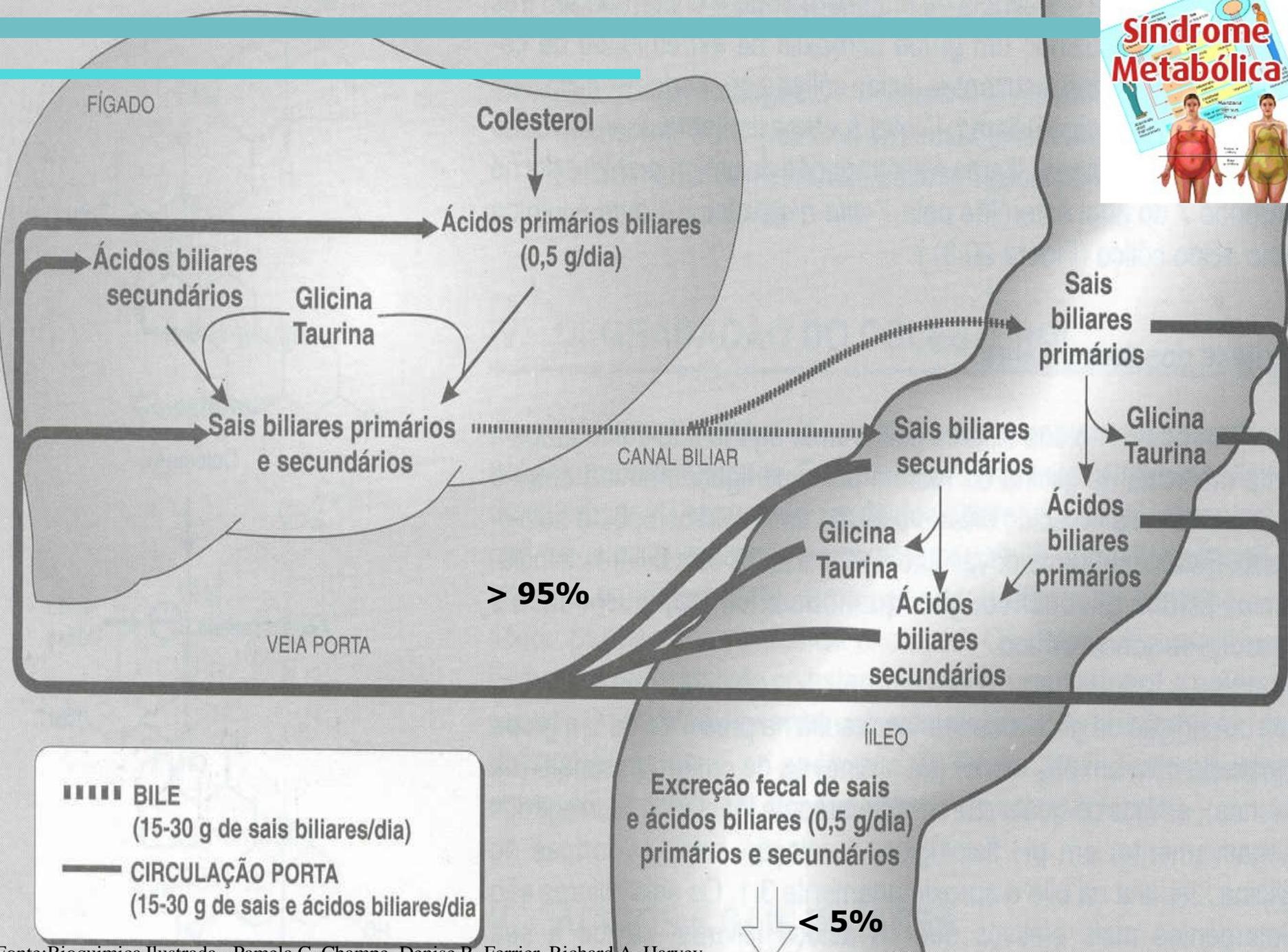
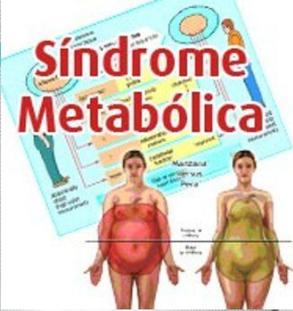
Mevalonate

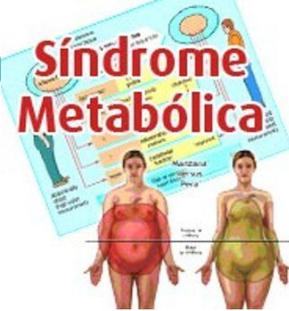
$R_1 = H$	$R_2 = H$	Compactin
$R_1 = CH_3$	$R_2 = CH_3$	Simvastatin (Zocov)
$R_1 = H$	$R_2 = OH$	Pravastatin (Pravacol)
$R_1 = H$	$R_2 = CH_3$	Lovastatin (Mevacor)



❖ Destinos do Colesterol :







❖ Lipoproteínas:

São complexos multimoleculares formados por associações entre lipídeos e proteínas, com função de transporte e regulação do metabolismo dos lipídeos plasmáticos.

Principais tipos encontrados no organismo são:

- I. Quilomícron;
- II. VLDL;
- III. IDL;
- IV. LDL;
- V. HDL.

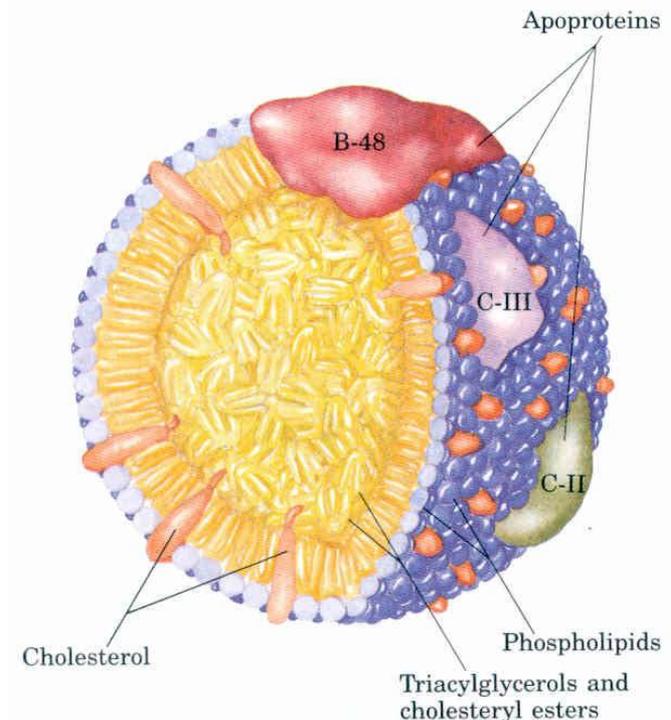
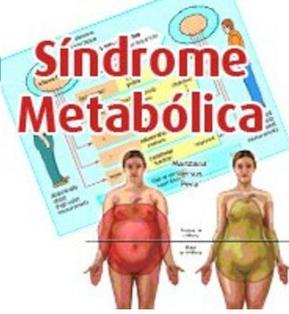


table 21-3

Apolipoproteins of the Human Plasma Lipoproteins

Apolipoprotein	Molecular weight	Lipoprotein association	Function (if known)
ApoA-I	28,331	HDL	Activates LCAT; interacts with ABC transporter
ApoA-II	17,380	HDL	
ApoA-IV	44,000	Chylomicrons, HDL	
ApoB-48	240,000	Chylomicrons	
ApoB-100	513,000	VLDL, LDL	Binds to LDL receptor
ApoC-I	7,000	VLDL, HDL	
ApoC-II	8,837	Chylomicrons, VLDL, HDL	Activates lipoprotein lipase
ApoC-III	8,751	Chylomicrons, VLDL, HDL	Inhibits lipoprotein lipase
ApoD	32,500	HDL	
ApoE	34,145	Chylomicrons, VLDL, HDL	Triggers clearance of VLDL and chylomicron remnants

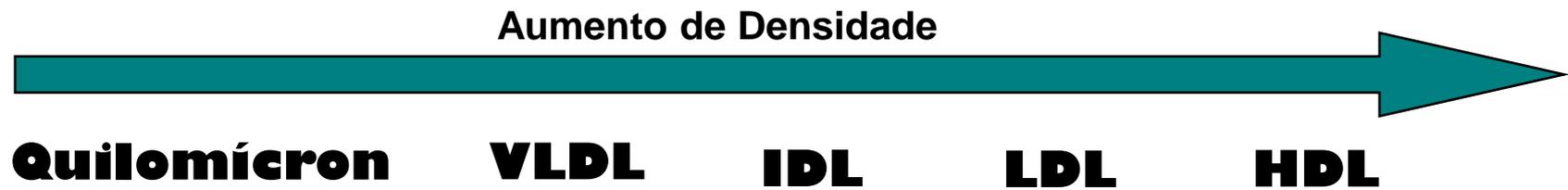
Source: Modified from Vance, D.E. & Vance, J.E. (eds) (1985) *Biochemistry of Lipids and Membranes*. The Benjamin/Cummings Publishing Company, Menlo Park, CA.

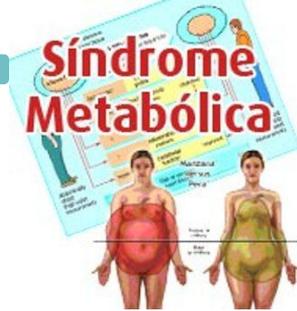


❖ **Lipoproteínas:**

•Classificação:

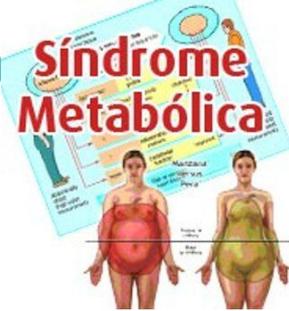
Dada por meio da densidade a qual está relacionada com a proporção entre lípideos e proteínas presente nas lipoproteínas:



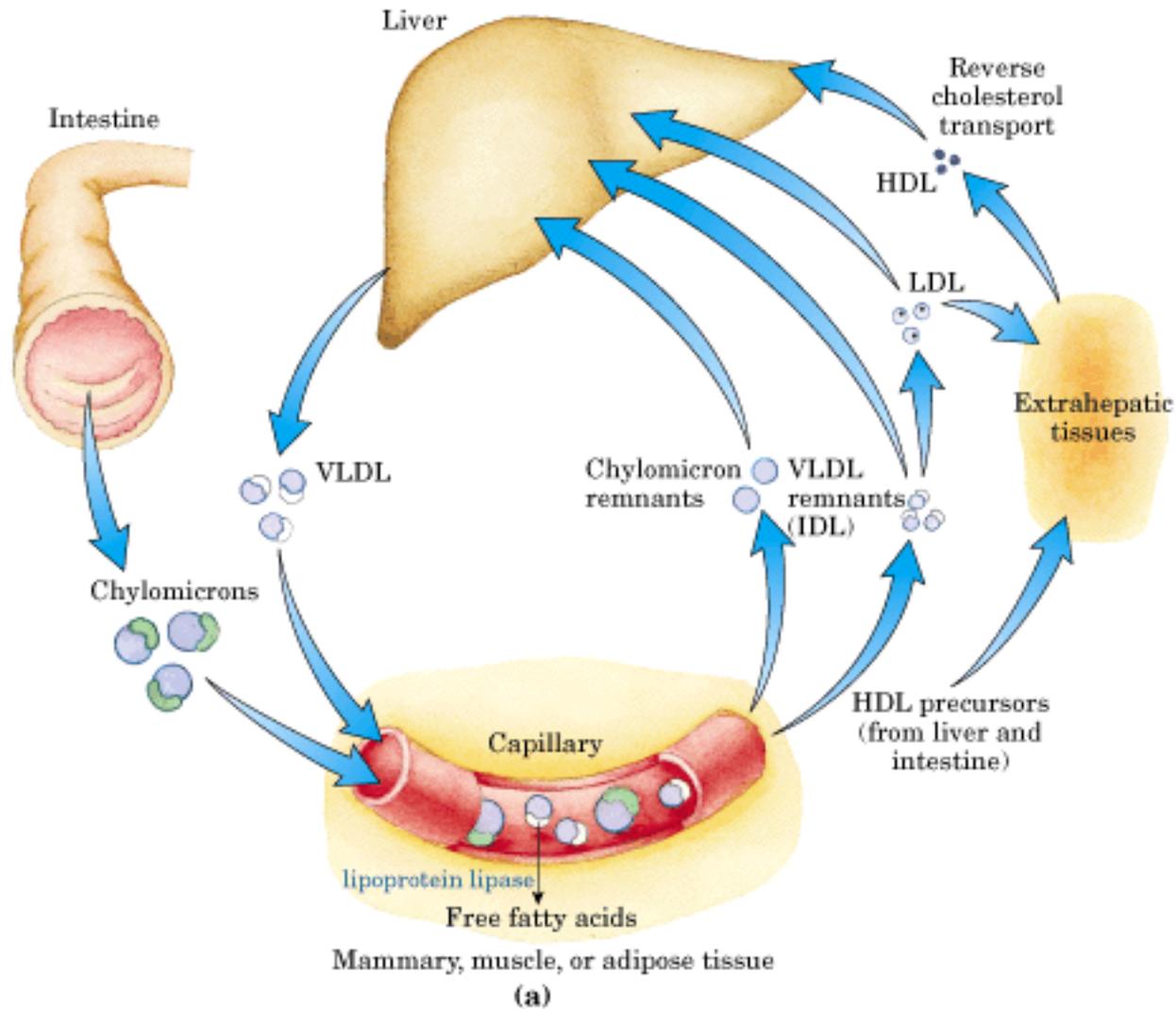


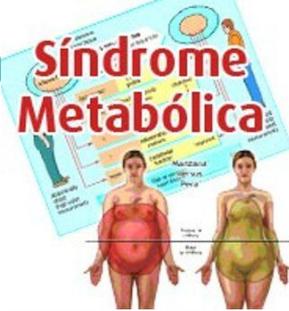
❖ Lipoproteínas:

	%Lipid.	%Apoptn	Densid.	Apo Princ.	Origem	Função
Quilom	TG 90	2	< 1.006	A;B-48;C;E	Intest.	Transp TG Exo
VLDL	TG 55	5 a 8	> 1.006	B-100;C;E	Fíg;Intest	Transp TG End
IDL	TG 30;C 30	15	1.006–1.009	B-100;E	Intravasc.	Intermediário
LDL	C 45	20 a 24	1.009–1.063	B-100	Intravasc.	Transp Colest.
HDL	Fosf. 30	50	1.063–1.210	A1;C;E	Fíg;Intest	Transp RCoolest



❖ Lipoproteínas:

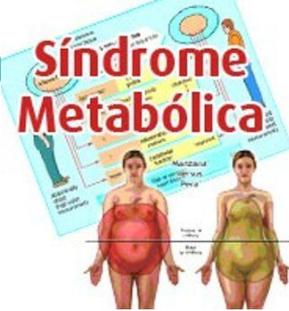




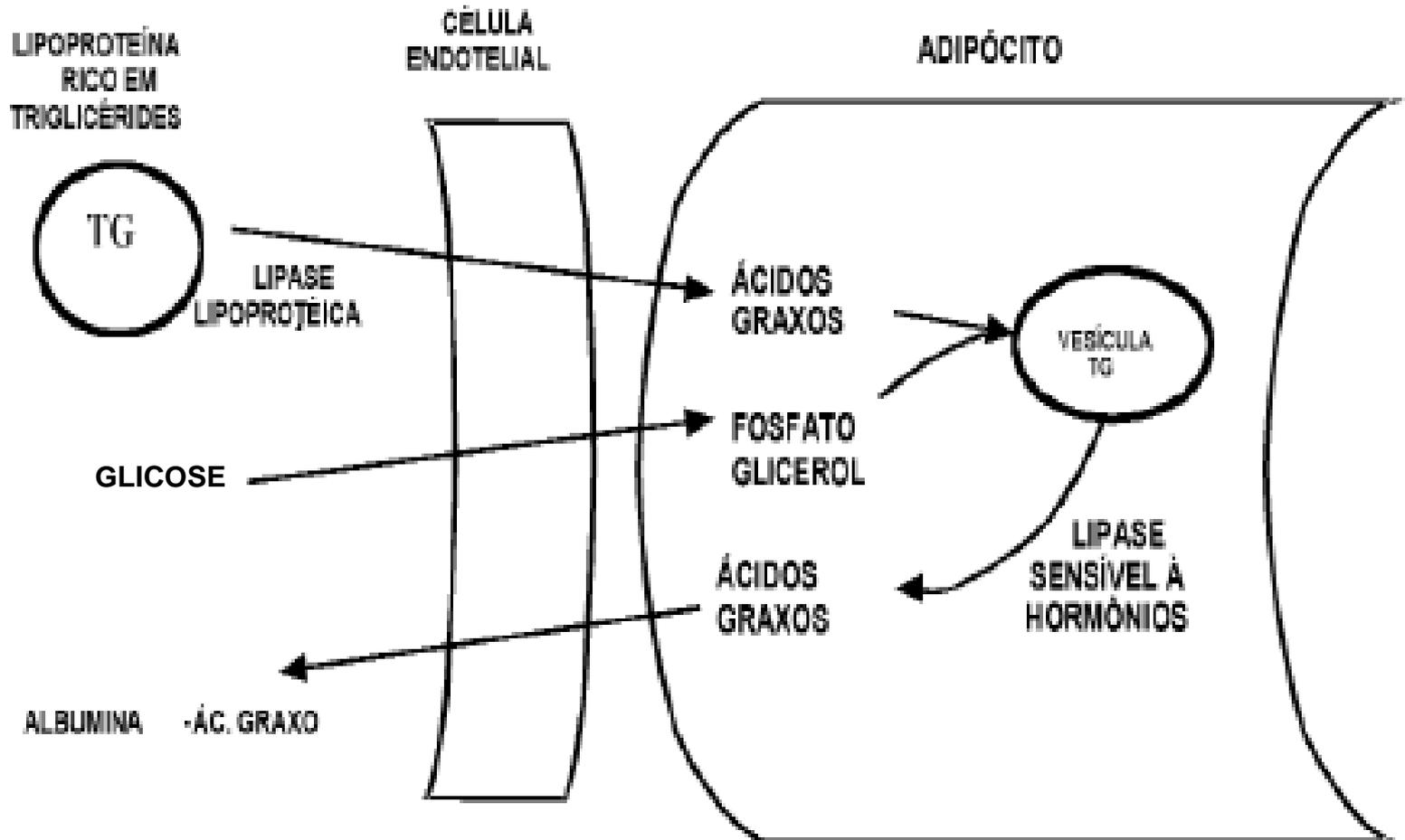
Enzimas

❖ Lipoproteína Lipase :

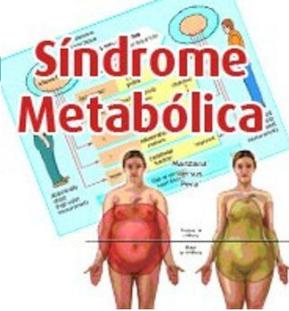




❖ Lipase Hormônio Sensível :

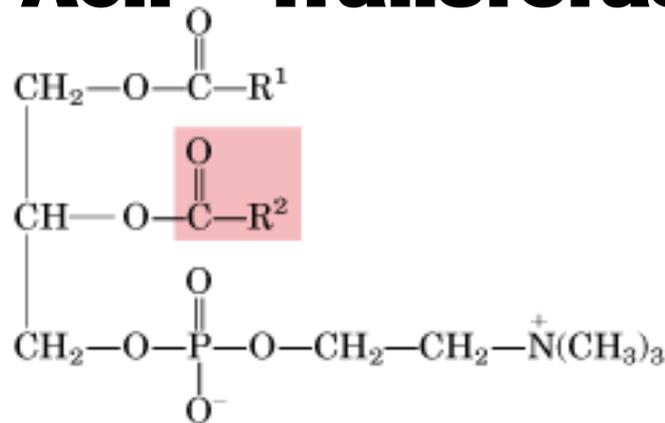


Fonte: Mahley RW, Weisgraber KH, Farese RV. Disorders of lipid metabolism.



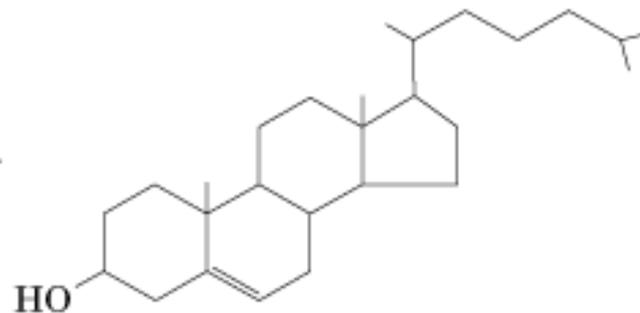
❖ Lecitina Colesterol

Acil – Transferase (LCAT) :



Phosphatidylcholine (lecithin)

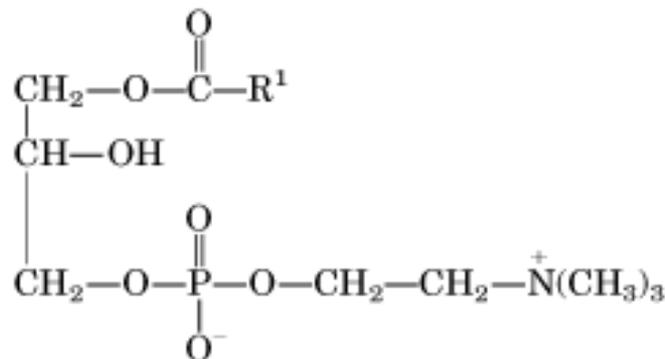
+



Cholesterol

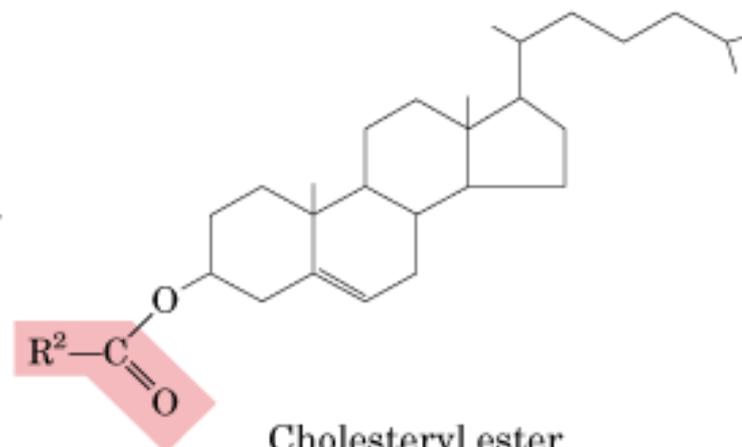
lecithin-cholesterol
acyl transferase
(LCAT)

↓

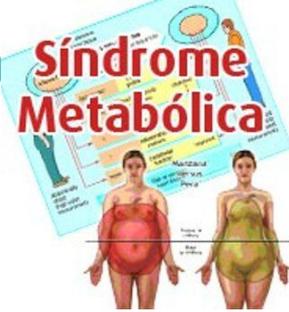


Lysolecithin

+



Cholesteryl ester

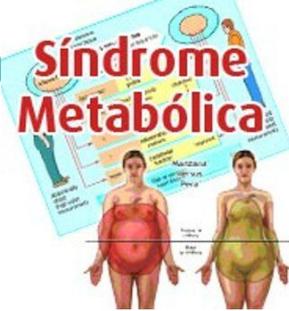


❖ **Dislipedemia :**

Dislipidemias são alterações da concentração de lipídeos no sangue.

Os lipídeos são responsáveis por várias funções (produção e armazenamento de energia, absorção de vitaminas, etc.), mas o excesso está relacionado à aterosclerose.

Este processo ocorre em vasos onde há instalação de lesões em forma de placas, causando obstrução ao fluxo sanguíneo.

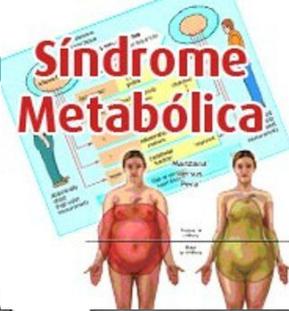


Aterosclerose

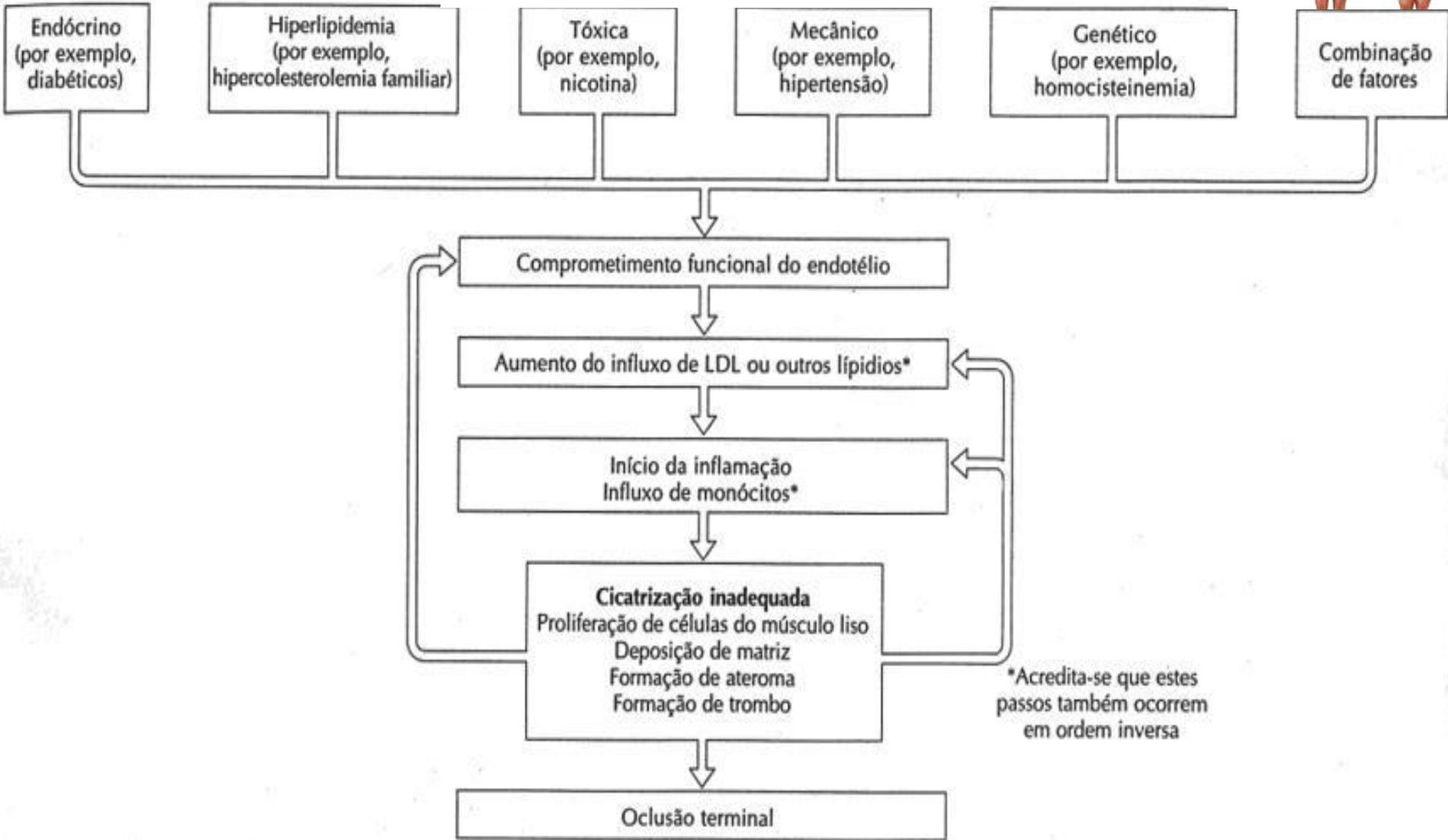
É uma doença inflamatória crônica na qual ocorre a formação de ateromas dentro dos vasos sanguíneos.

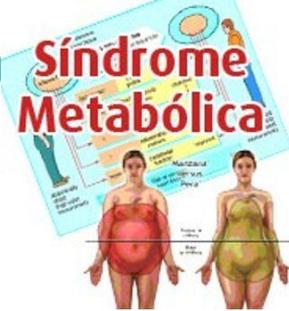
Os ateromas são placas compostas especialmente por lipídeos e tecido fibroso, que se formam na parede dos vasos. Levam progressivamente à diminuição do diâmetro do vaso, podendo chegar a obstrução total do mesmo.

A aterosclerose em geral é fatal quando afeta as artérias do coração(coronárias) ou do cérebro(AVC), órgãos que resistem apenas poucos minutos sem oxigênio.

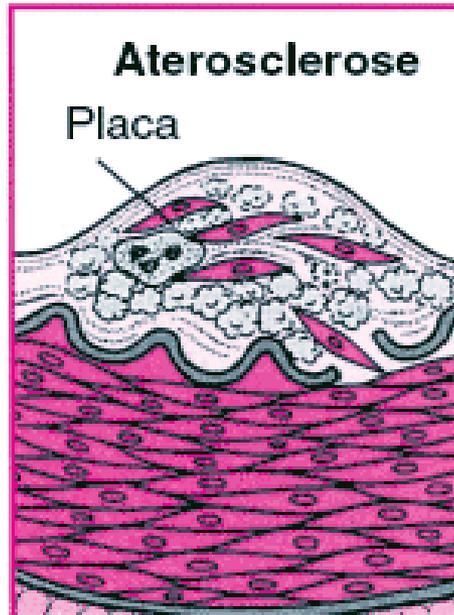
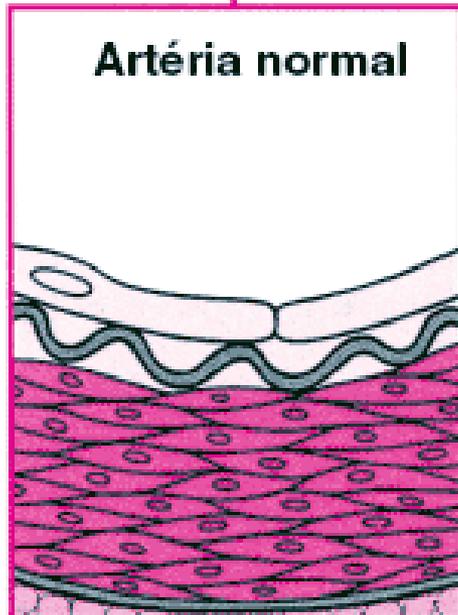
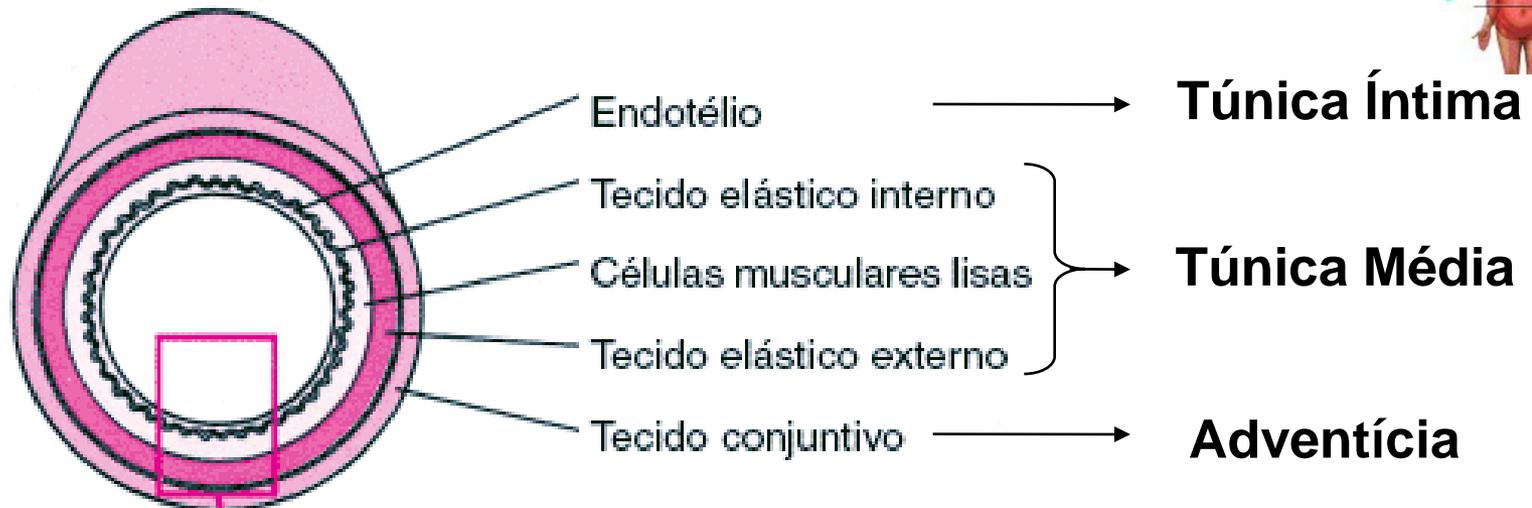


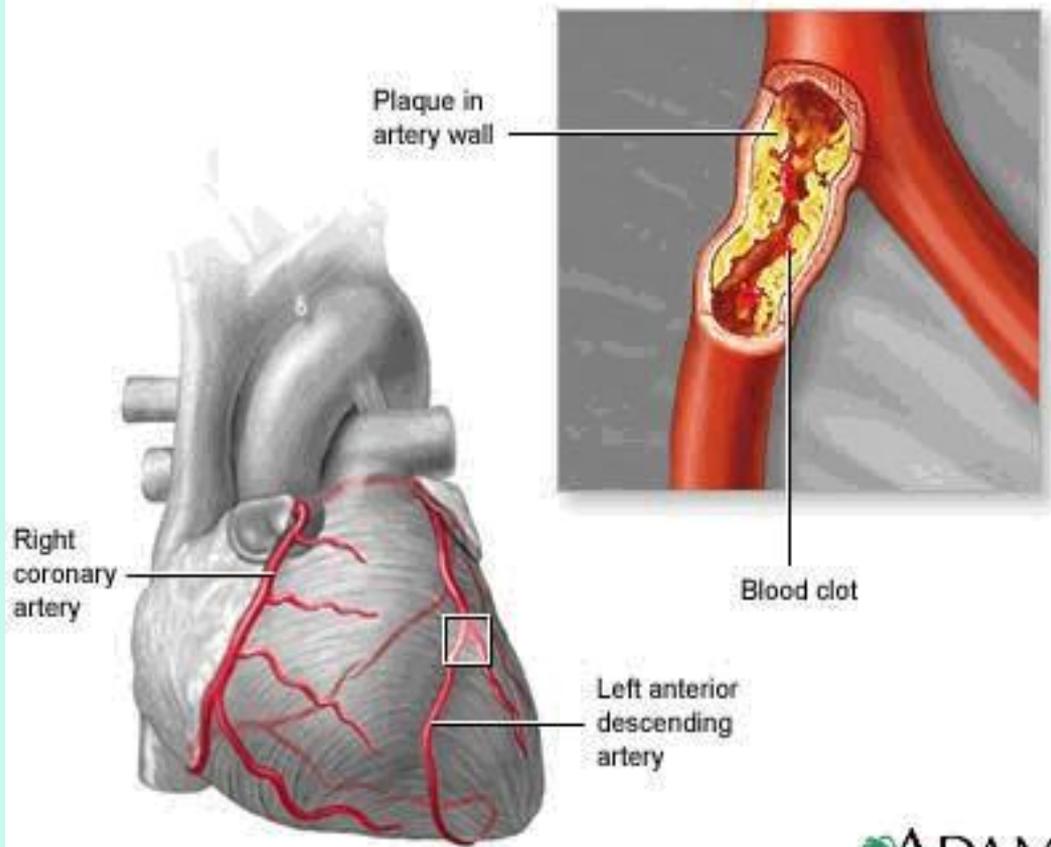
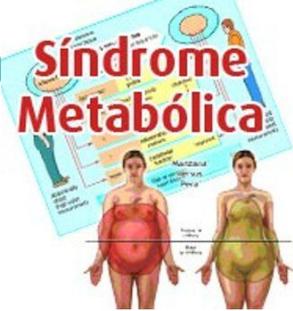
❖ Desenvolvimento da Lesão :





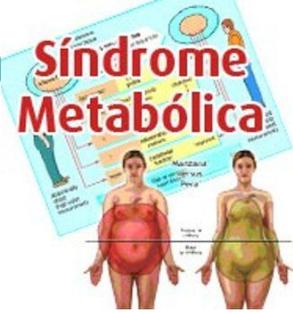
❖ Camadas Arteriais :



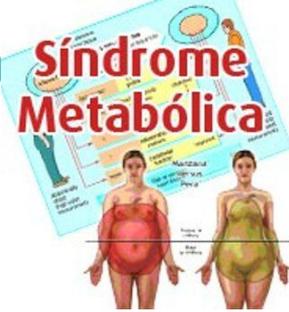


ADAM.





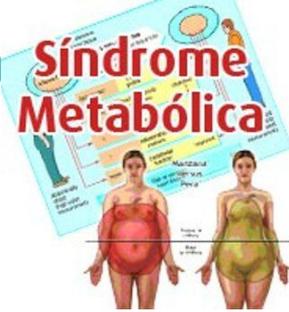
Casos Clínicos



Caso 1

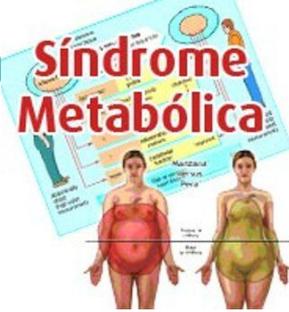
Um homem de 36 anos de idade apresentou hipercolesteremia e proteinúria. Uma avaliação da dieta indicou que ele estava consumindo cerca de 1,6mmoles (600mg/dl) de colesterol/dia e que sua concentração plasmática de colesterol era aproximadamente 8,5mmoles (330mg/dl). Análises de ultracentrifugação revelaram que o colesterol elevado estava contido na LDL do plasma. Além disso o paciente apresentava grande quantidade de gordura abdominal, pressão arterial elevada, sopros nas artérias carótidas e opacidade cinzenta e difusa de córnea. A análise dos lipídeos plasmáticos demonstrou uma quantidade elevada de colesterol e quase nenhum colesterol éster. Pouca atividade de lecitina colesterol aciltransferase foi detectada no plasma do paciente.

Ele foi tratado com uma fórmula dietética sintética, sem colesterol, por 3 meses, mas o nível de colesterol plasmático no jejum abaixou apenas para 7,7mmoles/l (300/dl). Subseqüentemente, ele foi tratado com hidrocloreto de colestipol, uma resina que se liga a ácidos biliares. A resina não é absorvida e permanece no lúmen intestinal, onde se liga a ácidos biliares, aumentando sua excreção nas fezes. O tratamento com a droga teve sucesso, abaixando a concentração de colesterol após o jejum à faixa de 5,8 a 6,4 mmoles/l (220 a 250mg/dl), um valor aceitável para este paciente.



❖ Questões :

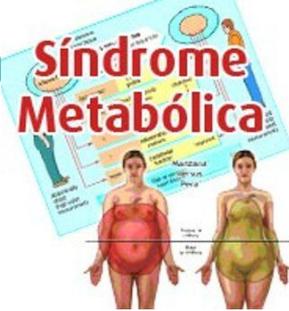
- Podemos dizer que esse paciente tem síndrome metabólica?
- O organismo pode usar colesterol da dieta?
- Como é possível que um paciente continue a ter uma concentração elevada de colesterol após ter sido mantido em dieta livre de colesterol por 3 meses?
- Que conexão existe entre ácidos biliares e o colesterol?
- Como o hidrocloreto de colestipol abaixa a concentração de colesterol?
- Que papel a HMGCoA redutase desempenha na biossíntese do colesterol?
- Além do Hidrocloreto de colestipol, poderíamos também ter tratado o paciente com a droga levostatina?
- O que são colesteril ésteres?
- Onde ocorre a reação da LCAT e qual é o papel da fosfatidilcolina nesta reação?



Caso 2

D.M., um rapaz de 24 anos, 1,78 m de altura, estudante de pós-graduação, foi atendido em uma clínica para diabéticos. Suas principais queixas eram cansaço, perda de peso, aumento de apetite, sede e da frequência urinária. Na sua história familiar era significativa que seu avô tinha tido diabetes mellitus, e que morreu aos 50 anos de infarto do miocárdio. O paciente tem uma irmã mais velha, 40 anos de idade, obesa, e que recentemente foi diagnosticada como um caso de diabetes de adultos. Desde a idade de 15 anos o paciente experimentou vários episódios de fraqueza, durante os quais se sentiu trêmulo e tinha tonturas. Um exame médico de rotina aos 18 anos revelou traços de açúcar na sua urina. Seu médico então fez uma medição da glicose e que foi normal (90mg/dl). Exames subsequentes não revelaram glicosúria.

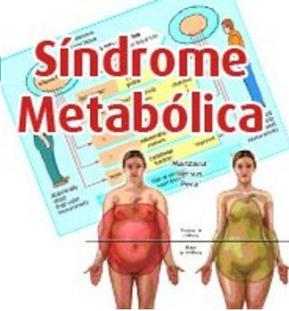
O exame físico do paciente estava essencialmente dentro dos limites de normalidade . Estudos laboratoriais mostraram uma contagem de glóbulos sanguíneos normais. Foram encontrados, 14% de hemoglobina glicosilada. Um teste de tolerância à glicose foi feito com os resultados abaixo:



❖ Teste de Tolerância à Glicose :

	Normal	Paciente D.M.
Jejum	3,3 a 5,6 mmol/L	8,9 mmol/L
30 min	<10 mmol/L	13,3 mmol/L
1 h	<10 mmol/L	18,1 mmol/L
90 min	<7,8 mmol/L	16,9 mmol/L
2 h	<6,7 mmol/L	15,8 mmol/L

- Quais os fenômenos básicos que explicam os sintomas do paciente?
- O que é hemoglobina glicosilada? O que os níveis elevados refletem nesse paciente?
- Quais as diferenças da resposta à insulina de um diabético obeso e de um diabético não obeso?
- Que o papel os polióis desempenham nas perturbações do metabolismo de carboidratos?



Bibliografia

- ❑ Guyton AC, Hall EH. Tratado de Fisiologia Médica. 10° edição. Editora Guanabara Koogan, 2002.
- ❑ Montgomery; Conway; Spector Bioquímica: uma abordagem dirigida por casos, 5° edição, Artes Médicas, 1994
- ❑ Revista Socesp Volume 14 - Número 3: Síndrome Metabólica e Risco Cardiovascular.
- ❑ Revista Socesp Volume 14 - Número 4 – Julho/Agosto de 2004: Síndrome Metabólica: Aspectos Históricos, Prevalência, Morbidade e Mortalidade
- ❑ Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia Vol 47 Número 2 Abril 2003 Obesidade: Hábitos Nutricionais, Sedentarismo e resistência à insulina
- ❑ Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia Vol 46 Número 4 Agosto 2002 Vias de Sinalização da Insulina
- ❑ Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia Vol 44 São Paulo Dezembro 2000 Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções
- ❑ <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content/full/111/11/1448>
- ❑ <http://departamentos.cardiol.br/DHA/publicacoes/7-2/009.pdf>
- ❑ <http://efdeports.com/efd88/diabetes.htm>
- ❑ <http://afh.bio.br/digest/digest2.asp>