

SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

METABOLIC SYNDROME: A REVIEW ON DIAGNOSTIC CRITERIA

SÍNDROME METABÓLICA: UNA REVISIÓN DE LOS CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Eulilian Dias de Freitas¹
 Amanda Carla Fernandes²
 Larissa Loures Mendes³
 Adriano Marçal Pimenta⁴
 Gustavo Velásquez-Meléndez⁵

RESUMO

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pelo agrupamento de anormalidades fisiopatológicas, tais como a obesidade, a dislipidemia, a resistência à insulina (RI), a hiperinsulinemia e a intolerância à glicose e a hipertensão arterial (HA), e está fortemente relacionada às doenças cardiovasculares. **Objetivos:** Descrever os aspectos históricos do reconhecimento da SM e comparar as diferentes definições existentes. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline, Lilacs e Scielo, durante o mês de junho de 2008. Os descritores utilizados, concomitantemente, foram: síndrome x metabólica/*metabolic syndrome x*; história/*history*; diagnóstico/*diagnosis*, epidemiologia/*epidemiology*; de acordo com o MeSH e DECS. Referências bibliográficas também foram analisadas. Foram selecionados 49 artigos dada a clareza na descrição dos objetivos e das variáveis de confusão, validade externa e validade interna e boa potência estatística. **Resultados:** Existem atualmente 6 definições para a SM propostas por diferentes organizações internacionais de saúde: World Health Organization, National Cholesterol Education Program, European Group for the Study of Insulin Resistance, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, International Diabetes Federation. Todas elas usam componentes e pontos de corte específicos para o diagnóstico da SM. Contudo, a dislipidemia, HA, obesidade, medidas de glicemia e de RI são incluídos, se não em todas, na maioria das definições. Apesar disso, a concordância entre essas definições são quase sempre baixas, produzindo prevalências e fatores de risco diferentes para a SM, mesmo quando a população de base era a mesma. **Conclusão:** É necessário estabelecer um critério consensual para a SM.

Palavras-chave: Síndrome X Metabólica/diagnóstico; Síndrome X Metabólica/epidemiologia; Síndrome X Metabólica/história.

ABSTRACT

Introduction: Metabolic syndrome (MS) is characterized by a group of metabolic abnormalities that include obesity, dyslipidemia, insulin resistance, glucose intolerance and hypertension, and is associated with cardiovascular diseases. **Objectives:** To describe the historical aspects of MS recognition and compare the various definitions proposed for this syndrome. **Methodology:** A survey on bibliographic databases Medline, Lilacs and Scielo was conducted in June, 2008. Used descriptors were: metabolic syndrome x, history, diagnosis, and epidemiology; according to the MeSH and DECS. Bibliographic references were also analyzed. Forty nine articles were selected once the authors clearly described the goals and the confusion variables; they had external validity, internal validity, and good statistical power. **Results:** Six MS definitions were proposed by international health organizations: World Health Organization, National Cholesterol Education Program, European Group for the Study of Insulin Resistance, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, and International Diabetes Federation. All organizations used specific components and cut-off points for MS diagnosis. However, dyslipidemia, hypertension, obesity, measures of glycaemia and insulin resistance were included in most of the settings. On the other hand, concordance among these definitions was weak, producing different prevalence rates and risk factors for MS in the same population. **Conclusion:** It is necessary to establish a consensual definition for MS.

Key words: Metabolic Syndrome X/diagnosis; Metabolic Syndrome X/epidemiology; Metabolic Syndrome X/history.

RESUMEN

Introducción: El síndrome metabólico (SM) se caracteriza por la agrupación de anormalidades fisiopatológicas, que incluyen la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina (RI), la hiperinsulinemia, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión arterial (HA) y está muy vinculada a las enfermedades cardiovasculares. **Objetivos:** Describir los aspectos históricos del reconocimiento del SM y comparar las distintas definiciones existentes. **Metodología:** Se realizó un estudio bibliográfico en las bases de datos MEDLINE, LILACS y SCIELO, durante el mes de junio de 2008. Los descriptores utilizados conjuntamente fueron los siguientes: síndrome x metabólico/*metabolic syndrome x*; historia/*history*; diagnóstico/*diagnosis*, epidemiología/*epidemiology*; de acuerdo con el MeSH y el DeCS. También fueron analizadas las referencias. Fueron seleccionados 49 artículos por la claridad en la descripción de los objetivos y las variables de confusión, validez externa y validez interna, la buena potencia estadística. **Resultados:** Actualmente hay seis definiciones para el SM propuestas por diferentes organizaciones internacionales de salud: World Health Organization, National Cholesterol Education Program, European Group for the Study of Insulin Resistance, American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, International Diabetes Federation. Todas usan componentes y puntos de corte específicos para el diagnóstico del SM. Sin embargo, la dislipidemia, HA, obesidad, medidas de glucemia y de la RI están incluidas en la mayoría de las definiciones. A pesar de ello, la concordancia entre esas definiciones son casi siempre bajas, resultando en prevalencias y factores de riesgo diferentes para el SM, incluso cuando la población de base es la misma. **Conclusión:** Se precisa establecer un criterio consensual para el SM.

Palabras clave: Síndrome X Metabólico/diagnóstico; Síndrome X Metabólico/epidemiología; Síndrome X Metabólico/historia.

¹ Fisioterapeuta. Mestre em Saúde e Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: euliliandf@yahoo.com.br.

² Nutricionista. Mestre em Saúde e Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: amandanut@gmail.com.

³ Nutricionista. Mestre em Saúde e Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: larissaloures@yahoo.com.br.

⁴ Enfermeiro. Doutor em Saúde e Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: adrianompimenta@yahoo.com.br.

⁵ Professor associado do Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). E-mail: guveme@ufmg.br.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCVs) são, atualmente, as principais causas de mortalidade, abrangendo aproximadamente 30% do total de óbitos da população mundial em países ricos e pobres.¹ No Brasil, a mortalidade por essas causas em 2004 foi de 32,5% atingindo a população em fase produtiva.² Em virtude dessa alta prevalência, o estudo dos fatores relacionados às DCV se tornou um tema importante e prioritário. Entre os fatores, um dos que mais se destaca é a síndrome metabólica (SM), caracterizada pelo agrupamento de anormalidades fisiopatológicas, tais como a obesidade, a dislipidemia, a resistência à insulina (RI), a hiperinsulinemia, a intolerância à glicose e a hipertensão arterial (HA).³

Isoladamente, cada um dos componentes da SM é considerado um fator de risco para a morbimortalidade por DCV, porém, quando ocorrem simultaneamente, o risco torna-se maior que a soma dos riscos atribuídos a cada componente separadamente.⁴ A SM eleva a taxa de mortalidade por doença cardiovascular em cerca de 2,5 vezes e a taxa de mortalidade geral em cerca de 1,5 vez.⁵⁻⁹

Pesquisa realizada com a população norte-americana sugere que, aproximadamente, 23,7% dos adultos sejam portadores dessa síndrome.¹⁰ No Brasil, a prevalência da SM ainda é desconhecida, pois não existem estudos publicados com dados representativos da população, apenas estudos em amostras com características específicas. Em estudo transversal, realizado em subgrupo populacional de 1 439 adultos, em Salvador, encontrou-se a prevalência de SM de 19,0%.¹¹ Na população de migrantes japoneses, a prevalência foi de 54,3%.¹² Em um estudo sobre a SM realizado no distrito rural de Cavunge, semi-árido baiano, observou-se que a prevalência de SM foi maior em mulheres (38,4%) que em homens (18,6%).¹³ Resultados semelhantes foram encontrados por Velásquez-Meléndez et al., em uma comunidade rural do Vale do Jequitinhonha-MG, cuja prevalência da SM foi de 21,6% (7,7% em homens e 33,6% em mulheres).¹⁴

Nesses estudos foram utilizados os critérios diagnósticos para a SM preconizados pelo *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III).¹⁵ Contudo, existem pelo menos outros cinco critérios adotados atualmente: o proposto pela World Health Organization (WHO),¹⁶ pelo European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR),¹⁷ pela American Association of Clinical Endocrinologists e American College of Endocrinology (AAACE/ACE)¹⁸ e pela International Diabetes Federation (IDF).¹⁹ Isso indica falta de consenso para o diagnóstico da SM, o que influencia as estimativas de risco para doenças cardiovasculares na população mundial. Além disso, a comparação entre os estudos epidemiológicos fica limitada, pois a ocorrência da SM e dos fatores independentemente associados a ela pode variar conforme o critério diagnóstico escolhido.

Portanto, os objetivos com este trabalho foram descrever os aspectos históricos do reconhecimento da SM e comparar os diferentes critérios de diagnóstico existentes.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline, Lilacs e Scielo, durante o mês de junho de 2008. Os descritores utilizados, concomitantemente, foram: síndrome x metabólica/*metabolic syndrome x*; história/*history*; diagnóstico/*diagnosis*, epidemiologia/*epidemiology*; de acordo com o MeSH e DECs.

Quando selecionadas os descritores síndrome vs metabólica e diagnóstico, na Medline foram encontrados 381 estudos; na Lilacs, 50; e na Scielo, 4. Ao utilizar os descritores síndrome vs metabólica e história, foram obtidas 291 publicações na Medline, 3 na Lilacs e nenhuma na Scielo. Usando as três palavras-chave síndrome vs metabólica, diagnóstico e história, foram verificadas 37 referências na Medline, apenas 3 referências na Lilacs e nenhuma na Scielo. Para os termos síndrome vs metabólica e epidemiologia foram encontradas 62 estudos na Medline, 17 na Lilacs e 1 na Scielo. A utilização dos quatro descritores conjuntamente resultou em 5 artigos na Medline, 1 na Lilacs e nenhum na Scielo. Portanto, foram identificadas, inicialmente, 855 publicações potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão: estudos com humanos, estudos epidemiológicos sobre a SM nos últimos vinte anos – tempo transcorrido desde a primeira caracterização da SM – nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos estudos com animais, uma vez que os resumos não estavam disponíveis nas bases de dados. Procedeu-se à seleção dos resumos dos artigos pertinentes com os objetivos deste estudo. Referências bibliográficas dos artigos selecionados também foram analisadas. Dessa forma, artigos considerados relevantes foram selecionados para análise, embora eles não tivessem sido localizados na busca eletrônica. Após a primeira análise, foram selecionados 218 artigos elegíveis para a segunda fase desta revisão, que consistiu na leitura dos resumos. Desses, foram excluídos, ainda, 82 artigos por estarem duplicados, restando 136 artigos que foram lidos na íntegra. Nessa etapa, a revisão foi efetuada independentemente por quatro pesquisadores. Ao final, 49 artigos atenderam a todos os critérios de inclusão. Desses artigos, 5 eram relatórios das organizações internacionais de saúde que propuseram definições para a SM. Os demais artigos foram selecionados por apresentarem clareza na descrição dos objetivos e das variáveis de confusão, validade externa e validade interna, boa potência estatística.

RESULTADOS

Inicialmente, os componentes da SM foram descritos e estudados separadamente. Contudo, desde 1923, Kylin já suspeitava da coexistência entre hipertensão arterial, obesidade, hiperglicemia e gota.²⁰

Em 1936, Himmsworth descreveu a existência de dois tipos de diabetes *mellitus* (DM) em adultos diferindo uma da outra com relação à sensibilidade à ação da insulina.²¹ Esse foi o primeiro passo no conceito de resistência à insulina (RI). Em 1947, Jean Vague

introduziu os conceitos de obesidade andróide e ginecóide. O primeiro tipo de obesidade é característica do sexo masculino, com a deposição de gordura predominantemente na região abdominal, e o segundo tipo é mais freqüente no sexo feminino, com deposição de gordura predominantemente nas regiões periféricas, como quadril e membros inferiores.²² Esse mesmo autor publicou importantes trabalhos demonstrando a associação entre distúrbios metabólicos (DM do tipo 2, hiperlipidemia e hiperuricemia) e a obesidade andróide.

Até a década de 1980, diversos estudos foram publicados, verificando não somente a relação entre obesidade e alterações metabólicas, como também o maior risco de doenças cardiovasculares e mortalidade entre os obesos.^{23,24} O grupo de Matsuzawa²⁵ demonstrou que o depósito de gordura no compartimento intra-abdominal era o que mais se associava à intolerância à glicose e a fatores de risco como hipertrigliceremia. Esses autores sugeriram, então, a expressão “síndrome da obesidade visceral”, que seria a primeira alusão a uma síndrome que englobaria componentes metabólicos que aumentavam o risco cardiovascular. No final da década de 1980, em uma famosa conferência (*Banting Lecture*), Gerald Reaven propôs o termo “síndrome X”, unificando as anormalidades do metabolismo da glicose, dos lipídeos e a hipertensão com a RI, e associou-a ao risco de doenças ateroscleróticas.²⁶ Em 1991, esse termo foi substituído por “síndrome de resistência à insulina”.²⁷ Desde então, muitos estudos foram publicados e os termos “síndrome X” e “síndrome de resistência à insulina” passaram a ser constantemente utilizados, surgindo em meados da década de 1990 a terminologia “síndrome metabólica”.²⁸

CRITÉRIOS UTILIZADOS PARA DEFINIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA

World Health Organization (WHO)

Com o objetivo de superar os problemas relacionados à definição da SM e facilitar as investigações clínicas e epidemiológicas, um grupo de consultores da WHO, em 1998, propôs o primeiro critério diagnóstico para SM (TAB. 1) como uma definição que poderia ser modificada quando mais dados estivessem disponíveis.⁶ Para diagnosticar a SM, seria preciso a constatação da resistência à insulina, mediante o método de *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (ponto de corte é o primeiro quartil da população em estudo), aliado a dois ou mais dos seguintes componentes: obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial e microalbuminúria. Os autores dessa definição foram flexíveis quanto a possíveis revisões nela, deixando claro que ela poderia ser modificada quando mais informações científicas estivessem disponíveis. Portanto, em 1999, essa definição foi revisada para atender a novos critérios diagnósticos de hipertensão arterial que passaram a ser adotados pela WHO.²⁹ A complexidade do método, porém, para determinar a resistência à insulina (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) e o uso do teste de tolerância à glicose tornaram a definição da WHO pouco utilizada na prática clínica.

TABELA 1 – Critério diagnóstico da SM, segundo a WHO

Resistência à insulina definida por presença de DM 2, intolerância à glicose de jejum, intolerância ao teste de tolerância oral à glicose e para indivíduos com níveis normais de glicose (≥ 110 mg/dL): primeiro quartil dos níveis de glicose da população em estudo, mensurado por meio do *clamp* euglicêmico.

E pelo menos dois de:	
Dislipidemia	
Triglicérides	> 150 mg/dL e/ou
HDL-colesterol	
Homens	< 35 mg/dL
Mulheres	< 39 mg/dL
Pressão arterial	$\geq 160/95$ mmHg; 140/90 mmHg ¹
Obesidade central	
Homens	RCQ > 0.9
Mulheres	RCQ > 0.85 e/ou
IMC	> 30 Kg/m ²
Microalbuminúria	≥ 20 g/min ou
Albumina/creatinina	≥ 30 mg/g

Fonte: Adaptado da WHO²⁹

* IMC – Índice de massa corporal; RCQ – Razão cintura-quadril.

1 – A definição de 1998 usava o critério para hipertensão arterial de PA $\geq 160/95$ mmHg; a definição de 1999 usava o critério para hipertensão arterial de PA $\geq 140/90$ mmHg.

EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE (EGIR)

Também em 1999, o EGIR¹⁷ propôs uma nova definição (TAB. 2) que substituiu a determinação direta da resistência à insulina pela insulinemia de jejum (ponto de corte é o quarto quartil da população em estudo), excluía a microalbuminúria como um dos componentes da SM, avaliava a obesidade medindo circunferência da cintura e adotava a glicemia de jejum para medir a intolerância à glicose. Apesar de esses critérios diagnósticos serem mais simples, essa definição também tinha importantes limitações para o uso clínico, por não ser aplicável a pacientes diabéticos e incluir a insulinemia de jejum, que não é um exame habitual.

TABELA 2 – Critério diagnóstico da SM, segundo o EGIR

Resistência à insulina	Definida como hiperinsulinemia – Quarto quartil dos valores da insulinemia de jejum na população de não-diabéticos
Pelo menos dois de:	
Dislipidemia	
Triglicérides	≥ 180 mg/dL e/ou
Tratamento dislipidemia ou	
HDL-colesterol	< 40 mg/dL
Tratamento anti-hipertensivo ou	
Pressão arterial	$\geq 140/90$ mmHg
Obesidade central	
Homens	CC ≥ 94 cm
Mulheres	CC ≥ 80 cm
Glicose de jejum	≥ 110 mg/DL

Fonte: Adaptado do EGIR¹⁷

*CC – Circunferência da cintura.

National Cholesterol Education Program (NCEP-ATP III)

Em 2001, nos Estados Unidos, um grupo de cardiologistas e endocrinologistas do NCEP-ATP III propôs uma nova definição para SM (TAB. 3) que não incluía a determinação direta da resistência à insulina.¹⁵ Segundo esse grupo, uma pessoa é considerada portadora da SM quando apresenta três ou cinco componentes indicados, em qualquer ordem de agrupação.

O NCEP-ATP III definia originariamente a hiperglicemia como glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL. Em 2005, essa definição foi revisada e passou a adotar a glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL como referência para a hiperglicemia,³⁰ pois esse era o novo ponto de corte recomendado pela American Diabetes Association (ADA).³¹

Pela praticidade e simplicidade, a definição do NCEP-ATP III é amplamente aceita e recomendada pela *I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica*.³²

TABELA 3: Critério diagnóstico da SM, segundo o NCEP-ATP III

Presença de três ou mais dos seguintes fatores de risco:	
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	
Homem	< 40 mg/dL
Mulher	< 50 mg/dL
Pressão arterial	$\geq 130/85$ mmHg
Obesidade central	
Homens	CC ≥ 102 cm
Mulheres	CC ≥ 88 cm
Glicose de jejum	≥ 110 mg/dL/ ≥ 100 mg/dL ¹

Fonte: Adaptado do NCEP-ATP III¹⁵

* CC – Circunferência da Cintura.

1 – A definição de 2001 usava o critério para hiperglicemia quando a glicemia de jejum era ≥ 110 mg/dL; a definição de 2005 usava o critério para hiperglicemia quando a glicemia de jejum era ≥ 100 mg/dL.

American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology (AAACE/ACE)

Em 2003, a AAACE/ACE ressaltou novamente a importância da inclusão dos testes de tolerância à glicose no diagnóstico (TAB. 4), assim, como a diferenciação do risco de acordo com características específicas, tais como IMC acima de 25 kg/m² ou CC acima de 100 cm em homens e acima de 87,5 em mulheres (para não-caucasianos, considerar limites 10% e 15% inferiores), estilo de vida sedentário, idade acima de 40 anos, etnia, história familiar de DM2, HA ou DCV, história de intolerância à glicose ou diabetes gestacional, *Acanthosis nigricans*, síndrome dos ovários policísticos e doença hepática não alcoólica.¹⁸

TABELA 4 – Critério diagnóstico da SM, segundo a AAACE/ACE

Presença de dois ou mais dos seguintes fatores de risco:	
Triglicérides	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	
Homem	< 40 mg/dL
Mulher	< 50 mg/dL
Pressão arterial	$\geq 130/85$ mmHg
Glicose de jejum	110 – 125 mg/dL

Fonte: Adaptado da AAACE/ACE¹⁸

International Diabetes Federation (IDF)

Por fim, em 2005, a IDF promoveu, em Berlim, o *I Congresso Internacional de Síndrome Metabólica e Pré-Diabetes*, com a finalidade de unificar os critérios diagnósticos existentes.¹⁹ A recente definição da síndrome metabólica pela IDF (TAB. 5) considera a obesidade central, avaliada pela circunferência abdominal, um componente essencial para o diagnóstico da síndrome metabólica, dadas as fortes evidências de associação com a doença cardiovascular e com os outros componentes da síndrome metabólica, levando em conta a diferenciação do risco de acordo com a etnia populacional. Dessa forma, o diagnóstico poderia ser usado em qualquer parte do mundo e comparações posteriores seriam padronizadas e, conseqüentemente, mais adequadas.

TABELA 5 – Critério diagnóstico da SM, segundo a IDF

Obesidade central (se IMC ≥ 30 Kg/m ² assume-se obesidade central e CC não precisa ser medida)	Definida de acordo com CC específica por etnia ¹
Pelo menos dois de:	
Triglicérides ou Tratamento específico para essa anormalidade lipídica	> 150 mg/dL
HDL-c ou	
Homens	< 40 mg/dL
Mulheres	< 50 mg/dL
Tratamento específico para essa anormalidade lipídica	
Pressão arterial ou Tratamento específico ou diagnóstico prévio de hipertensão arterial	$\geq 140/90$ mmHg
Glicemia de jejum ou Diagnóstico prévio de DM 2	≥ 100 mg/dL

Fonte: Adaptado da IDF¹⁹

* IMC – Índice de Massa Corporal; CC – Circunferência da cintura.

1. Europeus: ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. Americanos: ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres. Sul-asiáticos: ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. Chineses: ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. Japoneses: ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. Sul-americanos e central-americanos: usar ponto de corte para sul-asiáticos. Africanos: usar ponto de corte dos europeus até que dados específicos estejam disponíveis; População mediterrânea e árabe: usar ponto de corte dos europeus até que dados específicos estejam disponíveis.

DISCUSSÃO

Os grupos que enfrentaram o desafio de criar um diagnóstico para a SM defrontaram-se com difíceis questões sobre quais componentes devem ser incluídos, a importância a ser dada a cada componente, quais os métodos a serem utilizados para mensurá-los e, ainda, quais os pontos de corte a serem utilizados para definir uma anormalidade. Como resultado, observa-se um aumento crescente de componentes relacionados à SM nos últimos vinte anos.³³ Contudo, a dislipidemia, HA, obesidade, medidas de glicemia e de RI são incluídos, se não em todos, na maioria dos critérios diagnósticos.

As seis definições descritas utilizam como indicador de dislipidemia, o TG e/ou o HDL-c. A mensuração dos níveis de TG é algo consensual entre as definições. Todas, exceto o EGIR, utilizam o ponto de corte de 150 mg/dL. No que diz respeito ao HDL-c existem discordâncias. O NCEP-ATP III, a AACE/ACE e a IDF utilizam como ponto de corte < 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres, enquanto a WHO e o EGIR utilizam como ponto de corte < 35 para homens e < 39 para mulheres.

A pressão arterial é um componente que faz parte desses cinco diagnósticos. Os pontos de corte adotados são: $\geq 140/90$ mmHg (WHO, a partir de 1999 e EGIR) e $\geq 135/85$ (NCEP-ATP III, AACE/ACE e IDF).

Quanto à obesidade, há divergências significativas entre as definições tanto na presença ou não deste componente no diagnóstico quanto no indicador a ser utilizado. A WHO utiliza a RCQ (ponto de corte para mulheres > 0,85 m e > 0,90 m para homens) e/ou IMC (> 30 kg/m²); o EGIR apenas a RCQ (mulheres $\geq 0,80$ e $\geq 0,94$ para homens); o NCEP-ATP III e a IDF utilizam a CC como indicador de obesidade. No entanto, o NCEP-ATP III possui um único ponto de corte (para homens > 102 cm e > 88 cm para mulheres) e a IDF possui um ponto de corte específico para cada etnia. Por fim, a AACE/ACE não inclui nenhuma medida de obesidade na sua definição.

Apenas os critérios da WHO e do EGIR incluem medidas de insulina no diagnóstico da SM. Segundo a WHO, medir a resistência à insulina é fundamental; o padrão-ouro para a realização desta medida é o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (ponto de corte é o primeiro quartil da população em estudo). O EGIR propõe como medida de resistência à insulina a insulinemia de jejum (ponto de corte é o quarto quartil da população em estudo). Considerar a RI como fator fundamental para o diagnóstico da SM é controverso, pois sabe-se que os componentes da síndrome estão associados à RI. É discutível, porém, o fato de que todos os pacientes portadores de SM apresentam RI.³⁴

Medidas de glicose estão incluídas em todos os critérios diagnósticos. A glicemia de jejum e/ou a glicemia pós-carga de glicose são os parâmetros de escolha, o que muda são os pontos de corte e a inclusão ou não de diabéticos na definição. A WHO, a AACE/ACE, o NCEP-ATP III e o EGIR adotaram o ponto de corte ≥ 110 mg/dL para glicemia de jejum, sendo que os dois primeiros também utilizam o ponto de corte ≥ 140 mg/dL

pós-carga de glicose. A IDF propõe utilizar o ponto de corte da glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL e também fazendo parte da definição do NCEP-ATP III desde 2005.

Uma questão relevante é a inclusão ou não de pacientes diabéticos no diagnóstico da SM. Segundo o EGIR, os pacientes com diabetes não devem ser incluídos pela simples razão de não haver um critério para mensurar RI nesses indivíduos.³⁵ Por outro lado, a WHO defende a inclusão dos pacientes diabéticos, argumentando que a própria doença é um indicador de RI.²⁹

Diante de todas essas diferenças, não é difícil concluir que a prevalência de SM depende amplamente do critério diagnóstico utilizado, o que vem sendo evidenciado em diversos estudos transversais e longitudinais.^{10,36-41}

Para exemplificar esse fato, apresenta-se parte dos resultados de um estudo de coorte com seguimento de 14 anos realizado em uma população de idosos de Kuopio, Finlândia, cujo objetivo foi avaliar a capacidade da SM segundo a seis definições descritas acima em prever a incidência de acidentes vasculares cerebrais. As seguintes prevalências da SM foram observadas de acordo com cada proposta diagnóstica: 42,0% (WHO); 21,7% (EGIR); 42,1% (NCEP-ATP III original); 65,9% (ACCE); 55,7% (IDF); 50,8% (NCEP-ATP III modificada).⁴¹ Apesar dessa aparente semelhança entre as prevalências da SM segundo as definições da WHO e do NCEP-ATP III original, em uma população de não-hispânicos brancos e hispânicos participantes do *San Antonio Study* e em participantes do *Framingham Offspring Study* elas diferiram muito.⁴⁰ Mais homens hispânicos foram classificados como portadores da SM pelo critério da WHO, enquanto o critério do NCEP-ATP III original classificou como positivas mais mulheres de origem hispânica. Dependendo do sexo e etnia, a prevalência de SM variou 24% entre esses dois critérios.

Embora produzam distintas prevalências, as seis definições da SM aparentemente formam “dois blocos” de concordância: de um lado, a WHO e o EGIR; do outro, o NCEP-ATP III original ou modificado; e a IDF. O grau de concordância entre as definições da SM foi avaliado em quase todos os estudos pelo índice Kappa, que apresenta as seguintes categorias: (1) $\leq 0,20$ = muito baixa; (2) 0,21 a 0,40 = baixa; (3) 0,41 a 0,60 = moderada; (4) 0,61 a 0,80 = boa; (5) > 0,80 = muito boa.⁴²

Em estudo de comparação entre as definições da WHO e do EGIR, Boronat et al. (2005)³⁶ observaram boa concordância entre elas. Na realidade, os critérios diagnósticos do EGIR foram uma adaptação na tentativa de tornar clinicamente mais prática a definição da WHO.³⁵

Apesar de a definição em geral superestimar a prevalência da SM, ela apresenta boa concordância com o NCEP-ATP III original.⁴³⁻⁴⁵ Esse fato pode ser explicado pela grande semelhança entre essas definições, uma vez que as diferenças entre elas são a obrigatoriedade do diagnóstico da obesidade abdominal imposto pela IDF, e os pontos de corte para CC e para a glicemia de jejum. Esta última diferença já não existe desde 2005, quando a definição do NCEP-ATP III foi revisada e incorporou como referência os mesmos valores de glicemia de

jejum da IDF. Assim, a definição da IDF também se mostra com uma boa concordância com o NCEP-ATP III modificado.^{46,47}

Sandhofner et al. (2006) também observaram que a IDF teve sensibilidade para detectar pessoas com a SM de acordo com a definição da WHO (75,6% para homens e 66,7% para mulheres). Apesar disso, a concordância entre esses critérios diagnósticos para a SM foi baixa.⁴⁷

A definição da ACCE/ACE apresenta baixa concordância com praticamente todas as demais definições, com exceção do NCEP original. Em um estudo realizado por Dekker *et al.* (2005), ACCE/ACE e NCEP original tiveram boa concordância entre as mulheres e moderada concordância entre os homens.⁴⁸ Entretanto, esse foi o único trabalho que avaliou a concordância entre a definição da ACCE/ACE e as demais, o que torna limitada uma conclusão sobre esse tema.

As seis definições da SM foram validadas em estudos longitudinais cujo objetivo era quantificar o risco de eventos cardiovasculares^{42,48,49} e/ou DM 2.⁵⁰ Nesses estudos, o risco de desenvolver DCV e/ou DM 2 foi significativamente maior entre os portadores da SM. Portanto, qual definição da SM deve ser utilizada em investigações clínicas e epidemiológicas? Essa é uma questão difícil de ser respondida, pois os resultados encontrados nos estudos de validação apresentam conclusões contraditórias.

Alguns trabalhos realizados com grandes coortes mostraram que a definição da WHO tinha maior poder preditivo para mortalidade por DCV em comparação com as demais definições.^{49,51-53}

No *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor* a definição do EGIR foi mais consistente que a do NCEP original para prever a mortalidade por todas as causas e a mortalidade por DCV.⁹

Investigadores que defendem o uso de definições da SM que incluem medidas de resistência à insulina afirmam que essa mensuração é indispensável por considerar esse o componente principal dessa síndrome.^{29,35,40} Alguns autores também salientam a necessidade de medir a microalbuminúria, uma vez que já foi demonstrado o seu grande valor preditivo para a morbimortalidade por DCV.⁵⁴ No *Third Copenhagen City Heart Study*, mesmo baixos níveis de excreção urinária de albumina foram capazes de prever a mortalidade por DCV independentemente do DM, da HA e de outros fatores de risco cardiovasculares.⁵⁵

As definições da WHO e do EGIR, como já descrito, apresentam importantes limitações para uso em estudos clínicos e epidemiológicos, uma vez que os exames de insulina em jejum e microalbuminúria não são habituais. Além disso, o método de determinação da resistência à insulina proposto pela WHO (*clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico) é muito complexo e, juntamente com o teste de tolerância, à glicose restringiria o uso dessa definição. Contudo, os critérios da WHO e do EGIR parecem convenientes para ser utilizados em estudos

com amostras reduzidas ou naqueles com logística e financiamento suficientes para a aplicação deles em grandes populações.

Recente estudo evidenciou que a IDF tinha maior poder preditivo para a ocorrência de acidente vascular encefálico (AVE) que todas as demais definições da SM.⁴¹ A explicação para esse fato era que a IDF preconizava a obrigatoriedade da presença da obesidade central para o diagnóstico da SM. Em contraste, a definição da ACCE/ACE, que excluem esse componente, não foi capaz de prever a ocorrência de AVE.

A IDF baseia sua recomendação na forte evidência de que a obesidade abdominal se associa às DCVs e a outros componentes da SM⁵⁶ e é o passo inicial na cascata etiológica dessa síndrome. Por outro lado, na definição da IDF não se conseguiu prever a incidência de DCV em uma coorte de 4 549 indígenas estadunidenses.⁵³ Resultados semelhantes foram encontrados em outras investigações⁵⁷.

Lee et al.⁵⁸ demonstraram que indivíduos diagnosticados com SM/obesidade central tinham similar risco para a ocorrência de doenças isquêmicas do coração que aqueles diagnosticados com SM/sem obesidade central. Esses autores sugerem que a inclusão da obesidade central como um componente essencial para o diagnóstico da SM, como proposto pela IDF, não adiciona mais valor para a identificação de indivíduos com risco aumentado de doenças isquêmicas do coração.

O próprio Reaven, inicialmente, não incluiu a obesidade como um componente da SM, reconhecendo a importância de fazê-lo posteriormente.³ Talvez, isso possa ser explicado pelo fato de que indivíduos sem excesso de peso podem ter RI e SM, sendo algumas vezes até mais resistentes à insulina que os obesos.

Saely et al.⁵⁷ verificaram que pacientes com SM, de acordo com a definição da IDF, tinham menor grau de resistência à insulina medida pelo método *homeostasis model assessment* (HOMA-IR), que é um forte fator de risco cardiovascular em pacientes coronarianos.

Katzmarzyk et al.⁵⁹ mostraram que a obesidade abdominal estava associada ao elevado risco de mortalidade por DCV quando adicionado a outros componentes da SM. Porém, a presença da obesidade central como um dos componentes da SM aparentemente não altera a associação entre a presença de outros múltiplos componentes e o risco de doenças isquêmicas do coração.

Por fim, a definição da SM proposta pela IDF apresenta, ainda, uma importante limitação para a sua aplicação na população brasileira, já que se recomenda a utilização dos pontos de corte da CC dos sul-asiáticos para o diagnóstico da obesidade central nas populações da América do Sul e da América Central.¹⁹

No *San Antonio Heart Study*, comprovou-se que a definição do NCEP-ATP III original identificava melhor os sujeitos com maior risco de complicações cardiovasculares que a da WHO.⁶⁰ Segundo a definição da WHO, a SM não se

associava ao maior risco, tampouco à mortalidade por DCV e, por outro lado, segundo os critérios do NCEP-ATP III, a SM conferia um risco quase 50% maior que aquele experimentado pelos sujeitos sem SM.

Em outra coorte de grande prestígio, o *Framingham Offspring Study*, foi demonstrado que a SM diagnosticada de acordo com a definição do NCEP-ATP III original era um fator risco significativo e independente para a ocorrência de AVE em pessoas sem DM.⁶¹

Dada a mudança na classificação da hiperglicemia em 2005, novos estudos foram realizados para avaliar a capacidade preditiva da definição modificada do NCEP-ATP III para a morbimortalidade por DCV e DM2. No *San Antonio Heart Study*, a SM diagnosticada pela definição modificada do NCEP-ATP III aumentou significativamente o risco de incidência de DCV.⁶² Resultado similar foi encontrado por Wilson et al.⁶³ nos participantes do *Framingham Offspring Study*. Nesse estudo, a definição modificada do NCEP-ATP III também foi capaz de prever a incidência de DM2.

A definição do NCEP-ATP III não apresenta limitações para o uso em estudos clínicos e epidemiológicos, pois, como descrito, todos os seus componentes são de fácil obtenção. Outra questão importante é que nenhum

componente é priorizado, o que evita a polêmica criada em torno da definição da IDF. Alguns autores, porém, criticam os critérios diagnósticos do NCEP-ATP III porque os pontos de corte para CC foram criados com base em uma população caucasiana estadunidense, e que não seriam aplicados em outras etnias.^{11,19}

CONCLUSÃO

Após esta revisão, constata-se que não existe, ainda, um consenso para o diagnóstico da SM. A concordância entre os resultados obtidos pelos diagnósticos da WHO e do EGIR e entre o NCEP-ATP III e a IDF reflete nada mais que as semelhanças existentes entre esses critérios de detecção da SM. Em vista das diferenças existentes entre as proposições de diagnóstico, a prevalência e os fatores de risco associados à SM variam muito, dificultando comparações ao redor do mundo, bem como o estabelecimento de estratégias para prevenir-lhe a ocorrência. Contudo, a importância de diagnosticar essa síndrome reside em sua capacidade prognóstica para morbidade/mortalidade por DCV, pois, como demonstram estudos longitudinais, ela está altamente correlacionada ao incremento desses eventos, independentemente da definição utilizada.

REFERÊNCIAS

1. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Rodgers A, for the International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008; 371:1513-18.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Uma análise da desigualdade em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 605p.
3. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993; 44:121-31.
4. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683-9.
5. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2745-59.
6. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004; 93:136-41.
7. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992; 41:715-22.
8. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1066-76.
9. 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.
10. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 309-14.
11. Barbosa PJB, Lessa I, Almeida-Filho N, Magalhães LBNC, Araújo J. critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 87: 407-14.
12. Borges PKO, Gimeno SGA, Tomita NE, Ferreira SR. Prevalência e características associadas à síndrome metabólica em nipo-brasileiros com e sem doença periodontal. *Cad Saude Publica*. 2007; 23:657-68.
13. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006; 50:456-65.
14. Velásquez-Meléndez G, Gazzinelli A, Corrêa-Oliveira R, Pimenta AM, Kac G. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125:156-63.
15. 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.
16. Alberti G. Introduction to the Metabolic Syndrome. *Eur Heart J*. 2005; 7:D3-D5.

17. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Metab.* 2002; 28:364-76.
18. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, *et al.* American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocrinol Pract.* 2003; 9: 237-52.
19. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. [Citado em 2006 set 15]. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf (acessado em 15/Set/2006).
20. Nilsson S. Research contributions of Eskil Kylin. *Sven Med Tidskr.* 2001; 5:15-28.
21. Himsworth HP. Diabetes Mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet.* 1936; 227:127-30.
22. Vague J. Les obesities: études biométriques. *Med Press.* 1947; 30:339-41.
23. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, *et al.* The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985; 34: 1055-58.
24. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjoström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J.* 1984; 289:1257-61.
25. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism* 1987; 36:54-9.
26. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
27. Haffner S, Taegtmeyer H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation.* 2003; 108(13):1541-5.
28. Zimmet PZ. Kelly West Lecture 1991: Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care.* 1992; 15: 232-52.
29. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneve: WHO; 1999. Report of a WHO consultation.
30. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome and American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005; 112: 2735-52.
31. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, *et al.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3160-7.
32. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84 (Supl 1):3-28.
33. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Mehta R, Franco A, Olaizb G, *et al.* The Metabolic syndrome: a concept hard to define. *Arch Med Res.* 2005; 36:223-31.
34. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia.* 2005; 48:1684-99.
35. Balkau B, Charles MA, The European Group for the Study for the Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabete Med.* 1999; 16: 442-3.
36. Boronat M, Chirino R, Varillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fabregas M, *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med.* 2005; 22: 1751-6.
37. Candela JM, Nadal JF, Ortiz JR, Domínguez CC, Martín AG, Pérez MP. Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of Agreement Between Three Definitions of It. *Aten Primaria.* 2006; 38:72-81.
38. Harzallah F, Alberti H, Khalifa FB. The metabolic syndrome in an Arab population: a first look at the new International Diabetes Federation criteria. *Diabet Med.* 2006; 23: 441-4.
39. Meigs JB, Wilson PW, Nathan DM, D'Agostinho RB, Williams K, Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart Study and Framingham Offspring Studies. *Diabetes.* 2003; 52: 2160-7.
40. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Skoumas Y, Stefanadis C. The implications of anthropometric, inflammatory and glycaemic control indices in the epidemiology of the metabolic syndrome given by different definitions: a classification analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 660-8.
41. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke.* 2008; 39:1078-83.
42. Landis RJ, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977; 33:159-74.
43. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosis metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program adult treatment panel III and the World Health Organization definitions. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2588-89.
44. Rodilla E, González C, Costa JA, Pascual JM. New definition of metabolic syndrome: does it have the same cardiovascular risk? *Rev Clin Esp.* 2007; 207: 69-74.
45. Zabetian A, Hadaegh F, Azizi F. Prevalence of metabolic syndrome in Iranian adult population, concordance between the IDF with the ATP III and the WHO definitions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 10:1-7.
46. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287: 356-9.
47. Sandhofer A, Iglseider B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 109-16.
48. 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.
49. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J.* 2007; 28:857-64.

50. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepistö P, Laakso M, Kuusisto J. Metabolic syndrome and incident end-stage peripheral vascular disease: a 14-year follow-up study in elderly Finns. *Diabetes Care*. 2007; 30: 3099-104.
51. Ko GT, So WY, Chan NN, Chan WB, Tong PC, Li J, *et al*. Prediction of cardiovascular and total mortality in Chinese type 2 diabetic patients by the WHO definition for the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006; 8: 94-104.
52. Qiao Q, DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia*. 2006; 49: 2837-46.
53. de Simone G, Devereux RB, Chinali M, Best LG, Lee ET, Galloway JM *et al*. Prognostic impact of metabolic syndrome by different definitions in a population with high prevalence of obesity and diabetes: the Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2007; 30: 1851-6.
54. Yu Y, Suo L, Yu H, Wang C, Tang H. Insulin resistance and endothelial dysfunction in type 2 diabetes patients with or without microalbuminuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004; 65: 95-104.
55. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, *et al*. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation*. 2004; 110: 32-5.
56. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365: 1415-28.
57. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, *et al*. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care*. 2006; 29: 901-7.
58. Lee JS, Kawakubo K, Mori K, Akabayashi A. Effective cut-off values of waist circumference to detect the clustering of cardiovascular risk factors of metabolic syndrome in Japanese men and women. *Diab Vasc Dis Res*. 2007; 4: 340-5.
59. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ross R, Church TS, Blair SN. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*. 2006; 29: 404-9.
60. 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.
61. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 106-11.
62. Hunt KJ, Williams K, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome and the impact of diabetes on coronary heart disease mortality in women and men: the San Antonio Heart Study. *Ann Epidemiol*. 2007; 17: 870-7.
63. 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.

Data de submissão: 18/2/2008

Data de aprovação: 30/9/2008