

ALESSANDRO DE OLIVEIRA

**PERIMETRIAS CENTRAIS E BIOMARCADORES SANGUÍNEOS:  
ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA E FATORES DE RISCO  
CARDIOMETABÓLICO EM HOMENS NA MEIA IDADE**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2014

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

O48p  
2014

Oliveira, Alessandro de, 1975-

Perimetrias centrais e biomarcadores  
sanguíneos: associação com a síndrome metabólica e fatores de  
risco cardiometabólico em homens na meia idade. / Alessandro  
de Oliveira. – Viçosa, MG, 2014.

xv, 97f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Antônio José Natali.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Síndrome metabólica. 2. Distúrbios do metabolismo.  
3. Sistema cardiovascular - Doenças. 4. Homens de meia-idade.  
5. Ácido Úrico. 6. Brasil, Sudeste. I. Universidade Federal de  
Viçosa. Departamento de Educação Física. Programa de  
Pós-graduação em Ciência da Nutrição. II. Título.

CDD 22. ed. 616.39

ALESSANDRO DE OLIVEIRA

**PERIMETRIAS CENTRAIS E BIOMARCADORES SANGUÍNEOS:  
ASSOCIAÇÃO COM A SÍNDROME METABÓLICA E FATORES  
DE RISCO CARDIOMETABÓLICO EM HOMENS NA MEIA IDADE**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 15 de agosto de 2014



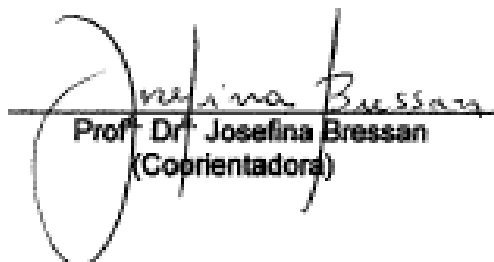
Prof. Dr. Thales N. Primola Gomes



Prof. Dr. Adriano Marçal Pimenta



Prof. Dr. Helen Hermana M. Hermsdorff  
(Coorientadora)



Prof. Dr. Josefina Bressan  
(Coorientadora)



Prof. Dr. Antônio José Natali  
(Orientador)

*“Combati o bom combate,  
terminei a minha corrida,  
conservei a fé.” (2Tm4:8).”*

*À Júnia e ao Luigi pelo amor e apoio incondicional em todas as fases, dedico integralmente todo este doutoramento.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus Pai, Filho e Espírito Santo que me proporcionou esta fase da vida e esteve sempre ao meu lado.

À minha amada Júnia e ao meu querido filho Luigi: a vocês agradeço o apoio por estarem comigo em cada lágrima, sorriso, suor e empenho neste doutorado.

Aos meus pais, Antonio Ilson Gomes de Oliveira e Maria Terezinha de Oliveira: pelo carinho, força espiritual e apoio financeiro em todos os anos da minha vida e ao irmão Rodrigo pela amizade, apoio e fidelidade.

De forma muito especial ao meu orientador Prof. Dr. Antônio José Natali: fonte de inspiração, competência, ética, respeito e presença em todos os momentos do doutorado. Saiba que foste mais do que um orientador para mim e sinto-me honrado e muito agradecido por ter acreditado no meu trabalho.

Às minhas co-orientadoras Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Josefina Bressan e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Helen Hermana Miranda Hermsdorff: a vocês o meu mais profundo respeito e gratidão pelo profissionalismo, auxílio e, acima de tudo, pela amizade construída ao longo destes anos.

À minha grande amiga Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paula Guedes Cocate: por ter acreditado em um recém doutorando para somar ao imenso projeto que construíste e por proporcionar a oportunidade de trabalhar com uma mulher guerreira e amiga.

Aos voluntários que participaram do projeto: pela paciência, cooperação e disponibilidade em nos atender em todas as fases da coleta de dados.

À Pró-Reitoria de Gestão de Pessoas da UFV: pelo apoio na a realização deste projeto

A todos os professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação de Ciência da Nutrição: pelo profissionalismo e auxílio no meu crescimento acadêmico.

Aos bolsistas de iniciação científica Jéssica Miranda Butthers, Mateus de Freitas Silva, Érica Araújo Cordeiro e Joel Alves Rodrigues: pelo companheirismo, ajuda e competência nos afazeres diários do projeto.

Aos meus colegas de doutorado e mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da Universidade Federal de Viçosa, aqui

representados pelos discentes do Laboratório de Metabolismo Energético e Composição Corporal, pelo respeito e valioso auxílio.

Aos colegas do Laboratório de Biologia do Exercício (BIOEX), aqui representados pelos professores Dr. Miguel Araújo Carneiro Junior, Me. Victor Neiva Lavorato, Me. Felipe Gomes Belfort, Me. Anselmo Gomes de Moura, Me. Filipe Rios Drummond e Luís Henrique Lobo Silame, pelo companheirismo e auxílio.

Ao professor Dr. Thales Primola-Gomes e Dr. Carlos Augusto Costa Cabral, pela amizade e valiosa contribuição no meu crescimento profissional.

À grande amiga professora Me. Eliziária C. dos Santos e ao professor Dr. Leandro Licursi de Oliveira, pela valiosa contribuição nas análises bioquímicas.

Ao professor Dr. Joaquín H. Patarroylo Salcedo e ao laboratorista Márcio Alberto D. Mendes, pelo armazenamento das amostras em seu freezer.

Ao professor Dr. Luciano Gomes Fietto, pela cessão do espaço do Laboratório de Biotecnologia Molecular para a análise dos marcadores inflamatórios.

Aos funcionários da Divisão de Saúde, aqui representados pelo funcionário Newton Gomide e pelo coordenador geral Alexandre Novello pela alegria e sempre cordial hospitalidade nos 11 meses de coleta dos dados.

À Universidade Federal de São João del-Rei, de forma especial ao professor Dr. Helvécio Luiz Reis, e ao Departamento das Ciências da Educação Física e Saúde, que possibilitaram a qualificação deste docente.

À Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Extensão da UFSJ pela valiosa contribuição na liberação da bolsa do Programa Mineiro de Capacitação Docente da FAPEMIG, que fora decisiva para a minha permanência na cidade de Viçosa durante o doutoramento.

Enfim, a todos que de forma direta ou indireta contribuíram na realização deste sonho, o meu mais sincero agradecimento.

## SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE TABELAS .....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS .....	x
RESUMO .....	xii
ABSTRACT .....	xiv
1. INTRODUÇÃO GERAL.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
2.1. Objetivo geral .....	6
2.2. Objetivos específicos .....	6
3. METODOLOGIA GERAL.....	7
3.1. Aspectos éticos .....	7
3.2. População e amostra do estudo .....	7
3.3. Seleção dos participantes .....	8
3.3.1. Critérios de inclusão .....	8
3.3.2. Critérios de exclusão .....	8
3.4. Coleta de dados.....	9
3.4.1. Primeira Etapa.....	9
3.4.2. Segunda Etapa.....	10
3.4.3. Terceira Etapa .....	12
3.4.4. Quarta Etapa.....	12
3.4.5. Quinta Etapa .....	12
3.5. Variáveis coletadas e instrumentos utilizados .....	12
3.5.1. Variáveis independentes.....	12
3.5.2. Variáveis dependentes.....	17
3.6. Análises estatísticas.....	18

REFERÊNCIAS GERAIS .....	19
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	27
4.1. Primeiro Artigo .....	27
4.2. Segundo Artigo .....	48
4.3. Terceiro Artigo.....	68
5. CONCLUSÕES GERAIS .....	86
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	86
ANEXOS .....	87

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura: Resumo da coleta de dados.....	11
<b>Segundo Artigo</b>	
Figure 1. Prevalence of metabolic syndrome (MetS) and cardiometabolic risk factors (A) and of number of MetS components (B) in middle-aged men.....	55
<b>Terceiro Artigo</b>	
Figure 1: Receiver operating characteristic curve to detect metabolic syndrome by using serum uric acid concentration.....	74
Figure 2. Serum uric acid concentration in participants grouped according the number of components (comp) of metabolic syndrome (MetS).....	75
Figure 3. Frequency of participants with none, one, two and three or more components of metabolic syndrome (MetS) in two classifications.....	76
Figure 4. Frequency of participants with UA $\geq$ 5.25 mg/dL grouped according the number of components (comp) of metabolic syndrome (MetS).....	76

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela: Pontos de corte para a avaliação dos marcadores de risco da síndrome metabólica.....	18
<b>Primeiro Artigo</b>	
Table 1. General characteristics of the studied individuals.....	37
Table 2: AUC (95% CI) for overweight, obesity and central obesity and different anatomical points of central circumference in middle-aged men...	38
Table 3: Cardiometabolic risk factors in relation to cutoff points for waist circumference measured at the umbilical line.....	39
Table 4. Prevalence ratio of metabolic syndrome, insulin resistance and cardiometabolic risk factors in relation of cutoff points for waist circumference measured at the umbilical line line calculated using an univariate and multivariate regression analysis according to Poisson.....	40
<b>Segundo Artigo</b>	
TABLE 1: General characteristics and inflammatory biomarkers in the study participants according to MetS occurrence.....	56
TABLE 2: Anthropometric and cardiometabolic risk features according to tertiles of serum interleukin-18 (IL-18) and adiponectin in the study participants.....	58
TABLE 3: Prevalence ratio (CI 95%) to metabolic syndrome (MetS), lipid accumulation product (LAP) and cardiometabolic risk factors (dependent variables), according to tertiles of interleukin-18 - IL-18) and adiponectin (independent variables) in the study participants.....	59
<b>Terceiro Artigo</b>	
TABLE 1: Study population clinical and metabolic characteristics according to internal serum uric acid cutoff point ( $\geq 5.25$ mg/dL).....	77
TABLE 2: Study population lifestyle and dietary factors according to internal uric acid cutoff point <sup>a</sup> ( $\geq 5.25$ mg/dL).....	78
TABLE 3: Prevalence ratio (CI 95%) to cardiometabolic risk factors (dependent variables) according to occurrence of high uric acid concentration <sup>a</sup> (independent variable).....	79

## LISTA DE ABREVIATURAS

- %AAF: percentual de gordura na area abdominal
- %BF: percentual de gordura corporal total
- AUC: area abaixo da curva
- BMI: índice de massa corpórea
- CI: intervalo de confiança
- CVD: doenças cardiovasculares
- DBP: pressão arterial diastólica
- DXA: dual beam X-ray absorptiometry
- IL-1 $\beta$ : interleucina-1 beta
- IL-18: interleucina-18
- HDL-c: lipoproteína de alta densidade
- HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase – resistência à ação da insulina
- IPAQ: Questionário Internacional de Atividade Física
- IR: resistência à ação da insulina
- LAP: produto de acumulação lipídica
- LDL-c: lipoproteína de baixa densidade
- NCDs: doenças crônicas não transmissíveis
- MetS: Síndrome Metabólica
- PCR: proteína C reativa
- pre-MetS: pre Síndrome Metabólica
- QFA: questionário de frequência alimentar
- ROC: receive operating curve
- SBP: pressão arterial sistólica
- Sens: sensibilidade
- Spec: especificidade
- TAG: triacilglicerol / triglicérides
- TC: colesterol total
- UA: ácido úrico
- UFV: Universidade Federal de Viçosa
- WC: perímetro da cintura
- WC<sub>MD</sub>: perímetro da cintura mensurado no ponto médio entre a última costela e o ponto ileocristal.
- WC<sub>NR</sub>: menor perímetro da cintura

WC<sub>UL</sub>: perímetro da cintura medida sobre a incisão umbilical

## RESUMO

OLIVEIRA, Alessandro de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, agosto de 2014. **Perimetrias Centrais e Biomarcadores Sanguíneos: Associação com a Síndrome Metabólica e fatores de Risco Cardiometabólicos em Homens na Meia Idade.** Orientador: Antônio José Natali. Coorientadores: Josefina Bressan e Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

**Objetivo:** Investigar a associação de perimetrias centrais e biomarcadores sanguíneos com a Síndrome Metabólica (MetS) e fatores de risco cardiometabólico em uma população de homens na meia idade residentes no sudeste brasileiro. **Metodologia:** Após aprovação do Comitê de Ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de Viçosa (Protocolo 96/2010), foram entrevistados 884 sujeitos, sendo que 300 homens na meia idade (idade:  $51 \pm 5$  anos; índice de massa corpórea:  $25,8 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>), aparentemente saudáveis, participaram de todas as etapas deste estudo. Foram avaliadas as concentrações séricas dos biomarcadores lipídicos (colesterol total e frações e triglicérides) glicídicos (glicose e insulina) pró-inflamatórios [interleucina-18 (IL-18) e proteína C-reativa (PCR)], adiponectina e ácido úrico (AU); os perimetrias centrais (cintura, abdômen e umbilical); a composição corporal (percentual de gordura total e na área abdominal); o nível de atividade física; a ingestão dietética alimentar; o consumo de bebida alcoólica; o uso de tabaco; e o nível educacional. Além disso, foi verificada a prevalência de hipertensão, dislipidemia, hipertrigliceridemia, obesidade central, risco coronariano, resistência à ação da insulina, hiperglicemia e síndrome metabólica. Utilizando-se os pacotes estatísticos SPSS versão 17.0 e STATA versão 9.1, foram realizados: ANOVA, Kruskal-Wallis, teste t ou Mann-Whitney para a comparação de médias ou medianas; regressão de Poisson univariada ou multivariada ou logística ordinal para a verificação de associações entre as variáveis estudadas; e a curva ROC para a determinação de variáveis visando a identificação da ocorrência da MetS e/ou dos riscos cardiometabólicos. Em todas as análises adotou-se o nível de significância de 5 %.

**Resultados:** A medida do perímetro umbilical ( $WC_{UL}$ ) apresentou maior capacidade de predição [AUC(IC)] do sobrepeso [0,93 (0,89-0,95)], obesidade [0,92 (0,89-0,95)] e obesidade central [0,90 (0,86-0,94)], quando comparado as medidas dos perímetros da cintura e abdômen. A ocorrência de  $WC_{UL} \geq 88,8$

cm esteve associada positivamente ( $p < 0,01$ ) com o aumento na prevalência da MetS e outros fatores de risco cardiometabólico (hiperglicemia, hipertensão, dislipidemia e hipertrigliceridemia). Maiores concentrações séricas de IL-18 e menores de adiponectina foram encontrados nos indivíduos com MetS ( $p < 0,01$ ), comparados aos sem MetS. Ademais, IL-18 ( $\geq 336,4$  pg/mL) demonstrou ser fator independente para a ocorrência da MetS, obesidade central, hipertrigliceridemia e índice LAP (*Lipid Accumulation Product*) superior a 51,28. Ao contrário, adiponectina ( $\geq 7,03$   $\mu\text{g/mL}$ ) demonstrou ser um fator de proteção na ocorrência de MetS, hipertrigliceridemia, dislipidemia e LAP  $> 51,28$ . Por sua vez, maiores concentrações séricas de ácido úrico (AU) foram encontradas nos indivíduos com dois ou mais componentes da MetS, quando comparados com indivíduos com um ou nenhum componente ( $p < 0,05$ ). A inclusão do AU sérico ( $> 5,25$  mg/dL) como um componente adicional no diagnóstico da MetS aumentou a ocorrência em 13%. Além disso, o AU sérico ( $\geq 5,25$  mg/dL) apresentou associações positivas com a ocorrência de todos os componentes da MetS e com maior risco aterogênico ( $p < 0,01$ ). **Conclusão:** O perímetro umbilical apresentou melhor capacidade para a detecção de sobrepeso, obesidade e obesidade central. Além disso, o ponto de corte de 88,8 cm no perímetro umbilical apresentou associação positiva para a ocorrência de MetS e fatores de risco cardiometabólico. Por fim, os biomarcadores IL-18 e AU séricos apresentaram associação positiva, sendo adiponectina sérica negativa, com a ocorrência da MetS e com fatores de risco cardiometabólico em uma população de homens na meia idade residentes no sudeste brasileiro.

## ABSTRACT

OLIVEIRA, Alessandro de, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, August, 2014. **Central Circumferences and Blood Biomarkers: Association with Metabolic Syndrome and Cardiometabolic risk Factors in Middle-aged Men.** Adviser: Antônio José Natali. Co-adviser: Josefina Bressan and Helen Hermana Miranda Hermsdorff.

**Objective:** The aim of this study was to verify the association of central circumferences and blood biomarkers with Metabolic Syndrome (MetS) and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population. **Methods:** After the approval of the Ethical Committee of the Universidade Federal de Viçosa (protocol 96/2010), eight hundred and eighty four subjects were interviewed and three hundred apparently healthy middle-aged men (age:  $51 \pm 5$  y; body mass index:  $25,8 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup>) were eligible. It was assessed: the serum concentrations of lipid (total cholesterol, high-density lipoprotein, triglycerides) glycemic (glucose and insulin) and serum pro-inflammatory [interleukin-18 (IL-18) and C-reactive protein) as well as high sensitivity adiponectin (hs-adiponectin) and uric acid (UA); central circumferences (waist, abdominal and umbilical); body composition (total body fat and abdominal area fat); physical activity level; usual dietary intake, alcohol consumption and smoking; and education level. In addition, the prevalence of hypertension, dyslipidemia, hipertrigliceridemia, central obesity, atherogenic risk, insulin resistance (IR), hyperglycemia, and MetS were determined. By using the statistical packs SPSS 17.0 and STATA 9.1 it was performed: ANOVA, Kruskal-Wallis, Student t test or Mann-Whitney to compare means or medians; Poisson univariate or multivariate and logistic ordinal regression to verify the associations among studied variables; and ROC curve to determine variables in order to identify the occurrence of MetS and/or cardiometabolic risk factors were used. **Results:** The umbilical line circumference (WC<sub>UL</sub>) was the best predictor [AUC (IC)] for overweight [0.93 (0.89-0.95)], obesity [0.92 (0.89-0.95)] and central obesity [0.90 (0.86-0.94)] as compared to waist and abdominal circumferences. The occurrence of WC<sub>UL</sub>  $\geq$  88.8cm was positively associated ( $p < 0.01$ ) with the prevalence of MetS and other cardiometabolic risk factors (hypertension, hyperglycemic, dyslipidemia and hipertrigliceridemia). Individuals with MetS had higher serum IL-18 and lower

adiponectin than those with no MetS ( $p < 0.01$ ). IL-18 ( $\geq 336.4$  pg / mL) was an independent factor for MetS occurrence, central obesity, hypertriglyceridemia and lipid accumulation product (LAP;  $> 51.28$ ). In contrast, hs-adiponectin ( $\geq 7.03$   $\mu\text{g/mL}$ ) was a protection factor for MetS occurrence, hypertriglyceridemia, dyslipidemia and LAP ( $> 51.28$ ). Subjects with two or more components of MetS exhibited higher concentrations of serum UA as compared to those with one or none component ( $p < 0.05$ ). The inclusion of serum UA ( $\geq 5.25$  mg/dL) as an additional component of MetS increased the occurrence of this syndrome by 13%. Serum UA ( $\geq 5.25$  mg/dL) was positively associated with all components of MetS and atherogenic risk ( $p < 0.01$ ). **Conclusion:** The  $WC_{UL}$  measure seems to be the best anatomical point to identify waist circumference measurement to predictor overweight, obesity and central obesity in the studied population. The  $WC_{UL}$  cutoff point (88.8 cm) is significantly associated with MetS, IR and cardiometabolic risk factors in this population. Finally, serum IL-18 and UA demonstrated a positive, and serum adiponectin a negative, association with MetS occurrence and cardiometabolic risk factors in the studied population.

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

Nos últimos anos, as doenças crônicas não transmissíveis [do inglês *non-communicable diseases* (NCDs)] vêm se constituindo na principal causa de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Lessa, (2004) define as NCDs como “a exposição a fatores de riscos e da convivência assintomática com determinada doença não diagnosticada, mesmo quando tais fatores são perceptíveis” (p.933). Dados da Organização Mundial da Saúde (WHO) (WHO, 2005; 2013) apontam para um quadro na qual as doenças cardiovasculares [do inglês *cardiovascular disease* (CVD)] destacam-se de forma alarmante como a principal causa de morte no mundo (em torno de 30%), sendo que se estima para 2030 uma mortalidade superior a 23 milhões de pessoas. No Brasil, resultados semelhantes são encontrados e, segundo o Ministério da Saúde, em 2011, 31,3% das mortalidades ocorreram em decorrência das CVD (WHO 2005; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Assim, vários estudos têm sido realizados visando compreender e diagnosticar precocemente o surgimento destas doenças (GORELICK, GOLDSTEIN e OVBIAGELE 2014; KHATIB *et al.* 2014; MESSNER e BERNHARD 2014; RIDKER e COOK 2014). Estes evidenciam a necessidade de mudanças do estilo de vida da população, atualmente pautado em um consumo excessivo de calorias e uma alta prevalência do sedentarismo, proporcionando, desta forma, um aumento alarmante na prevalência da obesidade, principalmente a central, e morbidades relacionadas tais como hipertensão, diabetes mellitus e a Síndrome Metabólica (do inglês, *Metabolic Syndrome* (MetS)).

Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) a MetS consiste em um “transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular, usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina” (p.5), Tendo em vista a evidente relação entre MetS e CVD, os critérios para o seu diagnóstico incluem biomarcadores aterogênicos (obesidade central, dislipidemia, hipertensão, hipertrigliceridemia e hiperglicemia) (NCEP-ATP III 2001; IDF 2006; ALBERTI *et al.* 2009). No entanto, recentes achados apontam para a possibilidade da adição de novos biomarcadores (ABRAHAM *et al.*, 2013; MUSANI *et al.*, 2013).

Apesar da grande diferença na prevalência da MetS observada em estudos conduzidos em países desenvolvidos, é evidente o aumento significativo de indivíduos diagnosticados entre 40 a 59 anos de idade (FORD 2004; FORD, GILES e MOKDAD 2004; ERVIN 2009). No Brasil, por exemplo, no norte de Minas Gerais a prevalência média da MetS entre 534 indivíduos a partir de 18 anos de idade foi de 14,9%, (PIMENTA, GAZZINELLI e VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ 2011). No entanto, no Rio Grande do Sul, 64,7% de indivíduos de ambos os sexos (DA ROCHA *et al.* 2011) com idade superior a 40 anos foram diagnosticados com esta síndrome. Tais diferenças podem estar associadas às características populacionais (etnia, idade, região do país e condições socioeconômicas), assim como o critério utilizado para o seu diagnóstico (DE CARVALHO VIDIGAL *et al.* 2013).

O uso de ferramentas para o diagnóstico da MetS em grandes populações, de acordo com os critérios citados anteriormente, é limitado por questões financeiras ou até mesmo metodológicas. Sendo assim, visando atenuar tais entraves, Kahn *et al.* (2005) sugeriram um indexador denominado de Índice do Produto de Acumulação [(do inglês "*Lipid Accumulation Product*" (LAP)] que é estimado pela relação entre as concentrações séricas de triacilgliceróis (TAG) e do perímetro da cintura (do inglês, *waist circumference* (WC)]. Em seu primeiro estudo, Kahn *et al.* (2005) demonstraram que tal índice pode ser um substituto do Índice de Massa Corpórea [do inglês *body mass index* (BMI)] no diagnóstico de fatores de risco cardiovasculares. Além disso, estudos posteriores observaram que o LAP é um importante identificador da MetS em populações hispânica, italiana e tailandesa acima de 14 anos (TAVERNA *et al.* 2011; CHIANG e KOO 2012; PARIKH e MOHAN 2012; CICERO *et al.* 2013). No entanto, o uso do LAP para o diagnóstico, tanto das CVD quanto a MetS, ainda é questionado devido à não sedimentação de um ponto de corte específico no diagnóstico dessa síndrome.

Outra limitação importante no diagnóstico da MetS, pelos critérios mencionados, está relacionada à metodologia usada para a mensuração da WC. Neste caso, apesar das diretrizes indicarem pontos anatômicos específicos para a sua mensuração, a utilização dos mesmos, dependendo do perfil do avaliado, pode comprometer a precisão da medida (WANG *et al.* 2003; KORHONEN *et al.* 2009; MASON e KATZMARZYK 2009). Além disso, apesar da recente proposta de Alberti *et al.* (2009) que especifica pontos de corte da

WC levando em consideração uma subdivisão continental (ex: 90 cm para homens sul-americanos), as diferenças culturais, étnicas, de hábitos alimentares e de estilo de vida existentes entre países do mesmo continente sugere a necessidade de mais estudos para uma melhor definição deste parâmetro (MUJICA *et al.* 2008; GRAVENA *et al.* 2013; SUAREZ-ORTEGON *et al.* 2013; SALAZAR *et al.* 2014).

A estreita associação entre obesidade central, prevalência da MetS e de CVD, demandou estudos para a explicação do processo fisiopatológico destas doenças, bem como, a sugestão de biomarcadores com o objetivo de proporcionar uma discussão mais ampla para o seu diagnóstico (ABRAHAM *et al.* 2013; AU 2013; CARDOSO *et al.* 2013; CHOI, YUN e CHOI 2013).

No início deste milênio, Festa *et al.* (2000) sugeriram a hipótese de uma inflamação crônica sistêmica e subclínica de baixo grau como um importante preditor da resistência à ação da insulina [do inglês *Insulin Resistance* (IR)], além do uso de um biomarcador inflamatório (proteína C reativa) na predição de futuros eventos de CVD.

A inflamação sistêmica e subclínica de baixo grau constitui em um mecanismo de defesa do próprio organismo perante um estado de hipóxia na hipertrofia dos adipócitos, que ocorre na obesidade. A consequente secreção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL), fator de necrose tumoral alfa e leptina induz à IR, por meio da inibição da expressão do transportador de glicose GLUT-04, e a redução da fosforilação do receptor insulínico IRS-1, via ação enzimática da c-jun N-terminal kinase (WISSE 2004; LIBBY 2007; IKEOKA, MADER e PIEBER 2010; FUENTES *et al.* 2013).

Desde a sua proposta, tal teoria vem sendo ratificada por estudos que demonstram a forte relação entre o acúmulo de gordura na região central do corpo e o aumento das concentrações séricas de marcadores inflamatórios (HERMSDORFF e MONTEIRO 2004; HERMSDORFF *et al.* 2011; HERMSDORFF *et al.* 2012). Dentre estes biomarcadores, destaca-se a IL-18, uma citocina pleiotrópica pró-inflamatória, membro da família da interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) (DINARELLO *et al.* 2013). Seus mecanismos de ação, semelhantes aos da IL-1 $\beta$  (indução para o interferon gama, translocação do fator nuclear kappa B e aumento nas expressões das moléculas de adesão), fazem da IL-18 um potente biomarcador inflamatório, demonstrando relação direta com a MetS, IR e outras NCDs (DINARELLO 1999; DINARELLO *et al.*

2013). No entanto, a variabilidade encontrada nas concentrações séricas da IL-18, impossibilitando até o momento o seu uso no diagnóstico de tais doenças e, a não associação desta interleucina a eventos cardiovasculares agudos encontrada em alguns estudos, evidenciam a necessidade de maior compreensão do comportamento deste biomarcador inflamatório e sua associação com a MetS e doenças cardiometabólicas (ZIRLIK *et al.* 2007; VOLP *et al.* 2008; TRØSEID *et al.* 2009, JEFFERIS *et al.* 2013;)

Por outro lado, a adiponectina é uma adipocina secretada pelo tecido adiposo branco e produzida nos adipócitos em grande quantidade em indivíduos saudáveis (entre 5 a 10 µg/mL) (TAKAHASHI *et al.* 1996; MATSUZAWA *et al.* 2004; RYO *et al.* 2004). No entanto, em obesos e indivíduos diagnosticados com MetS, a adiponectina possui correlação negativa com a taxa de oxidação lipídica durante a hiperinsulinemia, promovendo um quadro de IR (SCHEID e SWEENEY 2013). Além disso, a elevada concentração desta adipocina contribui para a diminuição da liberação do fator de necrose tumoral alfa, tornando evidente sua propriedade anti-inflamatória (OUCHI *et al.* 2000). Todavia, recentes estudos demonstraram que as concentrações séricas de adiponectina de indivíduos em estágios avançados de algumas doenças cardíacas (ex. isquemia miocárdica.) não apresentaram a mesma tendência (DRAPEAU *et al.* 2011; AMIRZADEGAN *et al.* 2013; WU *et al.* 2013). Além disso, a prática de exercícios físicos e o alto consumo de bebidas alcoólicas podem proporcionar variações na concentração desta adipocina (SIERKSMA *et al.* 2004; DE LEMOS *et al.* 2012), o que suscita mais estudos sobre o tema.

Adicionalmente aos biomarcadores inflamatórios, outras substâncias avaliadas no soro sanguíneo, dentre elas o ácido úrico (UA), tem mostrado relação importante com a prevalência da MetS, principalmente em indivíduos hiperuricêmicos (> 7mg/dL) (AKANDE *et al.* 2007; BARBOSA *et al.* 2011; DE OLIVEIRA e BURINI 2012; GONÇALVES *et al.* 2012; DE OLIVEIRA *et al.* 2013; YOU *et al.* 2014). Alguns estudos demonstraram, ainda, forte associação entre as concentrações séricas de UA e MetS, mesmo em concentrações inferiores à relatada [ex: 5,3 mg/dL (DE OLIVEIRA *et al.* 2013); 6,1 mg/dL (RODRIGUES *et al.* 2012)].

Embora a explicação fisiológica para tais resultados ainda não esteja totalmente estabelecida, uma das hipóteses é que o estado hiperinsulinêmico,

ocasionada pelo aumento das concentrações de ácidos graxos no fígado, estaria associado a uma síntese *de novo* das purinas proporcionando maior absorção de UA nos túbulos proximais resultando em um aumento das concentrações séricas de UA (FACCHINI *et al.* 1991). Outra hipótese estaria relacionada ao fato de que o aumento dos cristais de urato poderia resultar em um estado de inflamação sistêmica e subclínica de baixo grau e aterosclerose, assim como, em uma disfunção endotelial e estresse oxidativo (DE CARVALHO VIDIGAL *et al.* 2014). Além disso, estudos recentes (DE OLIVEIRA *et al.* 2013; OSGOOD, KRAKOFF e THEARLE 2013; YOU *et al.* 2014) sugeriram que concentrações séricas de UA poderiam ser um biomarcador para a ocorrência da IR e diabetes mellitus tipo 2.

Por fim, considerando que a avaliação do UA constitui em uma técnica de fácil aplicação, a adição do UA como componente na predição da MetS poderia proporcionar um diagnóstico mais preciso da MetS e de outros fatores de risco cardiometabólico. Para tal, é necessário verificar a magnitude de sua participação no contexto geral da MetS, bem como a definição de pontos de cortes específicos para diferentes populações.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo geral

Investigar a associação de perimetrias centrais e biomarcadores sanguíneos com a síndrome metabólica e fatores de risco cardiometabólico em uma população de homens na meia idade residentes no sudeste brasileiro.

### 2.2 Objetivos específicos

Verificar em uma população de homens na meia idade residentes no sudeste brasileiro:

1. Um ponto anatômico do perímetro da cintura que identifica com maior precisão o sobrepeso, obesidade e obesidade central,
2. A associação do ponto de corte do perímetro da cintura no diagnóstico da síndrome metabólica, resistência à ação da insulina e fatores de risco cardiometabólico;
3. A precisão das concentrações séricas de interleucina-18 e da adiponectina no diagnóstico da síndrome metabólica e sua relação com o índice do produto de acumulação lipídica e fatores de risco cardiometabólicos;
4. O uso das concentrações séricas de ácido úrico no diagnóstico da síndrome metabólica e sua relação com fatores de risco cardiometabólico.

### 3. METODOLOGIA GERAL

#### 3.1 Aspectos éticos

Este estudo atendeu à Resolução 196/96 do Ministério da Saúde e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (parecer número 069/2010 – anexo 1).

Caso o servidor pré-selecionado atendesse os critérios de inclusão, eram-lhe detalhadas todas as etapas seguintes do projeto e como seria realizado o retorno das informações e resultados das avaliações realizadas pelo mesmo. Além disso, o voluntário também foi informado quanto aos possíveis riscos e desconfortos, assim como benefícios potenciais relacionados à participação nas fases do projeto e quanto ao possível tratamento e compensação por danos decorrentes.

Cada voluntário assinou o termo de consentimento livre e esclarecido para participação no estudo (ANEXO 2), após os esclarecimentos necessários, estando todos cientes de que a qualquer momento poderiam, sem constrangimento, deixar de participar deste estudo.

#### 3.2. População e amostra do estudo

Foi desenvolvido um estudo transversal, no qual todas as fases da coleta de dados foram realizadas no campus Viçosa da Universidade Federal de Viçosa (UFV). A população de referência para este estudo obedeceu a classificação convencional da idade cronológica sugerido por Gallahue e Ozmun (2002), sendo constituída de adultos da meia idade (entre 40 e 59 anos), do sexo masculino e servidores federais ativos da UFV no campus Viçosa.

O número total de servidores da UFV ativos no campus Viçosa, do gênero e faixa etária supracitados, era de 1.774 (N) pessoas em fevereiro de 2011 (dados fornecidos pela Pró-Reitoria de Gestão de Pessoas da UFV). O cálculo do tamanho amostral foi determinado com o intervalo de confiança de 95%.

Para o primeiro artigo foi determinado erro amostral de 4,0 pontos percentuais e prevalência esperada para homens obesos no Brasil de 17,5% (BRASIL 2014), sendo número amostral mínimo (n) proposto de 291 sujeitos.

Já para o segundo artigo, utilizou-se 5,0 pontos percentuais para o erro amostral e prevalência para ocorrência da MetS de 19% (GRONNER *et al.* 2011), resultando em uma amostragem mínima (n) de 209 sujeitos.

Por fim, para o terceiro artigo, foi determinado o erro amostral de 4.5 pontos percentuais e prevalência de MetS de 21,6% (VELASQUEZ-MELENDÉZ *et al.* 2007), sendo a amostragem mínima (n) calculada em 273 sujeitos.

Para selecionar os sujeitos deste estudo, todos os 1.774 servidores foram enumerados e listados em ordem alfabéticas sendo escolhidos aqueles que se encontravam posicionados nas numerações múltiplas de 6 (N/n: 1,774/291). Foram entrevistados 884 sujeitos, sendo que 582 sujeitos não participaram do estudo por apresentarem um ou mais quesitos do critério de exclusão. Ao final, 302 sujeitos foram selecionados, sendo a amostra utilizada no primeiro, segundo e terceiro artigo de 300, 218 e 289 sujeitos, respectivamente.

### **3.3. Seleção dos participantes**

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

#### **3.3.1. Critérios de inclusão**

- Servidores do campus Viçosa da UFV, aparentemente saudáveis, apresentando entre 40 e 59 anos de idade;

#### **3.3.2. Critérios de exclusão**

- Alteração do peso habitual: perda ou ganho de mais de três quilos nos três meses anteriores ao estudo;
- Alteração do nível de atividade física e dos hábitos alimentares nos três meses anteriores ao estudo;
- Histórico clínico de que o voluntário fosse portador de doenças tireoidianas e/ou insuficiências cardíacas ou doenças cerebrovasculares, doenças infecciosas e/ou inflamatórias, doenças do trato gastrointestinal e/ou hepáticas, doenças renais crônicas e/ou história de litíase renal, diagnóstico de neoplasia nos dez anos anteriores, doenças de transtorno alimentar (bulimia e anorexia) e alergias alimentares;

- Uso regular de diuréticos ou medicamento que alterem a ingestão alimentar e/ou o metabolismo de nutrientes;
- Uso de marca-passos e/ou prótese para membros superiores ou inferiores;
- Atletas profissionais ou com programa de exercícios intensos iguais ou superiores a vinte e quatro horas por semana para a prática de um determinado esporte;

Os critérios de exclusão adotados foram determinados no intuito de evitar possíveis interferências do perfil biofísico, dos biomarcadores do metabolismo glicídico, lipídico e do estado inflamatório, bem como, nas avaliações do diagnóstico da MetS.

### **3.4. Coleta de dados**

O delineamento do estudo foi subdividido em cinco etapas resumidas na figura.

#### **3.4.1 Primeira Etapa**

Primeiramente, foi realizada uma reunião com o Pró-Reitor de Gestão de Pessoas da UFV e seus respectivos assessores na qual se detalhou todas as etapas e objetivos do projeto. Após a anuência dos mesmos e a divulgação do projeto na imprensa local escrita, a equipe de pesquisadores dirigiu-se aos setores, divisões e departamentos da UFV onde foram realizadas reuniões com os diretores, supervisores e/ou chefes de departamento, visando explicar e detalhar os objetivos do projeto, bem como expor aos mesmos a anuência e apoio da Pró-Reitoria de Gestão de Pessoas da UFV na realização do mesmo. É importante destacar que tais reuniões foram de suma importância no sentido de contar com a cooperação destes na liberação dos funcionários para a realização de todas as etapas do projeto.

Sendo assim, o grupo de pesquisadores foi ao encontro dos possíveis voluntários e, após esclarecimento dos objetivos e metodologia do estudo, lhes foi aplicado o *Questionário para a seleção da População do Estudo (ANEXO 3)*, contendo questões acerca dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

Foram tomadas todas as precauções no intuito de preservar a privacidade dos voluntários. Para isto, as condições experimentais e todas as informações individuais obtidas durante o estudo foram sigilosas entre a equipe de pesquisadores e o voluntário. A saúde e o bem-estar dos mesmos estavam sempre acima de qualquer outro interesse.

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi realizado com o voluntário o preenchimento do *Questionário Internacional de Atividade Física* (IPAQ) versão longa validado no idioma português por Pardini *et al.*, (2001) conforme anexo 4.

Por último, foi agendada a data da coleta para a realização dos exames bioquímicos, da composição corporal, da avaliação nutricional, hemodinâmica e antropométrica (segunda etapa) na Divisão de Saúde da UFV, bem como, foi informado aos mesmos os procedimentos a serem seguidos previamente aos exames: (a) não realização de atividades físicas de média e alta intensidade nas últimas 48 horas precedentes ao exame; (b) realização de jejum noturno de 12 horas antes do início da coleta; (c) não ingestão de álcool nas 48 horas antecedentes ao exame e; (d) evitar a ingestão de água nas horas precedentes ao teste (ANEXO 5).

### **3.4.2 Segunda Etapa**

Esta etapa, realizada na Divisão de Saúde da UFV, correspondeu aos seguintes procedimentos: (a) preenchimento do questionário de frequência alimentar; (b) aferição de medidas antropométricas (massa corporal, altura e perímetria regionais); (c) aferição da pressão arterial; (d) mensuração da composição corporal e análise da densidade óssea total; (e) extração na veia antecubital de uma alíquota de sangue (19 mL).

O sangue foi retirado por um bioquímico sendo subdivididos em um tubo EDTA de 10mL e 2 tubos soro gel (4,5mL cada), com o auxílio de uma centrífuga da marca (2–3 Sigma, Sigma Laborzentrifuzen, Osterodeam Harz, Germany) seguindo os seguintes protocolos:

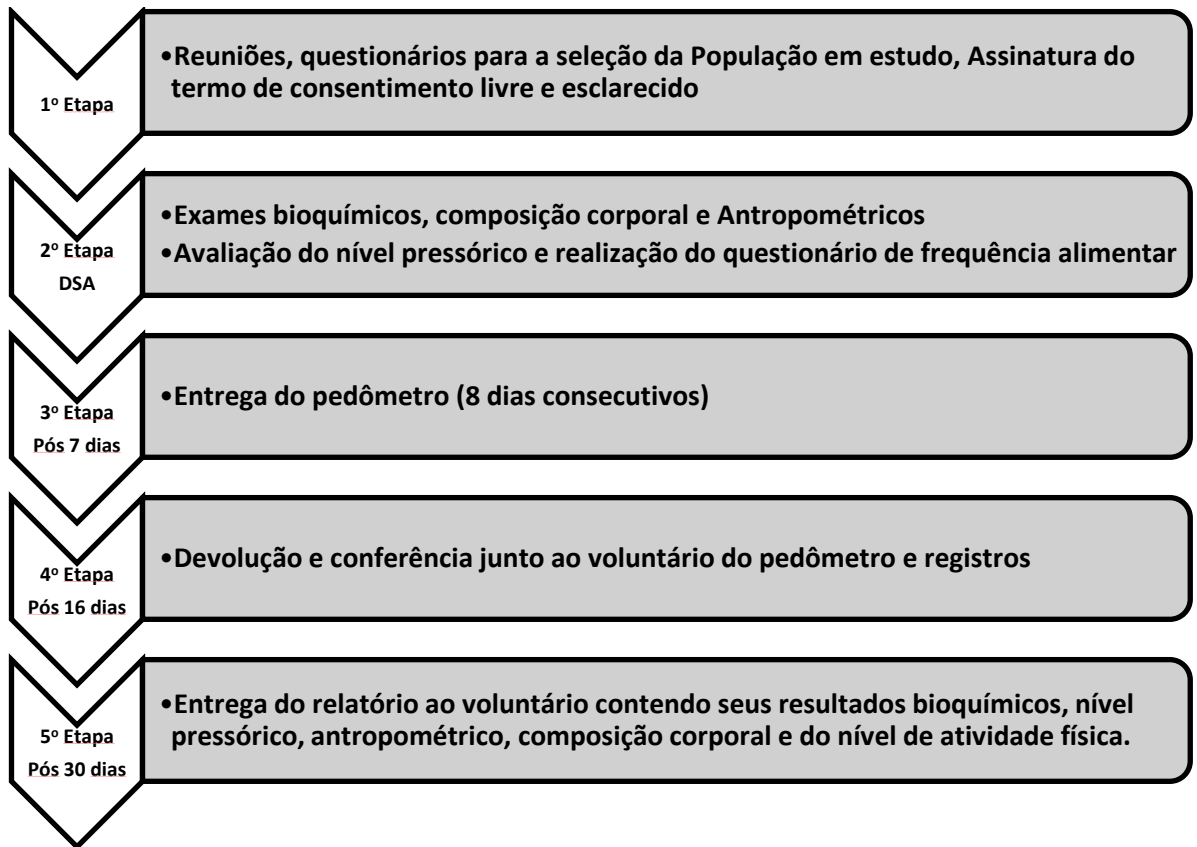


Figura: Resumo da coleta de dados.

a) Tubo EDTA (4,5mL): foi centrifugado dentro de 30 minutos após a coleta do sangue a 3500 rotações/minuto durante 15 minutos. O plasma foi separado e congelado à  $-80^{\circ}\text{C}$  para futura determinação da concentração de adiponectina ultrasensível.

b) Tubo soro gel (10 mL): foi centrifugado dentro de 30 minutos após a coleta do sangue a 3500 rotações/minuto durante 15 minutos. Aproximadamente após 30 minutos da centrifugação 500  $\mu\text{L}$  de soro foi utilizado para a determinação das concentrações de biomarcadores glicêmicos e aterogênicos em laboratório especializado. Além disso, parte deste soro foi congelado à  $-80^{\circ}\text{C}$  para mensuração posterior das concentrações séricas de ácido úrico (AU) e da Proteína C Reativa (PCR).

c) Tubo soro gel (5mL): após 2 horas da coleta de sangue (tempo para coagulação sanguínea) o sangue foi centrifugado à 2000g durante 20 minutos em centrífuga refrigerada à  $5^{\circ}\text{C}$ . O soro foi congelado a uma temperatura média de  $-80^{\circ}\text{C}$  para futura determinação do marcador de estresse inflamatório IL-18.

### **3.4.3 Terceira Etapa**

Em um prazo máximo de 7 (sete) dias após a finalização da segunda etapa, o voluntário recebeu a visita do grupo de pesquisadores em seu local de trabalho onde lhe foi explicado a metodologia para a aferição do nível de atividade física, por meio, do uso do pedômetro durante 8 (oito) dias consecutivos.

### **3.4.4 Quarta Etapa**

Nove dias após a entrega do pedômetro um dos membros da equipe de pesquisadores foi ao local de trabalho do voluntário realizar a conferência dos dados obtidos ao longo do uso do aparelho bem como sua devolução.

### **3.4.5 Quinta Etapa**

Finalmente, após 15 (quinze) dias da finalização da quarta etapa o pesquisador responsável foi ao local de trabalho do voluntário realizar a entrega de um relatório, (ANEXO 6), no qual foi exposto ao mesmo os resultados das análises hemodinâmicas (concentrações séricas dos biomarcadores glicídicos e aterogênicos) composição corporal, níveis pressóricos e avaliação da atividade física. Além disso, com base nos resultados obtidos, foram descritas algumas informações e sugestões visando a melhoria da qualidade de vida do mesmo.

No caso de parâmetros não condizentes com os referenciais de normalidade, foi sugerida a procura de um profissional da área da Saúde para uma reavaliação do quadro, bem como, futuro tratamento.

## **3.5. Variáveis coletadas e instrumentos utilizados**

### **3.5.1 Variáveis independentes**

#### **3.5.1.1 Medidas antropométricas**

Para as mensurações antropométricas realizadas na Divisão de Saúde da UFV foram adotados os protocolos de mensuração adotados por Lohman *et al.* (1988) sendo a mensuração feita em triplicata considerando a média aritmética das medidas avaliadas:

**a)** Peso corporal: o avaliado ficou sobre uma balança portátil da marca Toledo® com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 50g em posição ortostática, descalço e apenas trajando roupas íntimas e uma camisola.

**b)** Estatura Corporal: o avaliado ficou em posição ortostática, pés unidos e descalços, a cabeça orientada no plano de Frankfurt. Para a mensuração foi utilizado um estadiômetro vertical com extensão máxima de 2 m e precisão de 1 mm da marca Toledo®,

Para a mensuração das perimetrias regionais foi utilizada uma fita métrica da marca *Sanny*® com sistema de mola sendo analisadas as seguintes regiões corporais:

a) Perimetria de Cintura ( $WC_{NR}$ ): efetuada no plano horizontal levando em consideração o menor ponto de perimetria entre a última costela e a crista ilíaca (LOHMAN 1992).

b) Perimetria de Abdômen ( $WC_{MD}$ ): efetuada no plano horizontal tendo como base o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, após uma expiração normal (ALBERTI *et al.* 2009) .

c) Perimetria Umbilical ( $WC_{UL}$ ): efetuada no plano horizontal sobre a cicatriz umbilical, após uma expiração normal (ALONSO *et al.* 2008).

Com base nos dados coletados foi estimado o BMI por meio da equação proposta por Quetelet e foi usada para classificação do estado nutricional segundo WHO (2000).

### 3.5.1.2 Pressão arterial

Para a avaliação da pressão arterial sistólica (SBP) e diastólica (DBP) foi utilizado um monitor de pressão sanguínea de inflação automática da marca G-Tech, modelo BP3AA1-41, preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia e Hipertensão e registrado na ANVISA (n° 80275310004), seguindo as orientações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2013).

### 3.5.1.3 Composição Corporal

A composição corporal [percentual de gordura corporal total (%BF), percentual de gordura na área abdominal (%AAF)] foi obtida por meio da técnica de absorciometria de feixe duplo de raio X (DXA; Hologic QDR-2000W, software version 5.56; Hologic, Inc, Waltham, MA) com precisão de 0,1g e

0,1%. O %AAF foi definido como a quantidade de gordura presente na região abaixo da última costela e acima da borda superior da crista ilíaca.

#### 3.5.1.4 Biomarcadores aterogênicos e glicêmicos

Os marcadores analisados foram:

a) **Biomarcadores aterogênicos:** Foram analisadas as concentrações plasmáticas de colesterol total (TC; mg/dL), lipoproteína de alta densidade (HDL-c; mg/dL) e de triacilgliceróis (TAG; mg/dL), por meio da técnica de colorimetria enzimática, utilizando kit comercial de determinação específico e posterior leitura em autoanalisador colorimétrico. A mensuração da concentração plasmática da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi obtida por meio de cálculo, utilizando-se a equação sugerida por de Friedewald *et al.* (1972), sendo excluídos os resultados cujo nível de TAG do voluntário estivesse maior ou igual a 400 mg/dL.

b) **Biomarcadores glicêmicos:** Foram analisadas as concentrações plasmáticas de glicose (mmol/L), e insulina ( $\mu$ U/mL). Além disso, foi calculado o HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance ou Índice do Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à Insulina) pela equação proposta por Matthews *et al.*, (1985).

#### 3.5.1.5 Biomarcadores inflamatórios e ácido úrico

a) **Biomarcadores pró-inflamatórios:** Foram analisadas as concentrações de interleucina-18 (IL-18) utilizando-se a técnica de ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) e o nível de proteína C reativa (PCR) por meio do método de Imunoturbidimetria seguindo o protocolo sugerido pelo fabricante;

b) **Biomarcador anti-inflamatório:** Foi analisada a concentração de adiponectina por meio de kit ultrassensível no soro (SPIBIO Código 94091 SPIB-A05186) seguindo o protocolo sugerido pelo fabricante.

c) **Ácido úrico sérico (UA):** foi determinado por meio da técnica de colorimetria enzimática utilizando o kit de análise específico (Quibasa Química Básica LTDA, Belo Horizonte, MG, Brasil) e seguindo as normas descritas pelo fabricante.

### 3.5.1.6 Avaliação da ingestão habitual alimentar

A ingestão dietética alimentar dos participantes nos seis meses precedentes à pesquisa foi analisado por meio de um questionário quantitativo de frequência alimentar (QFA) validado por Ribeiro e Cardoso, (2002). Foi utilizado o registro fotográfico, contendo fotos das porções pequena, média e grande, com intuito de minimizar o viés de memória e melhorar a qualidade da informação prestada sobre o tamanho das porções consumidas (MONTEIRO 2007).

A composição nutricional das dietas ingeridas foi analisada por meio do software DietPro (versão 5i). A composição química dos alimentos incluídos no QQFA foi cadastrada no software considerando preferencialmente os dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (NEPA-UNICAMP-VERSÃO II 2006).

Com base na inserção dos alimentos obtidos pelos voluntários foi analisada a ingestão calórica total (kcal). Além disso, mensuraram-se, na alimentação em gramas por dia (g/d), a quantidade de carboidratos, proteínas (animal e vegetal), lipídios (monoinsaturados poli-insaturados e saturados), colesterol e fibras.

### 3.5.1.7 Estilo de Vida

Os indivíduos que participaram do estudo foram subdivididos de acordo com o seu cargo de trabalho e nível educacional sendo o grupo ABC composto por técnicos administrativos com ensino médio completo e o grupo DEProf por técnicos administrativos e professor com curso superior e/ou pós-graduação completos.

Todos os participantes foram questionados se eram fumantes (sim/não) e se faziam uso (in) frequente de bebida alcoólica (tipo de bebida alcoólica consumida – cerveja, vinho e/ou destilados em dias por semana e quantidade em mL). Foram classificados como participantes com alto consumo de bebidas alcoólicas aqueles que possuíam consumo superior a 21 unidades por semana (DUNCAN *et al.* 2013).

Além disso, os mesmos foram questionados sobre o histórico familiar quanto à prevalência de doenças crônicas não transmissíveis como neoplasia, hipertensão, doença cardiovascular e diabetes.

O nível de atividade física retrospectivo foi estimado por meio da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (em inglês *International Physical Activity Questionnaire*; IPAQ). O IPAQ é um instrumento internacional desenvolvido e elaborado em 1998 em Genebra (Suíça), por especialistas da área, com o auxílio da Organização Mundial de Saúde e do *Centers for Disease Control and Prevention*, para mensurar o nível de atividade física da população em geral. Tal instrumento foi validado para a língua portuguesa por Pardini *et al.* (2001) e é amplamente utilizado em vários países do mundo (CRAIG *et al.* 2003). A versão longa do IPAQ avalia a atividade física em quatro domínios – trabalho, atividades domésticas, lazer e deslocamento, segundo a frequência e a duração das atividades físicas realizadas em cada domínio em uma semana habitual.

As atividades são separadas segundo sua intensidade, definida pela distinção entre caminhada, outras atividades físicas moderadas e atividades físicas vigorosas. Foram consideradas atividades moderadas aquelas que promovem um aumento pequeno da frequência respiratória e esforço físico moderado, e atividades vigorosas aquelas que fazem com que o indivíduo respire mais rápido que o normal, com dispêndio de grande esforço físico. Indivíduos que praticarem 150 min ou mais de atividade física semanal foram considerados ativos (PATE *et al.* 1995; HASKELL *et al.* 2007)

Esse tempo foi calculado a partir da multiplicação do número de dias de cada atividade de intensidade moderada ou caminhada pelo número de minutos por dia despendidos em cada uma delas. Os minutos de atividades físicas vigorosas foram multiplicados por dois, além do cálculo descrito acima.

Além disso, os voluntários usaram o pedômetro (modelo Digi-walker sw-200 da marca Yamax) para a estimativa do nível de atividade física atual. Este equipamento foi colocado na parte posterior do quadril (lado direito) na linha média da coxa, preso ao cós da calça (BASSETT, SCHNEIDER e HUNTINGTON 2004; HULTQUIST, ALBRIGHT e THOMPSON 2005). Tal uso ocorreu durante uma semana típica, incluindo os dias de fim de semana (8 dias ininterruptos) com intuito de averiguar a atividade física habitual de forma confiável (CLEMES e GRIFFITHS 2008), sendo excluído o primeiro dia de mensuração para evitar o efeito Hawthorne (efeito reativo de arranjos experimentais devido a mudança das performances quando dada atenção aos sujeitos) (BROWN 1954). Os avaliados receberam instruções acerca da

utilização do equipamento, além de uma ficha para preenchimento dos passos realizados por dia com informações pertinentes ao uso e manuseio do aparelho. Para a classificação do nível de atividade física a partir do número de passos foram adotados os pontos de corte propostos por Tudor-Locke *et al.* (2008).

### **3.5.2 Variáveis dependentes**

#### 3.5.2.1. Fatores de risco cardiometabólico

- a) Hipertensão: diagnosticada em indivíduos que apresentaram média dos níveis pressóricos sistólico e/ou diastólico superiores a 140 mmHg e 90 mmHg respectivamente (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão 2010);
- b) Resistência à ação da insulina: diagnosticada em indivíduos que apresentaram HOMA-IR superiores a 2,7 conforme sugerido por Geloneze *et al.* (2009). Além disso, Por calculou-se a razão TAG e HDL-c, como indicador alternativo para a resistência à ação da insulina (GONZALEZ-CHAVEZ, SIMENTAL-MENDIA e ELIZONDO-ARGUETA 2011) e ponto de corte conforme sugerido por Salazar *et al.* (2012).
- c) Dislipidemia: diagnosticado em indivíduos que apresentaram concentrações séricas de colesterol total ou LDL-c superiores a 200 mg/dL e 130 mg/dL respectivamente e/ou HDL-c inferior a 40 mg/dL (SPOSITO *et al.* 2007).
- d) Hipertrigliceridemia: diagnosticado em indivíduos que apresentaram concentrações séricas de TAG superiores a 150 mg/dL (SPOSITO *et al.* 2007).
- e) Hiperglicemia: diagnosticado em indivíduos que apresentaram concentrações séricas de glicose superiores a 99 mg/dL (SOUZA *et al.* 2012).
- f) Obesidade Central: diagnosticado em indivíduos que apresentaram o perímetro do abdômen superior a 90 cm (ALBERTI *et al.* 2009).
- g) Elevação do Produto da Acumulação Lipídica (LAP): diagnosticado em indivíduos que apresentaram LAP superior a 51,28 (KAHN, VALDEZ, 2003).
- h) Índice aterogênico: diagnosticado em indivíduos que apresentaram a razão TC:HDL-C superior a 5 (CASTELLI *et al.* 1986).

### 3.5.2.2. Diagnóstico da Síndrome Metabólica (MetS)

O diagnóstico da MetS foi determinado pela presença de três ou mais fatores de riscos, seguindo o protocolo sugerido por Alberti et al. (2009) conforme pode ser observado no quadro 1.

Tabela 1: Pontos de corte para a avaliação dos marcadores de risco da síndrome metabólica

<b><i>Marcador de Risco</i></b>	<b><i>Indicador e Ponto de Corte</i></b>	<b><i>Ponto de Corte</i></b>
Obesidade Central	Perimetria da Cintura*	> 90 cm (Homens)
Hipertrigliceridemia	Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
Nível Reduzido de HDL		< 40 mg/dL (Homens)
Hipertensão Arterial	Pressão Arterial Sistólica	≥ 130 mmHg
	Pressão Arterial Diastólica	≥ 85 mmHg
Glicemia de Jejum		≥ 100 mg/dL

\* pontos de corte para populações residentes na América do Sul; retirado de Alberti et al. (2009).

### 3.6 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram subdividas conforme objetivo de cada artigo a ser apresentado, sendo devidamente detalhada na metodologia dos mesmos.

## REFERÊNCIAS GERAIS

ABRAHAM, S. B.; RUBINO, D.; SINAI, N. et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 1, p. E105-17, Jan 2013.

AKANDE, A. A. et al. Serum uric acid level as an independent component of the metabolic syndrome in type 2 diabetic blacks. **Niger J Clin Pract**, v. 10, n. 2, p. 137-42, Jun 2007.

ALBERTI, K. G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640-5, Oct 20 2009.

ALONSO, A. L. et al. Waist perimeter cutoff points and prediction of metabolic syndrome risk. A study in a Mexican population. **Arch Med Res**, v. 39, n. 3, p. 346-51, Apr 2008.

AMIRZADEGAN, A. et al. Correlation between Plasma Adiponectin Levels and the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. **J Tehran Heart Cent**, v. 8, n. 3, p. 140-5, Jul 2013.

AU, B. Association of C-reactive protein with metabolic syndrome and depressive symptoms in the english longitudinal study of ageing. **J Epidemiol Community Health**, v. 67, n. 10, p. e2, Oct 1 2013.

BARBOSA, M. C. et al. Association between uric acid and cardiovascular risk variables in a non-hospitalized population. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 3, p. 212-8, Mar 2011.

BASSETT, D. R.; SCHNEIDER, P. L.; HUNTINGTON, G. E. Physical activity in an Old Order Amish community. **Med Sci Sports Exerc**, v. 36, n. 1, p. 79-85, Jan 2004.

BRASIL. **Vigitel Brazil 2013: protective and risk factors for chronic diseases by telephone survey**. Brasilia/DF: Health Minister, 2014.

BROWN, J. A. C. **The social psychology of industry**. Middlesex, England: Penguin, 1954.

CARDOSO, A. S. et al. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. **J Pediatr (Rio J)**, v. 89, n. 4, p. 412-8, Jul-Aug 2013.

CASTELLI, W. P.; GARRISON, R. J.; WILSON, P. W. et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. **JAMA**, v. 256, n. 20, p. 2835-8, Nov 28 1986.

CHIANG, J. K.; KOO, M. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 12, p. 78, 2012.

CHOI, S. H.; YUN, K. E.; CHOI, H. J. Relationships between serum total bilirubin levels and metabolic syndrome in Korean adults. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 23, n. 1, p. 31-7, Jan 2013.

CICERO, A. F. et al. Hepatic steatosis index and lipid accumulation product as middle-term predictors of incident metabolic syndrome in a large population sample: data from the Brisighella Heart Study. **Intern Emerg Med**, v. 8, n. 3, p. 265-7, Apr 2013.

CLEMES, S. A.; GRIFFITHS, P. L. How many days of pedometer monitoring predict monthly ambulatory activity in adults? **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 9, p. 1589-95, Sep 2008.

COELHO, R. C.; HERMSDORFF, H. H.; BRESSAN, J. Anti-inflammatory properties of orange juice: possible favorable molecular and metabolic effects. **Plant Foods Hum Nutr**, v. 68, n. 1, p. 1-10, Mar 2013.

CRAIG, C. L. et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 8, p. 1381-95, Aug 2003.

DA ROCHA, A. K. et al. [Prevalence of metabolic syndrome in indigenous people over 40 years of age in Rio Grande do Sul, Brazil]. **Rev Panam Salud Publica**, v. 29, n. 1, p. 41-5, Jan 2011.

DE CARVALHO VIDIGAL, F. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 13, p. 1198, 2013.

DE CARVALHO VIDIGAL, F. et al. Serum Uric Acid Can Predict Higher C-Reactive Protein Levels in Apparently Healthy Men. **Nutr Hosp**, v. 29, n. n04, p. 935-940, 2014.

DE LEMOS, E. T.; OLIVEIRA, J.; PINHEIRO, J. P. et al. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. **Oxid Med Cell Longev**, v. 2012, p. 741545, 2012.

DE OLIVEIRA, E. P.; BURINI, R. C. High plasma uric acid concentration: causes and consequences. **Diabetol Metab Syndr**, v. 4, p. 12, 2012.

DE OLIVEIRA, E. P. et al. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. **Nutr J**, v. 12, p. 11, 2013.

DINARELLO, C. A. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. **J Allergy Clin Immunol**, v. 103, n. 1 Pt 1, p. 11-24, Jan 1999.

DINARELLO, C. A. et al. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. **Front Immunol**, v. 4, p. 289, 2013.

DIRKSEN, C. et al. Reduction in cardiovascular risk factors and insulin dose, but no beta-cell regeneration 1 year after Roux-en-Y gastric bypass in an obese patient with type 1 diabetes: a case report. **Obes Res Clin Pract**, v. 7, n. 4, p. e269-74, Jul-Aug 2013.

DRAPEAU, S. et al. Improvement in insulin sensitivity by weight loss does not affect hyperinsulinemia-mediated reduction in total and high molecular weight adiponectin: a MONET study. **Appl Physiol Nutr Metab**, v. 36, n. 2, p. 191-200, Apr 2011.

DUNCAN, B. et al. **Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências**. 4o. Porto Alegre/RS: Artmed, 2013. 1976

ERVIN, R. B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. **Natl Health Stat Report**, n. 13, p. 1-7, May 5 2009.

FACCHINI, F. et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. **JAMA**, v. 266, n. 21, p. 3008-11, Dec 4 1991.

FESTA, A. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **Circulation**, v. 102, n. 1, p. 42-7, Jul 4 2000.

FORD, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 33, n. 2, p. 333-50, Jun 2004.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; MOKDAD, A. H. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. **Diabetes Care**, v. 27, n. 10, p. 2444-9, Oct 2004.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, n. 6, p. 499-502, Jun 1972.

FUENTES, E. et al. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that link obese adipose tissue and metabolic syndrome. **Mediators Inflamm**, v. 2013, p. 136584, 2013.

GALLAHUE, D. L.; OZMUN, J. C. **Understanding Motor Development: Infants, Children, Adolescents, Adults**. 5th. McGraw-Hill Companies 2002. 585p.

GELONEZE, B. et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 53, n. 2, p. 281-7, Mar 2009.

GONCALVES, J. P. et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and metabolic syndrome. **Endocrine**, v. 41, n. 3, p. 450-7, Jun 2012.

GONZALEZ-CHAVEZ, A.; SIMENTAL-MENDIA, L. E.; ELIZONDO-ARGUETA, S. Elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. **Cir Cir**, v. 79, n. 2, p. 126-31, Mar-Apr 2011.

GORELICK, P. B.; GOLDSTEIN, L. B.; OVBIAGELE, B. New Guidelines to Reduce Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Implications for Stroke Prevention in 2014. **Stroke**, Feb 20 2014.

GRAVENA, A. A. et al. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population-based study. **BMC Womens Health**, v. 13, p. 46, 2013.

GRONNER, M. F. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with educational inequalities among Brazilian adults: a population-based study. **Braz J Med Biol Res**, v. 44, n. 7, p. 713-9, Jul 2011.

HASKELL, W. L. et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. **Med Sci Sports Exerc**, v. 39, n. 8, p. 1423-34, Aug 2007.

HERMSDORFF, H. H. et al. Effect of diet on the low-grade and chronic inflammation associated with obesity and metabolic syndrome. **Endocrinol Nutr**, v. 55, n. 9, p. 409-419, Oct 2008.

HERMSDORFF, H. H.; MONTEIRO, J. B. [Visceral, subcutaneous or intramuscular fat: where is the problem?]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 48, n. 6, p. 803-11, Dec 2004.

HERMSDORFF, H. H. et al. Contribution of gender and body fat distribution to inflammatory marker concentrations in apparently healthy young adults. **Inflamm Res**, v. 61, n. 5, p. 427-35, May 2012.

HERMSDORFF, H. H. et al. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. **Inflammation**, v. 34, n. 3, p. 161-70, Jun 2011.

HULTQUIST, C. N.; ALBRIGHT, C.; THOMPSON, D. L. Comparison of walking recommendations in previously inactive women. **Med Sci Sports Exerc**, v. 37, n. 4, p. 676-83, Apr 2005.

IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. . 14 de Abril de 2005 2006.

IKEOKA, D.; MADER, J. K.; PIEBER, T. R. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. **Rev Assoc Med Bras**, v. 56, n. 1, p. 116-21, Jan-Feb 2010.

JEFFERIS, B. J. et al. Prospective study of IL-18 and risk of MI and stroke in men and women aged 60-79 years: a nested case-control study. **Cytokine**, v. 61, n. 2, p. 513-20, Feb 2013.

KAHN, H. S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. **BMC Cardiovasc Disord**, v. 5, p. 26, 2005.

KAHN, H.S., VALDEZ, R. Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration. **Am J Clin Nutr**. 78(5):928-934, 2003Nov

KHATIB, R. et al. Impact of lifestyle factors on fracture risk in older patients with cardiovascular disease: a prospective cohort study of 26,335 individuals from 40 countries. **Age Ageing**, Feb 18 2014.

KORHONEN, P. E. et al. Waist circumference home measurement--a device to find out patients in cardiovascular risk. **Eur J Public Health**, v. 19, n. 1, p. 95-9, Jan 2009.

LESSA, I. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. **Cien Saude Colet**, v. 9, n. 4, p. 931-943, 2004

LIBBY, P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. **Nutr Rev**, v. 65, n. 12 Pt 2, p. S140-6, Dec 2007.

LOHMAN, T. G. **Advances in body composition assessment** Champaign Human Kinetics, 1992.

LOHMAN, T. G.; ROCHE, A. F.; MARTORELL, A. **Anthropometric standardization reference manual**. Champaign, IL Human Kinetics Books, 1988.

MASON, C.; KATZMARZYK, P. T. Effect of the site of measurement of waist circumference on the prevalence of the metabolic syndrome. **Am J Cardiol**, v. 103, n. 12, p. 1716-20, Jun 15 2009.

MATSUZAWA, Y. et al. Adiponectin and metabolic syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 24, n. 1, p. 29-33, Jan 2004.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-9, Jul 1985.

MESSNER, B.; BERNHARD, D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 34, n. 3, p. 509-15, Mar 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. Indicadores dados básicos no Brasil - 2011. 2011. Disponível em: <  
<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def> >.

MONTEIRO, J. P. **Consumo Alimentar**. Rio de Janeiro-RJ: Guanabara Koogan, 2007.

MUJICA, V.; LEIVA, E.; ICAZA, G. et al. Evaluation of metabolic syndrome in adults of Talca city, Chile. **Nutr J**, v. 7, p. 14, 2008

MUSANI, S. K.; VASAN, R. S.; BIDULESCU, A. et al. Aldosterone, C-Reactive Protein, and Plasma B-Type Natriuretic Peptide Are Associated With the Development of Metabolic Syndrome and Longitudinal Changes in Metabolic Syndrome Components: Findings From the Jackson Heart Study. **Diabetes Care**, Jun 11 2013.

NCEP-ATP III. The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NECP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 16, n. 285(19), p. 2486-2497, 2001.

NEPA-UNICAMP-VERSÃO II. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos**. Campinas-SP: NEPA-UNICAMP, 2006.

OSGOOD, K.; KRAKOFF, J.; THEARLE, M. Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 11, n. 3, p. 157-62, Jun 2013.

OUCHI, N. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1296-301, Sep 12 2000.

PARDINI, R. et al. Validation of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ version 6): pilot study in Brazilian young adults. **Rev. Bras. Ciên. e Mov.**, v. 9, n. 3, p. 45-51, 2001.

PARIKH, R. M.; MOHAN, V. Changing definitions of metabolic syndrome. **Indian J Endocrinol Metab**, v. 16, n. 1, p. 7-12, Jan 2012.

PATE, R. R. et al. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA**, v. 273, n. 5, p. 402-407, 1995.

PIMENTA, A. M.; GAZZINELLI, A.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. Prevalência da síndrome metabólica e seus fatores associados em área rural de Minas Gerais (MG, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, p. 3297-3306, 2011.

RIBEIRO, A. B.; CARDOSO, M. A. Construção de um questionário de frequência alimentar como subsídio para programas de prevenção de doenças crônicas não transmissíveis. **Revista de Nutrição**, v. 15, p. 239-245, 2002.

RIDKER, P. M.; COOK, N. R. Refining the American guidelines for prevention of cardiovascular disease - Authors' reply. **Lancet**, v. 383, n. 9917, p. 600, Feb 15 2014.

RODRIGUES, S. L. et al. Gender distribution of serum uric acid and cardiovascular risk factors: population based study. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 1, p. 13-21, Jan 2012.

RYO, M. et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. **Circ J**, v. 68, n. 11, p. 975-81, Nov 2004.

SALAZAR M.R., CARBAJAL H.A., ESPECHE W.G., *et al.* Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. **Am J Cardiol**. 15;109(12):1749-53, Jun 2012.

SALAZAR, M. R. et al. Identification of Cardiometabolic Risk: Visceral Adiposity Index Versus Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio. **Am J Med**, v. 127, n. 2, p. 152-7, Feb 2014.

SIERKSMA, A.; PATEL, H.; OUCHI, N. et al. Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity. **Diabetes Care**, v. 27, n. 1, p. 184-9, Jan 2004.

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**. v.84 (1), Abril 2005.

SCHEID, M. P.; SWEENEY, G. The role of adiponectin signaling in metabolic syndrome and cancer. **Rev Endocr Metab Disord**, Sep 10 2013.

SOUZA, C. F. D. et al. Pré-diabetes: diagnóstico, avaliação de complicações crônicas e tratamento. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, p. 275-284, 2012.

SPOSITO, A. C. et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. **Arq Bras Cardiol**, v. 88 Suppl 1, p. 2-19, Apr 2007.

SUAREZ-ORTEGON, M. F. et al. Association of Self-Reported Familial History of Cardiometabolic Disease with Metabolic Syndrome in Apparently Healthy Urban Colombian Men. **Am J Hum Biol**, Feb 5 2013.

TAKAHASHI, M. et al. Plasma leptin levels and body fat distribution. **Horm Metab Res**, v. 28, n. 12, p. 751-2, Dec 1996.

TAVERNA, M. J. et al. Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population. **Eur J Endocrinol**, v. 164, n. 4, p. 559-67, Apr 2011.

TRØSEID, M. et al. The effect of exercise on serum levels of interleukin-18 and components of the metabolic syndrome. **Metab Syndr Relat Disord**, v. 7, n. 6, p. 579-84, Dec 2009.

TUDOR-LOCKE, C. et al. Revisiting "how many steps are enough?". **Med Sci Sports Exerc**, v. 40, n. 7 Suppl, p. S537-43, Jul 2008.

VELASQUEZ-MELENDZ, G. et al. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. **Sao Paulo Med J**, v. 125, n. 3, p. 155-62, May 3 2007.

VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, p. I-III, 2010.

VOLP, A. C. et al. [Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome]. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 52, n. 3, p. 537-49, Apr 2008.

WANG, J. et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. **Am J Clin Nutr**, v. 77, n. 2, p. 379-84, Feb 2003.

WISSE, B. E. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. **J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 11, p. 2792-800, Nov 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; in a Report of a WHO Consultation**. Geneva: World Health Organization 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Preventing Chronic Disease: a vital investment Geneva, Switzerland, 2005. Disponível em: <[http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/contents/foreword.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/foreword.pdf)>. Acesso em: 15 de abril de 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cardiovascular diseases (CVDs): Fact sheet N°317. 2013. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>.

WU, Z. et al. Association between adiponectin concentrations and cardiovascular disease in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. **PLoS One**, v. 8, n. 11, p. e78485, 2013.

YOU, L. et al. Prevalence of Hyperuricemia and the Relationship between Serum Uric Acid and Metabolic Syndrome in the Asian Mongolian Area. **J Atheroscler Thromb**, Jan 7 2014.

ZIRLIK, A. et al. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 27, n. 9, p. 2043-9, Sep 2007.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em consonância com as normas vigentes no regimento interno do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição em seu artigo 36 §2º, a apresentação dos resultados obtidos, bem como a discussão dos mesmos, dar-se-ão em forma de artigos já encaminhados para apreciação e publicação em periódicos científicos internacionais. Cabe ressaltar que a normatização do texto encontra-se de acordo com as normas vigentes das respectivas revistas.

### 4.1. PRIMEIRO ARTIGO

**Waist circumference measures: cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population - a cross-sectional study**

*Medidas dos perímetros da cintura: análise de um ponto de corte para diagnóstico da obesidade e fatores de risco cardiometabólicos em homens da meia-idade do Sudeste Brasileiro: um estudo transversal.*

Alessandro de Oliveira, Paula G. Cocate, Helen Hermana M. Hermsdorff, Josefina Bressan, Mateus de Freitas Silva, Joel Alves Rodrigues, Antônio José Natali.

Periódico: *Lipid in Health and Disease*

DOI: 10.1186/1476-511X-13-141

Fator de impacto: 2,310

Classificação Qualis Nutrição: A2

### Resumo

**Introdução:** Devido ao aumento significativo da prevalência de doenças crônicas não transmissíveis em diversas regiões do mundo, inclusive no Brasil, várias pesquisas têm sido realizadas no intuito de propor o uso de parâmetros para diagnóstico das mesmas com baixo custo financeiro e grande fidedignidade.

**Objetivo:** Determinar o ponto anatômico na mensuração das perimetrias centrais que melhor identifica o sobrepeso, obesidade e obesidade central em brasileiros de meia-idade da região Sudeste e testar a relação do uso de um ponto de corte específico com a Síndrome Metabólica (MetS), resistência à ação da insulina (IR) e outros fatores de riscos cardiometabólicos.

**Métodos:** Trezentos homens [idade: 51 (47-54)] foram submetidos a avaliações antropométricas, de composição corporal, clínica, sócio demográfica e sanguínea.

**Resultados:** O perímetro da cintura mensurada sobre a linha umbilical ( $WC_{UL}$ ) mostrou ser a melhor medida para a identificação do sobrepeso (gordura corporal total  $\geq 21\%$ ; ponto de corte: 88.8 cm), obesidade (gordura corporal total  $\geq 25\%$ ; ponto de corte: 93.4 cm) e obesidade central (gordura na região abdominal  $\geq 34,6\%$ ; ponto de corte: 95,6 cm) medido por meio de método padrão-ouro. Os indivíduos com  $WC_{UL} \geq 88,8$  cm ou  $WC_{UL} \geq 93,4$  cm mostraram associação positiva para a ocorrência da MetS, IR e os fatores de risco cardiometabólicos (ex: perfis glicídicos e lipídicos e pressão arterial). A ocorrência de  $WC_{UL} \geq 88,8$ cm foi associada positivamente ( $p < 0.01$ ) com a prevalência de SM e fatores de riscos cardiometabólicos enquanto  $WC_{UL} \geq 93,4$  cm demonstrou associação com a prevalência de SM, RI e fatores de risco cardiometabólicos. **Conclusões:** A medida de  $WC_{UL}$  parece ser a melhor medida para a identificação do sobrepeso, obesidade, e obesidade central em brasileiros de meia-idade residentes urbanos na região Sudeste do Brasil e o ponto de corte de  $WC_{UL}$  (88,8 cm) apresentou associação positiva para com a ocorrência de MetS e fatores de risco cardiometabólicos na população estudada.

## **Abstract**

**Background:** Low-cost practical and reliable tools to evaluated obesity-related cardiometabolic diseases are of clinical practice and public health relevance worldwide. The aims of this cross-sectional study were to determine the anatomical point of waist circumference that best identify overweight, obesity and central obesity in Southeast Brazilian middle-aged men and to test the relationships of its cutoff points with metabolic syndrome (MetS), insulin resistance (IR) and cardiometabolic risk factors.

**Methods:** Three hundred men [age: 51 (47-54)] underwent anthropometric, body composition, clinical, sociodemographic and blood plasma biochemical evaluations. **Results:** The umbilical line circumference ( $WC_{UL}$ ) was the best predictor for overweight (total body fat  $\geq 20\%$ ; cutoff point: 88.8 cm), obesity (total body fat  $\geq 25\%$ ; cutoff point: 93.4 cm) and central obesity (abdominal area fat  $\geq 34.6\%$ ; cutoff point: 95.6 cm) as measured by dual beam X-ray absorptiometry. Subjects with  $WC_{UL} \geq 88.8$  cm or  $\geq 93.4$  cm showed significantly higher values for MetS, IR and cardiometabolic risk factors (i.e. glucose and lipid profiles, blood pressure). The occurrence of  $WC_{UL} \geq 88.8$  cm was positively associated ( $p < 0.01$ ) with the prevalence of MetS and cardiometabolic risk factors and increased the central obesity prevalence by 19.3% while that of  $WC_{UL} \geq 93.4$  cm was associated with the prevalence of MetS, IR and cardiometabolic risk factors.

**Conclusions:**  $WC_{UL}$  measure seems to be the best predictor for overweight, obesity and central obesity in urban residents Southeast Brazilian middle-aged men; and the  $WC_{UL}$  cutoff point (88.8 cm) is significantly associated with MetS, IR and cardiometabolic risk factors in the studied population.

**Keywords:** Obesity, waist circumference, non-communicable disease, metabolic syndrome.

## Introduction

Obesity is a major public health problem worldwide. The accumulation of fat in the body, especially in the central region, is positively associated with the development of chronic non-communicable diseases (NCDs) [1-4].

Metabolic syndrome (MetS) is characterized by an aggregation of relevant cardiometabolic risk factors, such as abdominal obesity, dyslipidaemia, high blood pressure and high fasting blood glucose [3]. Metabolic syndrome is more prevalent in Brazilian subjects over 40 years of age, with prevalence ranging from 23% up to 39.2%, depending on the geographic region, gender, age and criteria of diagnosis [5,6]. Insulin resistance (IR) is a common pathologic state in which target cells fail to respond to ordinary levels of circulating insulin and, like MetS, it is an important metabolic risk factor for diabetes and cardiovascular diseases [7]. However, no data on IR prevalence in

the Brazilian population is available and IR is not internationally agreed upon as a criterion in the diagnosis of MetS, making it a matter of debate [8].

The early diagnosis of MetS, IR and related cardiometabolic risk factors in populations is of clinical importance and economical relevance. Nevertheless, the diagnosis of both MetS and IR in large-scale populations is limited by the high cost of biochemical analyses and the exposure of the volunteer to invasive procedures (i.e. discomfort to locate the anatomical points for anthropometric measurements; and blood collection). Thus, low-cost practical and reliable measurements such as central circumferences are of clinical and public health relevance worldwide. The waist circumference (WC) measure has been shown as a good predictor for central obesity [2,9] and hence cardiometabolic risk factors [10], IR [11] and MetS prevalence [12]. However, there are limitations in the use of such measure (i.e. midpoint between the superior border of the iliac crest and inferior margin of the rib), mainly in overweight and obese subjects, as some anatomical points are not precisely identified on them [13,14]. Moreover, the lack of a standardized method for WC measures by the organizations responsible for NCDs standards hinders comparison between different geographic regions [15,16].

Along with early diagnosis of NCDs by using simple measurements, it is important to set cutoff points for specific populations as WC differs among different ethnic groups due to distinct prevalence of cardiometabolic risks [17]. Previous studies have suggested different values of WC cutoff points for the diagnosis of obesity and chronic diseases as compared to those generally used (i.e. Alberti et al. [3]: 90 cm for South American population) [18,19]. For example, 94 cm for 21–95 old Latin Americans (Mexico, El Salvador, Venezuela, Colombia and Paraguay) [18] men as well as 90.2 cm [19] and 88 cm [20] for urban residents in the northeast region of the Brazil aged 20–59 years were suggested. However, studies suggesting WC cutoff points for the early detection of NCDs, specifically in Brazilian middle-aged men (40–59 years old), are not found.

Therefore, this study was carried out to: (a) determine one anatomical point of WC that best identify overweight, obesity and central obesity in urban resident southeastern Brazilian middle-aged men; and (b) test the relationships of its cutoff points with MetS and IR prevalence and, cardiometabolic risk factors in this population.

## **Methods**

### **Study population**

This cross-sectional study was carried out between March and December 2011. By convenience, we studied the population of middle-aged men who were staff members of the Universidade Federal of Viçosa, located in the Brazilian southeastern city of Viçosa, Minas Gerais state. This population consisted of 1,774 (N) men aged between 40–59 years. The sample size was calculated using the confidence level of 95% and the prevalence for obesity in Brazilian men (i.e. 17.5%), as detected by the Brazilian Health Minister [4], and 4% of sampling error, which resulted in 291 (n) participants as a minimum sample size required. The Epi Info software, version 6.04, for cross-sectional studies [21] was used to estimate sample size.

To select the subjects of this study all 1,774 staff members were listed and numbered alphabetically and those numbered multiple of 6 (N/n: 1,774/291) were chosen. In the event of meeting the exclusion criteria the subject was replaced by his predecessor in the list. Eight hundred fifty-six subjects were interviewed and 300 of them were eligible to take part in the present study.

This study excluded subjects who self-declared: body weight alterations of  $\geq 3$  kg, altered levels of physical activity and eating habits in the three months preceding the study; thyroid diseases, heart failure, cerebrovascular diseases, infectious and/or inflammatory diseases, diseases of the gastrointestinal tract, liver and chronic kidney and/or history of kidney stones, cancer in the previous ten years, eating disorders (anorexia and bulimia) and food allergies. Subjects using diuretics or drugs that could alter food intake and/or metabolism of nutrients were also excluded. Pacemaker and/or prosthetic users were excluded as it could affect the DXA result analyses. Elite athletes were excluded as they could exhibit an inflammatory condition due to exercise training stress.

This study is in accordance with the resolution 196/96 from the Brazilian Ministry of Health regarding research involving human subjects and was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Federal University of Viçosa (Of. Ref. n° 069/2010/CEPH). Only participants who signed the consent form in accordance with the Declaration of Helsinki were selected.

### **Anthropometry and body composition measurements**

Anthropometry and body composition measurements were carried out after a 12-hour fast and the subjects were instructed to perform no physical activities of moderate and high intensity and no caffeine and alcohol ingestion in the 48 hours prior to the test.

Body weight and height were determined following the protocol described by Gordon et al. [22], using a digital scale with stadiometer (2096PP, Toledo, São Bernardo do Campo, SP, Brazil). Body mass index (BMI) was calculated using the equation proposed by Quetelet and the subjects were categorized as: eutrophic (18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25.0 to 29.9 kg/m<sup>2</sup>) or obese ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), according to the criteria set by the World Health Organization [23].

Waist circumferences were measured on three anatomical points: (a) narrowest waist (WC<sub>NR</sub>) [24] (i.e. nearly 1cm below the last rib); (b) midpoint between the superior border of the iliac crest and inferior margin of the rib (WC<sub>MD</sub>) [2, 3] (i.e. nearly 3cm above the umbilical line); and (c) at the umbilical line (WC<sub>UL</sub>) [25]. Waist circumferences were measured in triplicate using a flexible, no stretching tape (TR4010, Sanny, São Bernardo do Campo, SP, Brazil) and the average value for each anatomical point was considered for data analyses.

Total body scan was performed by dual beam X-ray absorptiometry (DXA) (LUNAR, GE, Encore software version 13:31, Madison, WI, USA) to determine the percentages of total body fat (%BF) and abdominal area fat (%AAF). Abdominal area fat is the body fat detected in the area between the superior border of the iliac crest and the inferior border of the last rib. Overweight and obesity cutoff values were set at 20 % and 25 % of %BF [26, 27], respectively. Since there is no cutoff points for %AAF reported, the percentage found in the 75<sup>th</sup> percentile of %AAF in the present sample was used for central obesity.

### **Blood pressure, blood glucose, insulin and serum lipid profile measurements**

Systolic (SBP) and diastolic blood (DBP) pressure were measured using an automatic inflation blood pressure monitor (BP3AA1-1, G-Tech, OnboElectronicCo, Schenzen, China), registered at ANVISA (No. 80275310004), following the VI Brazilian Guidelines on Hypertension [28].

Blood samples were collected from the antecubital vein and the serum was separated by centrifugation at 2.225 g for 15 min at room temperature (Sigma 2-3, Sigma Laborzentrifuzen, OsterodeamHarz, Germany). Blood glucose was measured using the glucose oxidase method (Cobas Mira Plus, Roche Diagnostics, GmbH, Montclair, NJ, USA), and insulin was measured by electrochemiluminescence (Modular Analytics, E170, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany).

Serum total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL-C) and triglycerides were determined by an enzymatic colorimetric method (Cobas Mira Plus, Roche Diagnostics GmbH, Montclair, NJ, USA). The atherogenic index was calculated as the total cholesterol to HDL-C ratio [29].

### **Determination of metabolic syndrome, insulin resistance and cardiometabolic risk factors**

The MetS was considered prevalent in subjects who exhibited three or more factors related to waist circumference ( $WC_{MD} \geq 90$  cm), hyperglycaemia (glucose  $\geq 100$  mg/dL), dyslipidaemia (HDL-C  $< 40$  mg/dL), hypertriglyceridemia ( $\geq 150$  mg/dL) and/or high blood pressure (SBP  $\geq 130$  mmHg or DBP  $\geq 85$  mmHg), according to the criteria and cutoff points suggested by Alberti et al.[3].

The homeostasis model assessment (HOMA-IR) was used to estimate IR by using the equation proposed by Matthews et al.[30]. The cutoff value used for the IR diagnosis was 2.7 as suggested by Genoleze et al.[31].

The following values were set as cardiometabolic risk factors [32, 33]: triglycerides  $\geq 150$ mg/dl (hypertriglyceridemia); total cholesterol  $\geq 200$ mg/dl and HDL-C  $< 40$  mg/dl (dyslipidaemia) and glucose  $\geq 99$  mg/dl (hyperglycaemia). The participants were classified as hypertensive when systolic and diastolic blood pressures were  $\geq 140$  and  $\geq 90$  mmHg, respectively, [28] and it was considered a cardiometabolic risk when atherogenic index was  $\geq 5$  [29].

## Lifestyle

The subjects who participated in this study occupied working positions classified as levels A, B, C, D, and E, or professor. To evaluate how lifestyle and occupation influenced the level of physical activity they were grouped according to their education level and working positions: Group ABC was composed of technical and administrative staff members, classified as A, B and C, with an education level up to high school. Group DEProf was composed of technical and administrative staff members levels D and E and professors, all college-educated.

The participants were asked about their current smoking status (yes/no) and alcohol consumption (types of alcoholic beverages consumed - beer, wine and/or spirits, frequency and weekly quantity in mL). High alcohol consumption was defined as a weekly intake over 21 units [34].

The full version of the International Physical Activity Questionnaire [35] was applied and subjects were categorized as sedentary/moderately active or active/very active.

## Statistical Analysis

Data normality was assessed by the "Smirnov-Kolmogorov" test. For data exposure, we used descriptive statistics composed by mean values and standard deviation or median and interquartile range for continuous variables and frequency for categorical variables. After logarithmic transformation the  $WC_{NR}$ ,  $WC_{MD}$  and  $WC_{UL}$  values were compared by ANOVA one way followed by the post hoc Tukey test. The Physical activity levels were compared using Chi-Square. The Student's t test was used for independent samples, or its nonparametric equivalent, the Mann-Witney test, to confirm the existence of differences between mean values per group.

The receiver operating characteristic curve (ROC) was used to detect the best circumference cutoff, sensitivity (Sens) and specificity (Spec) in relation to the cutoff points: 21%BF, 25 %BF and 34.6 %AAF. The areas under the curve and confidence intervals of 95 % (95% CI) were also determined. The univariate and multivariate regression analysis according to Poisson was used to estimate the prevalence ratio (95% CI) of subjects with hyperglycaemia, dyslipidaemia, high blood pressure and MetS (dependent variables). In these analyses the WC

cutoff point (88.8 cm) served as independent variable and the lifestyle factors as covariates.

Data processing and analysis were carried out with the software SPSS version 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA). The value used for all variables and two-tailed analyses was  $p \leq 0.05$ .

## Results

The general characteristics of the participants are shown in Table 1. There was a high incidence of technical administrative staff members, moderate prevalence of high alcohol consumption (20.3%) and low prevalence of smoking (12.7%). In addition, most participants were self-declared as physically active or very active (69.4%). The BMI assessment showed overweight and obesity in 42.6% and 12.3% of subjects, respectively. The following prevalence percentages were observed: 61.7% for dyslipidaemia, 30.7% for hypertriglyceridemia, 37.7% for high atherogenic index, 34.3% for hypertension, 18.3% for hyperglycaemia and 9% for IR. There was a prevalence of 28.3% for MetS, according to the criteria suggested by Alberti et al.[3]. After comparing the measured waist circumferences ( $WC_{NR}$ ,  $WC_{MD}$ ,  $WC_{UL}$ ), we observed no statistical difference between  $WC_{NR}$  and  $WC_{MD}$ . However,  $WC_{UL}$  was higher than  $WC_{NR}$  and  $WC_{MD}$ .

The waist circumference values measured at the three different anatomical points showed strong and significant associations ( $p \leq 0.01$ ) with overweight, obesity and central obesity (Table 2) as determined by DXA. Interestingly, the  $WC_{UL}$  was observed as the best measure to identify the prevalence of overweight and obesity, according to the percentages of total body fat ( $\geq 20\%$  and  $\geq 25\%$ , respectively) and of central obesity (abdominal area fat  $\geq 34.6\%$ ). The  $WC_{UL}$  best cutoff values for overweight, obesity and central obesity detection as regard to the smallest difference between sensitivity and specificity were 88.8 cm, 93.4 cm and 95.6 cm, respectively.

We then tested the associations of the prevalence of MetS, IR and cardiometabolic risk factors with the suggested cutoff points for  $WC_{UL}$  (Table 4). Significant associations of this circumference values for overweight (i.e.  $> 88.8$  cm) with the diagnosis of hypertension, dyslipidaemia, hypertriglyceridemia and lower HDL-C, independently of confounding variables (i.e. smoking and frequency of alcoholic beverage consumption) were observed.

**Table 1:** General characteristics of the studied individuals

Age (y)	51 (47–54) <sup>a</sup>
ABC Work position (number /%) <sup>b</sup>	199/66.3
High alcohol consumption (number /%)	61/20.3
Smokers (number /%)	38/12.7
Physical activity levels (number /%)	
Sedentary or moderately active	92/30.6
Active or very active	208/69.4 <sup>#</sup>
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.8 ± 3.43
Total body fat (%)	22.76 ± 7.14
Abdominal area fat (%)	26.34 ± 10.52
WCNR (cm)	88.7 ± 8.4
WCMD (cm)	90.4 ± 9.5
WCUL (cm)	92.2 ± 9.3 <sup>*</sup>
Systolic blood pressure (mmHg)	126 ± 14
Diastolic blood pressure (mmHg)	81 ± 10
Glucose (mg/dl)	89 (83–95)
Insulin (μIU/mL)	5.2 (3.4–8.1)
HOMA-IR	1.14 (0.73–1.81)
Total cholesterol (mg/dl)	214.8 ± 40.9
HDL-C (mg/dl)	44 (38–53)
Triglycerides (mg/dl)	116.5 (82.5–166)
Atherogenic index	4.68 (3.82–5.60)

n=300; WC<sub>NR</sub>, waist circumference at the narrowest waist, WC<sub>MD</sub>, waist circumference at the midpoint between the superior border of the iliac crest and the inferior margin of the rib, WC<sub>UL</sub>, waist circumference at the umbilical line. HOMA-IR, insulin resistance index; HDL-C, high density lipoprotein-cholesterol.<sup>a</sup> Data are mean ± SD or median and interquartile range of 300 subjects, according to normal distribution of the variables.<sup>b</sup> ABC: technical staff at A, B and C work positions. <sup>\*</sup>, Statistically different from WC<sub>NR</sub> and WC<sub>MD</sub>.; <sup>#</sup>, Statistically different from Sedentary or moderately active.

We used the two smaller  $WC_{UL}$  cutoff points (88.8 cm and 93.4 cm) to test its relationships with Mets, IR and cardiometabolic risk factors (Table 3). The occurrence of  $WC_{UL} \geq 88.8$ cm or 93.4 was positively associated ( $r= 0.25$  and  $r=0.35$ , respectively;  $p <0.01$ ) with the prevalence of MetS and the cardiometabolic risk factors studied.

Table 2: AUC (95% CI) for overweight, obesity and central obesity and different anatomical points of central circumference in middle-aged men.

	Overweight (>20% BF)	Obesity (> 25% BF)	Central obesity (34.6 %AAF)
$WC_{NR}$			
AUC	0.877 (0.839- 0.915)	0.905 (0.870- 0.940)	0.898 (0.861- 0.936)
Cutoff (cm)	86.4	89.4	91.6
Sensitivity (%)	77.6	84.6	80.3
Specificity (%)	77.9	83.6	80.4
$WC_{MD}$			
AUC	0.909 (0.877- 0.942)	0.919 (0.890- 0.948)	0.897 (0.861- 0.933)
Cutoff (cm)	87.3	91.4	93.8
Sensitivity (%)	82.1	83.8	80.3
Specificity (%)	82.7	82.0	79.9
$WC_{UL}$			
AUC	0.925 (0.893- 0.953)	0.923 (0.894- 0.952)	0.902 (0.861- 0.942)
Cutoff (cm)	88.8	93.4	95.6
Sensitivity (%)	82.5	84.6	81.6
Specificity (%)	83.0	84.7	81.2

AUC, area under curve. CI, confidence intervals.  $WC_{UL}$ , waist circumference at the umbilical line.  $WC_{MD}$ , waist circumference at the midpoint between the superior border of the iliac crest and the inferior margin of the rib.  $WC_{NR}$ , waist circumference at the narrowest waist.

All subjects diagnosed with insulin resistance presented  $WC_{UL}$  higher than 88.8 cm, which made the statistical calculation impossible. Moreover, using  $WC_{UL}$  higher than 88.8 cm we observed the increase of 19.3 % in central obesity prevalence as compared to  $WC_{MD} \geq 90$  cm (data not shown). Finally, when we tested the  $WC_{UL}$  cutoff point for obesity (i.e.  $> 93.4$  cm) significant associations with MetS, IR and cardiometabolic risk factors were found.

**Table 3.** Cardiometabolic risk factors in relation to cutoff points for waist circumference measured at the umbilical line.

	Cutoff WC <sub>UL</sub> <sup>a</sup>		p-value <sup>b</sup>	Cutoff WC <sub>UL</sub> <sup>a</sup>		p-value <sup>b</sup>
	< 88.8 cm (n=120)	≥ 88.8 cm (n=180)		< 93.4 cm (n=173)	≥ 93.4 cm (n=127)	
Glucose (mg/dl)	85 (81-92.75) <sup>c</sup>	90 (85-97)	< 0.001	87 (82-93)	90 (85-97)	< 0.001
HOMA-IR	0.74 (0.52-1.05)	1.58 (1.09-2.22)	< 0.001	0.84 (0.61-1.17)	1.76 (1.23-2.49)	< 0.001
Total cholesterol (mg/dl)	206.1 ± 38	220.0 ± 41.9	0.004	206.1 ± 36.4	225.7 ± 44.0	< 0.001
HDL-c (mg/dl)	48 (41.25-57)	42.5 (37-50)	< 0.001	46 (40-55)	42 (37-50)	0.004
Triglycerides (mg/dl)	90 (70.8-127)	135.5 (101-207.5)	< 0.001	99 (72-139)	143 (107-246)	< 0.001
Atherogenic index	4.15 (3.46-4.97)	4.93 (4.27-5.92)	< 0.001	4.37 (3.59-5.10)	5.05 (4.30-6.42)	< 0.001
Triglycerides/HDL-c	1.85 (1.36-2.74)	3.31 (2.11-4.9)	< 0.001	2.06 (1.52-3.31)	3.56 (2.35-5.79)	< 0.001
Systolic BP (mmHg)	122.1 ± 13.1	128.7 ± 13.6	< 0.001	129.3 ± 13.6	123.8 ± 13.5	0.001
Diastolic BP (mmHg)	77.5 ± 9	83.4 ± 9.5	< 0.001	78.8 ± 9.2	84.1 ± 9.6	< 0.001

WC<sub>UL</sub>: Waist circumference at the umbilical line; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR: homeostatic model assessment insulin resistance; BP: blood pressure; n: number of individuals.

<sup>a</sup> percentage of body fat cutoff points suggested as for the best sensibility and specificity relation (see table 2);

<sup>b</sup> p-values from Student t-test or Mann-Whitney test.

<sup>c</sup> Data are mean ± SD or median and interquartile range.

**Table 4.** Prevalence ratio of metabolic syndrome, insulin resistance and cardiometabolic risk factors in relation of cutoff points for waist circumference measured at the umbilical line line calculated using an univariate and multivariate regression analysis according to Poisson.

	$\geq 88.8\text{cm WC}_{UL}^a$	$\geq 93.4\text{cm WC}_{UL}^a$
Non-adjusted <sup>b</sup>		
High fast glucose <sup>d</sup>	1.778 (1.028-3.073) <sup>*</sup>	1.519 (0.942-2.450)
Insulin resistance <sup>e</sup>	***	7.833 (2.773-22.128) <sup>**</sup>
High total cholesterol <sup>f</sup>	1.174 (0.967-1.422)	1.291 (1.083-1.538) <sup>**</sup>
Low HDL-c <sup>g</sup>	1.316 (1.126-1.538) <sup>**</sup>	1.295 (1.085-1.545) <sup>**</sup>
High triglycerides <sup>h</sup>	2.561 (1.634-4.015) <sup>**</sup>	2.554 (1.776-3.673) <sup>**</sup>
Atherogenic Index <sup>i</sup>	2.123 (1.472-3.062) <sup>**</sup>	1.844 (1.374-2.477) <sup>**</sup>
High systolic blood pressure <sup>j</sup>	1.548 (1.088-2.203) <sup>*</sup>	1.501 (1.099-2.051) <sup>*</sup>
High diastolic blood pressure <sup>k</sup>	2.000 (1.354-2.954) <sup>**</sup>	1.881 (1.359-2.603) <sup>**</sup>
Metabolic Syndrome <sup>l</sup>	3.917 (1.917-8.001) <sup>**</sup>	4.401 (2.466-7.855) <sup>**</sup>
After Adjusted <sup>c</sup>		
High fast glucose <sup>d</sup>	1.936 (1.129-3.318) <sup>*</sup>	1.632 (1.018-2.615) <sup>*</sup>
Insulin resistance <sup>e</sup>	***	6.829 (2.414-19.317) <sup>**</sup>
High total cholesterol <sup>f</sup>	1.154 (0.952-1.400)	1.271 (1.066-1.515) <sup>**</sup>
Low HDL-c <sup>g</sup>	1.361 (1.165-1.591) <sup>**</sup>	1.327 (1.113-1.582) <sup>**</sup>
High tryglicerides <sup>h</sup>	2.516 (1.604-3.946) <sup>**</sup>	2.500 (1.730-3.611) <sup>**</sup>
Atherogenic Index <sup>i</sup>	1.896 (1.418-2.534) <sup>**</sup>	2.217 (1.543-3.186) <sup>**</sup>
High systolic blood pressure <sup>j</sup>	1.565 (1.100-2.227) <sup>*</sup>	1.549 (1.139-2.107) <sup>**</sup>
High diastolic blood pressure <sup>k</sup>	1.987 (1.346-2.934) <sup>**</sup>	1.894 (1.366-2.625) <sup>**</sup>
Metabolic Syndrome <sup>l</sup>	4.308 (2.130-8.727) <sup>**</sup>	4.789 (2.713-8.452) <sup>**</sup>

Data are expressed as prevalence ratio (95% confidence interval);  $WC_{UL}$ : waist circumference at the umbilical line; HDL-c: high density lipoprotein cholesterol.

<sup>a</sup> two smaller cutoff points suggested as of the best sensibility and specificity relation (see table 2);

<sup>b</sup> non-adjusted;

<sup>c</sup> adjusted for age, work position, physical activity level, smoker and alcohol consumption;

<sup>d</sup> glucose > 99 mg/dl;

<sup>e</sup> homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) > 2.7;

<sup>f</sup> Total cholesterol > 200 mg/dl;

<sup>g</sup> HDL-c < 40 mg/dl;

<sup>h</sup> Triglycerides > 150 mg/d;

<sup>i</sup> Total cholesterol/HDL-c > 5;

<sup>j</sup> systolic blood pressure  $\geq$  130 mmHg;

<sup>k</sup> diastolic blood pressure  $\geq$  85 mmHg;

<sup>l</sup> Metabolic Syndrome prevalence by Alberti et al. [3] ;

\*  $p \leq 0.05$ ; \*\*  $p \leq 0.01$ ; \*\*\* no data (null prevalence in one group).

## Discussion

This study was carried out to estimate the anatomical point of waist circumference measurements that best identify overweight, obesity and central obesity, as measured by DXA, in Brazilian middle-aged men residents in the urban area of Viçosa city in the southeastern region of the country and to test the relationships of its cutoff points with metabolic syndrome, insulin resistance and other cardiometabolic risk factors.

We found that  $WC_{UL}$  exhibited a larger AUC than  $WC_{MD}$  and  $WC_{NR}$  and, therefore, it was more accurate in the identification of overweight and obesity making our results in line with the cutoff points recommended by SEEDO [26] and suggested by Bray et al. [27]. We also found that this circumference measure was strongly associated with %AAF (75<sup>th</sup> percentile), which makes of it also an accurate measure to identify central obesity. These results confirm the association of WC measurements with total and central adiposity as observed previously in different populations of similar ages. For example, similar findings were demonstrated in male urban residents in a city in the northeast of Brazil [19, 20] and also in men from other Latin American countries [18]. Likewise, these associations were found in Canadian (20-79 years old) [15] and Japanese (40-65 years old) [36] men. It is noteworthy that our data indicate the  $WC_{UL}$  as the best anatomical point to identify overweight, obesity and central obesity. This anthropometric indicator is of practical and clinical relevance in the professional field for both subject assessment and population-based studies. It is so due its greater feasibility of location and measurement as well as for its lower error probabilities, especially in obese subjects, as compared to  $WC_{NR}$  e  $WC_{MD}$ .

Our results showed significant associations of the cutoff points for  $WC_{UL}$  (88.8 cm and 93.4 cm) with MetS, IR and other cardiometabolic risk factors assessed in this population. For instance, higher values for serum lipid profile, blood pressure and blood glucose, and a higher prevalence of MetS in subjects with  $WC_{UL}$  higher than 88.8 cm were observed. In addition, the prevalence of MetS, IR and cardiometabolic risk factors examined were even higher in subjects with  $WC_{UL}$  above 93.4 cm. Previous studies in different Brazilian geographical regions have pointed to strong relationship between obesity, especially the central fat accumulation, and the occurrence of NCDs [37]. Thus,

our data reinforce those previously reported for the Brazilian population and support the idea that the cutoff points obtained (88.8 cm and 93.4cm) are of clinical and economic importance for risk assessment and prevention of obesity related diseases in this population, especially because Brazilian middle-aged men have high prevalence for mortality and morbidity related to NCDs [38].

Our findings represent a scenario in apparently healthy middle-aged male population. The selected subjects who self-declared suffering from different diseases or disorders or taking medicines that could alter food intake and/or metabolism of nutrients were excluded from our study. In fact, the participants exhibited moderate alcohol consumption, low prevalence of smoking and were physically active. Despite that, the prevalence for overweight, dyslipidaemia, hypertriglyceridemia, high atherogenic index and hypertension was over 30%. Although these data reflect the reality of urban populations and alert for the danger of silent cardiometabolic diseases at this age, it cannot be extended to the national Brazilian population since there are eating habits differences across the country. In addition, it is worth to note that the suggested cutoff value for  $WC_{UL}$  cannot be generalized to all central anatomical measures as this may lead to possible errors of interpretation and misdiagnosis. In fact, in the present study population  $WC_{UL}$  was higher than both  $WC_{NR}$  and  $WC_{MD}$ , which were not different themselves.

Finally, our study presents some limitations: (a) despite the fact that the sample size was justified in relation to the target population, studies on larger populations including both gender residents in different regions of Brazil are needed to set cutoff points to the early diagnoses of NCDs nationwide; and (b) although the associations of the  $WC_{UL}$  cutoff point with MetS, IR and cardiometabolic risk factors remained after being adjusted for age, working position, physical activity level, smoking and alcohol consumption, other factors such as eating habits, marital status and family income were not included.

Overall, this cross-sectional study support the conclusions that: (a) the  $WC_{UL}$  measure seems to be the best anatomical point to identify waist circumference measurement to predictor overweight, obesity and central obesity in urban Southeast Brazilian middle-aged men; and (b) the  $WC_{UL}$  cutoff point (88.8 cm) is significantly associated with MetS, IR and cardiometabolic risk factors in the studied population.

**Acknowledgements:** The authors wish to thank all volunteers who participated in this study; the Department of Nutrition and Health and the Department of Physical Education (UFV) for all support in storage and biochemical analysis.

**Funding:** This work was supported by the Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais (FAPEMIG) and the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq/MCT/Brazil). AJN and JB are CNPq fellows.

**Conflicts of interest:** None

## References

### 1. Preventing Chronic Disease: a vital investment.

[[http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/contents/foreword.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/foreword.pdf)].

2. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas Y, Lentzas Y, Papadimitriou L, Chrysohoou C, Stefanadis C: **Abdominal obesity, blood glucose and apolipoprotein B levels are the best predictors of the incidence of hypercholesterolemia (2001–2006) among healthy adults: the ATTICA study.** *Lipids Health Dis* 2008, **7**:11.

3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr: **Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.** *Circulation* 2009, **120**(16):1640–1645.

4. Brasil: *Vigitel Brazil 2013: protective and risk factors for chronic diseases by telephone survey.* Brasilia/DF: Health Minister; 2014.

5. Oliveira EP, Souza MLA, Lima MDA: **Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia Metabologia* 2006, **50**:456–465.

6. Rezende FA, Rosado LE, Ribeiro Rde C, Vidigal Fde C, Vasques AC, Bonard IS, de Carvalho CR: **Body mass index and waist circumference: association with cardiovascular risk factors.** *Arq Bras Cardiol* 2006, **87**(6):728–734.

7. Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M: **Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases.** *Clin Chim Acta* 2007, **375**(1–2):20–35.

8. Kurtoglu S, Akin L, Kendirci M, Hatipoglu N, Elmali F, Mazicioglu M: **The absence of insulin resistance in metabolic syndrome definition leads to underdiagnosing of metabolic risk in obese patients.** *Eur J Pediatr* 2012, **171**(9):1331–1337.
9. Coutinho T, Goel K, Correa de Sa D, Kragelund C, Kanaya AM, Zeller M, Park JS, Kober L, Torp-Pedersen C, Cottin Y, Lorgis L, Lee SH, Kim YJ, Thomas R, Roger VL, Somers VK, Lopez-Jimenez F.: **Central obesity and survival in subjects with coronary artery disease: a systematic review of the literature and collaborative analysis with individual subject data.** *J Am Coll Cardiol* 2011, **57**(19):1877–1886.
10. Snowdon W, Malakellis M, Millar L, Swinburn B: **Ability of body mass index and waist circumference to identify risk factors for non-communicable disease in the Pacific Islands.** *Obes Res Clin Pract* 2014, **8**(1):e36–45.
11. Racette SB, Evans EM, Weiss EP, Hagberg JM, Holloszy JO: **Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50–95 year olds.** *Diabetes Care* 2006, **29**(3):673–678.
12. Korhonen PE, Jaatinen PT, Aarnio PT, Kantola IM, Saaresranta T: **Waist circumference home measurement—a device to find out patients in cardiovascular risk.** *Eur J Public Health* 2009, **19**(1):95–99.
13. Mason C, Katzmarzyk PT: **Effect of the site of measurement of waist circumference on the prevalence of the metabolic syndrome.** *Am J Cardiol* 2009, **103**(12):1716–1720.
14. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, Horlick M, Kotler D, Laferrere B, Mayer L, Pi-Sunyer FX, Pierson RN Jr.: **Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites.** *Am J Clin Nutr* 2003, **77**(2):379–384.
15. Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MC, Pinhel MA, de Sousa GF, Pinheiro S Jr, Brandao AC, Toledo JC, Braile DM, Souza DR: **[Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals].** *Rev Assoc Med Bras* 2007, **53**(5):407–413.
16. Patry-Parisien J, Shields M, Bryan S: **Comparison of waist circumference using the World Health Organization and National Institutes of Health protocols.** *Health Rep* 2012, **23**(3):53–60.
17. Ness-Abramof R, Apovian CM: **Waist circumference measurement in clinical practice.** *Nutr Clin Pract* 2008, **23**(4):397–404.

18. Aschner P, Buendia R, Brajkovich I, Gonzalez A, Figueredo R, Juarez XE, Uriza F, Gomez AM, Ponte CI: **Determination of the cutoff point for waist circumference that establishes the presence of abdominal obesity in Latin American men and women.** *Diabetes Res Clin Pract* 2011, **93**(2):243–247.
19. Roriz AK, de Oliveira CC, Moreira PA, Eickemberg M, Medeiros JM, Sampaio LR: **Methods of predicting visceral fat in Brazilian adults and older adults: a comparison between anthropometry and computerized tomography.** *Arch Latinoam Nutr* 2011, **61**(1):5–12.
20. Barbosa PJB, Lessa Í, Almeida Filho N, Magalhães LBNC, Araújo J: **Criteria for central obesity in a Brazilian population: impact on the metabolic syndrome.** *Arq Bras Cardiol* 2006, **87**:407–414.
21. Dean AG, Dean JA, Colombier D, Brendel KA, Smith DC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG. *Epi Info, version 6: a word processing, database, and statistics program for public health on IBM-compatible microcomputers.* Center for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA; 1996.
22. Gordon CCC WC, Roche AF: **Stature, recumbent length and weight.** In *Anthropometric standardization reference manual.* Edited by Lohman TGR AE, Martorell R. Illinois: Human Kinetics Book; 1988:3–8.
23. **BMI Classification.** [[http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)].
24. Lohman TG: *Advances in body composition assessment.* Champaign, IL: Human Kinetics; 1992.
25. Alonso AL, Munguia-Miranda C, Ramos-Ponce D, Hernandez-Saavedra D, Kumate J, Cruz M: **Waist perimeter cutoff points and prediction of metabolic syndrome risk. A study in a Mexican population.** *Arch Med Res* 2008, **39**(3):346–351.
26. Salas-Salvado J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B: **[SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria].** *Med Clin (Barc)* 2007, **128**(5):184–196. quiz 181 p following 200.
27. Bray G, Bouchard C, James WPT: **Definitions and proposed current classifications of obesity.** In *Handbook of obesity.* Edited by Bray G, Bouchard C, James WPT. Nueva York: Marcek Dekker; 1998:31–40.
28. [VI Brazilian Guidelines on Hypertension]: **[VI Brazilian Guidelines on Hypertension].** *Arq Bras Cardiol* 2010, **95**(1 Suppl):1–51.

29. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB: **Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study.** *JAMA* 1986, **256**(20):2835–2838.
30. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985, **28**(7):412–419.
31. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA: **HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS).** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009, **53**(2):281–287.
32. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, Lottenberg AM, Chacra AP, Faludi AA, Loures-Vale AA, Carvalho AC, Duncan B, Geloneze B, Polanczyk C, Rodrigues Sobrinho CR, Scherr C, Karla C, Armaganijan D, Moriguchi E, Saraiva F, Pichetti G, Xavier HT, Chaves H, Borges JL, Diament J, Guimarães JI, Nicolau JC, dos Santos JE, de Lima JJ, Vieira JL, *et al*: **[IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology].** *Arq Bras Cardiol* 2007, **88**(Suppl 1):2–19.
33. Souza CF, Gross JL, Gerchman F, Leitao CB: **[Prediabetes: diagnosis, evaluation of chronic complications, and treatment].** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012, **56**(5):275–284.
34. Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ: *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências., 3rd ed. edn.* Artmed Editora: Porto Alegre-RS; 2004.
35. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P.: **International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity.** *Med Sci Sports Exerc* 2003, **35**(8):1381–1395.
36. Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Tanii H, Miyamoto S, Asano A, Hagishita T, Mori M, Moriuchi T, Kobayashi M, Katsuda S, Kawashiri MA, Nohara A, Takeda Y, Mabuchi H, Yamagishi M.: **Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome.** *Diabetes Res Clin Pract* 2008, **79**(3):474–481.
37. Veloso HJ, da Silva AA: **[Prevalence and factors associated with abdominal obesity and excess weight among adults from Maranhao, Brazil].** *Rev Bras Epidemiol* 2010, **13**(3):400–412.

38. Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD: **Epidemiological profile of men: morbidity and mortality.** *CiêncSaúde Coletiva* 2005, **10**(1):35–46.

## 4.2. SEGUNDO ARTIGO

### **Serum interleukin-18 and hs-adiponectin: accuracy to identify metabolic syndrome and association with lipid accumulation product and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population**

*Interleucina-18 e Adiponectina: precisão para identificar a Síndrome Metabólica e sua associação com o Produto de Acumulação Lipídica e fatores de risco cardiometabólico em uma população de homens do sudeste brasileiro na meia-idade .*

Alessandro DE OLIVEIRA<sup>1,2\*</sup>, Helen Hermana M. HERMSDORFF<sup>1</sup>, Paula G. COCATE<sup>1</sup>, Elizaria C. dos SANTOS<sup>3</sup>, Josefina BRESSAN<sup>1</sup>, Leandro L. OLIVEIRA<sup>3</sup>, Antônio J. NATALI<sup>4</sup>

Periódico: International Journal Cardiology –

Submissão: encaminhado em 9 de setembro de 2014

Fator de Impacto: 6,175 - Classificação Qualis Nutrição: A1

#### **Resumo**

O objetivo deste estudo transversal foi explorar a associação da interleucina-18 (IL-18) e adiponectina sérica com a Síndrome Metabólica (MetS), o produto de acumulação lipídica (LAP) e fatores de risco cardiometabólico em uma população de homens na meia idade residentes no sudeste brasileiro. 218 indivíduos de meia-idade ( $50,3 \pm 4,97$  anos) aparentemente saudáveis foram submetidos a avaliações antropométricas, de composição corporal, clínica, sócio demográfico e sanguíneo. Os resultados demonstraram que o grupo diagnosticado com SM possuía mais indivíduos sedentários e/ou menos ativos ( $p=0,03$ ) e obesos ( $p<0,01$ ). O aumento nas concentrações séricas de IL-18 foi um fator independente na ocorrência do MetS e foi associado com LAP [ $\geq 51,28$ ], obesidade central, hipertrigliceridemia e hipertensão [ $p<0,05$ ]. As concentrações de adiponectina  $\geq 7,03 \mu\text{g/mL}$  mostraram ser um fator de proteção na ocorrência de MetS e estava negativamente associado com LAP, hipertrigliceridemia e baixas concentrações de HDL-C [ $p<0,05$ ]. Concluindo, as concentrações séricas de IL-18 e adiponectina demonstram acurácia na

identificação da ocorrência da MetS na população estudada, sendo que a IL-18 associa-se positiva e a adiponectina negativamente com o LAP e com fatores de risco cardiometabólico, respectivamente.

**Palavras-chaves:** risco cardiometabólico, adipocinas, interleucinas e envelhecimento.

### **Abstract**

The aims of this study were to explore the association with serum interleukin-18 [IL-18] and hs-adiponectin with metabolic syndrome [MetS], lipid accumulation product [LAP] and cardiometabolic risk factors in Southeast Brazilian middle-aged men. 218 apparently healthy Brazilian middle-aged men [50.3 ± 4.97 years] underwent anthropometric, clinical, sociodemographic and blood serum biochemical standard assessments. MetS group had more non-active [p=0.03], and obese [p<0.01] individuals and higher IL-18 [p<0.01] and lower hs-adiponectin [p<0.01] than no MetS group. The increasing of IL-18 concentration was an independent factor for MetS occurrence and it associated with LAP [≥ 51.28], central obesity, hypertriglyceridemia and hypertension [p<0.05]. Hs-adiponectin ≥ 7.03 µg/mL concentration showed a protection against MetS occurrence and negatively associated with LAP, hypertriglyceridemia and low HDL-C [p<0.05]. In conclusion, serum IL-18 and hs-adiponectin associated with MetS and, these biomarkers, were positively and negatively associated, respectively, with LAP and some cardiometabolic risk factors in this population.

**Keywords:** Cardiometabolic risk, adipokines, interleukins, aging.

### **1. Background**

Metabolic Syndrome (MetS) is a combination of cardiovascular and metabolic risk factors including high blood pressure and glucose, insulin resistance [IR], hyperinsulinemia, dyslipidemia and central obesity which predispose individuals to cardiovascular diseases (CVD) and type 2 diabetes [1-4].

The anticipation and accuracy in the identification of individuals at high risk of MetS could improve detection and prevention of related diseases. Given the complexity and multifactorial nature of MetS, other diagnosis criteria such as inflammatory biomarkers have been proposed to increase the accuracy of its diagnostic in clinical practices [5, 6]. The importance of the inflammatory mechanisms in cardiometabolic disorders, as well as the relevance of the pro-inflammatory and anti-inflammatory balance in the prevention of cardiometabolic diseases have been demonstrated [7-9]. The inflammatory biomarker C-reactive protein (CRP), for example, is a predictor for acute cardiovascular events [10, 11]. Moreover, chronic high concentrations of this biomarker, as well as of adipokines such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukins (IL) are associated with obesity, a low-grade systemic inflammatory state, and hence peripheral insulin resistance (IR) [12-14].

In this sense, serum IL-18, a pleiotropic pro-inflammatory cytokine upregulated by TNF- $\alpha$  [15], has been positively associated to MetS and other cardiometabolic risk factors [16-19], although serum IL-18 concentrations were not independently associated with some CVD in elderly individuals [20]. Hs-adiponectin, an anti-inflammatory adipokine, in turn, is stably presented at high concentrations in healthy individuals and prevents the development of vascular dysfunctions, promotes beta cell function and its survival, improves peripheral insulin sensitivity and has systemic anti-inflammatory effects [21-24]. On the other hand, in obese patients or in young subjects with MetS, hs-adiponectin was negatively correlated with the rate of lipid oxidation during hyperinsulinemia and was positively associated with non-oxidative glucose metabolism [25]. In addition, studies demonstrated positive relationships of this adipokine with high alcohol consumption [26], age [27] and some diseases in the late stages (i.e. heart and kidney failure and autoimmunity) [28-30].

Based on experimental and epidemiological study suggestions, IR and visceral adiposity are the basis of MetS [4]. In addition, previous studies have demonstrated that high waist circumference (WC) and blood triglycerides (TG) are the strongest components of MetS [31-33]. In concert, the lipid accumulation product (LAP), an index of central lipid overaccumulation based on a combination of WC and TG, exhibits good relationship with MetS in Spanish [32] and Argentinean [34] healthy adults. Moreover, LAP has also been

associated with risks of CVD and type 2 diabetes [35, 36] as well as with all cause mortality in non-diabetic patients at high cardiovascular risk [37].

Therefore, since in Brazil the increase of MetS, CVD and type 2 diabetes in middle-aged individuals is notorious [38, 39], the aims of this cross-sectional study were, first, to explore the ability of serum IL-18 and hs-adiponectin to identify MetS, and then, to test its relationships with LAP and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population.

## **2. Methods**

### **2.1. Study population**

This cross-sectional study was carried out between March and December 2011, in the city of Viçosa-MG, Brazil. The sample size was calculated [40] considering the total number of male staff at the Universidade Federal of Viçosa (UFV) in February 2011, aged between 40 and 59 years (1,744 individuals), a confidence level of 95%, an expected MetS prevalence of 19 % in Brazilian middle-aged men [41] and 5% sampling error, resulting in 208 participants as a minimum of sample size required. Participants were selected by systematic sampling and replaced if they did not meet the inclusion criteria.

Among 884 interviewees, 666 individuals were not eligible according to the following exclusion criteria: body weight alterations  $\geq 3$ kg (n=58), increased or decrease in daily physical activities (i.e. engagement or dropout in regular programs) and/or food intake (i.e. special diet) in the three months preceding the study; occurrence of heart or cerebrovascular diseases, infectious and/or inflammatory diseases, diseases of the gastrointestinal tract, liver and chronic kidney and/or history of kidney stones, or cancer in the previous ten years (n=75), treatment using diuretics or drugs that could alter food intake and/or metabolism of nutrients (n=485), pacemaker and/or prosthetic limb users (n=2) and elite athletes (n=1) and, throughout the data collection, 45 individuals did not complete all phases. Thus, two hundred eighteen individuals ( $50.3 \pm 4.97$  years) concluded all steps of the present study.

The study is in accordance with the resolution 466/2012 from the Brazilian Ministry of Health regarding research involving human individuals and was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Federal

University of Viçosa (protocol 069/2010/CEPH). All participants included in the study signed the consent form in accordance with the Declaration of Helsinki.

## **2.2. Anthropometric, blood pressure and biochemical assessments**

Anthropometric measures (i.e. weight, height, and waist circumference) were performed using standard procedures, as previously described [42]. Body mass index [BMI) was calculated using the equation proposed by Quetelet and the subjects were categorized as obese  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , according to the criteria set by the World Health Organization [43]. Total body scan was performed by dual beam X-ray absorptiometry (DXA) (LUNAR, GE, Encore software version 13:31, Madison, WI, USA) to determine the percentages of total body fat (TBF) and obesity cut-off value was set at 25 % [44].

Systolic (SBP) and diastolic blood (DBP) pressures were measured using an automatic inflation blood pressure monitor (BP3AA1-1, G-Tech, OnboElectronicCo, Schenzen, China), registered at ANVISA (No. 80275310004), following the VI Brazilian Guidelines on Hypertension [45].

Blood samples were collected from the antecubital vein and the serum was separated by centrifugation at 2,225 g for 15 min at room temperature. Serum was aliquoted and frozen at  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  until metabolic analyses.

Glucose (GLUC), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), TG and insulin were determined by standard protocols as previously described [42].

Serum IL-18 (sensitivity:  $< 1\text{pg/ml}$ ; Boster, Wuhan, China) and hs-adiponectin (sensitivity:  $0.5 \text{ ng/mL}$ ; SPIbio, Montigny-le-Bretonneux, France) were determined by an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) used commercially with intra-assay and interassay coefficients of variability less than 6,9% and 7,5%. Samples were processed according to the manufacturer's instructions.

C-reactive protein (CRP) measurement was used to assess the inflammatory state in the participants. CRP was determined by an enzymatic immunoturbidimetric method with commercially available high-sensitivity kit (Quibasa Química Básica LTDA, Belo Horizonte, MG, Brazil).

### **2.3. Determination of MetS, LAP and cardiometabolic risk factors**

Metabolic syndrome was diagnosed in individuals who exhibited three or more of the following factors: waist circumference (WC)  $\geq 90$  cm (specific value for South American men), fasting glucose  $\geq 100$  mg/dL, HDL-C  $< 40$  mg/dL, TG  $\geq 150$  mg/dl and/or high blood pressure (SBP  $\geq 130$  mmHg or DBP  $\geq 85$  mmHg), according to the criteria and cutoff points suggested by Alberti et al. [3].

LAP was created to describe the extent to which a subject had traveled the route of both increasing waist circumference and TG [31, 32]. The formula  $[(WC (cm) - 65) * [TG (mmol/l)]]$  for men includes the minimum WC value used to define sex-specific origin points (65 cm for men) at the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). In our sample, the minimum WC value for men was 70.3 cm. The adjustment of the LAP formula according to the minimum WC values of our sample did not change the findings (data not shown). Thus, we used the original formula and cut-off value  $\geq 51.82$  [31] for MetS diagnose.

The following values were also set as cardiometabolic risk factors [46, 47]: dyslipidemia (TC  $\geq 200$ mg/dl; or low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 130$  mg/dl) and hypertension (SBP  $\geq 140$  mmHg and/or DBP  $\geq 90$  mmHg) [45]. The homeostasis model assessment (HOMA-IR) was used to detect IR using an equation proposed by Matthews et al. [48] and cutoff value suggested by Geloneze et al. [49] (HOMA-IR  $\geq 2.71$ ).

### **2.4. Lifestyle**

The individuals who participated in this study occupied technical administrative positions, classified as levels A, B, C, D, and E, or professor (high school and college) positions. To evaluate how lifestyle and occupation influenced the serum IL-18 and hs-hs-adiponectin they were grouped according to their education level and positions: Group 1 was composed of technical and administrative staff members, classified as A, B and C, with an education level up to high school. Group 2 was composed of technical and administrative staff members levels D and E and professors, all college-educated. Participants were asked about smoking (yes / no) and about the frequency and quantity of alcoholic beverage consumption and they were classified consumers if consumption was higher than 21 units [50].

The habitual physical activity was estimated by the mean number of daily steps (7 consecutive days) measured by the digital pedometer (Digiwalker SW-200, Yamax Corporation, Tokyo, Japan) [51]. The number of 10,000 steps/day was considered an adequate cutoff point, since it was associated with health-related parameters and was proposed to classify individuals as “active” [42, 52].

## **2.5. Statistical Analyses**

Descriptive data are presented as mean values and standard deviation or median and interquartile range for continuous variables, according to normality of the variable, while frequency was used to categorical variables. Normal distribution of data and homogeneity of variance were determined by the Shapiro–Wilk and Levene’s test, respectively.

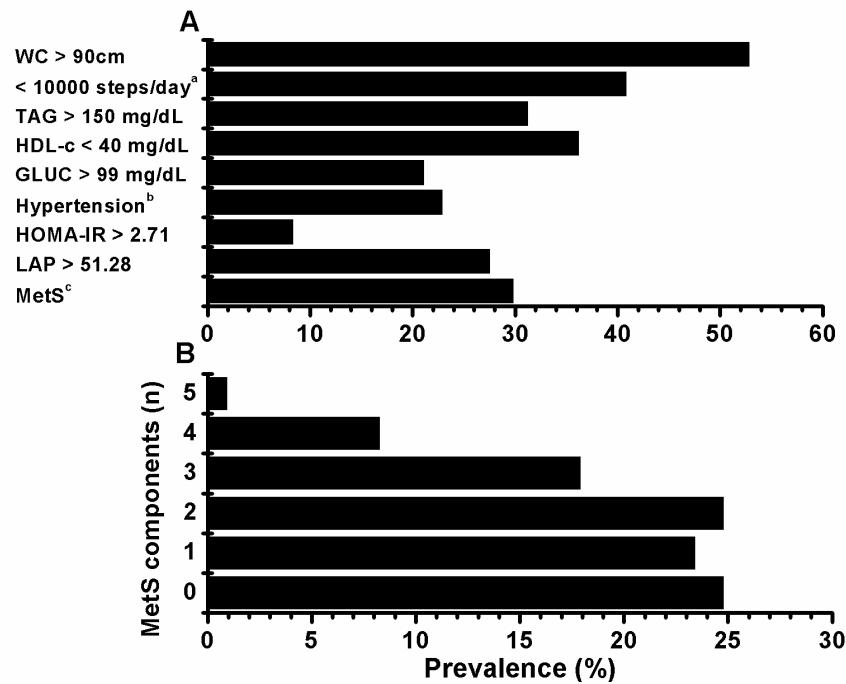
Statistical comparisons between two groups were performed by the Student t test, rank Mann–Whitney *U* test or chi-square test as appropriate and Spearman test for detected correlation between pro and anti-inflammatory biomarkers was used. To verify the role of IL-18 and hs-adiponectin, as independent biomarkers, in the prevalence of LAP, MetS, and cardiometabolic risk factors, we categorized the sample according to tertiles of these inflammatory markers. Thus, for comparisons among three groups, ANOVA one-way or Kruskal-Wallis followed by Tukey or Mann-Whitney post-hoc test were used as appropriate.

The odds ratio was determined by ordinal logistic multivariate regression with a confidence interval of 95 % (CI 95%) to assess the associations of IL-18 and hs-adiponectin tertiles (independent variables) with the occurrence of LAP, MetS and cardiometabolic risks factors (dependent variables) adjusted by age, smoking, alcohol consumption, physical activity level and total body fat percentage. Non-normally distributed independent variables were log or square root transformed before regression analyses.

All statistical analyses were performed using SPSS 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows 7 (Microsoft, Redmond, WA, USA). The results were considered statistically significant at the 0.05 level.

### 3. Results

The results showed that, except in prevalence of IR, the occurrence of cardiometabolic risk factors found in this study were moderate (21.1% of hyperglycemic) to high (52.8 % of WC > 90 cm). According to Alberti et al. [3] 29.4 % of subjects were classified with MetS (Fig.1A). In addition, 24.8 % of them were classified with no components of MetS (Fig.1B)



**Figure 1.** Prevalence of metabolic syndrome (MetS) and cardiometabolic risk factors (A) and of number of MetS components (B) in middle-aged men. WC: waist circumference; TG: triacylglycerol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; GLUC: glucose; HOMA-IR: homeostasis model assessment insulin resistance; LAP: lipid accumulation product; <sup>a</sup> classified as < 10,000 steps/wk [42]; <sup>b</sup> classified as SBP > 140 mmHg or DBP > 90 mmHg [45]; <sup>c</sup> according Alberti et al.[3]

When the sample was subdivided according to MetS occurrence (Table 1), it was observed a lower number of active ( $\geq 10,000$  steps/day) and a higher number of obese individuals ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  and  $TBF > 25\%$ ) in the MetS group. Moreover, this group showed higher IL-18 and CRP concentrations and lower hs-adiponectin as compared to No MetS group.

TABLE 1: General characteristics and inflammatory biomarkers in the study participants according to MetS occurrence.

	No MetS (n=154)	MetS (n=64)	p-value
Age (years)	51 (46-54)	51 (47-54)	0.685
Work position (ABC)	101 (65.6)	41 (64.1)	0.830
Excessive alcohol consumption	21 (13.6)	10 (15.6)	0.702
Smokers	14 (9.1)	7 (10.9)	0.674
Active ( $\geq 10,000$ steps/day)	88 (63.6)	30 (47.6)	0.029*
BMI $< 30\text{kg/m}^2$	146 (94.8)	45 (70.3)	$< 0.001^*$
Non-obese ( $< 25\%$ )	120 (77.9)	32 (50.0)	$< 0.001^*$
CRP (mg/L)	0.78 (0.38-1.63)	1.53 (0.75-3.36)	$< 0.001^*$
Interleukin-18 (pg/mL)	244.5 (120.0-345.8)	327.9 (228.0-470.0)	$< 0.001^*$
Adiponectin ( $\mu\text{g/mL}$ )	6.1 (4.7-7.9)	4.9 (3.9-7.2)	0.011*

Data are mean  $\pm$  standard deviation or median (interquartile interval) or frequency [n(%)], as appropriated; MetS, metabolic syndrome; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; P-values from Student t test or Mann-Whitney test or  $\chi^2$ , as appropriated; n, number of participants; \*, denotes statistical difference between groups.

As expected, a positive correlation was observed between the inflammatory biomarkers CRP and IL-18 ( $r = 0.87$   $p < 0.01$ ). However, although significant, hs-adiponectin was poor correlated with IL-18 and CRP ( $r = -0.22$   $p < 0.01$  and  $r = -0.25$   $p < 0.01$ , respectively).

To verify the relationship of IL-18 and hs-adiponectin with MetS occurrence as well as with LAP and cardiometabolic risk factors, we categorized the sample according to tertiles of these pro and anti-inflammatory biomarkers (Table 2). Interestingly, individuals included in the third tertile of IL-18 concentrations had higher values of WC, TBF, GLUC, insulin, HOMA-IR, TC, TG, blood pressure, and LAP, as compared to those in the first tertile. In turn, those individuals in the third tertile of hs-adiponectin exhibited lower values of WC, TBF, insulin, HOMA-IR, TG, HDL-C, SBP, and LAP, as compared to those in the first tertile.

The increase of IL-18 concentration was an independent factor for the prevalence of MetS and was positively associated with high LAP values ( $> 51.28$ ), central obesity, hypertriglyceridemia, after adjustment by age, smoking, excessive alcohol consumption, habitual physical activity level and TBF (Table 3). In contrast, only the highest hs-adiponectin value ( $\geq 7.02 \mu\text{g/mL}$ ) was an independent factor for the protection against MetS occurrence (model 1) and was inversely associated with high values for LAP and hypertriacylglyceridemia, as well as low values for serum HDL-C (model 1 and 2). However, we did not observe relationships of the highest hs-adiponectin concentration with high values for WC and hypertension.

TABLE 2: Anthropometric and cardiometabolic risk features according to tertiles of serum interleukin-18 (IL-18) and adiponectin in the study participants.

	Tertiles of IL-18 (pg/mL)			Tertiles of Adiponectin (µg/mL)		
	< 206.5	206.5-336.4	≥ 336.4	< 4.83	4.83-7.02	≥ 7.02
	(n=72)	(n=73)	(n=73)	n=73)	(n=72)	(n=73)
LAP	23.7 (15.7-35.0)	37.3 (18.6-53.5)*	50.2 (27.5-83.2)*¥	43.4 (25.5-79.5)	30.8 (18.7-50.2)*	30 (19-43.3)*
Waist circumference (cm) <sup>ab</sup>	85.7 (81.0-90.7)	90.9 (85.4-97.8)*	95.6 (90.1-102.5)*	93.2 (91.0-95.4)	91.1 (88.9-93.3)	89.5 (87.5-91.6)*
Total body fat (%)	18.1 (14.1-21.9)	21.5 (16.8-26.5)*	24.2 (19.1-29.5)*¥	23.3 (20.4-22.2)	21.5 (19.8-23.1)	19.2 (17.6-20.8)*
Glucose (mg/dL)	87.5 (80-93)	90 (84-97.8)	90 (84-100.3)*	89.5 (82-99.8)	88 (83-93)	91 (84-100)
HOMA-IR	0.9 (0.65-1.46)	1.16 (0.88-1.93)*	1.48 (0.94-2.24)*	1.45 (0.93-2.39)	1.11 (0.70-1.67)*	1.13 (0.76-1.55)*
Insulin (µU/mL)	4.2 (3.0-6.6)	5.1 (3.7-8.3)*	6.8 (4.4-8.8)*	6.9 (4.6-10.1)	5.1 (3.4-7.3)*	4.6 (3.5-6.8)*
TC (mg/dL)	203 (176-232)	208 (189-243)	225 (196-251)*	222 (194-251)	199 (183-229)	211 (185-238)
HDL-c (mg/dL)	45 (40-54)	44 (37-51)	44 (37-53)	41 (34-48)	44 (38-51)	46 (40-58)*
LDL-c (mg/dL)	133.7 ± 30.5	137.6 ± 36.1	147.1 ± 35.9	144.5 ± 34.9	136.7 ± 33.3	138.5 ± 35.3
Triacylglycerol (mg/dL)	101 (81-133)	122 (81-174)	139 (103-225)*	140 (104-224)	110 (74-159)*	110 (84-143)*
CRP (mg/L)	0.3 (0.2-0.5)	0.9 (0.6-1.4)*	2.3 (1.5-4.6)*¥	1.25 (0.64-2.21)	0.87 (0.37-2.31)	0.74 (0.29-1.62)*
Adiponectin (µg/mL)	6.6 (5.4-8.4)	5.4 (4.3-7.2)*	5.1 (4.1-7.4)*	152 (110-197)	128 (66-187)*	118,5 (54-174)*
Systolic BP (mmHg)	122 (113-129)	127 (118-133)*	127 (118-137)*	5.1 (4.4-6.0)	5.1 (4.3-5.9)	4.6 (4.0-5.4)*¥
Diastolic BP (mmHg)	80 (71-84)	82 (75-89)*	84 (77-89)*	126 (120-136)	125 (115-130)	127 (116-136)

Data are mean ± standard deviation or median (interquartile deviation) according normality; LAP, lipid accumulation product; HOMA-IR, homeostasis model assessment – insulin resistance; TC, total cholesterol; HDL-c, high density lipoprotein cholesterol; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol; CRP, C-reactive protein; BP, blood pressure; n, number of participants; \*, statistically different from the first tertile (p<0.05); ¥, statistically different from the second tertile (p<0.05).

TABLE 3: Prevalence ratio (CI 95%) to metabolic syndrome (MetS), lipid accumulation product (LAP) and cardiometabolic risk factors (dependent variables), according to tertiles of interleukin-18 - IL-18) and adiponectin (independent variables) in the study participants.

		Tertiles of IL-18 (pg/mL)			Tertiles of Adiponectin ( $\mu$ g/mL)		
		< 206.5	206.5-336.4	$\geq$ 336.4	< 4.83	4.83-7.02	$\geq$ 7.02
MetS (no vs. yes)							
Model 1	1	4.36 (1.80-10.59)*	5.66 (2.37-13.54)*	1	1.21 (0.54-2.74)	0.42 (0.20-0.88)*	
Model 2	1	3.72 (1.50-9.19)*	4.10 (1.50-9.19)*	1	1.33 (0.57-3.09)	0.50 (0.23-1.07)	
LAP (< 51.28 vs. $\geq$ 51.28)							
Model 1	1	2.37 (1.13-4.95)*	7.12 (2.82-18.01)*	1	0.38 (0.18-0.82)*	0.26 (0.11-0.60)*	
Model 2	1	1.946 (0.85-4.43)*	4.33 (1.60-11.77)*	1	0.39 (0.16-0.93)*	0.30 (0.12-0.76)*	
WC (< 90 cm vs. $\geq$ 90 cm)	1						
Model 1	1	4.39 (2.08-9.24)*	9.44 (4.34-20.55)*	1	0.84 (0.42-1.67)	0.57 (0.29-1.13)	
Model 2	1	4.09 (1.76-9.51)*	6.69 (2.80-15.99)*	1	1.03 (0.46-2.32)	0.78 (0.35-1.74)	
TAG (< 150 mg/dL vs. $\geq$ 150 mg/dL)							
Model 1	1	2.46 (1.57-3.84)*	3.88 (2.47-6.11)*	1	0.60 (0.26-1.36)	0.30 (0.14-0.66)*	
Model 2	1	2.28 (1.40-3.69)*	3.12 (1.88-5.15)*	1	0.63 (0.27-1.47)	0.35 (0.16-0.77)*	
HDL-c ( $\geq$ 40 mg/dL vs. < 40 mg/dL)							
Model 1	1	1.31 (0.85-2.00)	1.17 (0.76-1.79)	1	0.65 (0.31-1.38)	0.31 (0.15-0.68)*	
Model 2	1	1.29 (0.84-1.98)	1.13 (0.72-1.77)	1	0.67 (0.31-1.39)	0.31 (0.15-0.65)*	
Hypertension (no vs. yes)	1						
Model 1	1	1.57 (0.95-2.59)	1.68 (1.03-2.73)*	1	0.48 (0.20-1.16)	0.84 (0.38-1.86)	
Model 2	1	1.43 (0.85-2.39)	1.40 (0.84-2.33)	1	0.42 (0.17-1.07)	0.67 (0.29-1.54)	

MetS, Metabolic Syndrome; LAP, lipid accumulation product; WC, waist circumference; TAG, triacylglycerol; HDL-c, high density lipoprotein cholesterol; Model 1, adjusted by age, smoking, alcohol consumption and physical activity level; Model 2, further adjusted by the percentage of body fat; \*, denotes statistically significant relationship ( $p < 0.05$ ).

## **5. Discussion**

We found that serum IL-18 and hs-adiponectin presented good ability to identify MetS in a sample of Southeast Brazilian middle-aged men, being increase of IL-18 concentration more accurate. Serum IL-18 exhibited a positive association with LAP, and other cardiometabolic risk factors, but HDL-C. In addition, serum hs-adiponectin showed a negative association with LAP and other cardiometabolic risk factors, except WC and hypertension.

These findings are highlighted mainly by two aspects. First, serum IL-18 and hs-adiponectin are important pro and anti-inflammatory biomarkers, respectively, and its association with components of MetS suggest the use of these biomarkers to identify MetS. And second, the association of IL-18 and hs-adiponectin with LAP observed here reinforces the reliability of LAP to identify MetS in apparently healthy middle-aged men. It is noteworthy that LAP is an index of central lipid accumulation with high accuracy, simplicity, low cost and easy calculation to identify MetS [32].

In the present study, when the participants were subdivided according to IL-18 tertiles, the cardiometabolic features values (TC, glucose, insulin, LAP, high blood pressure and WC) were increased in the third tertile. In fact, the relationships of IL-18 with cardiometabolic features were evidenced previously in Chinese [53], Japanese [54], American [17], Australians [18], South Africans [55], Italian [56] and Southern Brazilian [57] subjects. Of note, different from these previous studies where the participant ages ranged from 18 to 75 years, our cross-sectional study focused on middle-aged men and confirmed this relationship in this population who can present new cardiovascular events according to their time course of life [38].

Hs-adiponectin is produced in adipose tissue and low concentrations have been detected in other parts of the body. This adipokine is an important hormone with anti-inflammatory properties and studies have clearly demonstrated its protective effects against metabolic disorders [23, 30]. We also analyzed the association of hs-adiponectin with MetS, LAP and cardiometabolic risk factor and it was observed that individuals with hs-adiponectin  $\geq 7.03$   $\mu\text{g/mL}$  had lower occurrence for MetS, hypertriglyceridemia, low HDL-C and high values of LAP. These findings are in agreement with those

from previous studies [21, 22] and reinforce the relevance of the association of low concentrations of hs-adiponectin with cardiometabolic diseases. It indicates that strategies of increasing the plasma concentration of this adipokine concentration through lifestyle modifications, use of anti-hyperglycemic, anti-hypertensive or lipid lowering drugs could be interesting [58].

Surprisingly, contrary to previous studies [21, 23], serum hs-adiponectin did not show association with central obesity ( $\geq 90\text{cm}$ ) in the present study. In addition, the use of TBF as an adjustment variable interfered negatively in the association of hs-adiponectin with MetS occurrence, hypertriglyceridemia and low HDL-C concentration. Studies demonstrated that many factors [i.e. physical activity level [59], dietary [60], smoke [61] and alcohol consumption [26] may increase or decrease serum hs-adiponectin concentration. Nevertheless, our results are in agreement with those of previous reports that demonstrated either poor or no relationship of hs-adiponectin with body mass index, WC or TBF in middle-aged or in elderly individuals with severe coronary heart disease [28, 29, 62].

On the subject of lipid accumulation product, we found positive and negative associations of its values with IL-18 and hs-adiponectin, respectively. These outcomes are relevant as it confirms the importance of the inflammatory processes in the metabolic disorders as well as its use as biomarkers of MetS and other cardiometabolic risk factors [36, 63]. Furthermore, these results indicate the use of LAP as a predictor of MetS, as suggested elsewhere [32, 64].

As expected, a positive correlation between the pro-inflammatory biomarkers CRP and IL-18 was showed. However, although significant, hs-adiponectin showed a poor relationship with pro-inflammatory biomarkers. The higher accuracy to diagnose MetS as well as the stronger relationships with LAP and cardiometabolic risk factors of serum IL-18 as compared to hs-adiponectin observed in the present study could be explained taking into account two aspects. First, as has already been placed, our sample of apparently healthy individuals, alcohol consumption [26] and the level of physical activity [59] may elevate the hs-adiponectin values and, possibly. And second, in this case, the pro-inflammatory (i.e. IL-18) state constitute the primary response at the beginning of the inflammatory process. And thirdly,

unlike hs-adiponectin, IL-18 is secreted in nearly all cells in healthy humans and may act in the homeostasis regulation [15]. Thus, in individuals without the diagnostic of other diseases (i.e. autoimmunity) a small variation could help early diagnostic of MetS and other cardiometabolic diseases.

Finally, there is no consensus on the dividing line values of the inflammatory biomarker levels to distinguish healthy and unhealthy people, as well as eutrophic and obese individuals [65] as these values have great variability within populations [59, 66]. Thus, proposing a cutoff point for potential clinical use is still premature and more studies on different populations and subdivisions according to age, gender and ethnicity are needed.

The present study has a limitation. Because of the limited value of cross-sectional designs, it is not possible to affirm that the reported associations are causal. Although we have controlled several potential covariates, additional evidence from prospective studies is necessary before a firm conclusion in this issue.

## **6. Conclusions**

In conclusion, serum IL-18 and hs-adiponectin demonstrate accuracy to identify MetS occurrence and are significantly associated with LAP and cardiometabolic risk factors in a sample of Brazilian middle-aged men. However, the increase of serum IL-18 concentration showed a greater ability to identify MetS than hs-adiponectin in this population.

## **Conflict of interest**

Authors declare that they do not have any conflict of interest.

## **Acknowledgments**

This study was supported by the Foundation for Research Support of the State of Minas Gerais [FAPEMIG, Brazil]. The authors wish to thank the Bioclin/Quibasa Quimica Básica LTDA<sup>®</sup> Laboratory for the hs-CRP kits, the nursing staff for excellent technical assistance and the students who helped in the fieldwork of the study. A.J.N. and J.B. are CNPq fellows.

## References

- [1] S.M. Haffner, The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease, *Am J Cardiol*, 97 (2006) 3A-11A.
- [2] IDF, The IDF consensus worldwide definition of the METABOLIC SYNDROME, International Diabetes Federation, 2006.
- [3] K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, P.Z. Zimmet, J.I. Cleeman, K.A. Donato, J.C. Fruchart, W.P. James, C.M. Loria, S.C. Smith, Jr., Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity, *Circulation*, 120 (2009) 1640-1645.
- [4] E.J. Gallagher, D. LeRoith, E. Karnieli, The metabolic syndrome--from insulin resistance to obesity and diabetes, *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37 (2008) 559-579, vii.
- [5] C.M. Licht, E.J. de Geus, B.W. Penninx, Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (2013) 2484-2493.
- [6] K. Osgood, J. Krakoff, M. Thearle, Serum uric acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome, *Metab Syndr Relat Disord*, 11 (2013) 157-162.
- [7] B.E. Wisse, The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity, *J Am Soc Nephrol*, 15 (2004) 2792-2800.
- [8] D. de Gonzalo-Calvo, K. Neitzert, M. Fernandez, I. Vega-Naredo, B. Caballero, M. Garcia-Macia, F.M. Suarez, M.J. Rodriguez-Colunga, J.J. Solano, A. Coto-Montes, Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF-alpha and IL-6 as possible biomarkers, *Free Radic Biol Med*, 49 (2010) 733-737.
- [9] P. Libby, Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease, *Nutr Rev*, 65 (2007) S140-146.
- [10] S. Jiang, Y. Bao, X. Hou, Q. Fang, C. Wang, J. Pan, Y. Zuo, W. Zhong, K. Xiang, W. Jia, Serum C-reactive protein and risk of cardiovascular events in middle-aged and older chinese population, *Am J Cardiol*, 103 (2009) 1727-1731.
- [11] C.S. Youn, S.P. Choi, S.H. Kim, S.H. Oh, W.J. Jeong, H.J. Kim, K.N. Park, Serum highly selective C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke, *Am J Emerg Med*, 30 (2012) 124-128.
- [12] H.H. Hermsdorff, A.C. Volp, B. Puchau, K.B. Barbosa, M.A. Zulet, J. Bressan, J.A. Martinez, Contribution of gender and body fat distribution to inflammatory marker concentrations in apparently healthy young adults, *Inflamm Res*, 61 (2012) 427-435.
- [13] U.N. Das, Is obesity an inflammatory condition?, *Nutrition*, 17 (2001) 953-966.
- [14] H.H. Hermsdorff, B. Puchau, M.A. Zulet, J.A. Martinez, Association of body fat distribution with proinflammatory gene expression in peripheral blood mononuclear cells from young adult subjects, *OMICS*, 14 (2010) 297-307.
- [15] C.A. Dinarello, D. Novick, S. Kim, G. Kaplanski, Interleukin-18 and IL-18 binding protein, *Front Immunol*, 4 (2013) 289.

- [16] M. Troseid, I. Seljeflot, E.M. Hjerkin, H. Arnesen, Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia, *Diabetes Care*, 32 (2009) 486-492.
- [17] A. Zirlik, S.M. Abdullah, N. Gerdes, L. MacFarlane, U. Schonbeck, A. Khera, D.K. McGuire, G.L. Vega, S. Grundy, P. Libby, J.A. de Lemos, Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis: results from the Dallas Heart Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27 (2007) 2043-2049.
- [18] J. Hung, B.M. McQuillan, C.M. Chapman, P.L. Thompson, J.P. Beilby, Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 (2005) 1268-1273.
- [19] C.P. Fischer, L.B. Perstrup, A. Berntsen, P. Eskildsen, B.K. Pedersen, Elevated plasma interleukin-18 is a marker of insulin-resistance in type 2 diabetic and non-diabetic humans, *Clin Immunol*, 117 (2005) 152-160.
- [20] B.J. Jefferis, P.H. Whincup, P. Welsh, S.G. Wannamethee, A. Rumley, S. Ebrahim, D.A. Lawlor, G.D. Lowe, Prospective study of IL-18 and risk of MI and stroke in men and women aged 60-79 years: a nested case-control study, *Cytokine*, 61 (2013) 513-520.
- [21] A. Adamska, A. Nikolajuk, M. Karczewska-Kupczewska, I. Kowalska, E. Otziomek, M. Gorska, M. Straczkowski, Relationships between serum adiponectin and soluble TNF-alpha receptors and glucose and lipid oxidation in lean and obese subjects, *Acta Diabetol*, 49 (2012) 17-24.
- [22] I. Kowalska, M. Straczkowski, A. Nikolajuk, A. Adamska, M. Karczewska-Kupczewska, E. Otziomek, I. Kinalska, M. Gorska, Insulin resistance, serum adiponectin, and proinflammatory markers in young subjects with the metabolic syndrome, *Metabolism*, 57 (2008) 1539-1544.
- [23] A.T. Turer, P.E. Scherer, Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications, *Diabetologia*, 55 (2012) 2319-2326.
- [24] M.C. Wulster-Radcliffe, K.M. Ajuwon, J. Wang, J.A. Christian, M.E. Spurlock, Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages, *Biochem Biophys Res Commun*, 316 (2004) 924-929.
- [25] Y. Arita, S. Kihara, N. Ouchi, M. Takahashi, K. Maeda, J. Miyagawa, K. Hotta, I. Shimomura, T. Nakamura, K. Miyaoka, H. Kuriyama, M. Nishida, S. Yamashita, K. Okubo, K. Matsubara, M. Muraguchi, Y. Ohmoto, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity, *Biochem Biophys Res Commun*, 257 (1999) 79-83.
- [26] A. Sierksma, H. Patel, N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi, R.J. Heine, D.E. Grobbee, C. Kluft, H.F. Hendriks, Effect of moderate alcohol consumption on adiponectin, tumor necrosis factor-alpha, and insulin sensitivity, *Diabetes Care*, 27 (2004) 184-189.
- [27] T. Isobe, S. Saitoh, S. Takagi, H. Takeuchi, Y. Chiba, N. Katoh, K. Shimamoto, Influence of gender, age and renal function on plasma adiponectin level: the Tanno and Sobetsu study, *Eur J Endocrinol*, 153 (2005) 91-98.
- [28] G. Luc, J.P. Empana, P. Morange, I. Juhan-Vague, D. Arveiler, J. Ferrieres, P. Amouyel, A. Evans, F. Kee, A. Bingham, E. Machez, P. Ducimetiere, Adipocytokines and the risk of coronary heart disease in healthy middle aged men: the PRIME Study, *Int J Obes (Lond)*, 34 (2010) 118-126.
- [29] A. Amirzadegan, A. Shakarami, M.A. Borumand, G. Davoodi, N. Ghaffari-Marandi, A. Jalali, Correlation between Plasma Adiponectin Levels and the

- Presence and Severity of Coronary Artery Disease, *J Tehran Heart Cent*, 8 (2013) 140-145.
- [30] G. Fantuzzi, Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases, *Cytokine*, 64 (2013) 1-10.
- [31] H.S. Kahn, R. Valdez, Metabolic risks identified by the combination of enlarged waist and elevated triacylglycerol concentration, *Am J Clin Nutr*, 78 (2003) 928-934.
- [32] M.J. Taverna, M.T. Martinez-Larrad, G.D. Frechtel, M. Serrano-Rios, Lipid accumulation product: a powerful marker of metabolic syndrome in healthy population, *Eur J Endocrinol*, 164 (2011) 559-567.
- [33] R.M. Parikh, V. Mohan, Changing definitions of metabolic syndrome, *Indian J Endocrinol Metab*, 16 (2012) 7-12.
- [34] M.L. Tellechea, F. Aranguren, M.T. Martinez-Larrad, M. Serrano-Rios, M.J. Taverna, G.D. Frechtel, Ability of lipid accumulation product to identify metabolic syndrome in healthy men from Buenos Aires, *Diabetes Care*, 32 (2009) e85.
- [35] M. Tohidi, M. Hatami, F. Hadaegh, M. Safarkhani, H. Harati, F. Azizi, Lipid measures for prediction of incident cardiovascular disease in diabetic and non-diabetic adults: results of the 8.6 years follow-up of a population based cohort study, *Lipids Health Dis*, 9 (2010) 6.
- [36] H.S. Kahn, The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison, *BMC Cardiovasc Disord*, 5 (2005) 26.
- [37] A.G. Ioachimescu, D.M. Brennan, B.M. Hoar, B.J. Hoogwerf, The lipid accumulation product and all-cause mortality in patients at high cardiovascular risk: a PreCIS database study, *Obesity (Silver Spring)*, 18 (2010) 1836-1844.
- [38] P. Mansur Ade, D. Favarato, Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update, *Arq Bras Cardiol*, 99 (2012) 755-761.
- [39] L.B. Salaroli, R.A. Saliba, E. Zandonade, C. Molina Mdel, N.S. Bissoli, Prevalence of metabolic syndrome and related factors in bank employees according to different defining criteria, *Vitoria/ES, Brazil, Clinics (Sao Paulo)*, 68 (2013) 69-74.
- [40] Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel KA, SmithDC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, T. Arner, *Epi Info, Version 6: a word processing database, and statistical program fo public health on IBM-compatible microcomputers*, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, U.S.A, 1996.
- [41] M.F. Gronner, P.L. Bosi, A.M. Carvalho, G. Casale, D. Contrera, M.A. Pereira, T.M. Diogo, M.T.C.G. Torquato, G.M.D. Souza, J. Oishi, A.M.O. Leal, Prevalence of metabolic syndrome and its association with educational inequalities among Brazilian adults: a population-based study, *Braz J Med Biol Res*, 44 (2011) 713-719.
- [42] P.G. Cocate, A. de Oliveira, H.H. Hermsdorff, C. Alfenas Rde, P.R. Amorim, G.Z. Longo, C. Peluzio Mdo, F.R. Faria, A.J. Natali, Benefits and relationship of steps walked per day to cardiometabolic risk factor in Brazilian middle-aged men, *J Sci Med Sport*, 17 (2014) 283-287.
- [43] World Health Organization, *Obesity: preventing and Managing the global epidemic; in a Report of a WHO consultation*, World Health Organization, Geneva, 2000.

- [44] G. Bray, C. Bouchard, W. James, Definitons and proposed current classifications of obesity, in: G. Bray, C. Bouchard, W. James (Eds.) Handbook of obesity, Marcek Dekker, Nueva York, 1998, pp. 31-40.
- [45] [VI Brazilian Guidelines on Hypertension], *Arq Bras Cardiol*, 95 (2010) 1-51.
- [46] A.C. Sposito, B. Caramelli, F.A. Fonseca, M.C. Bertolami, A. Afíune Neto, A.D. Souza, A.M. Lottenberg, A.P. Chacra, A.A. Faludi, A.A. Loures-Vale, A.C. Carvalho, B. Duncan, B. Gelonese, C. Polanczyk, C.R. Rodrigues Sobrinho, C. Scherr, C. Karla, D. Armaganijan, E. Moriguchi, F. Saraiva, G. Pichetti, H.T. Xavier, H. Chaves, J.L. Borges, J. Diament, J.I. Guimaraes, J.C. Nicolau, J.E. dos Santos, J.J. de Lima, J.L. Vieira, J.P. Novazzi, J.R. Faria Neto, K.P. Torres, A. Pinto Lde, L. Bricarello, L.C. Bodanese, L. Introcaso, M.V. Malachias, M.C. Izar, M.E. Magalhaes, M.I. Schmidt, M. Scartezini, M. Nobre, M. Foppa, N.A. Forti, O. Berwanger, O.C. Gebara, O.R. Coelho, R.C. Maranhao, R.D. dos Santos Filho, R.P. Costa, S. Barreto, S. Kaiser, S. Ihara, T. Carvalho, T.L. Martinez, W.G. Relvas, W. Salgado, [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology], *Arq Bras Cardiol*, 88 Suppl 1 (2007) 2-19.
- [47] A.C. Lerario, A.R. Chacra, A. Pimazoni-Netto, D. Malerbi, J.L. Gross, J.E. Oliveira, M.B. Gomes, R.D. Santos, R.M. Fonseca, R. Betti, R. Raduan, Algorithm for the treatment of type 2 diabetes: a position statement of Brazilian Diabetes Society, *Diabetol Metab Syndr*, 2 (2010) 35.
- [48] D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher, R.C. Turner, Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*, 28 (1985) 412-419.
- [49] B. Geloneze, E.M. Repetto, S.R. Geloneze, M.A. Tambascia, M.N. Ermetice, The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study, *Diabetes Res Clin Pract*, 72 (2006) 219-220.
- [50] B.B. Duncan, *Medicina Laboratorial: condutas de atenção primária baseada em evidências*, 4a ed., Artmed, Porto Alegre/RS.
- [51] S.A. Clemes, P.L. Griffiths, How many days of pedometer monitoring predict monthly ambulatory activity in adults?, *Med Sci Sports Exerc*, 40 (2008) 1589-1595.
- [52] C. Tudor-Locke, L. Burkett, J.P. Reis, B.E. Ainsworth, C.A. Macera, D.K. Wilson, How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults?, *Prev Med*, 40 (2005) 293-298.
- [53] L. Sun, F.B. Hu, Z. Yu, H. Li, H. Liu, X. Wang, D. Yu, H. Wu, G. Zhang, G. Zong, Y. Liu, X. Lin, Lean body mass, interleukin 18, and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese, *PLoS One*, 6 (2011) e18104.
- [54] M. Yamaoka-Tojo, T. Tojo, K. Wakaume, R. Kameda, S. Nemoto, N. Takahira, T. Masuda, T. Izumi, Circulating interleukin-18: A specific biomarker for atherosclerosis-prone patients with metabolic syndrome, *Nutr Metab (Lond)*, 8 (2011) 3.
- [55] J. Evans, M. Collins, C. Jennings, L. van der Merwe, I. Soderstrom, T. Olsson, N.S. Levitt, E.V. Lambert, J.H. Goedecke, The association of interleukin-18 genotype and serum levels with metabolic risk factors for cardiovascular disease, *Eur J Endocrinol*, 157 (2007) 633-640.
- [56] S. Stenholm, A. Koster, D.E. Alley, M. Visser, M. Maggio, T.B. Harris, J.M. Egan, S. Bandinelli, J.M. Guralnik, L. Ferrucci, Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity: the InCHIANTI study, *Clin Endocrinol (Oxf)*, 73 (2010) 55-65.

- [57] M.V. Furtado, A.P. Rossini, R.B. Campani, C. Meotti, M. Segatto, G. Vietta, C.A. Polanczyk, Interleukin-18: an independent predictor of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after 6 months of follow-up, *Coron Artery Dis*, 20 (2009) 327-331.
- [58] G. Siasos, D. Tousoulis, C. Kollia, E. Oikonomou, Z. Siasou, C. Stefanadis, A.G. Papavassiliou, Adiponectin and cardiovascular disease: mechanisms and new therapeutic approaches, *Curr Med Chem*, 19 (2012) 1193-1209.
- [59] E.T. de Lemos, J. Oliveira, J.P. Pinheiro, F. Reis, Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus, *Oxid Med Cell Longev*, 2012 (2012) 741545.
- [60] P. Flachs, V. Mohamed-Ali, O. Horakova, M. Rossmeisl, M.J. Hosseinzadeh-Attar, M. Hensler, J. Ruzickova, J. Kopecky, Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet, *Diabetologia*, 49 (2006) 394-397.
- [61] S. Takefuji, H. Yatsuya, K. Tamakoshi, R. Otsuka, K. Wada, K. Matsushita, K. Sugiura, Y. Hotta, H. Mitsuhashi, Y. Oiso, H. Toyoshima, Smoking status and adiponectin in healthy Japanese men and women, *Prev Med*, 45 (2007) 471-475.
- [62] R.S. Lindsay, H.E. Resnick, J. Zhu, M.L. Tun, B.V. Howard, Y. Zhang, J. Yeh, L.G. Best, Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25 (2005) e15-16.
- [63] H.S. Kahn, The lipid accumulation product is better than BMI for identifying diabetes: a population-based comparison, *Diabetes Care*, 29 (2006) 151-153.
- [64] J.K. Chiang, M. Koo, Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over, *BMC Cardiovasc Disord*, 12 (2012) 78.
- [65] A.C. Volp, C. Alfenas Rde, N.M. Costa, V.P. Minim, P.C. Stringueta, J. Bressan, [Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome], *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 52 (2008) 537-549.
- [66] L. Ferrucci, A. Corsi, F. Lauretani, S. Bandinelli, B. Bartali, D.D. Taub, J.M. Guralnik, D.L. Longo, The origins of age-related proinflammatory state, *Blood*, 105 (2005) 2294-2299.

### **4.3. TERCEIRO ARTIGO**

#### ***The impact of serum uric acid on the diagnostic of metabolic syndrome in apparently healthy Brazilian middle-aged men***

*O impacto da concentração de ácido úrico sérico no diagnóstico da síndrome metabólica em homens brasileiros da meia idade aparentemente saudáveis*

Alessandro de Oliveira, Helen Hermana Miranda Hermsdorff, Paula Guedes Cocate, Josefina Bressan, Alexandre Azevedo Novello, Elizaria Cardoso dos Santos, Antônio José Natali

Periódico: *Nutricion Hospitalaria*

Submissão: 24 de abril de 2014..

Estado atual: aceito para publicação - volume 30 (3), 2014

Fator de Impacto: 1,250

Classificação Qualis Nutrição: B1

#### **Resumo**

**Introdução:** A hiperuricemia vem sendo associada com a Síndrome Metabólica (MetS) e as doenças cardiovasculares, porém o uso do ácido úrico sérico (UA) no diagnóstico da MetS é comumente ignorado na prática clínica.

**Objetivos:** Investigar o impacto das concentrações do UA no diagnóstico da MetS e sua associação com os fatores de riscos cardiometabólicos em homens brasileiros na meia-idade, aparentemente saudáveis, residentes em uma cidade de Minas Gerais.

**Métodos:** Por meio de uma análise transversal, 289 homens de meia-idade, aparentemente saudáveis foram submetidos a avaliações para determinar os parâmetros antropométricos, clínicos, sócio demográficos e bioquímicos. Além disso, determinou-se o melhor ponto de corte para a concentração do UA sérico em relação ao diagnóstico da SM (5.25 mg/dL) por meio da curva ROC.

**Resultados:** Indivíduos com dois ou mais componentes da SM demonstraram maiores concentrações séricas de UA quando comparados com indivíduos com um ou nenhum componente. Além disso, a inclusão do UA sérico  $> 5.25$  mg/dL como um componente adicional no diagnóstico da SM aumentou a ocorrência desta síndrome em 13%. Por fim, os homens com UA  $\geq 5.25$  mg/dL apresentaram uma associação positiva com componentes da SM (obesidade central, hipertrigliceridemia, dislipidemia, e hipertensão arterial), assim como, um maior risco aterogênico.

**Conclusão:** O UA sérico obteve um impacto relevante na ocorrência da SM, assim como, nos fatores de riscos cardiovasculares em homens brasileiros na meia-idade, aparentemente saudáveis. Seu uso na prática clínica poderia adicionar maior precisão no diagnóstico de SM.

**Palavras-chaves:** doenças cardiovasculares, hiperuricemia, envelhecimento

**Abstract:**

**Background:** Hyperuricemia is related to Metabolic Syndrome (MetS) and cardiovascular diseases, but the use of serum uric acid (UA) to diagnose MetS is currently ignored in clinical practices.

**Objectives:** To examine the impact of serum UA on the diagnostic of MetS and the relationship of serum UA with cardiometabolic risk factors in apparently healthy Brazilian middle-aged men residents in a city of Minas Gerais.

**Methods:** In a cross-sectional analysis, 289 apparently healthy middle-aged men underwent anthropometric, clinical, sociodemographic and blood serum biochemical evaluation. By using receive operating curve the internal cutoff of serum UA was determined (5.25 mg/dL).

**Results:** Subjects with two or more components of MetS exhibited higher serum UA as compared to those with one or none component. The inclusion of serum UA  $\geq 5.25$ mg/dL as an additional component of MetS increased the occurrence of this syndrome by 13%. Subjects with UA  $\geq 5.25$ mg/dL showed high prevalence for MetS and association with its components (central obesity, hypertriglyceridemia, dyslipidemia and hypertension) as well as atherogenic risk.

**Conclusions:** Serum UA has an important impact on the diagnostic of MetS and is related to cardiometabolic risk factors in apparently healthy Brazilian middle-aged men. Its use in clinical practices could aggregate accuracy to diagnose MetS.

**Key-words:** Cardiovascular disease, Hyperuricemia, Aging.

## **Introduction**

The metabolic syndrome (MetS) has been investigated in the view of its relationship with cardiovascular diseases (CVD) and mortality<sup>1</sup>. According to Alberti et al.<sup>2</sup>, individuals exhibiting three or more of the following components: central obesity, hyperglycemia, hypertension and dyslipidemia (i.e. high triglycerides and/or low high-density lipoprotein cholesterol) are diagnosed with MetS. As of the accuracy of MetS diagnostic in clinical practices<sup>3</sup>, recent studies indicated the inclusion of other factors/components to diagnose MetS, such as the levels of cortisol and uric acid (UA)<sup>4-5</sup>.

In this sense, previous studies showed that serum UA is associated with cardiometabolic risk factors and MetS in different populations<sup>5-8</sup>. In Brazil, such association was observed in adult men of different ages (i.e. from 20 to 82 years) residents in the states of São Paulo<sup>9,10</sup>, Espírito Santo<sup>11</sup> and Rio de Janeiro<sup>12</sup>. Taking into consideration that in Brazil the increase of MetS, CVD and type 2 diabetes in middle-aged individuals is notorious<sup>11</sup>, it is noteworthy that only the study of Desai et al.<sup>10</sup> reported the association of UA and MetS in this specific stage of life. In addition, although previous studies were carried out in the Brazilian southeast region, the most populated and urbanized in this country, no studies were performed in the state of Minas Gerais, where the second largest Brazilian middle-age and elderly population live<sup>14</sup>. Moreover, the impact of serum UA on the diagnostic of MetS in Brazilian middle-aged men is not known. Such finding could help the early diagnostic of MetS in this population and then improve detection and prevention of related diseases.

Therefore, the aims of this cross-sectional study were, first, to examine the impact of serum UA on the diagnostic of MetS, and then, to verify the relationship of serum UA with cardiometabolic risk factors in a sample of apparently healthy Brazilian middle-aged men residents in a city of Minas Gerais.

## **Methods**

### ***Study population***

This cross-sectional study was carried out between March and December 2011, in the city of Viçosa (East Region of Minas Gerais) - Brazil. Sample size was calculated by the total number of men in the staff board of the Universidade Federal de Viçosa (UFV), in February 2011 with ages between 40 and 59 years (1,774 individuals), confidence level of 95%, 21.6% expected prevalence of metabolic syndrome in Brazilian middle-aged men <sup>15</sup> and 4.5% sampling error resulting in 273 participants as a minimal sample size required. The program Epi Info, version 6.04 for cross-sectional studies was used to estimate sample size. Subjects were selected by systematic sampling and replaced if they did not meet the inclusion criteria.

Among 884 interviewees, 586 subjects were excluded according to the following criteria: body weight alterations  $\geq 3\text{kg}$  (n=58), increase or decrease in daily physical activities (i.e. engagement or dropout in regular programs) and/or food intake (i.e. special diet) in the three months preceding the study; occurrence of heart or cerebrovascular diseases, infectious and/or inflammatory diseases, diseases of the gastrointestinal tract, liver and chronic kidney and/or history of kidney stones, or cancer in the previous ten years (n=63), treatment using diuretics or drugs that could alter food intake and/or metabolism of nutrients (n=459), pacemaker and/or prosthetic limb users (n=2) and elite athletes (n=1) and, throughout the data collection, 14 subjects did not complete all phases. Thus, two hundred eighty-nine subjects concluded all steps of the present study.

The study is in accordance with the resolution 196/96 from the Brazilian Ministry of Health regarding research involving human subjects and was approved by the Ethics Committee on Human Research of the Universidade Federal de Viçosa (protocol 069/2010). All participants included in the study gave informed written consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

### ***Anthropometric, blood pressure and hemodynamic measurements***

Anthropometric measures (i.e. weigh, height, and waist circumference) were performed using standard procedures, as previously described <sup>16</sup>. Systolic

(SBP) and diastolic blood (DBP) pressures were measured using an automatic inflation blood pressure monitor (BP3AA1-1, G-Tech, OnboElectronicCo, Schenzen, China), registered at ANVISA (No. 80275310004), following the VI Brazilian Guidelines on Hypertension <sup>17</sup>.

Blood samples were collected from the antecubital vein and the serum was separated by centrifugation at 2.225 g for 15 min (Sigma 2-3, Sigma Laborzentrifuzen, OsterodeamHarz, Germany) at room temperature and serum aliquots were frozen at – 80 °C to further analyses.

Glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and triacylglycerol were determined by standard protocols as previously described <sup>16</sup>. The atherogenic index was calculated as the total cholesterol to HDL-c ratio (CT:HDL-ratio)<sup>18</sup> and triacylglycerol to HDL-c ratio (TG:HDL-c ratio) <sup>19</sup>.

The serum UA and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were determined by an enzymatic colorimetric and immunoturbidimetric method, respectively, with commercially available kits (Quibasa Química Básica LTDA, Belo Horizonte, MG, Brazil).

### ***Determination of metabolic syndrome, insulin resistance and cardiometabolic risk factors***

The MetS was diagnosed in individuals who exhibited three or more of the following components: waist circumference  $\geq$  90 cm (specific value for South American men), fasting glucose  $\geq$  100 mg/dL, HDL-c  $<$  40 mg/dL, triacylglycerol  $\geq$  150mg/dl and/or high blood pressure (systolic  $\geq$  130 mmHg or diastolic  $\geq$  85 mmHg), according to the criteria and cutoff points suggested by Alberti et al. <sup>2</sup>.

The homeostasis model assessment (HOMA-IR) was used to detected insulin resistance (IR) using an equation proposed by Matthews et al. <sup>20</sup> and cutoff value suggested by Genoleze et al. <sup>21</sup> (HOMA-IR  $\geq$  2.71). The following values were set as cardiometabolic risk factors <sup>22</sup>: total cholesterol  $\geq$  200mg/dl and; atherogenic indexes, estimated as the total cholesterol to HDL-c ratio (TC:HDL-c) and triacylglycerol/high-density lipoprotein cholesterol ratio (TG:HDL-c) with cutoffs of  $\geq$  5 <sup>18</sup> and  $\geq$  3.5 <sup>23</sup>, respectively.

## **Lifestyle**

The subjects who participated in this study occupied technical administrative positions, classified as levels A, B, C, D, and E, or professor (high school and college) positions. To evaluate how lifestyle and occupation influenced the serum UA they were grouped according to their education level and positions: Group 1 was composed of technical and administrative staff members, classified as A, B and C, with an education level up to high school. Group 2 was composed of technical and administrative staff members levels D and E and professors, all college-educated.

Participants were asked about smoking (yes / no) and excessive alcohol consumption was defined as intake of over 21 units/wk<sup>24</sup>.

The habitual physical activity was estimated by the mean number of daily steps (7 consecutive days) measured by the digital pedometer (Digiwalker SW-200, Yamax Corporation, Tokyo, Japan)<sup>25</sup>. The number of 10,000 steps/day was considered an adequate cutoff point, since it was associated with health-related parameters as well as it was proposed to classify participants as “active”<sup>14, 25</sup>.

A quantitative food frequency questionnaire validated for the Brazilian population was used to assess the usual dietary intake of the participants<sup>26</sup>. For each item in the food frequency questionnaire participants reported the frequency of regular intake (daily, weekly or monthly) and the portion size (small, medium or large), which were converted to grams of food intake per day. The energy intake and the consumption of macronutrients were assessed using the software Diet Pro<sup>®</sup> version 5.5i (AS Systems, Viçosa, Brazil), using two Brazilian nutritional composition table<sup>27, 28</sup>, for necessary nutritional information not found in the national tables.

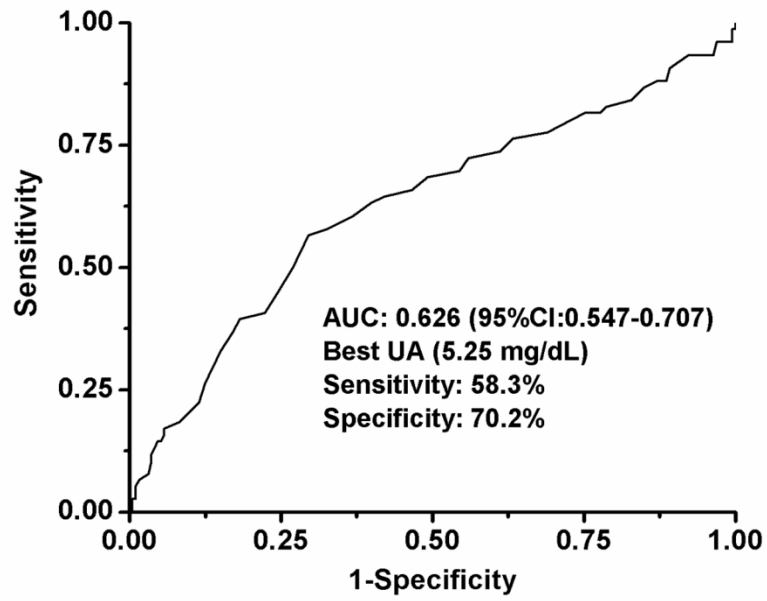
## **Statistical Analysis**

Descriptive data are presented as mean values and standard deviation or median and interquartile range for continuous variables and frequency for categorical variables, as appropriate. Normal distribution of the data was determined by the Shapiro–Wilk test. Non-normally distributed variables were log-transformed before statistical analyses.

Area under curve-receiver operating curve was used to determine the serum UA concentration cutoff that could be used as an additional criterion in

the diagnostic of MetS. The UA concentration of 5.25 mg/dL was the best internal cutoff value according to the Youden Index (58.3% Sens; 70.2% Spec; 40.6% and 80.2% of positive and negative predictive values, respectively – figure 1). In this sense, the participants of the study were categorized in two groups: high UA and low UA, according to the UA internal cutoff value (5.25 mg/dL) to analyze MetS occurrence as well as metabolic data variation. Such methodological procedure of distributing participants into groups of risk has been previously used in cross-sectional studies<sup>16, 29</sup>. Therefore, to examine the impact of serum UA on the prevalence of MetS, we included the serum UA ( $\geq$  5.25 mg/dL) as an additional component of MetS and recalculated the MetS prevalence as mentioned above.

Statistical comparisons between two groups were performed by the parametric Student t test, Mann–Whitney *U* test, chi-square test or McNemar test as appropriate. For comparisons among three or more groups, ANOVA one-way followed by Bonferroni post-hoc test was applied. The prevalence ratio was determined by Poisson regression with a confidence interval of 95 % to assess the associations of UA cutoff value found in the present study with the occurrence of MetS and with cardiometabolic risk factors (hypertriglyceridemia, dyslipidemia, insulin resistance, coronary risks, and high blood pressure). All statistical analyses were performed using SPSS 16.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and STATA 9.1 for Windows 7 (Microsoft, Redmond, WA, USA). The results were considered statistically significant at the .05 level.

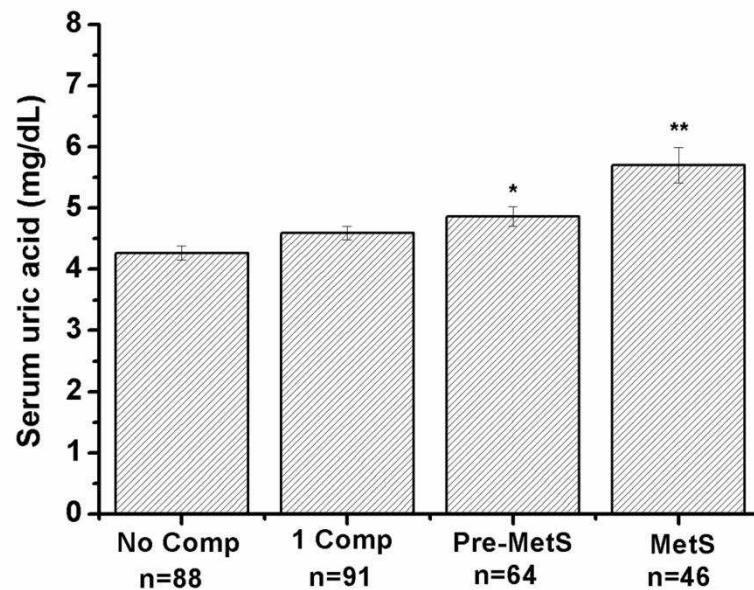


**Figure 1:** Receiver operating characteristic curve to detect metabolic syndrome by using serum uric acid concentration.

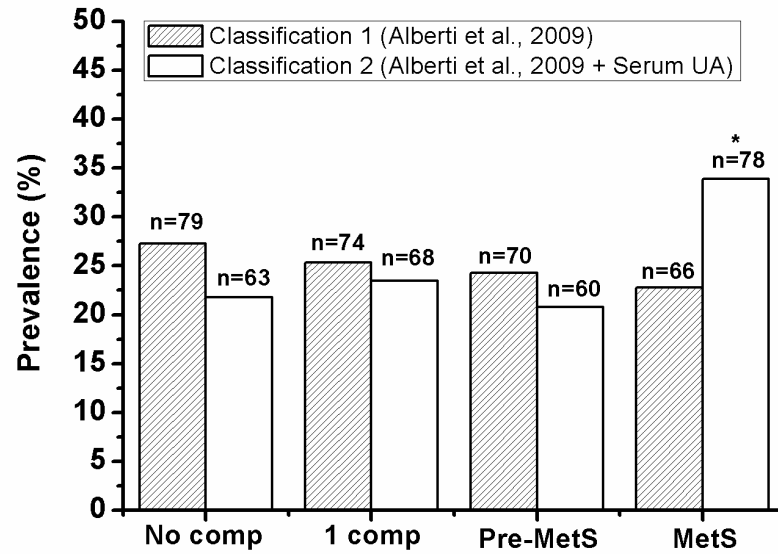
## Results

The participants presented the following prevalence: 87.7% for dyslipidemia; 27.1% for hypertriglyceridemia, 42% for pre-hypertension, 21.1% for hypertension, 18.2% for hyperglycemia and 29.1% for MetS. In addition, 34.6% and 31.2% of subjects showed elevated TC:HDL-c ratio and TG:HDL-c ratio, respectively.

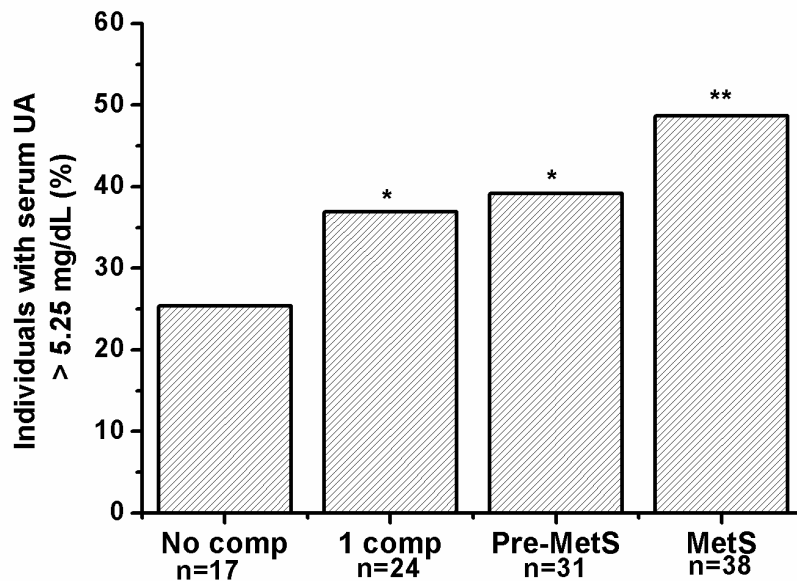
To analyze the study population mean serum UA concentration according to the presence of components of MetS the individuals were subdivided into four groups: no component; one component; two components or pre-MetS; and three or more components or MetS. Subjects in the MetS group showed higher concentrations of UA as compared to those in the other groups and individuals in the Pre-Mets group exhibited higher UA than those in the group with no component (Figure 2).



**Figure 2.** Serum uric acid concentration in participants grouped according the number of components (comp) of metabolic syndrome (MetS). Data are means  $\pm$  SEM. Pre-MetS, individuals with two components. MetS, individuals with three or more components. n, number of participants. \*, statistically different from no comp group. \*\*, statistically different from all other groups ( $p < .05$ , ANOVA followed by the Bonferroni post-hoc test).



**Figure 3.** Frequency of participants with none, one, two and three or more components of metabolic syndrome (MetS) in two classifications. Pre-MetS, individuals with two components. MetS, individuals with three or more components. UA, uric acid. n, number of participants. \*, statistically different from classification 1 ( $p < .05$ , McNemar test).



**Figure 4.** Frequency of participants with UA  $\geq 5.25$  mg/dL grouped according to the number of components (comp) of metabolic syndrome (MetS). Data are means  $\pm$  SEM. Pre-MetS, individuals with two components. MetS, individuals with three or more components. n, number of participants. \*, statistically different from no comp group. \*\*, statistically different from all other groups ( $p < .05$ , Chi-square test).

**TABLE 1:** Study population clinical and metabolic characteristics according to internal serum uric acid cutoff point ( $\geq 5.25$  mg/dL)<sup>a</sup>

Variables	Low UA (n= 179)	High UA (n= 110)	p-value <sup>b</sup>
Uric Acid (mg/dl)	4.2 (3.6-4.7) <sup>c</sup>	5.9 (5.6-6.7)	< .001*
Age (years)	52 (46-54)	51 (47-54)	.891
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ± 3.6	26.9 ± 3.2	< .001*
Waist circumference (cm)	87.9 ± 9.7	94.1 ± 8.5	< .001*
Glucose (mg/dL)	87 (82-92)	90 (84-99)	< .001*
HOMA-IR	0.94 (0.64-1.50)	1.51 (0.95-2.23)	< .001*
Total cholesterol (mg/dL)	207 ± 40	226 ± 42	< .001*
HDL-c (mg/dL)	45 (40-55)	43 (36-52)	.009*
Triacylglycerol (mg/dL)	102 (72-142)	133 (103-196)	< .001*
hs-CRP (mg/L)	0.70 (0.32-1.81)	1.16 (0.54-2.41)	< .001*
Systolic BP (mmHg)	124 (115-132)	128 (121-135)	.006*
Diastolic BP (mmHg)	79.5 ± 9.7	83.5 ± 9.9	.001*
Mean BP (mmHg)	92.7 (86.9-100.2)	97.9 (91.5-104.0)	.001*
TC:HDL-c	4.38 (3.59-5.10)	5.06 (4.35-6.47)	< .001*
Triglycerides: HDL-c	2.25 (1.41-3.35)	3.54 (2.02-5.66)	< .001*

n- number of participants; UA- uric acid; hs-CRP- high sensitivity C-Reactive Protein; HOMA-IR- homeostatic model assessment insulin resistance; BP- blood pressure; TC- total cholesterol; HDL-c- high density lipoprotein cholesterol; \* denotes significant difference between groups;

<sup>a</sup> internal serum uric acid cutoff point (see methods);

<sup>b</sup> p-values from Student t-test or Mann-Whitney test, according to normally distribution of the variables;

<sup>c</sup> Data are mean ± standard deviation or median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles), according to normality distribution of the variables.

We used the internal serum cutoff as the serum UA concentration to be used as an additional criterion in the diagnostic of MetS. The MetS group showed more individuals with UA ≥ 5.25 mg/dL than the other groups (figure 3) and the Pre-Mets and 1 component groups had more individuals with ≥ 5.25 mg/dL as compared to no component group (p < .05). In addition, as mentioned above, when using the Alberti et al.<sup>2</sup> criteria, the prevalence of MetS was 29.1 % among the study participants. However, when we included serum UA (≥ 5.25 mg/dL) as an additional component for MetS diagnosis, there was a significant increase of 13.0 % in the occurrence of MetS (p < .05; Figure 4).

TABLE 2: Study population lifestyle and dietary factors according to internal uric acid cutoff point<sup>a</sup> ( $\geq 5.25$  mg/dL)

Variables	Low UA (n= 179)	High UA (n= 110)	p-value <sup>b</sup>
Work position			
Group 1	117 (60.3) <sup>c</sup>	77 (39.7)	.415
Group 2	62 (65.3)	33 (34.7)	
Smokers (%)			
No	159 (63.6)	91 (36.4)	.194
Yes	20 (52.6)	18 (47.4)	
Alcohol consumption (n, %)			
No	119 (66.5)	59 (53.6)	.079
Yes	60 (33.5)	51 (46.4)	
PAL <sup>d</sup>			
< 10.000 steps	68 (59.1)	47 (40.9)	.395
$\geq 10.000$ steps	109 (64.1)	61 (35.9)	
Energy intake (kcal)	1391 $\pm$ 14.3	1387 $\pm$ 13.4	.943
Carbohydrate (g/d)	185.6 $\pm$ 13.8	178.6 $\pm$ 15.2	.398
Lipid (g/d)	40.7 $\pm$ 1.5	42.1 $\pm$ 1.6	.536
MUFA (g/d)	13.2 $\pm$ 1.5	13.8 $\pm$ 1.5	.348
PUFA (g/d)	6.2 $\pm$ 1.4	6.8 $\pm$ 1.7	.144
Saturated fat (g/d)	14.1 $\pm$ 1.6	14 $\pm$ 1.5	.908
Protein (g/d)	65.2 $\pm$ 1.4	67.1 $\pm$ 1.4	.459
Animal protein (g/d)	41.2 $\pm$ 1.5	43.6 $\pm$ 1.5	.237
Vegetal protein (g/d)	14.8 $\pm$ 1.5	14.6 $\pm$ 1.5	.794
Fiber (g/d)	20.8 (17.2-25.8)	20.5 (16-26.3)	.751
Cholesterol (mg/d)	197.5 $\pm$ 16.1	202.7 $\pm$ 16.1	.655

n- number of participants; UA- uric acid; PAL- physical activity level; MUFA- monounsaturated fatty acid; PUFA- polyunsaturated fatty acid; <sup>a</sup> uric acid A cutoff point suggested (see methods); <sup>b</sup> p-values from Student t-test or Mann-Whitney test, according to normality distribution of continuous variables and chi-square test for categorical variables; <sup>c</sup> Data are mean  $\pm$  standard deviation, median (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles), as appropriated and counts (percentage of prevalence in rows) for categorical variables; <sup>d</sup> n=285 [Low UA (n=142); High UA (n=143)].

We also observed that those individuals with high serum UA concentration ( $\geq 5.25$  mg/dL) exhibited higher values for body mass index, waist circumference, glucose and lipid biomarkers, blood pressure, atherogenic and IR indexes (Table 1). The high UA group presented a tendency for more alcohol consumption (p=0.079) (Table 2) while no between group differences in physical activity level, habitual dietary intake, smoking and work position were observed.

Finally, subjects with high UA (> 5.25 mg/dL) showed significantly high prevalence for central obesity, hypertriglyceridemia, dyslipidemia, hypertension, atherogenic risk, insulin resistance and MetS, regardless their age, alcohol consumption, physical activity level (model 1) and body mass index (model 2; Table 3).

TABLE 3: Prevalence ratio (CI 95%) to cardiometabolic risk factors (dependent variables) according to occurrence of high uric acid concentration<sup>a</sup> (independent variable).

	Model 1	Model 2
Central obesity ( $\geq 90$ cm vs < 90 cm)	2.79 (1.70-4.58)*	2.74 (1.61-4.68)*
TAG ( $\geq 150$ mg/dL vs < 150 mg/dL)	2.50 (1.48-4.19)*	2.35 (1.37-4.02)*
TC ( $\geq 200$ mg/dL vs < 200 mg/dL)	2.34 (1.39-3.83)*	2.26 (1.34-3.81)*
HOMA-IR ( $\geq 2.71$ vs < 2.71)	1.38 (0.61-3.13)	1.04 (0.42-2.55)
TC:HDL-c ratio ( $\geq 5$ vs < 5 )	2.62 (1.59-4.32)*	2.51 (1.51-4.16)*
TAG:HDL-c ( $\geq 3.5$ vs < 3.5 )	3.51 (2.10-5.87)*	3.38 (1.99-5.73)*
High blood pressure (yes vs no)	1.40 (0.79-2.50)*	1.27 (0.70-2.30)
Metabolic Syndrome <sup>d</sup> (yes vs no)	3.26 (1.92-5.54)*	3.12 (1.81-5.36)*

TAG- triacylglycerol; TC- total cholesterol; HDL-c- high density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR- homeostatic model assessment insulin resistance

<sup>a</sup> internal uric acid cutoff point ( $\geq 5.25$  mg/dL); Model 1: adjusted by age (year) and alcohol consumption and physical activity level (no/ yes); Model 2: adjusted by model 1 and body mass index (low or high 30 kg/m<sup>2</sup>); \* denotes significant relationship.

## Discussion

In the present study, we found that higher serum UA values were observed in middle-aged individuals categorized as pre-MetS (i.e. two components) and MetS (i.e. three or more components) groups. In addition, by adding serum UA (> 5.25 mg/dL) to the criteria of Alberti et al., the occurrence of MetS increased by 13%. Moreover, serum UA was significantly associated with MetS and cardiometabolic risk factors, but insulin resistance, in this population.

The internal serum UA value of 5.25 mg/dL was a good cutoff to predict MetS and the prevalence of individuals with UA  $\geq 5.25$  mg/dL in MetS group was higher than others and, as expected, these individuals had high values for anthropometry as well as for cardiometabolic and inflammatory biomarkers than those in the low UA group. Recent studies have discussed possible explanations for the relationship of increased serum UA with MetS, even in

normal range ( $< 7.0$  mg/dL)<sup>7, 30</sup>. The sustained increase of fatty acids in the liver, which raises the level of serum triacylglycerol and insulin resistance, associated with the de novo synthesis of purine lead to decreases in the UA renal excretion capacity resulting in elevated serum UA<sup>6, 31</sup>. It is noteworthy that such increase in the urate crystals would result in a low grade inflammation and arteriosclerosis as well as endothelial dysfunction and oxidative stress<sup>8</sup>. In contrast, some studies indicated UA as one important antioxidant element in human biological fluids which is responsible for decreasing over 50% of the free radicals in human blood<sup>32</sup>. Thus, the high serum UA found in the present study might be working as a protective response against cardiometabolic disorders. Nevertheless, the precise physiological function for UA in this context is not completely understood<sup>33</sup>.

As of the internal cutoff ( $\geq 5.25$  mg/dL) in our study population, in concert, a previous Brazilian population-based study<sup>11</sup> including men aged 25 to 60 years in a seaside town (Vitória /ES) suggested a similar internal cutoff point (5.3 mg/dL). Of note, in the present study, the internal cutoff point of serum UA was not influenced by lifestyles and eating habits. Thus, the higher prevalence of individuals with UA  $\geq 5.25$  mg/dL in the MetS group observed here ratify the importance of this parameter in the diagnostic of MetS.

Given the increasing impact of MetS in mortality our results may be helpful and of clinical relevance inasmuch as individuals with serum UA  $\geq 5.25$  mg/dL had altered blood pressure, lipid and glycemic parameters (i.e. dyslipidemia; insulin resistance). More importantly, the inclusion of serum UA as an additional component to diagnose MetS showed a significant increase (13%) in the number of individuals diagnosed with MetS such that its prevalence reached 48% in this population. This outcome highlights the usefulness of such component to diagnose MetS and could enable the prevention of acute events due to cardiovascular diseases or glucose disorders in individuals previously undiagnosed.

Along with the above mentioned, as expected, our results demonstrated significant relationship of serum UA with pre-hypertension and hypertension. In this case, it seems that high levels of serum UA activates the renin-angiotensin system and inhibits the endothelial nitric oxide actions resulting in systemic and renal vasoconstriction<sup>34</sup>. Nevertheless, it has been suggested that high serum

UA could be associated with the activation of a defense mechanism against an inflammatory condition <sup>35</sup>.

Despite the evidence that a serum UA  $\geq 5.25$ mg/dL could be an independent factor to diagnose MetS and cardiometabolic disorders, this cutoff value did not show significant relationship with HOMA-IR index. It is possible that the small number of subjects above the cutoff for insulin resistance proposed by Genoleze et al. <sup>21</sup> made unpractical the statistical analyses. However, we observed that high serum UA was strongly associated with TAG:HDL-c. In fact, recent studies demonstrated that this index is a surrogate for insulin resistance diagnose in the South American population <sup>23</sup>.

Finally, when we related serum UA with lifestyle and eating habits, it showed positive association with alcohol consumption (> 21 units) only. Although our results support those from previous study <sup>7</sup>, we did not specify the purine source <sup>30</sup> which unable us to explain these findings and it suggests further studies.

The present study has a limitation. Because of the limited value of cross-sectional designs, it is not possible to affirm that the reported associations, as the cutoff point suggested, are causal. Although we have controlled several potential covariates, additional evidence from prospective studies is necessary before a firm conclusion in this issue.

## **Conclusions**

In conclusion, serum UA has an important impact on the diagnostic of MetS and is associated to cardiometabolic risk factors in apparently healthy Brazilian middle-aged men. Its use in clinical practices could aggregate accuracy to diagnose MetS.

## **References**

1. 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 Feb;24(2):e13-8.
2. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World

- Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
3. Hsieh SD, Muto T, Tsuji H, Arase Y, Murase T. Clustering of other metabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome. *Metabolism*. 2010 May;59(5):697-702.
  4. Stalder T, Kirschbaum C, Alexander N, Bornstein SR, Gao W, Miller R, et al. Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):2573-80.
  5. Kim ES, Kwon HS, Ahn CW, Lim DJ, Shin JA, Lee SH, et al. Serum uric acid level is associated with metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2011 Sep-Oct;25(5):309-13.
  6. Bhole V, Choi JW, Kim SW, de Vera M, Choi H. Serum uric acid levels and the risk of type 2 diabetes: a prospective study. *Am J Med*. 2010 Oct;123(10):957-61.
  7. Osgood K, Krakoff J, Thearle M. Serum uric Acid predicts both current and future components of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013 Jun;11(3):157-62.
  8. de Carvalho Vidigal, F, Rosado LEFPL, Rosado GP, Ribeiro RCL, Franceschini SCC. Serum uric acid can predict higher C-reactive protein levels in apparently healthy men. *Nutr Hosp*, 2014;29(4) 935-40
  9. de Oliveira EP, Moreto F, Silveira LV, Burini RC. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. *Nutr J*. 2013;12:11
  10. Desai MY, Santos RD, Dalal D, Carvalho JA, Martin DR, Flynn JA, et al. Relation of serum uric acid with metabolic risk factors in asymptomatic middle-aged Brazilian men. *Am J Cardiol*. 2005 Apr 1;95(7):865-8
  11. Rodrigues SL, Baldo MP, Capingana P, Magalhaes P, Dantas EM, Molina Mdel C, et al. Gender distribution of serum uric acid and cardiovascular risk factors: population based study. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Jan;98(1):13-21.
  12. Barbosa MC, Brandao AA, Pozzan R, Magalhaes ME, Campana EM, Fonseca FL, et al. Association between uric acid and cardiovascular risk variables in a non-hospitalized population. *Arq Bras Cardiol*. 2011 Mar;96(3):212-8.
  13. Mansur Ade P, Favarato D. Mortality due to cardiovascular diseases in Brazil and in the metropolitan region of Sao Paulo: a 2011 update. *Arq Bras Cardiol*. 2012 Aug;99(2):755-61.
  14. Brasil. Censo Demográfico 2010. Brasília/DF: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010 [cited 2014 04 de Abril]; Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>.
  15. Velasquez-Melendez G, Gazzinelli A, Correa-Oliveira R, Pimenta AM, Kac G. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2007 May 3;125(3):155-62.
  16. Cocate PG, de Oliveira A, Hermsdorff HH, Alfenas RD, Amorim PR, Longo GZ, et al. Benefits and relationship of steps walked per day to cardiometabolic risk factor in Brazilian middle-aged men. *J Sci Med Sport*. 2013 Jun 3.
  17. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2010;95:I-III.
  18. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA*. 1986 Nov 28;256(20):2835-8.

19. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1997 Oct 21;96(8):2520-5.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
21. Geloneze B, Tambascia MA. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência insulínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:208-15.
22. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FA, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. [IV Brazilian Guideline for Dyslipidemia and Atherosclerosis prevention: Department of Atherosclerosis of Brazilian Society of Cardiology]. *Arq Bras Cardiol*. 2007 Apr;88 Suppl 1:2-19.
23. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, Balbin E, Dulbecco CA, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol*. 2012 Jun 15;109(12):1749-53.
24. Duncan B, Schmidt M, Giugliani E, Duncan MS, C. G. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseada em evidências*. 4o ed. Porto Alegre/RS: Artmed; 2013.
25. Tudor-Locke C, Burkett L, Reis JP, Ainsworth BE, Macera CA, Wilson DK. How many days of pedometer monitoring predict weekly physical activity in adults? *Prev Med*. 2005 Mar;40(3):293-8. 25.
26. Ribeiro AB, Cardoso MA. Development of a food frequency questionnaire as a tool for programs of chronic diseases prevention. *Rev Nutr*. 2002(15):239-45.
27. Brazilian Table of Food Composition (TACO) Version IV. Campinas - Brazil 2011 18 Sep 2013]. Available from: <http://www.unicamp.br/nepa>.
28. Philippi ST. Table of food composition: support for nutritional decision. 3rd ed. Barueri, Brazil: Manole; 2012.
29. Zulet MA, Puchau B, Hermsdorff HH, Navarro C, Martinez JA. Dietary selenium intake is negatively associated with serum sialic acid and metabolic syndrome features in healthy young adults. *Nutr Res*. 2009 Jan;29(1):41-8.
30. Rho YH, Zhu Y, Choi HK. The epidemiology of uric acid and fructose. *Semin Nephrol*. 2011 Sep;31(5):410-9.
31. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metabolism*. 1998 Aug;47(8):929-33.
32. Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA. Uric acid and oxidative stress. *Curr Pharm Des*. 2005;11(32):4145-51.
33. Torralba KD, De Jesus E, Rachabattula S. The interplay between diet, urate transporters and the risk for gout and hyperuricemia: current and future directions. *Int J Rheum Dis*. 2012 Dec;15(6):499-506.
34. Mazzali M, Kanbay M, Segal MS, Shafiu M, Jalal D, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: cause or effect? *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Apr;12(2):108-17.
35. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2008 Jun;27(6):608-19.



## 5. CONCLUSÕES GERAIS

- O perímetro da cintura medido sobre a linha umbilical é o melhor indicador para o sobrepeso, obesidade, e obesidade central na população de homens brasileiros na meia idade estudada.
- O ponto de corte de 88,8 cm para o perímetro da cintura sobre a cisão umbilical apresenta associação significativa para a ocorrência de MetS e fatores de risco cardiometabólico nesta população.
- As concentrações séricas de IL-18 e adiponectina demonstram acurácia na identificação da ocorrência da MetS na população estudada, sendo que a IL-18 associa-se positiva e a adiponectina negativamente com o LAP e com fatores de risco cardiometabólico, respectivamente.
- As concentrações séricas de ácido úrico observadas apresentam associação positiva com a ocorrência da MetS e com fatores de risco cardiometabólico na população estudada e o seu uso como critério adicional aumenta a precisão da identificação da MetS nesta população.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo apresenta algumas limitações: Primeiramente, apesar do número amostral ser condizente com a população em estudo, os resultados encontrados não podem ser utilizados de forma ampla englobando toda a população de homens na meia-idade da região Sudeste do Brasil, tendo em vista as diversas diferenças culturais e alimentares existentes em cada estado da federação. Segundo, a adição de informações relevantes sobre o cotidiano dos sujeitos avaliados (ex: estado civil, renda familiar e hábitos alimentares) devem ser levadas em consideração visando melhor verificação de possíveis associações entre as variáveis em estudo. Por fim, um detalhamento dos resultados obtidos no questionário de frequência alimentar (ex: consumo de purinas) pode auxiliar na explicação dos resultados relativos à associação entre o ponto de corte da concentração sérica de ácido úrico e os hábitos alimentares.

Como perspectivas, observa-se a necessidade de novos estudos, tanto epidemiológicos quanto experimentais, para melhor entendimento da síndrome metabólica, bem como, dos seus marcadores de risco e dos fatores de risco cardiometabólico. Além disso, o estudo e a compreensão dos hábitos que inferem na qualidade de vida desta população, especialmente os aspectos físico e psíquico, é importante para um estudo mais completo desta população.

## **ANEXOS**

### Anexo 1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

*Campus Universitário - Viçosa, MG - 36570-000 - Telefone: (31) 3899-1269*

Of. Ref. Nº 069/2010/Comitê de Ética

Viçosa, 04 de junho de 2010.

Prezado Professor:

Cientificamos V.S<sup>ª</sup>. de que o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em sua 4ª Reunião de 2010, realizada em 31-5-2010, analisou e aprovou, sob o aspecto ético, o projeto de pesquisa intitulado *Avaliação da associação entre índice glicêmico/carga glicêmica da dieta habitual e nível de atividade física com componentes da síndrome metabólica e estado oxidativo.*

Atenciosamente,

  
Professor Gilberto Paixão Rosado  
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos  
Presidente

Professor  
Antônio José Natali  
DES

/rhs.

## Anexo 2

### QUESTIONÁRIO PARA A SELEÇÃO DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

I – IDENTIFICAÇÃO:

Data da entrevista: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. Sexo:  Masculino  Feminino
3. Endereço Residencial: \_\_\_\_\_
4. Local e Horário que trabalha na UFV: \_\_\_\_\_
5. Telefones:  
 Residência: \_\_\_\_\_  Celular: \_\_\_\_\_  Trabalho: \_\_\_\_\_
- E-mail: \_\_\_\_\_

## II – INFORMAÇÕES GERAIS:

7. Data de nascimento: \_\_\_\_\_
8. Você perdeu ou ganhou mais de 3 kg nos últimos 3 meses?  
 Sim  Não
9. Você já teve ou tem alguma das doenças abaixo especificadas?

DOENÇA	ESTADO ATUAL				
	Nunca	Data Provável do diagnóstico	Mau controlado	Bem controlado	Curado
a. Diabetes Mellitus					
b. Hipertireoidismo					
c. Hipotireoidismo					
d. Doenças Cardiovasculares					
e. Insuficiência Cardíaca					
f. Doença Cerebrovasculares					
g. Doenças Infecciosas					
h. Doenças Inflamatórias					
i. Doenças Intestinais					
j. Doenças Hepáticas					
k. Doença Renal Crônica					
l. Litíase Renal					
m. Câncer					
n. Alergia Alimentar					
o. Anorexia ou Bulimia					
p. Outra doença grave					

No caso da letra p., especifique: \_\_\_\_\_

10. Faz uso regular de algum medicamento?  
 Sim Qual? \_\_\_\_\_  Não
11. Usa marcapasso e/ou prótese?  
 Sim  Não
12. Você fuma?  
 Sim – Há quanto tempo? \_\_\_\_\_ Quantos cigarros por dia? \_\_\_\_\_  
 Não
13. Você ingere bebidas alcoólicas?  
 Sim – Há quanto tempo? \_\_\_\_\_  
 Com que frequência em dias/semana? \_\_\_\_\_ Quantidade (copo/garrafa)? \_\_\_\_\_

Não

14. Você é atleta (participa de competições esportivas profissionais)?

Sim  Não

15. Você mudou o seu padrão de atividade física nos últimos 3 meses?

Sim  Não

16. Você é vegetariano?

Sim  Não

17. Você mudou o seu hábito alimentar nos últimos 3 meses?

Sim  Não

18. Você têm algum familiar que apresenta(ou) glicose elevada ou Diabetes?

Sim  Não

Se sim. Qual o grau de parentesco? \_\_\_\_\_

19. Você têm algum familiar que apresenta(ou) pressão arterial elevada (Hipertensão)?

Sim  Não

Se sim. Qual o grau de parentesco? \_\_\_\_\_

20. Você têm algum familiar que apresenta(ou) câncer?

Sim  Não

Se sim. Qual o grau de parentesco? \_\_\_\_\_

21. Você consome alguma vitamina ou qualquer suplemento dietético?

Sim  Não

Se sim. Qual (is)? \_\_\_\_\_

22. Apenas para as **MULHERES**: Você menstrua regularmente pelo menos uma vez por mês?  Sim  Não

Se **NÃO**. Há quanto tempo você parou de menstruar?

Há menos de 6 meses  Entre 6 meses e 1 ano atrás  Há mais de 1 ano

Por que você não menstrua mais?  Menopausa natural  Cirurgia para retirada de útero ou ovários

Outros tratamentos (hormônios, quimioterapia ou radiação)  Outra razão – especificar:

Apto

Não Apto

### Anexo 3

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. **Título do Estudo:** Estado oxidativo segundo o nível de atividade física, carga glicêmica da dieta e componentes da síndrome metabólica em indivíduos da meia idade

2. **Local de Execução:** Universidade Federal de Viçosa  
Departamento de Nutrição e Saúde  
Divisão de Saúde  
Campus da UFV – CEP: 36.571-000 - Viçosa - MG  
Fone: 31-899-2692

3. **Nomes e Números de Telefones dos Investigadores:**

Paula Guedes Cocate (estudante de doutorado) 31-3892-4034

Alessandro de Oliveira (estudante de doutorado) 31-3891-8323

Rita de Cássia Gonçalves Alfenas. Departamento de Nutrição e Saúde. Universidade Federal de Viçosa 31-3899-3740

Antônio José Natali. Departamento de Educação Física. Universidade Federal de Viçosa 31-3899-2766

Número telefônico 24-horas: 31-8701-7718

4. **Objetivo do Estudo:**

Avaliar o estado oxidativo e indicadores da síndrome metabólica segundo o nível de atividade física e carga glicêmica da dieta habitual de indivíduos da meia idade

5. **Critério de Inclusão dos Indivíduos:** Eu poderei ser incluído no estudo se atender aos seguintes critérios:

- não estar enfermo,
- estar na faixa etária de 40 a 59 anos de idade,
- ser funcionário ou professor da Universidade Federal de Viçosa,
- não estar fazendo dieta para controle de peso,
- não ser diabético tipo 1 e 2, não ter hipo ou hipertireoidismo, não ter doença cardiovascular, não ter doença renal, não ter doença hepática, não ter bulimia/anorexia e não ter câncer diagnosticado,
- não estar na menstruando regularmente,
- não estar usando medicamentos que afetem o metabolismo, a ingestão alimentar, diuréticos e fazendo terapia de reposição hormonal.

6. **Critério de Exclusão dos Indivíduos:** Eu não poderei ser incluído no estudo ou poderei ser excluído se não atender aos critérios de inclusão.

7. **Descrição do Estudo:** O estudo recrutará 339 voluntários. Inclui avaliação do nível de atividade física, da qualidade da dieta habitual, da antropometria (peso, estatura e perímetros da cintura), composição corporal (percentual de gordura corporal por meio do DEXA) e extração de amostra de sangue e urina para análise dos marcadores do estresse oxidativo, risco cardiovascular, obesidade e complicações associadas. Caso seja incluído no estudo, devo estar em jejum para coleta da amostra de sangue e urina.

8. **Benefícios para o Indivíduo:** Eu conhecerei meu nível de atividade física, a qualidade da minha dieta habitual, minha composição corporal, concentrações de colesterol total e frações, triacilglicerídeos, glicemia, insulinemia, pressão arterial e marcadores do estresse oxidativo, risco cardiovascular, obesidade e complicações associadas. Estes dados permitirão saber em que condições de saúde me encontro.

9. **Riscos para o Indivíduo:** O estudo não oferece riscos. Os equipamentos e materiais usados para estes procedimentos serão estéreis e/ou descartáveis. Não serei submetido a nenhum tipo de intervenção que possa causar danos à minha saúde, visto que as condutas adequadas a serem adotadas objetivam a promoção de mesma e são respaldadas na literatura científica.

10. **Alternativas para a Participação no Estudo:** não se aplica.

11. **Exclusão dos Indivíduos:** Os indivíduos podem ser excluídos do projeto se não forem capazes de completar os requisitos de cada etapa.

12. **Direitos dos Indivíduos para recusar-se a participar ou retirar-se do Estudo:** Eu entendo que minha participação é voluntária e posso recusar-me a participar ou posso interromper minha participação em qualquer hora, sem penalização.

13. **Direitos dos Indivíduos quanto à privacidade:** Os resultados do estudo podem ser publicados, sem citação dos nomes envolvidos, havendo total proteção à participação dos indivíduos. Os resultados poderão estar dispoconcentrações para a Agência Financiadora da Pesquisa, observando a privacidade dos nomes envolvidos.

14. **Publicação da Informação:** As informações coletadas referentes ao projeto estarão dispoconcentrações para a Equipe envolvida no projeto e para a Agência Financiadora.

15. **Informação Financeira:**

A. Minha participação neste estudo não implica em contrato de trabalho.

B. Fui comunicado que qualquer enfermidade que surja durante o estudo, deverá ser tratada por conta própria, ou seja, o estudo que participo não assume nenhum compromisso no tratamento da mesma. Nestes casos, deverei comunicar à equipe do projeto todas as informações referentes à enfermidade e o seu tratamento.

C. Eu não receberei qualquer compensação financeira para participar do estudo.

16. **Em caso de Emergência:** Se existe alguma intercorrência decorrente da pesquisa, chamarei ao investigador principal no telefone: 31-899-2766 ou 31-8701-7718, em qualquer horário do dia ou da noite.

17. **Assinaturas:** O estudo foi discutido comigo e todas as questões foram respondidas. Eu entendo que perguntas adicionais relacionadas ao estudo devem ser dirigidas aos investigadores listados acima. Eu entendo que, se tenho dúvidas sobre direitos dos voluntários, posso contatar o Comitê de Ética da UFV. Eu concordo com os termos acima e acuso o recebimento de uma cópia deste consentimento.

\_\_\_\_\_

Assinatura do Indivíduo

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Assinatura de Testemunhas

\_\_\_\_\_

Data

Assinatura do Investigador

Data

**Anexo 4**

## QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ)

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Idade : \_\_\_\_ Sexo: F ( ) M ( )

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

**SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO**

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

**1a.** Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

( ) Sim ( ) Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **ultima semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

**1b.** Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos**, como parte do seu trabalho? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) nenhum – **Vá para a seção 2 - Transporte.**

**1c.** Quanto tempo total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**1d.** Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) nenhum - **Vá para a questão 1f**

**1e.** Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) nenhum - **Vá para a questão 2a.**

- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) nenhum - **Vá para questão 2c**

- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

- 2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

- 2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

- 2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

- 2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense **somente** naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

**3a.** Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para questão 3b.**

**3b.** Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**3c.** Em quantos dias da última semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para questão 3d.**

**3d.** Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**3e.** Em quantos dias da última semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para a seção 4.**

**3f.** Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

### SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na última semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

**4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente**, em quantos dias da ultima semana você caminhou **por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?**

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para questão 4b**

**4b.** Nos dias em que você caminha **no seu tempo livre**, quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**4c.** Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis :

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para questão 4d.**

**4d.** Nos dias em que você faz estas atividades moderadas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

**4e.** Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **vigorosas no seu tempo livre** por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer Jogging:

\_\_\_\_\_ dias por **SEMANA**

( ) Nenhum - **Vá para seção 5.**

**4f.** Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas **no seu tempo livre** quanto tempo no total você gasta **POR DIA?**

\_\_\_\_\_ horas \_\_\_\_\_ minutos

## **Anexo 5**

*PROTOCOLO PARA AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL PELA ABSORTOMETRIA DE FEIXE DUPLO DE RAIOS-X E REALIZAÇÃO DOS EXAMES BIOQUÍMICOS*

**Nome:**

---

**Data do exame:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Local:** Divisão de Saúde (Hospital) da Universidade Federal de Viçosa

**Recomendações para realização do exame:**

- Jejum de 12 horas antes da realização do exame;
- Não realizar exercício físico nas 12 horas antes da realização do exame;
- Não ingerir álcool nas 48 horas (2 dias) antes da realização do exame;
- Não usar diuréticos pelo menos nos 7 dias antes da realização do exame;
- Usar roupas leves, sem metal.

**Anexo 6**

## Resultado: Pesquisa Saúde e Qualidade de Vida

Nome: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ anos

### **Exames Laboratoriais (jejum):**

Glicose: mg/dL – Valor desejável (<99 mg/dL)

Colesterol Total: \_\_\_\_ mg/dL – Valor desejável (<200 mg/dL)

Colesterol HDL: \_\_\_\_ mg/dL – Valor desejável (>50 mg/dL)

Colesterol LDL: \_\_\_\_ mg/dL – Valor desejável (<125 mg/dL)

Triglicerídeo: \_\_\_\_ mg/dL – Valor desejável (<150 mg/dL)

*Considerações:*

### **Antropometria:**

Peso: \_\_\_\_ Kg      Estatura: \_\_\_\_ m

IMC: kg/m<sup>2</sup> Valor desejável (18,5 a 25 kg/m<sup>2</sup>)

Circ. da cintura: \_\_\_\_ cm Valor desejável (menor que 80 cm)

Tecido Gorduroso = \_\_\_\_ %      Tecido magro = \_\_\_\_ kg

Dens. Mineral Óssea: → \_\_\_\_ t-score

*Considerações:*

### **Parâmetro Hemodinâmico:**

Pressão Arterial: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ mmHg

*Considerações:*

### **Nível de atividade física:**

Número de passos médio: \_\_\_\_\_ passos (Ideal > 10.000 passos)

*Considerações:*