

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde
Área de Concentração em Geriatria
Dissertação de Mestrado

PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA
EM IDOSOS DE UMA COMUNIDADE:
COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS

Julio César Rigo

Porto Alegre
2007

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde
Área de Concentração em Geriatria
Dissertação de Mestrado

PREVALÊNCIA DE SÍNDROME
METABÓLICA EM IDOSOS DE UMA
COMUNIDADE: COMPARAÇÃO ENTRE
TRÊS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Aluno: Julio César Rigo

Orientador: Prof. Dr. José Luiz da Costa Vieira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica e Ciências da Saúde, Área de Concentração em Geriatria, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Porto Alegre
2007

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

R572p Rigo, Julio César

Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos/ Júlio César Rigo; orient. José Luiz da Costa Vieira; co-orient. César Luís Reichert. Porto Alegre: PUCRS, 2007.

72f.: graf. tab.

Dissertação(Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de concentração: Geriatria.

1. SÍNDROME X METABÓLICA/epidemiologia. 2. SÍNDROME X METABÓLICA /diagnóstico. 3. DIANÓSTICO/normas. 4 AGÊNCIAS INTERNACIONAIS/normas. 5. PREVALÊNCIA. 6. IDOSO. 7. GERIATRIA. 8. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Vieira, José Luiz da Costa. II. Reichert, César Luís. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao final deste trabalho, desejo agradecer a todas as pessoas que, de alguma maneira, contribuíram para a sua realização:

Em primeiro lugar ao professor Dr. José Luiz da Costa Vieira, meu orientador, pelo incentivo para meu crescimento intelectual e científico, pelos conselhos e sugestões dadas, por sua paciência e dedicação;

Aos meus pais, pois sem eles não teria chegado até aqui. A minha esposa, pelo constante auxílio e conselhos sempre pertinentes;

Um agradecimento especial ao professor Dr. Emílio Moriguchi que estimulou e oportunizou a minha entrada na pós-graduação e ao professor Dr. Rodolfo Schneider pelo incentivo e apoio prestado durante a realização deste trabalho;

Ao professor Dr Mario Wagner, pela orientação, colaboração na análise estatística e sugestões;

Ao professor Dr Potyguara Costa, por sua disponibilidade e auxílio na etapa final deste trabalho;

Aos pacientes, meta final deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	5
1. INTRODUÇÃO	7
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
2.1 SÍNDROME METABÓLICA: HISTÓRICO E ETIOLOGIA	10
2.2 RESISTENCIA À INSULINA	12
2.3 COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA E SUA IMPORTÂNCIA NO RISCO CARDIOVASCULAR	12
2.3.1 HDL Colesterol.....	13
2.3.1 Triglicerídeos plasmáticos	14
2.3.3 Obesidade central.....	16
2.3.4 Pressão arterial.....	17
2.3.5 Glicemia de jejum	17
2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICA	18
2.4.1 Organização Mundial da Saúde (OMS) – 1998	21
2.4.2 <i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III</i> (NCEP ATPIII) – 2001 e NCEP ATPIII revisado 2005.....	22
2.4.3 International Diabetes Federation (IDF) – 2004	22
2.5 OUTRAS ALTERAÇÕES ASSOCIADAS COM A SÍNDROME METABÓLICA	23
2.6 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR	24
2.7 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DIABETES MELITO	27
2.8 SÍNDROME METABÓLICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS	28
2.9 A SÍNDROME METABÓLICA E OS FÁRMACOS	29
2.10 PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA	31
2.11 PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA COM O CRITÉRIO DA IDF	34
2.12 IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA EM NOSSA POPULAÇÃO	36
3. OBJETIVOS	38
3.1 OBJETIVO GERAL	38
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	38
4 ARTIGO	39
PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM IDOSOS DE UMA COMUNIDADE: COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	39
RESUMO	41

ABSTRACT	42
INTRODUÇÃO	43
POPULAÇÃO E MÉTODOS	45
Tabela 1: Critérios Diagnósticos da Síndrome Metabólica	47
Procedimentos estatísticos.....	47
RESULTADOS	48
DISCUSSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (artigo)	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	<i>American College of Endocrinology</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ATP III	<i>Adult Treatment Panel III</i>
CETP	Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado
CT	Colesterol Total
DAC	Doença Arterial Coronariana
DM	Diabetes Melito
EGIR	<i>European Group for the Study of Insulin Resistance</i>
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein</i> (colesterol da lipoproteína de alta densidade)
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein – Cholesterol</i>
LLP	Lípase Lipoprotéica
NCEP	<i>National Cholesterol Education Program</i>
NHLBI	<i>National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PROCAM	<i>Prospective Cardiovascular Münster</i>
SM	Síndrome Metabólica
TG	Triglicerídeos plasmáticos

1. INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam atualmente a principal causa de morte no mundo, com elevada morbidade, levando a perda de qualidade de vida e elevados custos em saúde pública. Sabe-se que o diabetes melito (DM) está intimamente associado com aumento de risco cardiovascular. A síndrome metabólica (SM), caracterizada por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão, é hoje um dos maiores desafios para a saúde pública em todo o mundo, por associar-se a importante risco para doença cardiovascular e diabetes tipo 2. Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica surgiram tendo como objetivo uma identificação precoce dos indivíduos sob elevado risco de desenvolver diabetes e doença cardiovascular.(1)

A SM foi definida originalmente em 1998 pelo critério da Organização Mundial da Saúde, que apresentava como base elevações da glicemia. A glicemia elevada deveria estar associada com mais duas alterações: elevação de relação cintura-quadril ou índice de massa corporal (IMC), aumento de pressão arterial, triglicerídeos plasmáticos (TG) elevados, baixo HDL colesterol (HDL-C) e presença de microalbuminúria.(2)

Desta concepção glucocêntrica de SM da OMS, evoluímos para o critério do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) – 2001, onde a glicemia foi excluída de fator imprescindível passando a figurar somente como um dos componentes diagnósticos de SM. Nesta definição foi incluída a circunferência abdominal como marcador de obesidade central, sendo excluído o IMC e a relação cintura-quadril.(3)

Com o surgimento de evidências da relação entre obesidade central e risco cardiovascular, ocorreu uma tendência de valorizar mais este critério. Assim em 2004, a International Diabetes Federation (IDF) lançou uma nova definição de SM, onde o critério de obesidade central, demarcada pelo valor da circunferência abdominal, tornava-se imprescindível para o diagnóstico. Nesta definição deveríamos ter além da circunferência abdominal elevada, com ponto de corte definido conforme etnia, mais dois componentes dentre: elevação de glicemia, pressão arterial aumentada, TG elevados ou HDL-C baixo.(4, 5) Com essa definição que reduziu os pontos de corte da cintura abdominal e da glicemia em relação aos do NCEP ATPIII, foi observada uma maior prevalência de SM na maioria das populações estudadas, em especial entre os idosos.(6)

Em 2005, em uma revisão dos critérios de SM, a *American Heart Association* e o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), manteve o critério do NCEP ATPIII, justificando serem de maior simplicidade na aplicação e ao fato de não enfatizar uma única etiologia para a SM, alterando apenas o ponto de corte da glicemia de jejum de 110 mg/dL para 100mg/dL, em decorrência de ajustes promovidos pela *American Diabetes Association* (ADA) no diagnóstico de DM.(7)

Existem ainda outros fatores associados com a SM que atualmente não estão contemplados nos componentes diagnósticos, como a presença de um estado pró-inflamatório, expresso pela presença de marcadores como a proteína C reativa. Esse estado pró-inflamatório possivelmente contribua para a elevação de risco cardiovascular associado à SM.(8)

Como a SM se constitui em uma associação de vários fatores de risco cardiovascular, saber se o diagnóstico da SM representa uma estimativa de risco

cardiovascular maior que a associação do risco individual dos fatores que a compõem, passou a representar um desafio na literatura.(9) Os critérios utilizados pela IDF e NCEP ATPIII têm sido associados com o risco aumentado de eventos cardiovasculares, mas qual deles é melhor preditor de risco ainda está por ser definido. A comparação da prevalência de SM pelo diagnóstico firmado com os diferentes critérios em populações diversas se faz necessária.

Os idosos são o grupo da população com maior prevalência de eventos cardiovasculares. Identificar a prevalência de SM entre eles adquire grande importância para medidas de controle, pois poderá ajudar a identificar aqueles sob maior risco dentre um grupo já com risco elevado. A escassez de dados relativos à nossa população quanto à prevalência da SM, em especial entre os idosos contribui para justificar a importância desse estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SÍNDROME METABÓLICA: HISTÓRICO E ETIOLOGIA

Os mecanismos adaptativos ligados à nossa sobrevivência na escala evolutiva vêm possivelmente nos predispondo à obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares e outras doenças crônicas. Na verdade fomos selecionados no processo evolutivo dentre aqueles indivíduos com genes eficientes para sobreviver na necessidade de muita atividade física na carência de alimentos e na defesa contra agressões externas e infecções agudas, mas que podem ser prejudiciais na fartura alimentar e no sedentarismo. Esta interação gene - ambiente tem nos levado a um complexo metabólico e vascular associado com o desenvolvimento de doenças crônicas, estando junto delas à obesidade. O desenvolvimento de obesidade, particularmente a obesidade abdominal, tem estado associado com efeitos de resistência à insulina, interferindo na utilização da glicose e de ácidos graxos periféricamente.(10)

A etiologia da síndrome metabólica (SM) ainda mantém-se obscura. Reaven propôs a etiologia ser a resistência à insulina, enquanto Lemieux sugeriu o componente central ser a obesidade visceral e a hipertrigliceridemia , e outros supõem ser as mudanças no estilo de vida. Desta forma, possivelmente muitos fatores estejam envolvidos conjuntamente para o surgimento da SM.(5)

Sabemos que fatores genéticos estão envolvidos no surgimento da SM, pois parece haver transmissão hereditária, estando a resistência à insulina presente em 45% dos indivíduos parentes de diabéticos tipo 2 em primeiro grau,

em relação a 20% de prevalência dentre aqueles sem parentesco e havendo maior concordância do diagnóstico de SM entre gêmeos monozigóticos do que entre dizigóticos.(11)

Contudo fatores ambientais são fundamentais no desenvolvimento da síndrome. Isto é possível exemplificar através de índios Pima residentes no Arizona, que atualmente modificaram seu estilo de vida tradicional, e lá apresenta muito elevada prevalência de diabetes e obesidade, enquanto outros membros da mesma tribo, geneticamente semelhantes, que persistem vivendo nas montanhas do México com seu estilo tradicional de vida, preservam muito baixa incidência dessas patologias.(12)

Em 1988, Reaven descreveu conceitos sobre a coexistência de anormalidades metabólicas e vasculares, propondo que constituiriam uma síndrome, que seria causada pela resistência à insulina, que poderia levar ao desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares. Reaven sugeriu a denominação de síndrome X, mas outros nomes têm sido utilizados, como síndrome de resistência à insulina, síndrome plurimetabólica, síndrome dismetabólica, ou, como posteriormente recomendado pela Organização Mundial da Saúde, simplesmente síndrome metabólica (SM).(13, 14)

Na conceituação inicial de Reaven, a SM era composta pela presença de resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão arterial sistêmica, HDL-C baixo e TG elevados. Embora essa definição não incluísse obesidade como critério, hoje se sabe que a obesidade visceral é muito importante nesta síndrome.(15)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1998 integrou dois componentes aos de Reaven: o índice de massa corporal, estabelecendo como

ponto de corte valores maior que 30 kg/m² ou uma elevação da relação cintura quadril conforme o gênero e a presença de microalbuminúria.

Recentemente, nos critérios diagnósticos do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) e *International Diabetes Federation* (IDF), vêm sendo utilizado o valor da circunferência abdominal, conforme o gênero, substituindo o índice de massa corporal ou relação cintura quadril. Além disso, também foi retirada das novas definições a presença de microalbuminúria.

2.2 RESISTENCIA À INSULINA

A insulinemia de jejum tem sido utilizada para avaliar a sensibilidade à insulina e fornece uma boa avaliação da sensibilidade hepática, embora não da muscular. O HOMA é um modelo matemático que prediz a sensibilidade à insulina pela medida da glicemia e da insulina no jejum e apresenta boa correlação com o método do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, considerado padrão-ouro na medida da sensibilidade à insulina.(16) Apesar de ser uma medida de fácil utilização, temos dificuldade de aplicação prática em grandes populações.

2.3 COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA E SUA IMPORTÂNCIA NO RISCO CARDIOVASCULAR

A SM se constitui em uma associação de vários fatores de risco cardiovascular, e entender a contribuição de cada um de seus componentes no risco cardiovascular é fundamental.

2.3.1 HDL Colesterol

.O efeito protetor do HDL é conhecido de longa data. Dados observacionais de 30 anos atrás já indicavam que níveis de HDL-C acima de 75mg/dL estão associados com longevidade - aumento da expectativa de vida e redução importante no risco de doença arterial coronariana (DAC). A exemplo disto, existe dados observacionais de um aumento na expectativa de vida de cinco a sete anos entre homens e mulheres americanas que apresentam hiperalfalipoproteinemia familiar.(17)

Já o HDL-C baixo (valores <40mg/dL) tem estado associado com doença cardiovascular prematura, definida usualmente como aquela que ocorre entre homens com menos de 50 a 55 anos ou mulheres com menos de 60 a 65 anos de idade.(18, 19) Tem sido observado que o HDL-C baixo eleva o risco de infarto do miocárdio entre indivíduos sem doença arterial coronariana conhecida.(20) O HDL-C baixo, pode ocorrer como uma anormalidade isolada, ou mais freqüentemente, em associação com hipertrigliceridemia.

Dessa forma, a incidência de doença arterial coronariana na população em geral parece ser inversamente proporcional aos níveis de HDL-C, com níveis baixos (hipoalfalipoproteinemia) sendo associados à maior risco.(21) Conforme os estudos de Framingham, o risco de infarto agudo do miocárdio eleva-se em 25% para cada redução de 5mg/dL no HDL-C em relação à média dos valores para homens e mulheres. Foi constatado nos estudos LIPID e CARE que os baixos níveis de HDL-C representavam um importante fator de risco para evento coronariano em pacientes com LDL < 125 mg/dL.(22)

Além do transporte reverso do colesterol, as partículas de HDL parecem auxiliar na manutenção da função endotelial, ter ação antioxidante e agir como antitrombótico nos componentes trombóticos da aterosclerose.(23)

2.3.1 Triglicerídeos plasmáticos

O efeito da elevação dos TG no processo de aterosclerose e na incidência de eventos coronarianos e cerebrovasculares tem sido muito estudado. A associação independente entre a hipertrigliceridemia e doença arterial coronariana ainda era assunto controverso até o início da década passada, mas após foi comprovada de forma definitiva. (24-27) A base para a afirmação que os TG seriam um fator de risco independente para DAC foi obtida através do estudo PROCAM (*Prospective Cardiovascular Münster*) que foi realizado entre 1979 a 1985 envolvendo quase 20.000 pessoas. A hipertrigliceridemia persistiu como um potente fator independente de risco mesmo quando combinado com níveis elevados de LDL-C e reduzidos de HDL-C.(28-30) Resultados prévios da análise de um seguimento do estudo de Framingham já corroboravam com esses achados, revelando que tanto homens quanto às mulheres com níveis séricos elevados de TG e níveis baixos de HDL-C tinham risco aumentado de DAC.(31)

Uma meta-análise de 17 estudos populacionais prospectivos, incluindo quase 60.000 homens e mulheres reafirmou os TG como fator de risco independente para DAC. Na análise multivariada, cada elevação de 88 mg/dL nos níveis de TG, estava relacionada com um aumento do risco de doença cardiovascular em homens e mulheres, mesmo após ajuste para níveis de HDL-C.(25)

Os TG e o HDL-C estão correlacionados devido ao seu metabolismo. As lipoproteínas ricas em TG, quando presentes em concentrações elevadas, como em situações de hipertrigliceridemia, trocam o seu conteúdo de TG por colesterol das HDL e LDL através da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Dependendo dos níveis de TG e da atividade da CETP, as partículas de HDL diminuem seu conteúdo de colesterol trocando por TG. (32, 33) Dessa forma, com o aumento dos níveis de TG, não só o nível de HDL-C, mas o tamanho e o número das partículas de HDL diminuem, reduzindo-se a proteção conferida pelas HDL.(32, 34, 35) Assim os baixos níveis de HDL-C parecem interagir com a hipertrigliceridemia e elevar o risco cardiovascular.

Além de sua associação com níveis baixos de HDL-C, a elevação do triglicerídeo costuma vir associada com outras anormalidades que predisõem à aterosclerose, como presença de partículas pequenas e densas de LDL colesterol; elevação da viscosidade e coagulabilidade sanguínea; disfunção endotelial; isquemia tecidual e quilomicronemia.(36) Em relação às LDL, sabemos que partículas de LDL pequenas e densas são sabidamente aterogênicas. Existem evidências de uma relação inversa entre os TG e o diâmetro das partículas de LDL, com TG elevados sendo associados a um perfil mais aterogênico de LDL. (37)

Além disso, parece haver relação entre hipertrigliceridemia e doença cerebrovascular. Um estudo envolvendo 11.177 pessoas sem histórico de doença cerebrovascular, seguidas por seis a oito anos, com valores de TG maiores que 200mg/dL, apresentaram uma elevação de 27% no risco de um Acidente Vascular Encefálico ou Acidente Isquêmico Transitório.(38)

Analisados conjuntamente, estes dados sugerem que níveis elevados de TG são fatores de risco para DAC, independente dos níveis de HDL-C, LDL-C e Colesterol Total (CT).

2.3.3 Obesidade central

A obesidade central está associada com o aumento de risco de morbimortalidade cardiovascular. Mesmo entre indivíduos com peso dentro da faixa de normalidade, a adiposidade central pode elevar o risco de diabetes, hipertensão, aterosclerose e entre as mulheres, também o de câncer de mama. A circunferência abdominal, mas não o IMC, parece ser um bom preditor para o desenvolvimento de hipertensão, dislipidemia e SM (39), estando também associado com o risco de infarto agudo do miocárdio.(40)

Para mensurar a obesidade abdominal, sabe-se que a quantificação de gordura visceral é a medida mais adequada, possivelmente sendo um melhor marcador de risco. Contudo, por ser de difícil mensuração devido ao seu elevado custo pela necessidade de tomografia computadorizada ou ressonância magnética para quantificação, na prática clínica a gordura visceral passou a ser representada pela circunferência abdominal, que é um método de fácil realização e sem custo, com a associação entre o valor da circunferência abdominal e a gordura visceral devendo ser caracterizada para cada população.

A relação entre a obesidade central e o seu risco depende também da etnia. Por exemplo, japoneses e indianos do sul da Ásia, possuem maiores índices de gordura total e visceral e assim apresentam um risco maior de desenvolver diabetes para um dado valor de IMC em relação aos europeus.(41)

2.3.4 Pressão arterial

A hipertensão arterial sistêmica é um importante fator de risco para patologias cardiovasculares, estando associada com muitas complicações no organismo humano. O risco para o desenvolvimento de complicações varia com os valores de pressão arterial, elevando-se a partir de valores de pressão acima de 110/75 mmHg, além de estar também relacionado com a presença de outros fatores ou patologias, como a presença de diabetes, tabagismo, entre outros.(42) Entre os idosos, a hipertensão sistólica, é um fator de risco maior que a hipertensão diastólica.

O aumento da pressão arterial eleva o risco para insuficiência cardíaca em todas as idades, o que está proporcionalmente associado com os níveis de pressão.(43) A hipertrofia ventricular esquerda é um problema comum entre os hipertensos sem tratamento, elevando o risco para arritmias cardíacas ventriculares, morte por infarto do miocárdio e morte súbita.(44)

A hipertensão arterial é também o principal fator de risco para acidente vascular encefálico e hemorrágico, o que pode ser marcadamente reduzido através de tratamento efetivo, especialmente entre os idosos.(45)

2.3.5 Glicemia de jejum

As evidências definem que a elevação da glicose no soro está associada com um aumento de risco cardiovascular. Está atualmente clara a relação entre o diagnóstico de diabetes e o processo aterosclerótico, contudo para a relação entre elevação da glicemia dentro de valores próximos da normalidade e esse processo, existem menores evidências. Foi observado um maior risco de evento cardíaco no Nurses' Health Study, onde 5% das 115.000 mulheres acompanhadas, que no

início do estudo não eram diabéticas tipo 2 e desenvolveram a patologia nos 20 anos de seguimento, um aumento de 3,17 vezes no risco para infarto do miocárdio antes do diagnóstico de diabetes em análise multivariada, possivelmente associado aos valores de glicemia limítrofes prévios.(46)

Em uma metanálise de 20 estudos com 100.000 participantes, foi demonstrado um aumento do risco de evento cardiovascular com o surgimento de intolerância à glicose. Quando comparados os pacientes com glicemia de jejum de 75 mg/dL com aqueles com 110mg/dL, foi possível observar um aumento de risco de evento cardiovascular de 33%.(47).

2.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE SÍNDROME METABÓLICA

Muitos critérios diagnósticos para SM foram propostos, o que tem dificultado algumas comparações entre dados de estudos com utilização de critérios diferentes.

E 1998, a OMS propôs uma definição, deixando claro que poderia ser modificada quando mais informações fossem obtidas. Além de resistência à insulina, intolerância à glicose ou diabetes, componentes essenciais por essa definição, mais dois dos seguintes critérios eram necessários: elevação da pressão arterial, aumento de TG, HDL-C baixo, obesidade (mensurada pela relação cintura quadril ou índice de massa corporal) e microalbuminúria.(2)

O *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR), promoveu modificações nesses critérios da OMS, requerendo a presença de hiperinsulinemia e estreitando os valores de glicemia (níveis de glicemia após teste oral de tolerância com 75g de glicose foram reduzidos de ≥ 200 mg/dL para ≥ 140 mg/dL).

Além disso, foi introduzido o valor da circunferência abdominal como critério para obesidade.(48)

Em 2001, surgiu o critério do *National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) para SM, com maior foco no risco de doença cardiovascular, sendo desta forma uma definição menos glucocêntrica. Além disso, por ser necessária uma menor complexidade, uma vez que a mensuração da resistência à insulina mostrava ser de difícil aplicação prática, foi dado espaço para outros componentes diagnóstico. Por essa definição, a SM foi caracterizada pela presença de três de cinco componentes: obesidade central, elevação da pressão arterial, aumento de TG, HDL-C baixo e elevação da glicemia de jejum.(3)

Tabela 1. Critérios do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) para Síndrome Metabólica.

Critério (pelo menos três devem estar presentes)	Valor
Circunferência da cintura	
Homens	>102 cm
Mulheres	>88 cm
Triglicerídeos ¹	>150 mg/dL
HDL-colesterol ¹	
Homens	<40 mg/dL
Mulheres	<50 mg/dL
Pressão arterial ²	≥130/85 mmHg
Glicemia de jejum ³	≥110 mg/dL
	(revisado ≥100 mg/dL)

¹ ou em tratamento medicamentoso para redução de triglicerídeos ou elevação de HDL colesterol

² ou em tratamento medicamentoso para hipertensão arterial

³ ou em tratamento medicamentoso para glicose jejum elevada

Em 2004 foi constituído o critério da *International Diabetes Federation* (IDF) para SM.(5) Nessa definição de SM, a obesidade central, que por sua forte associação com o risco cardiovascular e com os outros componentes da síndrome passou a ter importância fundamental, sendo critério imprescindível para o diagnóstico. Como justificativa, o aumento da gordura visceral abdominal tenderia a ocorrer na juventude, sendo supostamente o desencadeante dos demais componentes da SM. O aumento da circunferência abdominal foi mantido como indicativo de obesidade central., com pontos de corte considerados conforme a etnia:

- ⇒ europeia (94cm homens e 80 cm mulheres) – o mesmo para norte americana;
- ⇒ chinesa e sul asiática (90cm homens e 80cm mulheres) – o mesmo para centro-sul americana;
- ⇒ japonesa (85cm homens e 90cm mulheres).

Assim a IDF definiu a SM como obesidade central mais dois dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial, aumento de TG, HDL-C baixo e elevação da glicemia de jejum. (Tabela 2).

Em 2005, a American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), manteve o critério do NCEP ATP III, justificando ser de maior simplicidade na aplicação e ao fato de não enfatizar uma única etiologia para a SM. Contudo, alterou o ponto de corte da glicemia de jejum de 110 mg/dL para 100mg/dL, em decorrência dos ajustes promovidos na época pela American Diabetes Association (ADA).(7)

Tabela 2. Critérios da *International Diabetes Federation* (IDF) para Síndrome Metabólica.

Critério	Valor
<u>Obesidade abdominal (imprescindível)</u>	
Circunferência da cintura ¹	
Homens	≥ 94 cm
Mulheres	≥ 80 cm
<u>Outros (dois devem estar presentes)</u>	
Triglicerídeos ²	≥150 mg/dL
HDL-colesterol ²	
Homens	<40 mg/dL
Mulheres	<50 mg/dL
Pressão arterial ³	≥130/85 mmHg
Glicemia de jejum ⁴	≥100 mg/dL

¹ conforme critério para etnia europeia;

² ou em tratamento medicamentoso para redução de triglicerídeos ou elevação de HDL colesterol;

³ ou em tratamento medicamentoso para hipertensão arterial;

⁴ ou em tratamento medicamentoso para glicose jejum elevada ou diagnóstico prévio de diabetes.

As três definições atuais mais importantes de SM são sumariamente descritas a seguir.

2.4.1 Organização Mundial da Saúde (OMS) – 1998

- ⇒ Glicose de jejum ≥110 mg/dL ou glicemia após teste de tolerância à glicose ≥200 mg/dL – critério modificado pelo EGIR em 1999 para ≥ 140 mg/dL
- ⇒ Mais dois dos seguintes componentes:
 - Obesidade abdominal - mensurada por relação cintura quadril (RCQ) > 0,90 para homens e > 0,85 para mulheres ou índice de massa corporal (IMC) > 30Kg/m² – critério modificado posteriormente pelo EGIR para circunferência abdominal, com ponto de corte conforme

grupo étnico, sendo esses os mesmos valores utilizados atualmente pela IDF;

- TG \geq 150 mg/dL (ou uso de drogas para hipertrigliceridemia);
- HDL-Colesterol $<$ 35 para homens e \leq 39mg/dL para mulheres;
- Pressão arterial \geq 140/90 mmHg (ou uso de drogas anti-hipertensivas);
- Microalbuminúria: caracterizada por razão albumina/creatinina \geq 30 mg/g.

2.4.2 National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP ATPIII) – 2001 e NCEP ATPIII revisado 2005

⇒ Presença de três ou mais das seguintes anormalidades:

- Glicose de jejum \geq 110 mg/dL (modificado para \geq 100 mg/dL em 2005 pela AHA / NHLBI);
- Obesidade abdominal (circunferência da cintura $>$ 102 cm para homens e $>$ 88 cm para mulheres);
- TG \geq 150 mg/dL (ou uso de drogas para hipertrigliceridemia);
- Colesterol HDL $<$ 40 para homens e $<$ 50mg/dL para mulheres (ou em tratamento medicamentoso);
- Pressão arterial \geq 130/85 mmHg (ou uso de drogas anti-hipertensivas).

2.4.3 International Diabetes Federation (IDF) – 2004

⇒ Nesta nova definição, a obesidade abdominal é critério indispensável, com valores diferentes de ponto de corte da circunferência abdominal de acordo com o grupo étnico. O critério para etnia européia é o utilizado para a nossa população: \geq 94cm para homens e \geq 80cm para mulheres.

⇒ Mais dois dos seguintes componentes:

- Glicose de jejum \geq 100 mg/dL;
- TG \geq 150 mg/dL (ou uso de drogas para hipertrigliceridemia);

- HDL-Colesterol < 40 para homens e < 50mg/dL para mulheres (ou em tratamento medicamentoso);
- Pressão arterial \geq 130/85 mmHg (ou uso de drogas anti-hipertensivas).

2.5 OUTRAS ALTERAÇÕES ASSOCIADAS COM A SÍNDROME METABÓLICA

Apesar das definições de SM basearem-se nos elementos diagnósticos apresentados anteriormente, sabemos que essas não são as únicas anormalidades apresentadas pelos portadores dessa síndrome, mas aquelas julgadas mais adequadas para o diagnóstico. Outras alterações podem ser encontradas nos indivíduos com SM, como redução de adiponectina e sensibilidade a leptina no tecido adiposo; elevação de citocinas inflamatórias como interleucina 6 e reagentes de fase aguda como proteína C-reativa; aumento da concentração plasmática de moléculas de adesão celular; retenção renal de sódio e microalbuminúria; elevação plasmática e redução da excreção renal de ácido úrico; elevação do cortisol; níveis de testosterona reduzidos em homens e elevados em mulheres.

Existem dados interessantes associando a presença da SM com lentificação no retorno aos níveis basais de frequência cardíaca após a atividade física. A literatura sugere que os indivíduos com SM, classificados a partir do critério do NCEP ATP III, teriam uma redução na estimulação vagal após atividade física, associada com um aumento da atividade simpática, o que explicaria a alteração no retorno da frequência cardíaca para níveis basais após a atividade física, podendo indicar um maior risco cardiovascular entre esses indivíduos.(49)

Outros achados, a exemplo de hiperuricemia e presença de gota, podem estar associados com um aumento de risco cardiovascular.

Em um estudo coreano, 44% dos indivíduos com gota apresentavam SM comparado com 5% dos controles, sugerindo associação de hiperuricemia com maior prevalência dessa síndrome. De forma interessante, nesses pacientes os principais fatores encontrados para a SM foram dislipidemia e obesidade.(50)

Elevações de transaminases hepáticas, aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, podem ocorrer por diversos fatores, associadas ao uso de álcool, hepatites virais e também pela presença de esteatose hepática. A esteatose hepática não associada com o uso de álcool parece ser um marcador para a presença de SM, contudo não sabemos quando esses marcadores podem prever o surgimento da SM. (51, 52)

2.6 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO CARDIOVASCULAR

A SM refere-se a várias patologias cardiovasculares e fatores de risco com uma fisiologia associada a risco de evento cardiovascular. Desta forma, talvez a SM seja um apanhado de fatores de risco coronariano associados. Estudo tem demonstrado que o diagnóstico da SM, a partir dos critérios do NCEP ATP III ou OMS, tem estado associado com um maior risco cardiovascular e uma maior prevalência de doença cardiovascular.(9)

Estudo realizado em uma população de 1069 idosos não diabéticos de 65 a 74 anos na Finlândia, com seguimento de sete anos, indicou a síndrome de resistência à insulina (refletida primariamente no índice de massa corporal),

relação cintura quadril, TG e glicemia de jejum, como fatores de risco para DAC entre os homens, mas não entre as mulheres idosas.(53)

Um estudo americano envolvendo cerca de 3.000 indivíduos com 50 anos ou mais, demonstrou que a presença de DAC aumentava marcadamente na presença de SM. No entanto, embora a SM fosse um preditor da prevalência de DAC significativo na análise univariada, a análise multivariada revelou que a pressão arterial, o HDL-C e a presença de DM, mas não a SM, eram preditores independentes da prevalência de DAC. Foi também observado que dos pacientes com DM, a grande maioria – 87% – apresentava também critério para SM, e somente esses apresentavam maior prevalência de DAC. Já os 13% de diabéticos sem SM não apresentaram maior prevalência de DAC em relação aos não diabéticos sem SM.(54) Esses achados sugerem uma maior associação da SM com DAC em relação ao diabetes.

Um estudo italiano seguiu por 11 anos 1565 idosos, com idade média de 69 anos e portadores de DM tipo 2, encontrando uma prevalência de 76% de SM pelo critério da OMS. A presença de SM não demonstrou ser um preditor de mortalidade total ou cardiovascular nessa população. A categorização dos pacientes como portadores de SM não acrescentou mais informações do que o conhecimento da presença de seus componentes isolados, sugerindo não existir co-relação independente entre a SM e DAC.(55)

Três estudos avaliaram o impacto da diferença na prevalência de SM baseada nos critérios do NCEP ATP III e da OMS no risco de desenvolver doença cardiovascular. Estes não demonstraram a superioridade que era esperada com as novas definições do NCEP ATP III em relação à da OMS. O primeiro não demonstrou o critério do NCEP ATP III ser melhor preditor de doença

cardiovascular ou mortalidade cardiovascular por todas as causas.(56) O segundo, concluiu que os dois métodos eram capazes de identificar risco para DAC, porém também sem maior benefício com o critério do NCEP ATPIII.(57) Já neste terceiro estudo, ambos os critérios indicaram maior risco cardiovascular, contudo entre aqueles indivíduos de baixo risco o critério do NCEP ATPIII foi mais adequado.(58)

O Hoorn Study, estudo de coorte com base populacional, envolveu 615 homens e 749 mulheres com idades entre 50 e 75 anos, sem história de diabetes ou doença cardiovascular. O objetivo foi avaliar o risco cardiovascular em 10 anos nos pacientes com SM a partir dos critérios do NCEP ATPIII, OMS, EGIR e American College of Endocrinology (ACE). A presença da SM pelo critério do NCEP ATPIII elevou em cerca de duas vezes o risco ajustado para a idade de eventos fatais de DAC em homens e não fatais em mulheres. Para as definições da OMS, EGIR, e ACE, o aumento de risco foi um pouco menor. Os autores concluem que embora a definição da presença de SM seja um bom preditor de risco cardiovascular, não permite uma melhor avaliação do que o conhecimento da presença de fatores de risco cardiovascular individualmente.(59)

Desta forma, as evidências levam a uma associação entre SM e o aumento do risco de morbi-mortalidade cardiovascular, sem definir que esse aumento de risco seja maior do que o previsto pela presença dos fatores de risco CV individualmente.(60) De qualquer forma, na busca de reduzir o risco cardiovascular, deve-se focar o tratamento no controle de todos os fatores de risco presentes no paciente com SM, não só naqueles que constituem os componentes diagnóstico, mas também nos outros fatores de risco presentes, como fumo e LDL colesterol elevado.(61)

É possível evidenciar em relação ao risco cardiovascular, que existe carência de estudos que demonstrem que a associação de fatores de risco, que compõem a SM, seja melhor preditor de risco que outras associações de fatores de risco tradicionais como fumo, idade, colesterol LDL, já contempladas em escores de risco padronizados, como do estudo de Framingham ou PROCAM.(3, 62, 63)

2.7 SÍNDROME METABÓLICA E RISCO DE DIABETES MELITO

A SM freqüentemente precede o aparecimento de DM tipo 2, visto que seu diagnóstico já está associado com a presença de resistência à insulina. Dúvidas surgiram após as modificações nos critérios para SM feitos pelo NCEP ATPIII e IDF, na capacidade do diagnóstico de SM prever o risco para diabetes em relação ao diagnóstico pelo critério da OMS. Em um estudo, a redução do ponto de corte da glicose para 100mg/dL, levou a um aumento na sensibilidade, porém perda em especificidade em prever o risco de surgimento de diabetes.(64)

Isso não foi confirmado em estudo posterior, avaliando 822 indivíduos seguidos por cinco anos, em que o diagnóstico de SM com os parâmetros do NCEP ATPIII e IDF previu o surgimento de DM de forma semelhante ao diagnóstico pelo critério da OMS, não necessitando de teste de tolerância à glicose ou determinação de proteinúria.(65)

2.8 SINDROME METABÓLICA E MARCADORES INFLAMATÓRIOS

O papel dos marcadores inflamatórios na SM cada vez mais vem apresentando destaque.

Recentemente foi realizado no Japão um estudo de base populacional que observou níveis mais elevados de proteína C reativa entre os portadores de SM do que naqueles sem esse diagnóstico.(66)

Em um ensaio clínico que avaliou a progressão de SM para o diabetes, com intervenção de modificações no estilo de vida (dietéticas e prática de atividade física), também foi avaliada a presença de atividade inflamatória, expressa por marcadores inflamatórios como: proteína C reativa, interleucina-6, fator inibitório de migração de macrófagos. A proteína C reativa elevada, no grupo sem a intervenção, esteve associada com o aumento da incidência de diabetes melito. (67)

Um ensaio clínico realizado em San Diego com 977 homens e 1141 mulheres, fortaleceu as evidências de que uma atividade inflamatória intensa estaria associada com a SM. Neste foi demonstrado uma associação entre a presença da SM e um maior risco de morte por causa cardiovascular. Além disso, foram mensurados marcadores inflamatórios como proteína C reativa (PCR), adiponectina, leptina, interleucina-6. Foi possível observar um aumento de risco para morte de causa cardiovascular de 65% em pacientes com SM, o que era atenuado em 25% após ajuste para interleucina-6 e 35% após ajuste para PCR.(8)

.A importância da leptina na SM também tem sido descrita. Em um estudo de revisão, a leptina foi apresentada como um hormônio peptídeo derivado do tecido adiposo que auxilia na promoção do balanço energético negativo. A

elevação desse peptídeo é comumente encontrada entre obesos e pode refletir um aumento da massa de gordura e resistência a leptina. Ela talvez possa contribuir também com a elevação de pressão arterial, hiperglicemia, dislipidemia, promoção de um estado protrombótico e inflamatório, que seria encontrado na SM. (68)

Apesar desses estudos sugerirem existir uma ligação entre a atividade inflamatória e a síndrome metabólica, mais estudos são necessários para que possamos melhor compreender essa relação.

2.9 A SÍNDROME METABÓLICA E OS FÁRMACOS

Muitos fármacos surgiram com a proposta de melhorar as disfunções ocorridas na SM e assim buscar também uma redução no processo aterosclerótico.

Foi possível observar que as biguanidas podem ter um efeito benéfico neste processo. A metformina tem estado associada com uma melhora no controle glicêmico e na disfunção endotelial em pacientes diabéticos . Isto pode ser demonstrado em um estudo brasileiro que encontrou melhora da função endotelial entre parentes em primeiro grau de pacientes diabéticos ou com SM quando em uso de metformina.(69)

O processo inflamatório pode ser evidenciado nos pacientes com SM a partir de elevações de proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), redução da sensibilidade à insulina e disfunção endotelial. Um ensaio clínico randomizado comparado com placebo, testou o uso da rosiglitazona neste perfil de indivíduos. Após um seguimento de 12 meses em uso do fármaco, os autores encontraram elevação do HDL-C, redução nos triglicerídeos; redução nos níveis de PCR e IL-6

e incremento nos níveis de adiponectinas,. sugerindo desta forma um efeito benéfico deste fármaco nos pacientes com SM.(70)

A pioglitazona demonstrou também um possível efeito “anti-aterogênico”, observado através de elevação de 15% no HDL-C e redução na concentração de partículas pequenas e densas de LDL, apesar de não ser observada alteração nos níveis de TG e LDL colesterol. As alterações lipídicas foram associadas com uma redução de 31% nos níveis medianos de proteína C reativa e elevação de 111% nos níveis médios de adiponectina.(71)

Em outro estudo também avaliando o uso de tiazolinedionas (rosiglitazona e pioglitazona) houve melhora do controle da hipertensão arterial de indivíduos diabéticos e portadores da SM, também havendo melhora na resistência à insulina.(72)

Por outro lado, o uso das tiazolinedionas tem estado associado também com efeitos indesejáveis, como edema periférico e risco de descompensação de insuficiência cardíaca, devido a uma tendência de retenção de fluidos, especialmente se combinados com insulina. A hipótese para a causa deste efeito seria associada com um melhora na ação da insulina quando usada conjuntamente com as tiazolinedionas sobre o tônus vascular e promovendo um aumento de permeabilidade vascular levando à retenção de fluidos e formação de edema. (73) .

A *Cannabis sativa*, conhecida como droga ilícita, vem recebendo atenção especial por seus efeitos metabólicos, vasculares e imunológicos. Os receptores do sistema endógeno por ela mimetizado foram recentemente descobertos, possibilitando a manipulação por agonistas e antagonistas, o que vem apresentando destaque no tratamento da SM.(74)

O rimonabant, bloqueador seletivo de receptores cannabinoídes tipo 1, vem sendo considerado uma proposta medicamentosa de auxiliar a reduzir o peso em obesos e melhorar os fatores de risco cardiovasculares. Para evidenciar estes efeitos um estudo com duração de dois anos foi conduzido, comparando os efeitos do rimonabant associado com dieta ao uso de placebo também associado com dieta. Foi observada uma melhora nos parâmetros de peso, circunferência abdominal, TG e HDL-C no grupo que vinha em uso de 20mg da droga ativa. Porém quando neste estudo foi interrompido o uso da droga, por abandono do tratamento ou de forma intencional, os pacientes tenderam ao retorno do peso basal. Além disso, ainda não dispomos neste momento de informações quanto à redução de risco para eventos com o uso desta droga e nem para a sua segurança em uso prolongado.(75)

Outro estudo envolvendo o rimonabant, com 1036 pacientes com a presença de obesidade ou sobrepeso, foi possível observar uma redução dos níveis de adiponectinas plasmáticas, elevação do HDL-C, redução de peso e TG na dose de 20mg/dia, promovendo assim redução nos fatores de risco cardiovascular. Nesse estudo, a principal causa de interrupção do tratamento foram náuseas, depressão e ansiedade.(76)

2.10 PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A SM, associada à alta morbi-mortalidade cardiovascular e elevado custo sócio-econômico, é vista atualmente como uma epidemia mundial, com números alarmantes. O ganho ponderal é preditor independente para o desenvolvimento da SM, embora nem todos os indivíduos obesos a apresentem. Por outro lado, certas

populações com baixa prevalência de obesidade apresentam elevada prevalência da SM e mortalidade cardiovascular. A distribuição da gordura corporal é relevante, e especificamente a gordura visceral parece ser o elo entre o tecido adiposo e a resistência à insulina.(77)

Nos Estados Unidos, a prevalência da SM é similar entre homens e mulheres brancas – 25% após os 20 anos de idade, chegando a 43% nos indivíduos com 60 anos ou mais, sendo mais comum em mulheres negras e nas hispânicas, que possuem carga genética indígena maior. Acredita-se que no Brasil estes valores sejam menores devido à menor prevalência de obesidade.

Entre 1255 indivíduos (63% mulheres e 37% homens) com 65 anos ou mais sem patologias agudas atendidos em um serviço de geriatria na Turquia, a prevalência de SM foi de 16% com o critério da OMS e 24% com o critério do NCEP ATP III. Em relação à prevalência de doença arterial coronariana, esta esteve presente em 38% dos portadores de SM pelo critério da OMS, versus 30% nos sem a síndrome. Já utilizando o critério do NCEP ATP III, 35% versus 30%, porém sem diferença estatisticamente significativa.(78)

Estudo realizado em Bogotá na Colômbia entre 550 indivíduos adultos evidenciou uma prevalência de SM a partir do critério do NCEP ATP III de 27% (19% entre homens e 30% entre mulheres).(79) Entre os idosos da Turquia esta prevalência foi de 24% com o critério do NCEP ATP III apresentando também uma importante correlação entre esta e o risco de evento cardiovascular.(78)

Na cidade do Porto em Portugal, observou-se uma tendência de elevação da prevalência da síndrome com a idade, sendo o pico entre 60-69 anos (35% entre mulheres e 33% entre os homens conforme critérios do NCEP ATP III) (80) Já na França, a prevalência de SM variou de 11% entre mulheres a 13% entre os

homens com mais de 70 anos conforme o critério do NCEP ATP III.(81) Entre um grupo de idosos italianos vivendo na comunidade, com 981 indivíduos com mais de 65 anos a prevalência de SM foi de 28% (variando entre 33% entre mulheres e 20% entre homens) conforme critérios do NCEP ATP III.(82)

No Japão, um estudo que envolveu 3264 pessoas com idade entre 20 e 79 anos, a prevalência de SM, conforme o critério do Comitê Japonês para diagnóstico da SM de abril de 2005, foi de 12% entre homens e 2% entre mulheres, já quando utilizado o critério do NCEP ATP III, houve um aumento de quase três vezes nessa prevalência entre ambos os sexos. Contudo os componentes diagnóstico utilizados pelo Comitê Japonês para SM foram presença de aumento da circunferência abdominal (≥ 85 cm homens e ≥ 90 cm mulheres) mais dois ou mais dos seguintes critérios: triglicérides ≥ 150 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL, pressão sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg e glicose de jejum ≥ 110 mg/dL (quando em tratamento para algum desses critérios, este seria considerado). O NCEP ATP III revisado foi o critério utilizado nesse estudo, usando como ponto de corte glicose ≥ 100 mg/dL e considerando o componente de circunferência abdominal ≥ 85 cm para homens e ≥ 90 cm para mulheres, de acordo com os pontos de corte da Sociedade Japonesa para Estudo da Obesidade, sendo os mesmos utilizados atualmente pela IDF para esta população.(83)

Já um segundo estudo japonês, em Okinawa, utilizando o mesmo critério diagnóstico do NCEP ATP III do estudo anterior, exceto o ponto de corte para glicose ≥ 110 mg/dL, mostrou uma prevalência de síndrome metabólica entre indivíduos entre 30 e 79 anos de 30% entre os homens e 10% entre as mulheres,

mostrando uma semelhança entre os resultados nestes dois estudos de base populacional, apesar do diferente ponto de corte para glicose.(84)

2.11 PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA COM O CRITÉRIO DA IDF

Um estudo comparativo para identificar a prevalência da SM baseado no critério do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII) e no novo critério da *International Diabetes Federation* (IDF) com 3.601 pessoas com mais de 20 anos, identificou uma maior prevalência entre indivíduos norte-americanos de SM quando o critério da IDF foi utilizado em relação ao critério do NCEP ATPIII (39% vs 34%, respectivamente).(85)

Outro estudo com base populacional envolvendo 4.060 indivíduos com 18 anos ou mais no sul da Austrália também comparou a prevalência da SM utilizando o critério do NCEP ATPIII e o novo da IDF. Neste foi observada uma prevalência de 23% (26% em homens e 16% em mulheres) baseado no critério da IDF e de 15% (19% em homens e 14% em mulheres) com o do NCEP ATPIII. Observou-se também um aumento na prevalência com a idade onde após os 70 anos, 36% dos homens e 46% das mulheres apresentavam o critério da IDF para SM e 15% dos homens e 25% das mulheres apresentaram o critério para SM do NCEP ATPIII.(6)

Entre a população da Grécia foi observada uma elevadíssima prevalência de síndrome metabólica entre os idosos pelo critério da IDF (acima de 69%), o que talvez seja um achado normal para este grupo étnico. Além disso, foi encontrada uma correlação semelhante entre a presença da SM e o risco cardiovascular entre os gregos com SM. Ocorrendo um aumento de risco de evento cardiovascular de

13,7% quando presente a SM pelo critério do NCEP ATPIII e de 11,3% com o da IDF.(86)

Entre população de adultos com excesso de adiposidade, o critério da IDF também foi capaz de realizar um maior número de diagnósticos.(87) Outro estudo realizado comparando os critérios do NCEP ATPIII e IDF foi conduzido entre as populações norte-americana e germânica. Foi possível evidenciar uma maior prevalência de SM entre os norte americanos, baseado no critério do NCEP ATPIII. Porém quando foi utilizado o critério da IDF a prevalência aumentou em 25% entre os alemães. Em relação ao risco cardiovascular, foram comparados os dois critérios diagnósticos como preditores de desfechos cardiovasculares em 10 anos. De forma interessante, o critério do NCEP ATPIII teve maior valor preditivo para risco cardiovascular que o da IDF entre os germânicos. Apesar de diagnosticar uma parcela menor de pessoas, demonstrou ser um método mais sensível nessa população.(88)

Entre chineses, em um estudo transversal, a SM apresentou uma elevada prevalência entre idosos de 60 a 95 anos (39% entre mulheres e 18% entre os homens pelo critério NCEP ATPIII e 54% entre mulheres e 35% entre os homens pelo critério da IDF). Neste estudo, o ponto de corte utilizado para cintura abdominal foi o recomendado pela IDF para etnia asiática (≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres). O diagnóstico de SM pelo critério da IDF teve uma maior associação com a prevalência de DAC, acidente vascular encefálico isquêmico e doença arterial periférica, sugerindo uma melhor estimativa de risco cardiovascular dessa população. Acredita-se que este achado deva-se ao fato de entre asiáticos existir uma maior taxa de gordura corporal e visceral em relação à etnia caucasiana para um mesmo IMC.(89)

Tendo em vista uma elevada prevalência da SM entre alguns grupos étnicos, existem algumas dúvidas na literatura em relação ao novo critério da IDF, que talvez esteja induzindo a um excesso de diagnósticos de SM. Além disso, faltam evidências de que seja este o melhor método para determinar a SM como preditor de risco cardiovascular ou de desfechos clínico relevantes.

2.12 IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA EM NOSSA POPULAÇÃO

Desde a descrição de Reaven, muito se tem discutido em relação à síndrome metabólica e aos fatores que compõem seu critério diagnóstico, uma vez que inicialmente o fator imprescindível para o diagnóstico era a glicemia. Com os critérios do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III) e da *International Diabetes Federation* (IDF), o foco glucocêntrico do diagnóstico modificou-se.

Agora, com o rigoroso critério proposto pela IDF, é sugerido que passemos a identificar a obesidade central a partir de pontos de corte mais estreitos e ainda como componente indispensável. Isto, ao que parece, vem tendendo a elevar a prevalência da síndrome metabólica nas diferentes populações, associado com elevadas taxas de obesidade.

Atualmente dispomos de poucos dados nacionais sobre a prevalência de SM. Além disso, os dados diferem muito conforme a população estudada sendo difícil estimar uma prevalência exata entre grupos específicos, como o de idosos. Devido carência de estudos, o impacto em nosso meio da mudança de critério diagnóstico ainda é desconhecido.

Sabemos que a importância da SM está na associação com o risco de desenvolver diabetes e no surgimento de doenças cardiovasculares. Porém existem dúvidas quanto ao valor preditivo dos fatores isolados ou da composição que caracteriza a SM prever melhor os desfechos relevantes. O novo critério da IDF direciona para uma maior prevalência da SM. Talvez isto se deva ao fato de a obesidade central ter um surgimento precoce e apresentar uma elevada prevalência no mundo moderno em todas as faixas etárias. Identificar qual a importância no risco cardiovascular e o melhor critério para diagnóstico ainda é um desafio mundial.

Dessa forma, a carência de estudos nacionais sobre a prevalência de SM e as dúvidas quanto ao valor preditivo do diagnóstico com diferentes critérios, agregados a uma maior incidência de doença cardiovascular entre os idosos justificam a importância desse estudo.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Determinar a prevalência de síndrome metabólica em uma amostra de idosos representativa de uma comunidade.

3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Comparar a prevalência de síndrome metabólica diagnosticada pelos critérios do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII), do NCEP ATPIII revisado e da *International Diabetes Federation* (IDF).

4 ARTIGO

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM IDOSOS DE UMA
COMUNIDADE: COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS MÉTODOS
DIAGNÓSTICOS**

Artigo Original

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA EM IDOSOS DE UMA
COMUNIDADE: COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

**Prevalence of Metabolic Syndrome in the elderly of a community:
Comparison among three diagnostic criteria**

Julio César Rigo¹

José Luiz Vieira²

Correspondência para:

Julio César Rigo, Rua Carazinho, 624/302. Porto Alegre, RS
90460-190 Brasil.

Tel: +55 51 99797168; Email: jcrigojc@gmail.com

¹ Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

² Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

RESUMO

Introdução e objetivos- A prevalência de síndrome metabólica (SM) encontrada em diferentes estudos tem apresentado ampla variação, dependendo da população e do critério diagnóstico utilizado, havendo uma tendência de maior prevalência da SM com o critério diagnóstico da *International Diabetes Federation* (IDF). Este estudo teve por objetivo comparar a prevalência da SM com diferentes critérios em idosos da comunidade.

População e Métodos - Participaram do estudo 378 idosos com 60 anos ou mais (252 mulheres e 126 homens) representativos de uma comunidade. A prevalência da SM foi estimada aplicando os critérios diagnósticos do NCEP ATP III, do NCEP ATP III revisado e da IDF.

Resultados – A prevalência de SM aumentou progressivamente com a utilização dos critérios *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), NCEP ATP III revisado e IDF, com valores de 50,3%, 53,4% e 56,9%, respectivamente. O aumento progressivo da prevalência de SM com a utilização dos três critérios ocorreu em ambos os sexos, com maior prevalência da SM entre as mulheres, com percentuais de 57,1%, 59,9% e 63,5% com os critérios NCEP ATP III, NCEP ATP III revisado e IDF, respectivamente.

Conclusão – Com o critério da IDF encontrou-se uma maior prevalência de SM em relação à prevalência encontrada com o critério do NCEP ATP III e NCEP ATP III revisado. A prevalência da SM foi maior entre as mulheres independente do critério utilizado.

Palavras-chave – Idoso; Síndrome; Metabólica; Prevalência

ABSTRACT

Background and aims – The prevalence of metabolic syndrome (MS) in different studies has showed ample variation according to population characteristics and the diagnostic criteria. The *International Diabetes Federation* (IDF) criterion usually shows a higher prevalence of MS in the literature. The aim of this study is to compare the prevalence of metabolic syndrome with different criteria in community elderlies.

Methods – A total of 378 representative community elderlies were reported in this study (252 women and 126 men, mean age 69 years). The prevalence was estimated with the most widely applied criteria to diagnose the metabolic syndrome: *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII), revised NCEP ATPIII and the *International Diabetes Federation* (IDF).

Results – The MS prevalence was progressively higher accordingly with criteria NCEP ATP III, revised NCEP ATP III and IDF. The prevalence were 50,3%, 53,4% and 56,9%, respectively. The progressive increase of MS prevalence with this three criteria occurred in both genders. When genders were separated, the prevalence of MS in women was higher then men, 57,1%, 59,9% and 63,5% with criteria NCEP ATP III, revised NCEP ATP III and IDF.

Conclusion – With the IDF criteria it was observed a higher prevalence of MS compared with NCEP ATP III criterion in representative community elderly. The prevalence of MS in women was higher independent of diagnostic criteria.

Key-words – Elderly; metabolic; syndrome; prevalence

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares representam atualmente a principal causa de morte no mundo, com elevada morbidade, levando a perda de qualidade de vida e elevados custos em saúde pública. Sabe-se que o diabetes melito (DM) está intimamente associado com aumento de risco cardiovascular. A síndrome metabólica (SM), caracterizada por obesidade central, dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão, é hoje um dos maiores desafios para a saúde pública em todo o mundo, por associar-se com importante risco para doença cardiovascular e diabetes tipo 2. Critérios diagnósticos para a síndrome metabólica surgiram tendo como objetivo uma identificação precoce dos indivíduos sob elevado risco de desenvolver diabetes e doença cardiovascular.(1)

A SM foi definida originalmente em 1998 pelo critério da Organização Mundial da Saúde, que apresentava como base elevações da glicemia.(2) Desta concepção glucocêntrica de SM da OMS, evoluímos para o critério do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII) – 2001, onde a glicemia foi excluída de fator imprescindível passando a figurar somente como um dos componentes diagnósticos de SM. Nesta definição foi incluída a circunferência abdominal como marcador de obesidade central, sendo excluídos os índices de massa corporal (IMC) e a relação cintura-quadril.(3)

Com a comprovação de evidências da relação entre obesidade central e risco cardiovascular, ocorreu uma tendência de valorizar mais este critério. Assim em 2004, a *International Diabetes Federation* (IDF) lançou uma nova definição de SM, onde a obesidade central, demarcada pelo valor da circunferência abdominal,

tornava-se imprescindível para o diagnóstico. Nesta definição deve-se ter além da circunferência abdominal elevada, com ponto de corte definido conforme etnia, mais dois componentes dentre: elevação de glicemia, pressão arterial aumentada, triglicerídeos (TG) elevados ou HDL-colesterol (HDL-C) baixo.(4)(5) Com essa definição que reduziu os pontos de corte da cintura abdominal e da glicemia em relação aos do NCEP ATP III, foi observado uma maior prevalência de SM na maioria das populações estudadas, em especial entre os idosos.(6)

Em 2005, em uma revisão dos critérios de SM, a *American Heart Association* e o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI), manteve o critério do NCEP ATP III, justificando serem de maior simplicidade na aplicação e ao fato de não enfatizar uma única etiologia para a SM, alterando apenas o ponto de corte da glicemia de jejum de 110 mg/dL para 100mg/dL, em decorrência de ajustes promovidos pela *American Diabetes Association* (ADA) no diagnóstico de DM.(7)

Como a SM se constitui em uma associação de vários fatores de risco cardiovascular, saber se o diagnóstico da SM representa uma estimativa de risco cardiovascular maior que a associação do risco individual dos fatores que a compõem, passou a representar um desafio na literatura, sendo inclusive alvo de polêmica.(8)

Os critérios utilizados pela IDF e NCEP ATP III têm sido associados com maior risco de eventos cardiovasculares, mas qual deles é o melhor preditor de risco ainda está por ser definido. A comparação da prevalência de SM pelo diagnóstico firmado com os diferentes critérios em populações diversas se faz necessário, uma vez que observamos ampla variação da prevalência em diferentes estudos conforme a população estudada.

Os idosos são o grupo da população com maior prevalência de eventos cardiovasculares. Identificar a prevalência de SM entre eles adquire grande importância para medidas de controle de risco, pois pode ajudar a identificar aqueles sob maior risco dentro um grupo já com risco elevado. A escassez de dados relativos à nossa população quanto à prevalência da SM, em especial entre os idosos contribui para justificar a importância desse estudo.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

Participaram do estudo os idosos alocados na segunda etapa do “Estudo longitudinal sobre envelhecimento em Novo Hamburgo – RS – Brasil”. Os dados foram coletados de janeiro a julho de 2005. A primeira etapa do estudo havia sido realizada no ano de 2001, composta de uma amostra probabilística de 426 idosos, calculada com intervalo de confiança de 95% e margem de erro de 5%, com controle para classe econômica, sexo, idade e bairro de moradia, seguindo proporcionalidade pelos dados do IBGE, Censo 2000, de um total de 17.101 pessoas acima de 60 anos de idade residentes no município.

Para a segunda etapa do estudo, no ano de 2005, houve tentativa de contato por telefone ou carta com todos os participantes da primeira etapa. Dos 426, 16 haviam morrido, segundo informações de familiares, e 80 não foram encontrados. Dos 330 restantes, 173 aceitaram participar, sendo os demais repostos pelos mesmos critérios da primeira fase. Depois das reposições, 379 idosos aceitaram participar do estudo (127 homens e 252 mulheres), assinando termo de consentimento informado. Para o presente estudo foram incluídos os 378 participantes que apresentavam os dados completos no banco de dados. O projeto

foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil.

Foi realizada entrevista, envolvendo a presença de patologias prévias e o uso de fármacos, e avaliação metabólico-funcional no Centro Universitário FEEVALE. A avaliação metabólico-funcional foi constituída por medidas de peso, estatura, circunferência da cintura e pressão arterial por pesquisadores treinados. O peso e estatura foram avaliados em uma balança antropométrica Welmy. O IMC foi calculado a partir do peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros. A circunferência da cintura foi medida com fita métrica, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A pressão arterial foi verificada nos dois braços, com o paciente sentado, com um esfigmomanômetro aneróide previamente calibrado, sendo utilizado o maior valor encontrado.

As coletas de sangue foram realizadas com jejum de no mínimo 12 horas e posteriormente analisadas no Laboratório de Biomedicina do Centro Universitário FEEVALE. Para dosagem sérica de glicemia, colesterol total, HDL e triglicerídeos foram usados kits da marca Labtest®. As amostras foram analisadas por método enzimático colorimétrico em equipamento de semi-automação.

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brasil.

O diagnóstico de SM foi definido para cada participante conforme os diferentes critérios diagnósticos apresentados na tabela 1. Quando o idoso estava em uso de medicamento antihipertensivo; medicamento para controle de colesterol ou triglicerídeos foi considerado positivo a presença daquele componente da SM,

conforme definições previamente estabelecidas pela IDF e NCEP ATPIII.(3)(4)(9)
 O ponto de corte utilizado para a circunferência abdominal no critério da IDF foi o da etnia europeia, uma vez que a população era de descendentes de europeus.
 No critério do NCEP ATPIII revisado pela AHA/NHLBI foi reduzido o ponto de corte da glicemia de jejum de 110 mg/dL para 100mg/dL.(7)

Tabela 1: Critérios Diagnósticos da Síndrome Metabólica

Componentes	ATP III	ATP III Rev	IDF
	presença de 3 componentes ou mais	presença de 3 componentes ou mais	C. Abdominal imprescindível + 2 componentes
C. Abdominal (cm)			
Homens	>102	>102	≥ 94 (etnia europeia)
Mulheres	>88	>88	≥ 80
Pressão Arterial (mmHg)	≥ 130/85	≥ 130/85	≥ 130/85
Glicemia (mg/dL)	≥ 110	≥ 100	≥ 100
Triglicerídeos (mg/dL)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
Colesterol HDL (mg/dL)			
Homens	< 40	< 40	< 40
Mulheres	< 50	< 50	< 50

ATP III - Critério diagnóstico do *Adult Treatment Panel III(1)* ; ATP III Rev - Critério diagnóstico do *Adult Treatment Panel III* revisado pela *American Heart Association e pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (7)*; IDF - Critério diagnóstico da *International Diabetes Federation(4)*; C.Abdominal – circunferência abdominal.

Procedimentos estatísticos

Foi utilizado o pacote estatístico SPSS 13.0 (Chicago, IL) para análise dos dados. Os dados contínuos foram apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (AIQ: P25 a P75) e os categóricos como número e porcentagem. Foram

considerados significativos os testes que atingiram um erro alfa menor que 0.05 bicaudal.

RESULTADOS

Participaram do estudo 378 idosos, sendo 126 homens e 252 mulheres. As características clínicas da população estudada podem ser observadas na tabela 2. As mulheres apresentaram um índice de massa corporal (IMC) maior e circunferência abdominal menor que a dos homens. A pressão arterial e a glicemia apresentaram valores similares entre os dois gêneros. Em relação ao perfil lipídico, o colesterol total, o LDL-colesterol e o HDL-colesterol foram maiores nas mulheres do que nos homens. Em relação aos níveis séricos de triglicerídeos foram encontrados valores medianos menores para os homens.

Tabela 2: Características da população estudada por gênero.

Características	Homens (126)	Mulheres (252)	p
Idade (anos)	69 ±6	68 ±6	0,19
IMC (Kg/m²)	27,2 ±4,2	28,7 ±5,2	0,001
Circ. Abdominal (cm)	96,4 ±11,1	90,6 ±11,7	<0,001
Pressão Arterial (mmHg)			
Sistólica	143±26	144 ±24	0,76
Diastólica	83 ±12	84 ±14	0,52
Glicemia (mg/dL)	96 ±38	95 ±38	0,82
Perfil Lipídico (mg/dL)			
Colesterol total	186 ±45	213 ±50	<0,001
LDL colesterol	117 ±42	136 ±43	<0,001
HDL colesterol	40 ±13	45 ±10	<0,001
Triglicerídeos	114 (88 a 170)	129 (100 a 179)	0,06*

Dados expressos em média ±desvio padrão ou mediana (AIQ: P25 a P75);

* variável sofreu transformação logarítmica prévia à análise.

A prevalência dos componentes dos diferentes critérios de síndrome metabólica está apresentada na figura 1. Em relação aos componentes comuns

aos três critérios, a prevalência entre todos os idosos participantes do componente hipertensão foi de 84%, sendo de 81% entre os homens e de 86% entre as mulheres; níveis elevados de triglicerídeos ou uso de medicação específica para tratar hipertrigliceridemia estiveram presentes em 34% dos homens e 38% das mulheres, enquanto o HDL colesterol baixo esteve presente em 56% dos homens e em 72% das mulheres. A circunferência abdominal (CA) aumentada pelos critérios do NCEP/ATP III e NCEP/ATP III revisado esteve presente em 29% dos homens e 56% das mulheres, enquanto pelo critério da IDF esteve presente em 56% dos homens e 77% das mulheres. O componente glicemia ≥ 110 mg/dl ou diagnóstico de diabetes esteve presente em 14% dos homens e 17% das mulheres, já a presença de glicemia ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes esteve presente em 27% dos homens e de 26% das mulheres.

A prevalência de SM e as características clínicas dos participantes com e sem esse diagnóstico segundo os diferentes critérios estão apresentadas na tabela 3. Foi observado um aumento progressivo da prevalência de SM com a utilização dos critérios NCEP ATP III, NCEP ATP III revisado e IDF, com valores de 50,3%, 53,4% e 56,9%, respectivamente. Foi possível observar que o IMC, independente do critério utilizado, foi em média 30 Kg/m² para os idosos com SM e 25 Kg/m² para aqueles sem a SM. Em relação aos diversos componentes da SM, também ocorreram diferenças similares entre os idosos com e sem esse diagnóstico, independente do critério aplicado.

A Tabela 4 apresenta a prevalência da SM, conforme gênero e faixas etárias, de acordo com os três critérios avaliados no estudo. O aumento progressivo da prevalência de SM com a utilização dos critérios NCEP ATP III, NCEP ATP III revisado e IDF ocorreu em ambos os sexos. Quando separados por gênero, foi

observada uma maior prevalência da SM entre as mulheres, com percentuais de 57,1%, 59,9% e 63,5% respectivamente. Entre os homens a diferença entre a prevalência de SM pelos diferentes critérios ocorreu somente na faixa etária de 70 a 79 anos.

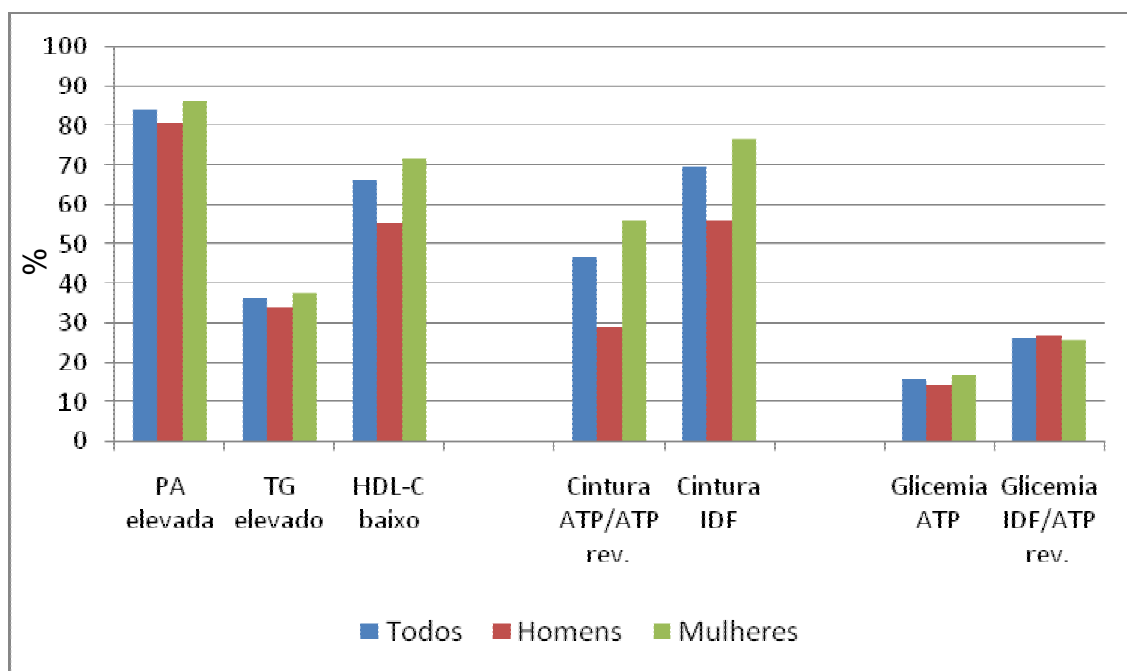


Figura 1 Prevalência dos componentes da síndrome metabólica na população [PA elevada: pressão sistólica ≥ 130 mmHg ou diastólica ≥ 85 mmHg ou uso de antihipertensivo; TG elevado: triglicerídeos plasmáticos ≥ 150 mg/dL ou uso de medicação específica para tratar hipertrigliceridemia; HDL-C baixo: HDL-colesterol < 40 mg/dL nos homens e < 50 mg/dL nas mulheres ou uso de medicação específica para aumentar HDL-C; Cintura ATP/ATP rev.: cintura abdominal elevada pelos critérios do *National Cholesterol Education Program* (NCEP ATPIII) e NCEP ATPIII revisado pela *American Heart Association* e pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* – > 102 para homens e > 88 para mulheres; Cintura IDF: cintura abdominal elevada pelo critério da *International Diabetes Federation* – ≥ 94 cm para homens e de ≥ 80 cm para mulheres para etnia européia; Glicemia ATP: glicemia elevada pelo critério do NCEP ATPIII – glicose plasmática em jejum ≥ 110 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes tipo 2; Glicemia IDF/ATP rev.: glicemia elevada pelos critérios da IDF e do NCEP ATPII revisado – glicose plasmática em jejum ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de diabetes tipo 2].

Tabela 3: Características dos pacientes com e sem Síndrome Metabólica pelos três critérios diagnósticos (n = 378)

	ATP III		ATP III rev		IDF	
	com SM	sem SM	com SM	sem SM	com SM	sem SM
Total de pacientes	190 (50,3)	188 (49,7)	202 (53,4)	176 (46,6)	215(56,9)	163 (43,1)
Idade (anos)	68 ±7	69 ±6	68 ±6	70 ±6	68 ±6	69 ±6
IMC (Kg/m ²)	30,7 ±4,5	25,6 ±3,8	30,6 ±4,6	25,3 ±3,6	30,7 ±4,1	24,8 ±3,7
Circ. Abdominal (cm)	98,2 ±10,1	86,8 ±10,5	98,2 ±10,2	86,1 ±10,1	98,4 ±9,3	84,8 ±10,1
Pressão Arterial (mmHg)						
Sistólica	149 ±22	138 ±26	148 ±22,4	139 ±26,5	149 ±22	137 ±26
Diastólica	85 ±13	81 ±13	85 ±13	82 ±13	86 ±12	80 ±13
Glicemia (mg/dL)	103 ±47	87 ±23	103 ±46	86 ±23	101 ±45	87 ±25
Perfil Lipídico (mg/dL)						
Colesterol Total	209 ±54	198 ±44	209 ±54	198 ±43	207 ±52	200 ±47
LDL colesterol	130 ±43	129 ±43	130 ±44	130 ±42	131 ±43	129 ±44
HDL colesterol	39 ±9	47 ±13	40 ±9	47 ±13	40 ±9	48 ±13
Triglicerídeos	165 (119 a 241)	104 (83 a 128)	163 (115 a 239)	105 (83 a 127)	151 (109 a 214)	108 (86 a 130)

Dados expressos em número (%), média ±desvio padrão ou mediana (AIQ: P25 a P75); ATP III – Critério diagnóstico do Adult Treatment Panel III(3) ; ATP III Rev - Critério diagnóstico do Adult Treatment Panel III revisado pela American Heart Association e pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (7); IDF - Critério diagnóstico da International Diabetes Federation (4); SM – síndrome metabólica; IMC – índice de massa corporal.

Tabela 4: Prevalência de síndrome metabólica pelos três critérios diagnósticos conforme gênero e faixas etárias

Faixa etária (anos)	MASCULINO (n = 126)				FEMININO (n = 252)			
	n	ATPIII	ATP III rev.	IDF	n	ATPIII	ATP III rev.	IDF
60 – 69	72	29 (40,3)	29 (40,3)	28 (38,9)	160	93 (58,1)	99 (61,9)	106 (66,3)
70 – 79	43	11 (25,6)	16 (37,2)	21 (48,8)	86	48 (55,8)	48 (55,8)	51 (59,3)
≥ 80	11	6 (54,5)	6 (54,5)	6 (54,5)	6	3 (50,0)	4 (66,7)	3 (50,0)
Total	126	46 (36,5)	51 (40,4)	55 (43,6)	252	144 (57,1)	151 (59,9)	160 (63,5)

Dados expressos em número (%); ATP III – Critério diagnóstico do *Adult Treatment Panel III*(3) ; ATP III Rev - Critério diagnóstico do *Adult Treatment Panel III* revisado pela *American Heart Association* e pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* (7); IDF - Critério diagnóstico da *International Diabetes Federation* (4).

DISCUSSÃO

A prevalência da SM nesta amostra representativa de idosos de uma comunidade foi muito elevada. Além disso foi observado um aumento progressivo da prevalência com a utilização dos critérios do NCEP ATP III, do NCEP ATPIII revisado e da IDF, chegando a 43,3% entre os homens e 63,5% entre as mulheres com esse último critério.

Na literatura, encontramos ampla variação na prevalência da SM em idosos, provavelmente na dependência do perfil da população estudada e do critério empregado, variando de 11,3% nas mulheres e 12,5% nos homens com mais de 70 anos, utilizando o critério do NCEP ATPIII, em um estudo francês representativo da população, e chegando a 69% em um estudo grego, também de base populacional, entre idosos com o critério da IDF.(10)(11).

Em um serviço de geriatria na Turquia, a prevalência da SM entre os 1255 indivíduos estudados com 65 anos ou mais foi de 24% com o critério do NCEP ATPIII.(12) Em um estudo colombiano na cidade de Bogotá que envolveu pacientes selecionados de uma clínica de tratamento de hipertensos, com 40 anos ou mais, com o critério do NCEP ATPIII, a prevalência foi de 19% entre homens e 30% entre mulheres.(13) Já na Cidade do Porto, em Portugal, entre uma amostra representativa dos adultos da cidade, a prevalência foi de 35% em homens e 33% em mulheres, também com o critério do NCEP ATPIII.(14) Na Itália, em um estudo de coorte de base populacional, representativo dos idosos que vivem na comunidade com mais de 65 anos, foi encontrada uma prevalência de SM de 33% entre homens e 20% em mulheres com o critério do NCEP ATPIII.(15)

Na população de idosos da China com mais de 60 anos foi encontrada uma prevalência elevada de SM - 54% em mulheres e 35% em homens com o critério da

IDF, já quando utilizado o critério NCEP ATP III esta reduziu para 39% e 18%, respectivamente.(16) Entre idosos australianos da comunidade, de etnia européia, com mais de 70 anos, a prevalência da SM pelo critério da IDF foi de 36% entre homens e 46% entre as mulheres.(6)

Podemos observar assim uma ampla variação da prevalência da SM nos diferentes grupos populacionais, indicando a necessidade de estudos locais que definam esta prevalência nas diferentes populações e etnias. Quando comparado aos demais estudos de base populacional, foi observada em nosso estudo uma elevada prevalência de SM.

Na literatura encontramos uma tendência de aumento da prevalência da SM quando utilizado o critério da IDF. Saber o impacto deste aumento de diagnósticos de SM na incidência de eventos coronarianos em idosos é fundamental, porém fora do objetivo desse estudo. Em um estudo de base populacional envolvendo adultos de 18 até 65 anos, foram comparados os critérios diagnósticos da IDF e do NCEP ATP III como preditores de desfechos cardiovasculares em 10 anos. De forma interessante, o critério do NCEP ATP III teve maior valor preditivo para risco cardiovascular que o da IDF na população germânica, embora mais casos de SM fossem diagnosticados pelo segundo critério.(17) Dessa forma, qual critério diagnóstico permite melhor estimar o risco de evento cardiovascular em idosos ainda está para ser definido.

Foi observada em nossa amostra uma elevada prevalência de pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg, com 84% dos indivíduos apresentando este componente diagnóstico da SM. Apesar do ponto de corte baixo, sabemos que o risco para o desenvolvimento de complicações cardiovasculares varia com os valores de pressão arterial, elevando-se a partir de valores acima de 110/75 mmHg.(18) Qual o impacto

isolado desse componente da SM no risco cardiovascular de idosos deve ser melhor definido.

A elevação dos TG tem estado associada de forma independente com o aumento de risco de eventos cardiovasculares.(19)(20)(21) Em nosso estudo, níveis de triglicérides ≥ 150 mg/dl estiveram presentes em apenas 34% dos homens e 38% das mulheres, apesar do aparente perfil de risco elevado deste grupo estudado.

O efeito protetor de níveis elevados de HDL-C é conhecido de longa data, com níveis de HDL-C acima de 75mg/dL estando associado com longevidade, aumento da expectativa de vida e redução importante no risco de doença arterial coronariana (DAC), enquanto HDL-C abaixo de 40mg/dL tem estado associado com doença cardiovascular prematura e com elevação do risco de infarto do miocárdio entre indivíduos sem DAC conhecida.(22)(23)(24)(25) No estudo de Framingham, o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) elevou-se em 25% para cada redução de 5mg/dL no HDL-C em relação à média dos valores para homens e mulheres. Nos estudos LIPID e CARE foram observados que os baixos níveis de HDL-C representavam um importante fator de risco para evento coronariano em pacientes com LDL < 125 mg/dL.(26) Em nosso estudo os níveis de HDL-C baixo apresentaram elevada prevalência, chegando a mais de 50% dos homens e a 72% das mulheres, o que traduz um elevado risco cardiovascular.

A prevalência do fator circunferência abdominal teve grande variação conforme o critério utilizado: NCEP ATP III / NCEP ATP III revisado ou da IDF. Obviamente com o menor ponto de corte utilizado pela IDF observa-se uma maior prevalência deste componente quando utilizado este critério. A obesidade central tem estado associada com o aumento de risco de morbi-mortalidade cardiovascular. Mesmo entre aqueles com peso dentro da faixa de normalidade, a adiposidade

central pode elevar o risco de diabetes, hipertensão, aterosclerose e entre as mulheres, também o de câncer de mama. Além disso, o aumento da circunferência abdominal, parece ser um bom preditor para o desenvolvimento de hipertensão e dislipidemia (27), associando-se também com o risco de infarto agudo do miocárdio (IAM).(28) A associação entre o valor de circunferência abdominal e a gordura visceral deve ser caracterizada para cada população com diferentes pontos de corte. Como exemplo, japoneses e indianos do sul da Ásia, possuem maiores índices de gordura total e visceral, o que leva a um risco maior de desenvolver diabetes para um dado valor de IMC em relação aos europeus.(29) Estudos como esse indicaram a necessidade de utilizar pontos de corte diferentes de circunferência abdominal conforme cada grupo étnico, servindo como base teórica para o critério da IDF. Saber se esses pontos de corte mais rígidos predizem melhor a incidência de futuros eventos cardiovasculares ainda deve ser melhor definido.

Por fim, a glicemia ≥ 110 mg/dL ou presença de diabetes esteve presente em apenas 14% dos homens e 17% das mulheres em nosso estudo. Quando utilizado os critérios do NCEP/ATP III revisado ou da IDF, ou seja ponto de corte mais rigoroso para a glicemia ≥ 100 mg/dL, a prevalência obviamente elevou-se, chegando a 27% entre os homens e 26% entre as mulheres. Existem evidências que a elevação da glicose no soro está associada com o aumento de risco cardiovascular, também não existem dúvidas da relação entre o diagnóstico de diabetes e o estado que o precede com o processo aterosclerótico. No Nurses' Health Study, foi observado um aumento de risco para IAM de 3,17 vezes anterior ao diagnóstico de DM em um seguimento de 20 anos.(30) Uma meta-análise demonstrou também existir um aumento de risco cardiovascular associado com a presença de intolerância à glicose. Além disso, quando comparados aqueles com

glicemia de jejum de 75 mg/dL com aqueles com 110mg/dL, foi observado um aumento de 33% no risco de evento cardiovascular.(31). Dessa forma podemos evidenciar a importância de aumentos da glicose, mesmo em uma faixa previamente considerada normal no risco cardiovascular.

Se a elevada prevalência da SM em nosso estudo está associada a um perfil de risco cardiovascular muito elevado ou aos rigorosos critérios para a SM utilizados atualmente deve ser ainda definido, sendo necessários estudos de seguimento.

Em nosso estudo quando a amostra populacional dos idosos foi distribuída por faixas etárias e gênero, ocorreu perda de poder devido ao pequeno tamanho dos grupos, especialmente na faixa etária acima de 80 anos, e conseqüentemente na capacidade de generalização desses dados encontrados.

Quanto ao risco cardiovascular, certamente existem grupos populacionais sob diferente risco associado à SM, contudo nossos dados nos levam a uma reflexão: Estamos diagnosticando em excesso a SM através de critérios muito rigorosos ou o nosso estilo de vida está nos predispondo a uma verdadeira pandemia de SM.

CONCLUSÃO

A prevalência de Síndrome Metabólica entre os idosos representativos desta comunidade foi maior com o critério da IDF, seguido pelos do NCEP ATP III revisado e NCEP ATP III. Além disso, a prevalência de Síndrome Metabólica foi maior entre as mulheres na amostra populacional estudada, independente do critério utilizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (artigo)

- 1 Meigs JB. The metabolic syndrome. *Bmj*. 2003;327:61-2.
- 2 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
- 3 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285:2486-97.
- 4 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- 5 The IDF worldwide definition definition of the metabolic syndrome. 2006 [Acesso: 30 abr 2007]; Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>.
- 6 Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care*. 2005;28:2777-9.
- 7 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- 8 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
- 9 International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005 [Acesso: 22 de fevereiro 2007]; Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf.
- 10 Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Benetos A. [Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects]. *Bull Acad Natl Med*. 2006;190:685-97; discussion 97-700.
- 11 Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1157-9.
- 12 Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42:35-45.

- 13 Liévano LV, C; Tique, C. Metabolic Syndrome prevalence in patients attending the hypertension clinic at the Fundacion Santa Fe de Bogotá. *Rev colomb cardiol.* 2006;12:472-78.
- 14 Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. *Rev Port Cardiol.* 2004;23:45-52.
- 15 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. Metabolic Syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care.* 2006;29:2471-6.
- 16 He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1588-94.
- 17 Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, et al. Harmonizing the Definition of the Metabolic Syndrome: Comparison of the Criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European Populations. *Am J Cardiol.* 2007;99:541-8.
- 18 Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet.* 2005;365:434-41.
- 19 Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation.* 2001;104:2892-7.
- 20 Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk.* 1996;3:213-9.
- 21 Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *European heart journal.* 1998;19 Suppl A:A2-11.
- 22 Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, Sielski J, Steiner PM. Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *J Lab Clin Med.* 1976;88:941-57.
- 23 Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation.* 1992;85:2025-33.
- 24 Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation.* 1992;86:839-48.

- 25 Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB, et al. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:22-9.
- 26 Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation*. 2002;105:1424-8.
- 27 Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:379-84.
- 28 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
- 29 Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:694-701.
- 30 Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1129-34.
- 31 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.

5 REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA

- 1 Meigs JB. The metabolic syndrome. *Bmj*. 2003;327:61-2.
- 2 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
- 3 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285:2486-97.
- 4 The IDF worldwide definition definition of the metabolic syndrome. 2006 [Acesso: 30 abr 2007]; Disponível em: <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1429>.
- 5 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- 6 Adams RJ, Appleton S, Wilson DH, Taylor AW, Dal Grande E, Chittleborough C, et al. Population comparison of two clinical approaches to the metabolic syndrome: implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care*. 2005;28:2777-9.
- 7 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- 8 Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barrett-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care*. 2006;29:1363-9.
- 9 Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
- 10 Schmidt MI, Duncan BB, Duncan MS. Síndrome Metabólica, Diabetes e Doenças Cardiovasculares. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, eds. *Medicina Ambulatorial: Condutas de Atenção Primária Baseadas em Evidências*. 3 ed. Porto Alegre: ArtMed 2004:589-95.
- 11 Meigs JB. Epidemiology of the insulin resistance syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003;3:73-9.

- 12 Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:3120-7.
- 13 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
- 14 Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:e13-8.
- 15 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991;14:173-94.
- 16 Geloneze B, Tambascia MA. [Laboratorial evaluation and diagnosis of insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:208-15.
- 17 Glueck CJ, Gartside P, Fallat RW, Sielski J, Steiner PM. Longevity syndromes: familial hypobeta and familial hyperalpha lipoproteinemia. *J Lab Clin Med*. 1976;88:941-57.
- 18 Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992;85:2025-33.
- 19 Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation*. 1992;86:839-48.
- 20 Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, Rosner B, Herbert PN, Blum CB, et al. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:22-9.
- 21 Rosenson RS. Low HDL-C: a secondary target of dyslipidemia therapy. *Am J Med*. 2005;118:1067-77.
- 22 Sacks FM, Tonkin AM, Craven T, Pfeffer MA, Shepherd J, Keech A, et al. Coronary heart disease in patients with low LDL-cholesterol: benefit of pravastatin in diabetics and enhanced role for HDL-cholesterol and triglycerides as risk factors. *Circulation*. 2002;105:1424-8.
- 23 Choi BG, Vilahur G, Yadegar D, Viles-Gonzalez JF, Badimon JJ. The role of high-density lipoprotein cholesterol in the prevention and possible treatment of cardiovascular diseases. *Curr Mol Med*. 2006;6:571-87.

- 24 Garber AM, Avins AL. Triglyceride concentration and coronary heart disease. *Bmj*. 1994;309:2-3.
- 25 Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213-9.
- 26 Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med*. 2000;160:1937-44.
- 27 Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, Thomas HF, Bainton D, Elwood PC, et al. Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease? Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1340-5.
- 28 Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein(a) are risk factors for major coronary events in middle-aged men. *Am J Cardiol*. 1996;77:1179-84.
- 29 Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *European heart journal*. 1998;19 Suppl A:A2-11.
- 30 Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *European heart journal*. 1998;19 Suppl M:M8-14.
- 31 Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J*. 1986;112:432-7.
- 32 Johansson J, Carlson, L., Landou, C., Hamsten, A. High density lipoproteins and coronary atherosclerosis. A strong inverse relation with the largest particles in confined to normotriglyceridemic patients. *Arterioscler Thromb*. 1991;11:174-82.
- 33 Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1998;27:503-19.
- 34 Sweetnam P, Bolton C, Yarnell J, al e. Association of the HDL2 and HDL3 cholesterol subfractions with the development of ischemic heart disease in British men. The caerphilly and speedwell collaborative heart disease study. *Circulation*. 1994;90:769-74.
- 35 Johansson J, Walldius G, Carlson L. Close correlation between high density lipoprotein and triglycerides in normotriglyceridaemia. *Journal of Internal Medicine*. 1992;232:43-51.

- 36 Rosenson RS, Shott S, Lu L, Tangney CC. Hypertriglyceridemia and other factors associated with plasma viscosity. *Am J Med.* 2001;110:488-92.
- 37 Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J, Blanche PJ, Holl LG, Sacks FM, et al. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *Jama.* 1996;276:882-8.
- 38 Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation.* 2001;104:2892-7.
- 39 Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:379-84.
- 40 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364:937-52.
- 41 Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:694-701.
- 42 Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet.* 2005;365:434-41.
- 43 Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2001;103:1245-9.
- 44 Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 2001;141:334-41.
- 45 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350:757-64.
- 46 Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1129-34.

- 47 Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*. 1999;22:233-40.
- 48 Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442-3.
- 49 Sung J, Choi YH, Park JB. Metabolic syndrome is associated with delayed heart rate recovery after exercise. *J Korean Med Sci*. 2006;21:621-6.
- 50 Rho YH, Choi SJ, Lee YH, Ji JD, Choi KM, Baik SH, et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: a multicenter study. *J Korean Med Sci*. 2005;20:1029-33.
- 51 Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*. 2005;54:3140-7.
- 52 Araya QA, Valera MJ, Contreras BJ, Csendes JA, Diaz JJ, Burdiles PP, et al. [Glucose tolerance alterations and frequency of metabolic syndrome among patients with non alcoholic fatty liver disease]. *Rev Med Chil*. 2006;134:1092-8.
- 53 Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation*. 1999;100:123-8.
- 54 Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
- 55 Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Barger G, Ferrero S, Runzo C, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*. 2004;27:2689-94.
- 56 Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *Jama*. 2002;288:2709-16.
- 57 Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostino RB, Sr., Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes*. 2003;52:2160-7.

- 58 Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1251-7.
- 59 Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005;112:666-73.
- 60 Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112:3066-72.
- 61 Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*. 2006;29:123-30.
- 62 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47.
- 63 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310-5.
- 64 Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003;26:3153-9.
- 65 Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, Festa A, D'Agostino RB, Jr., Wagenknecht LE, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005;112:3713-21.
- 66 Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. *Circ J*. 2007;71:26-31.
- 67 Herder C, Peltonen M, Koenig W, Kraft I, Muller-Scholze S, Martin S, et al. Systemic immune mediators and lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes: results from the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes*. 2006;55:2340-6.
- 68 Correia ML, Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:603-10.
- 69 de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, Laflor C, Sicuro F, Wiernsperger N, et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic

patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2006;29:1083-9.

70 Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Saccomanno F, Sasso FC, et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2006;29:1071-6.

71 Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, Duffy D, Wolfe ML, Soffer D, et al. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:182-8.

72 Derosa G, Cicero AF, Dangelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res*. 2005;28:917-24.

73 Rennings AJ, Smits P, Stewart MW, Tack CJ. Fluid retention and vascular effects of rosiglitazone in obese, insulin-resistant, nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2006;29:581-7.

74 Lopez-Jaramillo PP, LP; Bracho, Y. The endocannabinoid system and its relation with central obesity and metabolic syndrome: therapeutic implications. *Rev colomb cardiol*. 2005;12:113-21.

75 Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *Jama*. 2006;295:761-75.

76 Despres JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med*. 2005;353:2121-34.

77 Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SR, Zanella MT. [Visceral fat and metabolic syndrome: more than a simple association]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50:230-8.

78 Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2006;42:35-45.

79 Liévano LV, C; Tique, C. Metabolic Syndrome prevalence in patients attending the hypertension clinic at the Fundacion Santa Fe de Bogotá. *Rev colomb cardiol*. 2006;12:472-78.

80 Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. *Rev Port Cardiol*. 2004;23:45-52.

- 81 Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Benetos A. [Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62 000 subjects]. *Bull Acad Natl Med.* 2006;190:685-97; discussion 97-700.
- 82 Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. Metabolic Syndrome: prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care.* 2006;29:2471-6.
- 83 Arai H, Yamamoto A, Matsuzawa Y, Saito Y, Yamada N, Oikawa S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the general Japanese population in 2000. *J Atheroscler Thromb.* 2006;13:202-8.
- 84 Tanaka H, Shimabukuro T, Shimabukuro M. High prevalence of metabolic syndrome among men in Okinawa. *J Atheroscler Thromb.* 2005;12:284-8.
- 85 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care.* 2005;28:2745-9.
- 86 Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1157-9.
- 87 Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Jacques-Camarena O, Hernandez-Gonzalez SO, Valera-Gonzalez IG, Ramos-Zavala MG. Prevalence of metabolic syndrome in adults with excess of adiposity: comparison of the Adult Treatment Panel III criteria with the International Diabetes Federation definition. *Acta Diabetol.* 2006;43:84-6.
- 88 Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, et al. Harmonizing the Definition of the Metabolic Syndrome: Comparison of the Criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European Populations. *Am J Cardiol.* 2007;99:541-8.
- 89 He Y, Jiang B, Wang J, Feng K, Chang Q, Fan L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1588-94.