

BMJ Best Practice

Síndrome metabólica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Prevenção	8
Prevenção primária	8
Rastreamento	8
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	12
Anamnese e exame físico	15
Exames diagnóstico	17
Diagnóstico diferencial	19
Critérios de diagnóstico	20
Tratamento	24
Abordagem passo a passo do tratamento	24
Visão geral do tratamento	30
Opções de tratamento	31
Novidades	38
Acompanhamento	39
Recomendações	39
Complicações	39
Prognóstico	41
Diretrizes	42
Diretrizes de diagnóstico	42
Diretrizes de tratamento	42
Recursos online	45
Nível de evidência	46
Referências	49
Aviso legal	62

Resumo

- ◇ Um conjunto de anormalidades comuns, incluindo resistência insulínica, intolerância à glicose, obesidade abdominal, níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicerídeos elevados e hipertensão.
- ◇ A incidência está aumentando juntamente com o número de pessoas com sobrepeso ou obesas, e estima-se que um quarto da população ocidental tenha essa condição.
- ◇ Existem vários critérios para definir a síndrome metabólica.
- ◇ Aumenta o risco de doença cardiovascular e diabetes, embora existam variações étnicas na incidência das comorbidades associadas à síndrome metabólica definida pelos mesmos critérios.
- ◇ Os mecanismos patogênicos exatos que ligam todos os componentes ainda são desconhecidos, mas a resistência insulínica certamente desempenha um papel importante.
- ◇ A obesidade, uma dieta aterogênica e sedentarismo são os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica.
- ◇ Intervenções no estilo de vida, incluindo uma dieta com poucas gorduras saturadas e atividade física moderada a intensa, são a principal base do tratamento.
- ◇ Uma abordagem multifatorial que vise aos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e colesterol não HDL, controle de pressão arterial (PA) e redução de glicemia é recomendada.
- ◇ As estatinas são consideradas tratamento de primeira linha quando a modificação do estilo de vida não atinge os níveis desejados de colesterol não HDL. Os fibratos também desempenham um papel significativo na modificação dos níveis de lipídios.

Definição

A síndrome metabólica, originalmente descrita por Reaven em 1988 como "síndrome X" ou "síndrome de resistência à insulina", é um conjunto de anormalidades comuns, incluindo resistência à insulina, intolerância à glicose, obesidade abdominal, níveis reduzidos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides elevados e hipertensão.[1] [2] [3] Nenhuma causa comum conhecida liga seus componentes. A condição reflete o estilo de vida sedentário, a hipernutrição e a consequente adiposidade em excesso presentes no mundo moderno. A síndrome metabólica é associada à disfunção endotelial e à aterosclerose, resultando em um risco maior de doença cardiovascular (DCV) e diabetes mellitus (DM) do tipo 2.[1] [2] O principal meio para diagnosticar a síndrome metabólica é a identificação de pessoas com alto risco de DCV, além dos níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). No entanto, existe uma grande controvérsia sobre se um diagnóstico de síndrome metabólica fornece informações mais úteis que seus componentes individuais sobre o risco cardiovascular.

Epidemiologia

A prevalência da síndrome metabólica depende dos critérios utilizados para determinar a inclusão e a composição (idade, sexo, raça e etnia) da população estudada. Os critérios de inclusão definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pelo European Group for the Study of Insulin Resistance parecem ser mais restritivos. Os critérios mais usados são os do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e da International Diabetes Federation (IDF).[4]

Em um estudo grande da população dos EUA usando os critérios do NCEP-ATP III, as prevalências não ajustadas e ajustadas por idade da síndrome metabólica foram 21.8% e 23.7%, respectivamente.[5] Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo grego com base nos critérios do NCEP-ATP III, no qual a prevalência padronizada por idade da síndrome metabólica foi de 23.6%.[6] A prevalência parece ser maior com o uso dos critérios da IDF que com o dos critérios do NCEP-ATP III.[4] Comparando os critérios da IDF e do NCEP-ATP III, a prevalência ajustada à idade da síndrome metabólica definida pelo NCEP-ATP III foi de 24.5%, enquanto que a definida pela IDF foi de 43.4% ($P < 0.0001$), embora o risco de evento vascular calculado tenha sido menor nos pacientes com síndrome metabólica definida pela IDF.[7]

A prevalência de síndrome metabólica aumenta consistentemente com o avanço da idade (independentemente do sexo), de 6.7% para pacientes com 20 a 29 anos para 43.5% entre 60 e 69 anos e 42% para pessoas com 70 anos ou mais.[5] [6]

Como ainda não existe uma definição universalmente aceita de síndrome metabólica em crianças e adolescentes, os critérios usados em estudos pediátricos foram adaptados dos padrões adultos com o uso de valores normais dependentes de sexo e idade. A IDF publicou sua definição de síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Os seguintes critérios podem ser recomendados: 1) para crianças de 6 a <10 anos, obesidade (definida como circunferência da cintura maior ou igual ao 90º percentil), seguido por outras medidas conforme indicado pela história familiar; 2) para 10 a <16 anos, obesidade (definida como circunferência da cintura maior ou igual ao 90º percentil), seguido pelos critérios adultos para triglicerídeos, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), pressão arterial e glicose. Para pessoas com 16 anos ou mais, os critérios existentes da IDF para adultos são recomendados.[8]

Embora não existam dados estabelecidos para crianças e adolescentes, estima-se que a prevalência geral de síndrome metabólica nesses grupos seja de 4.2% (6.1% nos meninos e 2.1% nas meninas), aumentando para 6.8% entre os pacientes com sobrepeso e 28.7% entre os adolescentes obesos.[9] A síndrome

metabólica em crianças prediz síndrome metabólica em adultos, iniciando a partir dos 5 anos de idade. Após 8 anos de idade, ela também prediz o diabetes mellitus do tipo 2 e a aterosclerose subclínica.[10]

A prevalência de síndrome metabólica parece ser semelhante para homens e mulheres,[5] [6] mas menor em mulheres brancas e não hispânicas que em homens e maior em mulheres negras que em homens.[4]

A incidência das comorbidades associadas à síndrome metabólica definida pelos mesmos critérios varia por etnia. Em particular, as comorbidades relacionadas à obesidade (DM tipo 2, hipertensão, dislipidemia) ocorrem mais frequentemente em um IMC mais baixo em pessoas com ascendência asiática do que em pessoas brancas,[11] e pessoas com origem no leste da Ásia têm um risco maior de doença cardiovascular.[12] No Canadá, as taxas proporcionais padronizadas por idade de mortalidade devido à doença arterial coronariana (DAC) foram muito maiores entre os canadenses com origem sul-asiática que entre os canadenses de origem europeia, mas o motivo dessa maior prevalência é desconhecido.[13]

A síndrome metabólica é mais frequente com: tabagismo atual, ingestão de carboidratos alta (>60% do total de calorias) em comparação com a ingestão moderada, sedentarismo, ingestão de álcool, renda doméstica mais baixa e residência em uma área urbana.[4]

Etiologia

Não está claro se uma única anormalidade primária desencadeia uma cascata de eventos diversos que resultam na manifestação dos componentes da síndrome metabólica. No entanto, essa condição certamente está associada a resistência à insulina e obesidade abdominal.[4] [14] [15]

A obesidade epidêmica, resultante de hipernutrição, dietas aterogênicas (ricas em gordura total e saturada) e estilos de vida sedentários, é a principal responsável pelo aumento da prevalência de síndrome metabólica. Além da adiposidade em excesso, uma suscetibilidade metabólica parece desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento da condição. Os fatores predisponentes para suscetibilidade são defeitos genéticos nas vias de sinalização de insulina, vários distúrbios do tecido adiposo (por exemplo, lipodistrofia causada pela mutação na lamina A/C, acilglicerol fosfato aciltransferase [AGPAT] e proteína seipin), sedentarismo e disfunção mitocondrial. O avanço da idade e alguns medicamentos (por exemplo, corticosteroides, antipsicóticos, antidepressivos e inibidores de protease usados para tratar o vírus da imunodeficiência humana [HIV]) também são fatores predisponentes, mas não há especificidade para síndrome metabólica.[15] [16]

Genes específicos, principalmente os que codificam 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase, adiponectina, receptor adrenérgico beta 3, receptores de endocanabinoide e receptor ativado por proliferadores de peroxissoma alfa, podem predispor à síndrome metabólica.[4] [15] A hiperandrogenemia também tem sido associada à resistência insulínica em mulheres com síndrome do ovário policístico.[16] Pacientes com síndrome metabólica também têm hipercortisolismo leve e aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em comparação com controles saudáveis.[17]

Fisiopatologia

Há cada vez mais evidências de que a resistência insulínica é o principal defeito que liga os componentes individuais da síndrome metabólica, embora a intensidade dessa correlação varie entre e até mesmo dentro de populações diferentes.

Resistência insulínica é uma alteração fisiológica na ação da insulina que se manifesta como uma resistência à disponibilidade da glicose mediada por insulina.[14] As pessoas com resistência insulínica apresentam comprometimento do metabolismo ou da tolerância à glicose demonstrado por uma resposta anormal a um teste de desafio da glicose, indicada pelos níveis elevados de glicemia de jejum e pela diminuição da depuração de glicose mediada por insulina. Esse fenótipo está presente principalmente em pessoas com sobrepeso e obesas e nas com um estilo de vida sedentário e dieta aterogênica.[4] A adiposidade visceral na síndrome metabólica é caracterizada pelo aumento da movimentação dos ácidos graxos livres. No estado de resistência insulínica, a insulina não é capaz de suprimir a mobilização do ácido graxo livre (lipólise) do tecido adiposo armazenado. Isso resulta em uma maior concentração plasmática de ácidos graxos livres, o que prejudica a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e inibe a captação de glicose estimulada pela insulina, principalmente no músculo.[4] [18]

No músculo esquelético, o aumento do acúmulo de triglicerídeos prejudica a translocação do transportador de glicose GLUT-4, resultando na resistência à captação de glicose estimulada pela insulina.[19] Além disso, o alto fluxo de ácidos graxos livres para o fígado aumenta o armazenamento e a síntese dos triglicerídeos, que são secretados como colesterol de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL).[20] A hipertrigliceridemia é associada a níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) devido à função da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP), uma enzima chave que faz a intermediação da transferência dos triglicerídeos de lipoproteínas ricas em triglicerídeos para partículas de HDL e de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em troca de ésteres de colesterol. No estado de resistência insulínica, a CETP gera pequenas partículas de colesterol HDL rico em triglicerídeos, que se desintegram facilmente por lipase hepática e, portanto, são eliminadas pelos rins. A resistência insulínica também é caracterizada por pequenas partículas densas de colesterol LDL, que são extremamente aterogênicas.[4] A síndrome metabólica tem sido associada a um aumento na massa de CETP (especialmente nos homens), o que pode ser responsável pela diminuição do diâmetro das partículas de colesterol HDL e LDL.[21]

Outra enzima importante no metabolismo de lipídios é a lipase lipoproteica (LPL), que desempenha um papel essencial na partição de ácidos graxos livres derivados da lipoproteína entre tecidos diferentes. Evidências cumulativas de estudos em humanos e modelos animais sugerem que a resistência à insulina está associada à superexpressão de LPL no músculo esquelético e à diminuição da atividade de LPL no fígado e no tecido adiposo.[22] [23] A eliminação de LPL no músculo esquelético de ratos reduz o armazenamento de lipídeos e aumenta a sensibilidade à insulina, mas aumenta a resistência à insulina no fígado e no tecido adiposo.[22]

A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória também estão fortemente relacionadas à hipertensão. Os possíveis mecanismos patogênicos incluem o aumento da reabsorção de sódio nos rins, um desequilíbrio entre as ações vasoconstritoras (pelo aumento do fluxo neural simpático) e vasodilatadoras da insulina, efeitos de vasoconstrição dos ácidos graxos livres e a ativação do sistema nervoso simpático, bem como um aumento na endotelina 1 e uma diminuição no óxido nítrico, que têm sido encontrados em pessoas obesas.[4] [24] Outro mecanismo em potencial que liga a obesidade à hipertensão é o alto nível da leptina adipocina e a resistência à leptina concomitante em pacientes obesos.[24] A leptina afeta os circuitos centrais no hipotálamo, suprimindo a ingestão de alimentos e estimulando o gasto energético. Demonstrou-se que o aumento da ingestão de alimentos e da resistência insulínica aumenta significativamente a resistência à leptina no tecido e melhora rapidamente os níveis plasmáticos de leptina, que são associados independentemente ao risco cardiovascular em humanos.[25] A hipertensão em pacientes com síndrome metabólica também tem sido associada a altos níveis de resistina e baixos níveis de adiponectina, uma adipocina que exerce efeitos antiaterogênicos e de sensibilização à insulina.[26]

A síndrome metabólica também é considerada como um estado pró-trombótico e pró-inflamatório.[16] Está associada a altos níveis de proteína C-reativa,[27] ao aumento da secreção de citocinas (adipocinas como leptina, resistina, fator de necrose tumoral [TNF]-alfa e interleucinas 6, 10 e 18) pelas células adiposas e à diminuição dos níveis de adiponectina.[28] [29] Ela também está associada a níveis mais altos de concentrações de fibrinogênio, homocisteína e ativador 1 de plasminogênio do que em controles saudáveis.[14] [30] [31]

Prevenção primária

A melhor estratégia para evitar a síndrome metabólica é adotar um estilo de vida saudável. Isso inclui uma dieta com poucas gorduras saturadas e proteína animal e rica em frutas, vegetais e cereais integrais, exercício físico regular (>30 minutos por dia) e evitar atividades sedentárias.[4] [16] [53]

Rastreamento

A síndrome metabólica é um fator de risco bem estabelecido para doença cardiovascular (DCV) e diabetes mellitus (DM) do tipo 2. Desse modo, é importante medir pressão arterial (PA), índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura, perfil lipídico (triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL]) e os níveis de glicemia de jejum em pacientes com DM do tipo 2 ou com história familiar de dislipidemia, DCV ou condições hereditárias associadas à mortalidade cardiovascular, como síndrome do ovário policístico, e nos casos de obesidade infantil.

Prevenção secundária

As recomendações para a prevenção secundária das complicações (por exemplo, doença cardiovascular e diabetes mellitus [DM] do tipo 2) associadas à síndrome metabólica são as mesmas para a prevenção primária: adotar um estilo de vida saudável. Isso inclui uma dieta com poucas gorduras saturadas e proteína animal e rica em frutas, vegetais e cereais integrais, exercício físico regular (>30 minutos por dia) e evitar atividades sedentárias.[4] [16] [53]

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 55 anos apresenta aminotransferases elevadas na investigação laboratorial. Ele também tem episódios de apneia do sono. Ele fuma cerca de 20 cigarros por dia e seu pai teve um infarto do miocárdio (IAM) aos 52 anos. O exame físico revela hipertensão (pressão arterial [PA] 152/90 mmHg) e obesidade abdominal (circunferência da cintura 110 cm [43 polegadas]). Ele tem uma glicemia de jejum alterada (6.3 mmol/L [113 mg/dL]), e o perfil lipídico mostra triglicerídeos altos (2.7 mmol/L [240 mg/dL]), níveis altos de colesterol total (5.52 mmol/L [213 mg/dL]) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) (3.36 mmol/L [130 mg/dL]) e níveis baixos de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) (0.91 mmol/L [35 mg/dL]).

Caso clínico #2

Uma mulher de 27 anos apresenta obesidade abdominal, hirsutismo, acne e ovários policísticos na ultrassonografia gonadal. Ela relata 3 a 4 períodos menstruais por ano. No exame físico, seu índice de massa corporal (IMC) é 33 kg/m², a circunferência da cintura é 94 cm (37 polegadas) e a PA é 130/83 mmHg. Seu nível de testosterona sérica total é elevado (101 nanogramas/dL; faixa normal de 20-75 nanogramas/dL). Ela tem uma glicemia de jejum alterada (6.5 mmol/L [117 mg/dL]), e o perfil lipídico mostra triglicerídeos altos (2.1 mmol/L [190 mg/dL]), níveis altos de colesterol total (5.21 mmol/L [201 mg/dL]) e colesterol LDL (3.24 mmol/L [125 mg/dL]) e níveis baixos de colesterol HDL (0.98 mmol/L [38 mg/dL]).

Abordagem passo a passo do diagnóstico

Geralmente, os pacientes são assintomáticos e a síndrome metabólica é detectada em exames de sangue de rotina ou exames físicos para outras causas. A suspeita deve ser levantada em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou com história familiar de DAC ou diabetes mellitus (DM) do tipo 2. Os pacientes idosos, de uma área urbana, com um estilo de vida ocidental ou que apresentam determinados elementos como síndrome do ovário policístico (SOPC) são mais suscetíveis à síndrome metabólica e devem ser investigados com mais cuidado.

O uso de 6 conjuntos diferentes de critérios dificulta o diagnóstico da síndrome metabólica, pois um paciente pode satisfazer um conjunto e não outro e os que satisfazem quaisquer 2 conjuntos de critérios parecem correr menos risco que os que satisfazem 3 conjuntos. Tem sido sugerido que todos os fatores de risco de doença vascular coronária devem ser tratados individual e agressivamente e que atingir essas metas elimina a necessidade de um diagnóstico de síndrome metabólica.^[54]

História clínica

Investigação sistêmica

- Os sintomas de DM do tipo 2 (poliúria, polidipsia e perda de peso), doença cardiovascular (angina, claudicação), doença hepática gordurosa não alcoólica (dor abdominal), SOPC (distúrbios

menstruais, crescimento anormal de pelos) e apneia obstrutiva do sono (perturbação do sono, sonolência diurna excessiva, ronco e respiração arquejante) devem ser considerados.

História médica

- História pessoal de DM do tipo 2, hipertensão, resistência insulínica, hiperlipidemia ou infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem ser investigadas.

História de medicamentos

- Uma história completa dos medicamentos atuais e anteriores, incluindo glicocorticoides, antipsicóticos e terapia anti-HIV deve ser obtido.

História familiar

- Qualquer história familiar de doença cardiovascular (angina, infarto do miocárdio [IAM], acidente vascular cerebral [AVC], claudicação), DM do tipo 2, hiperlipidemia, obesidade, SOPC ou lipodistrofia deve ser documentada.

História social

- Os pacientes devem ser questionados sobre seu estilo de vida geral, incluindo os hábitos de exercício, a dieta, a ingestão de álcool e o tabagismo.

Exame físico

O exame físico deve incluir a mensuração da pressão arterial (PA), índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e do quadril e o cálculo da razão cintura/quadril, pois esses critérios são essenciais para o diagnóstico de síndrome metabólica.

O sistema cardiovascular, o sistema respiratório e o abdome devem ser totalmente examinados. Deve-se dar atenção especial ao arco corneano e ao xantelasma (placas amarelas nas pálpebras devido ao depósito lipídico) na hiperlipidemia, hepatomegalia na doença hepática gordurosa não alcoólica e hirsutismo, acne e acantose nigricans (um distúrbio da pele caracterizado por hiperpigmentação e hiperqueratose, que ocorre principalmente nas dobras da pele nas axilas, na virilha e na parte posterior do pescoço) na SOPC.

Exames de sangue iniciais

Todos os pacientes com suspeita de síndrome metabólica devem ser submetidos aos seguintes exames de sangue, pois são essenciais para o diagnóstico.

Glicose sanguínea de jejum:

- A glicemia de jejum normal é <5.5 mmol/L (100 mg/dL).
- O diabetes será diagnosticado se a glicemia de jejum for maior que >6.9 mmol/L (125 mg/dL) em 2 ocasiões.

Triglicerídeos de jejum:

- O paciente deve ficar de jejum por 12 horas para obter resultados ideais.
- O estresse fisiológico agudo, incluindo infecções e síndromes coronarianas agudas, pode aumentar os níveis.

Colesterol total, HDL (lipoproteína de alta densidade) e LDL (lipoproteína de baixa densidade) de jejum:

- O paciente deve ficar de jejum por 12 horas para obter resultados ideais.

Outros exames de sangue

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG):

- Quando a glicemia de jejum estiver entre 5.6 e 6.9 mmol/L (101 e 125 mg/dL), um TOTG (medição da glicose depois de 2 horas de uma carga de 75 g de glicose) deverá ser realizado.
- Glicemia igual a 11.1 mmol/L (200 mg/dL) ou mais depois do TOTG é diagnóstica de DM do tipo 2.
- Glicemia <11.1 mmol/L (200 mg/dL) e >7.8 mmol/L (140 mg/dL) depois do TOTG é diagnóstica de intolerância à glicose.

Função renal:

- Ureia sérica, creatinina e eletrólitos devem ser medidos, pois a nefropatia e a insuficiência renal são elementos clínicos comuns na síndrome metabólica, especialmente nas pessoas com níveis de glicose alterados.

Testes da função hepática:

- As aminotransferases devem ser mensuradas, pois a síndrome metabólica está frequentemente associada à doença hepática gordurosa não alcoólica que resulta em níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST).
- Os pacientes com aminotransferases elevadas e síndrome metabólica devem ser encaminhados a um hepatologista.

Urinálise:

- Pode mostrar o aumento da excreção de albumina urinária, indicando nefropatia diabética ou hipertensiva.

Testes da função tireoidiana:

- O hipotireoidismo geralmente está associado à dislipidemia e deve ser descartado na avaliação inicial.
- Se o TSH estiver elevado, a tiroxina (T4) livre deverá ser avaliada.
- TSH elevado combinado com baixo T4 livre indica hipotireoidismo primário.

Níveis de ácido úrico sérico:

- A hiperuricemia é um preditor independente da síndrome metabólica em ambos os sexos e o risco da síndrome aumenta com níveis de ácido úrico sérico elevados; no entanto, deve-se notar que, embora comum em pacientes com síndrome metabólica, a hiperuricemia é um índice de laboratório e não um critério diagnóstico.^[55]

Investigação das condições associadas

Se a presença de condições intimamente associadas à síndrome metabólica for clinicamente suspeita, outros testes para investigá-las deverão ser realizados.

Doença hepática gordurosa não alcoólica:

- A ultrassonografia abdominal será realizada se as aminotransferases estiverem elevadas para descartar outras causas de testes da função hepática anormais. Pode mostrar evidência de doença hepática gordurosa, como aumento do parênquima hepático e da mácula vascular. Não distingue a doença hepática gordurosa alcoólica da não alcoólica.

Doença cardiovascular:

- O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar alterações isquêmicas ou evidência de um IAM prévio (como ondas T invertidas ou ondas Q maiores que um quarto da altura da onda R e >0.04 segundo), fibrilação atrial e hipertrofia ventricular esquerda (sugerindo hipertensão crônica não reconhecida).
- A radiografia torácica (RXT) pode mostrar hipertrofia cardíaca, que indica doença cardiovascular ou cardiopatia hipertensiva, ou sinais de doença pulmonar obstrutiva crônica, especialmente nos fumantes.

SOPC:

- Níveis de hormônio séricos: testosterona total e livre, sulfato de desidroepiandrosterona, androstenediona, globulina ligadora de hormônios sexuais, hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante e prolactina devem ser medidos.
- A ultrassonografia dos ovários mostra ovários policísticos.[56]

Hipogonadismo masculino:

- Uma metanálise sugere que a síndrome metabólica está associada ao hipogonadismo masculino. Portanto, pode ser razoável avaliar os níveis de testosterona total e livre e de globulina de ligação do hormônio sexual nos pacientes masculinos com síndrome metabólica.[57] [58]

Fatores de risco

Fortes

obesidade

- Embora nem todas as pessoas com sobrepeso ou obesas tenham problemas metabólicos, a maioria é resistente à insulina.[32] A adiposidade em excesso está fortemente relacionada à resistência insulínica e alterações no metabolismo glicêmico, bem como ao aumento da mobilização e das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, o que resulta em hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertensão e doença hepática gordurosa. A obesidade também é associada a altos níveis de fatores inflamatórios como proteína C-reativa, fator de necrose tumoral (TNF) alfa, leptina, resistina, interleucinas 6, 10 e 18 e baixos níveis de adiponectina.[4] [14] [29] [30] [31] Tanto as pessoas metabolicamente pouco saudáveis quanto as pessoas obesas correm um risco maior de doença cardiovascular em comparação com pessoas metabolicamente saudáveis e pessoas magras, respectivamente.[33]
- Dados da terceira National Health and Nutrition Examination Survey (pesquisa nacional de avaliação da saúde e nutrição - NHANES) dos EUA (1988-1994) mostraram que a síndrome metabólica estava presente em 5% das pessoas com peso normal, 22% das pessoas com sobrepeso e 60% dos obesos.[34]

resistência insulínica

- Fortemente associada a uma glicemia de jejum alterada e/ou intolerância à glicose, aumento da concentração de ácidos graxos livres, altos níveis de triglicerídeos e baixos níveis de colesterol HDL e a pequenas e densas partículas de colesterol HDL e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL). Esses fatores aumentam o risco de aterosclerose e doença cardiovascular.[4] [14] [18] [19] [20]
- A resistência à insulina e a hiperinsulinemia compensatória também estão fortemente relacionadas à hipertensão.[4] [24]
- A presença de resistência insulínica com síndrome metabólica tem um efeito cumulativo, e as pessoas com as duas condições correm um risco 6 a 7 vezes maior de diabetes mellitus (DM) do tipo 2.

sedentarismo

- Estima-se que aproximadamente 70% da população dos EUA tem um estilo de vida sedentário.[16] A atividade física é inversamente associada à resistência insulínica e ao desenvolvimento de síndrome metabólica, especialmente com a circunferência da cintura, níveis glicêmicos e de triglicerídeos e no sangue e o Índice do Modelo de Avaliação de Homeostase. A falta de atividade física também está diretamente associada aos baixos níveis de colesterol HDL.[35] [36]
- A atividade física moderada a intensa regular pode evitar a síndrome metabólica, e a atividade de maior intensidade pode gerar mais benefícios.[37]

dieta rica em gordura saturada

- Associada positivamente aos níveis de insulina em jejum.[38] Um aumento de 5% na ingestão de gordura saturada está associado a um aumento de 17% no risco coronário.[39] Em um amplo estudo prospectivo, praticamente 40% dos participantes que consumiam uma dieta "ocidental" rica em gordura saturada desenvolveram síndrome metabólica depois de 9 anos de acompanhamento. Após ajustes para fatores demográficos como tabagismo, atividade física e ingestão energética, o consumo de uma dieta ocidental foi associado a um aumento de 18% no risco de evoluir para síndrome metabólica, enquanto uma dieta equilibrada, incluindo vegetais, frutas, peixe, cereais integrais e laticínios com pouco teor de gordura, teve um efeito neutro no desenvolvimento da condição.[40]

dieta com alto teor de carboidratos

- Pode acentuar a dislipidemia aterogênica. Os efeitos desse fator de risco parecem diminuir com a substituição dos carboidratos por gorduras insaturadas com a mesma quantidade de calorias.[16]

consumo excessivo de bebidas alcoólicas

- O consumo de álcool e, especificamente, o consumo excessivo de bebidas aumenta o risco de síndrome metabólica influenciando seus componentes, em especial os níveis de triglicerídeos.[41]

idade mais avançada

- A prevalência de síndrome metabólica aumenta consistentemente com a idade (independentemente do sexo), de 6.7% para pacientes com 20 a 29 anos para 43.5% entre 60 e 69 anos e 42% para pessoas com mais de 70 anos.[5] [6]
- No entanto, a prevalência varia aos 60 e 70 anos devido ao efeito de sobrevivência, pois as pessoas mais suscetíveis à morte relacionada à obesidade provavelmente já terão morrido nesse ponto.[4] [5]

etnia

- A prevalência de síndrome metabólica parece ser menor em mulheres brancas e não hispânicas que em homens e maior em mulheres negras que em homens.[4] As pessoas de origens hispânicas e sul-asiáticas são particularmente suscetíveis ao desenvolvimento de síndrome metabólica. Os homens negros têm uma frequência menor de síndrome metabólica que os homens brancos, talvez devido à menor prevalência de dislipidemia aterogênica, embora os homens negros sejam mais suscetíveis a hipertensão e DM do tipo 2.[16]
- A incidência das comorbidades associadas à síndrome metabólica definida pelos mesmos critérios varia por etnia. Em particular, as comorbidades relacionadas à obesidade (DM tipo 2, hipertensão, dislipidemia) ocorrem mais frequentemente em um IMC mais baixo em pessoas com ascendência asiática do que em pessoas brancas,[11] e pessoas com origem no leste da Ásia têm um risco maior de doença cardiovascular.[12]

tabagismo

- Os fumantes atuais (homens e mulheres) apresentam aumento do risco de síndrome metabólica em comparação com as pessoas que nunca fumaram.[34]

história familiar positiva

- A história familiar de síndrome metabólica aumenta o risco de evoluir para a condição. Fatores genéticos podem ser responsáveis por 50% da variação na ocorrência dos componentes de síndrome metabólica na descendência.[42] [43] [44]

síndrome do ovário policístico (SOPC)

- Fortemente associada à resistência insulínica e ao aumento do risco de DM do tipo 2 e de doença vascular coronariana.[45] A prevalência de síndrome metabólica é 2 vezes maior (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.[46] Outro estudo encontrou uma taxa menor de 33.4%.[47]
- A SOPC parece agravar a resistência insulínica e os fatores de risco metabólico nas mulheres obesas, enquanto nas mulheres com peso normal a SOPC não está associada à anomalia na sensibilidade da insulina.[48]

corticosteroides

- A síndrome metabólica e a síndrome de Cushing (que resulta de hipercortisolismo endógeno ou exógeno) compartilham muitos elementos clínicos. Assim, o cortisol pode contribuir para a patogênese da síndrome metabólica.[17] Os dados mais recentes sugerem que as concentrações de cortisol circulante são maiores nos pacientes com síndrome metabólica que nas pessoas saudáveis, tanto em condições basais quanto durante o estímulo dinâmico. A atividade periférica do cortisol é aumentada e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está desregulado na síndrome metabólica.[17] [49] [50]

antipsicóticos

- Os medicamentos antipsicóticos atípicos, especialmente a clozapina, aumentam significativamente o risco de desenvolver síndrome metabólica.[51]

Fracos

lipodistrofia

- Distúrbios hereditários ou adquiridos caracterizados pela perda de depósitos seletivos de tecido adiposo. Os pacientes com formas parciais ou generalizadas de lipodistrofia geralmente têm resistência insulínica e compartilham elementos clínicos da síndrome metabólica.[4]

Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- A resistência insulínica é comum nos pacientes infectados por HIV, especialmente naqueles tratados com inibidores de protease. Os efeitos adversos de longo prazo dessa terapia incluem dislipidemia, alterações na distribuição de gordura corporal (lipodistrofia) e desenvolvimento de síndrome metabólica.[52]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Incluindo estilo de vida sedentário, dieta com alto consumo de gorduras saturadas e carboidratos, resistência insulínica, tabagismo, abuso de álcool, avanço da idade, infecção por vírus da imunodeficiência humana (HIV), medicamentos (por exemplo, glicocorticoide e antipsicóticos), lipodistrofia e história familiar positiva.

hipertensão (comum)

- A resistência insulínica e a hiperinsulinemia compensatória estão fortemente relacionadas à hipertensão.

aumento do índice de massa corporal (IMC) (comum)

- A obesidade e o sobrepeso estão fortemente relacionados à resistência insulínica e anomalia no metabolismo de glicose, ao aumento das concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres, a hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), hipertensão e doença hepática gordurosa não alcoólica.

aumento das circunferências da cintura e do quadril (comum)

- Os cortes do aumento das circunferências da cintura e do quadril variam dependendo dos critérios usados para definir a síndrome metabólica e da etnia do paciente. A razão entre cintura e quadril também deve ser calculada.
- Esses critérios são essenciais para o diagnóstico de síndrome metabólica.

Outros fatores de diagnóstico

diabetes mellitus (DM) do tipo 2 (comum)

- O risco de desenvolvimento de DM do tipo 2 é até 5 vezes maior nas pessoas com síndrome metabólica.[59] [60]

doença hepática gordurosa não alcoólica (comum)

- Forte preditor de síndrome metabólica; está correlacionada a todos os componentes da síndrome metabólica.

angina (comum)

- Dor torácica devido a esforço físico indica doença cardiovascular. A síndrome metabólica dobra o risco cardiovascular, e os pacientes com dislipidemia geralmente têm doença cardíaca isquêmica.

claudicação (comum)

- A dor na panturrilha ao caminhar que passa com repouso (claudicação intermitente) indica doença vascular periférica, que geralmente está presente em pacientes com dislipidemia.

perturbação do sono, sonolência diurna excessiva, ronco e respiração arquejante (comum)

- A apneia obstrutiva do sono é uma consequência grave da obesidade e pode estar associada à resistência insulínica.[4]

hiperuricemia (comum)

- Um preditor independente de síndrome metabólica em homens e mulheres. Para ambos os sexos, o risco da síndrome metabólica aumenta com níveis de ácido úrico sérico elevados; no entanto, deve-se notar que, embora comum em pacientes com síndrome metabólica, a hiperuricemia é um índice de laboratório e não um critério diagnóstico.[55]

distúrbios menstruais (incomum)

- Sintoma de síndrome do ovário policístico (SOPC), uma condição fortemente associada à resistência insulínica e ao aumento do risco de DM do tipo 2 e de doença cardiovascular.

dor abdominal (incomum)

- Sintoma incomum de doença hepática gordurosa não alcoólica; forte preditor de síndrome metabólica; está correlacionada a todos os componentes da síndrome metabólica.

arco corneano e xantelasma (incomum)

- Placas amarelas nas pálpebras secundárias ao depósito de lipídios e os arcos corneanos são sinais de hiperlipidemia.

hirsutismo (incomum)

- Sinal de SOPC, uma condição fortemente associada à resistência insulínica e ao aumento do risco de DM do tipo 2 e de doença cardiovascular.

acantose nigricans (incomum)

- Distúrbio da pele caracterizado por hiperpigmentação e hiperqueratose, que ocorre principalmente nas dobras da pele nas axilas, na virilha e na parte posterior do pescoço; ocorre em SOPC.
- A SOPC está fortemente associada à resistência insulínica e ao aumento do risco de DM do tipo 2 e de doença cardiovascular.

acne (incomum)

- Sinal de SOPC, uma condição fortemente associada à resistência insulínica e ao aumento do risco de DM do tipo 2 e de doença cardiovascular.

hepatomegalia (incomum)

- Pode estar presente na doença hepática gordurosa não alcoólica.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
glicemia de jejum <ul style="list-style-type: none"> Essencial para o diagnóstico de síndrome metabólica. A glicemia de jejum normal é <5.5 mmol/L (100 mg/dL). O diabetes será diagnosticado se a glicemia de jejum for >6.9 mmol/L (125 mg/dL) em 2 ocasiões. Quando a glicemia de jejum for de 5.6 a 6.9 mmol/L (101 a 125 mg/dL), um teste oral de tolerância à glicose (medição da glicose depois de 2 horas de uma carga de 75 g de glicose) deverá ser realizado. 	maior ou igual a 6.1 mmol/L (110 mg/dL) (de acordo com os critérios do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III [NCEP-ATP III])
triglicerídeos de jejum <ul style="list-style-type: none"> O paciente deve ficar de jejum por 12 horas para obter resultados ideais. O estresse fisiológico agudo, incluindo infecções e síndromes coronarianas agudas, pode aumentar os níveis. 	maior ou igual a 1.7 mmol/L (150 mg/dL) (de acordo com os critérios do NCEP-ATP III)
colesterol total de jejum <ul style="list-style-type: none"> O paciente deve ficar de jejum por 12 horas para obter resultados ideais. 	normal <5.18 mmol/L (200 mg/dL)
colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) de jejum <ul style="list-style-type: none"> O paciente deve ficar de jejum por 12 horas para obter resultados ideais. 	<1.04 mmol/L (40 mg/dL) nos homens, <1.3 mmol/L (50 mg/dL) nas mulheres
colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) de jejum <ul style="list-style-type: none"> O paciente deve ficar de jejum por 12 horas para obter resultados ideais. 	normal <4.14 mmol/L (160 mg/dL)

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
teste oral de tolerância à glicose <ul style="list-style-type: none"> Quando a glicemia de jejum for de 5.6 a 6.9 mmol/L (101 a 125 mg/dL), o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (medição da glicose depois de 2 horas de uma carga de 75 g de glicose) deverá ser realizado. 	glicose maior ou igual a 11.1 mmol/L (200 mg/dL) no diabetes mellitus (DM) do tipo 2; <11.1 mmol/L (200 mg/dL) e >7.8 mmol/L (140 mg/dL) na intolerância à glicose
ureia e creatinina séricas <ul style="list-style-type: none"> Nefropatia e insuficiência renal são elementos clínicos comuns na síndrome metabólica, especialmente nas pessoas com níveis de glicose afetados. 	elevada na insuficiência renal
aminotransferases <ul style="list-style-type: none"> A síndrome metabólica está frequentemente associada à doença hepática gordurosa não alcoólica que resulta em alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST) elevados. 	elevadas em doença hepática gordurosa não alcoólica

Exame	Resultado
urinálise <ul style="list-style-type: none"> Indica nefropatia diabética ou hipertensiva. 	aumento da excreção de albumina em nefropatia
hormônio estimulante da tireoide (TSH) <ul style="list-style-type: none"> O hipotireoidismo geralmente está associado à dislipidemia e deve ser descartado na avaliação inicial. Se o TSH estiver elevado, a tiroxina (T4) livre deverá ser avaliada. TSH elevado associado a baixo T4 livre indica hipotireoidismo primário. 	elevado no hipotireoidismo
T4 livre <ul style="list-style-type: none"> O hipotireoidismo geralmente está associado à dislipidemia e deve ser descartado na avaliação inicial. Medido se o TSH estiver elevado. TSH elevado associado a baixo T4 livre indica hipotireoidismo primário. 	diminuição do hipotireoidismo
ultrassonografia abdominal <ul style="list-style-type: none"> Pode mostrar evidência de doença hepática gordurosa. Será realizado se as aminotransferases estiverem elevadas para descartar outras causas de testes da função hepática anormais. Não pode distinguir a doença hepática gordurosa alcoólica da não alcoólica. 	aumento da ecotextura do parênquima hepático e mácula vascular em doença hepática gordurosa não alcoólica
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Podem mostrar alterações isquêmicas ou evidência de um infarto do miocárdio (IAM) prévio, como ondas T invertidas ou ondas Q maiores que um quarto da altura da onda R e >0.04 segundo, bem como fibrilação atrial e hipertrofia ventricular esquerda (sugerindo hipertensão crônica não reconhecida). A doença cardiovascular é comum na síndrome metabólica. 	ondas T invertidas, ondas Q, fibrilação atrial, hipertrofia ventricular esquerda em doença cardiovascular
radiografia torácica <ul style="list-style-type: none"> Pode mostrar alargamento cardíaco indicativo de doença cardiovascular ou cardiopatia hipertensiva e/ou sinais de doença pulmonar obstrutiva crônica, especialmente nos fumantes. 	possível alargamento cardíaco, sinais de doença pulmonar obstrutiva crônica
testosterona sérica total e livre <ul style="list-style-type: none"> A síndrome metabólica é 2 vezes mais prevalente (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.^[46] 	elevada na SOPC
sulfato de prasterona sérico <ul style="list-style-type: none"> A síndrome metabólica é 2 vezes mais prevalente (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.^[46] 	elevada na SOPC
androstenediona <ul style="list-style-type: none"> A síndrome metabólica é 2 vezes mais prevalente (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.^[46] 	elevada na SOPC
globulina ligadora de hormônios sexuais sérica <ul style="list-style-type: none"> A síndrome metabólica é 2 vezes mais prevalente (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.^[46] 	reduzida na SOPC

Exame	Resultado
hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante séricos <ul style="list-style-type: none"> A proporção entre hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante séricos é elevada. A síndrome metabólica é 2 vezes mais prevalente (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.[46] 	elevada na SOPC
prolactina <ul style="list-style-type: none"> A síndrome metabólica é 2 vezes mais prevalente (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.[46] 	elevada na SOPC
ultrassonografia dos ovários <ul style="list-style-type: none"> A síndrome metabólica é 2 vezes mais prevalente (cerca de 43% a 47%) nas mulheres com SOPC que nas mulheres na população geral.[46] 	ovários policísticos em SOPC
ácido úrico sérico <ul style="list-style-type: none"> Níveis de ácido úrico sérico são elevados na síndrome metabólica. 	elevado

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Doença hepática crônica	<ul style="list-style-type: none"> Presença de estigmas da doença hepática crônica (por exemplo, aranha vascular, telangiectasia, circulação colateral da parede abdominal ao redor do umbigo). Outros elementos clínicos incluem icterícia, hepatoesplenomegalia, distensão abdominal e ascite. 	<ul style="list-style-type: none"> Teste da função hepática: ALT e AST elevadas. Gama-glutamiltransferase: pode estar elevada. Albumina e sódio séricos: reduzidos. Tempo de protrombina: prolongado. Contagem plaquetária: reduzida. Bilirrubina: pode estar elevada.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Síndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> Sinais de hipercortisolismo: obesidade central, "fácies de lua cheia" pletórica, "corcunda de búfalo", acne e estrias roxas. 	<ul style="list-style-type: none"> Cortisol sérico (amostras da manhã e à meia-noite): elevado, perda de ritmo circadiano. Cortisol urinário: elevado. Teste de supressão noturna: nenhuma supressão dos níveis de cortisol pela manhã (08h00) depois de tomar 1 mg de dexametasona (23h00) na noite anterior (o teste de supressão de 48 horas com 2 mg de dexametasona é uma alternativa). Cortisol salivar noturno: elevado. Os pacientes com um resultado anormal devem ser submetidos a um segundo teste ou a um teste de cortisol sérico à meia noite ou de hormônio liberador de dexametasona/corticotrofina.[61]
Hiperplasia adrenal congênita	<ul style="list-style-type: none"> Associada a obesidade, resistência insulínica e hipertensão, com sinais adicionais de hiperandrogenismo (ambiguidade genital nas mulheres e puberdade precoce nos homens). Raramente, sinais e sintomas de perda de sal, incluindo hipotensão, podem estar presentes. Se não for diagnosticada nem tratada, pode evoluir para uma crise adrenal com risco de vida com vômitos, diarreia, hipoglicemia, hipovolemia e choque. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis de 17-hidroxiprogesterona: elevados.[62]

Critérios de diagnóstico

Critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS; 1988)[63] [64]

A resistência insulínica é definida como:

- Diabetes mellitus (DM) do tipo 2 (isto é, glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL [maior ou igual a 7 mmol/L] ou carga pós-glicose de 2 horas [teste oral de tolerância à glicose] maior ou igual a 200 mg/dL [maior ou igual a 11.1 mmol/L]), ou
- Glicemia de jejum alterada (isto é, >100 mg/dL [maior ou igual a 5.6 mmol/L]) ou
- Intolerância à glicose (isto é, glicose <200 mg/dL [<11.1 mmol/L] e >140 mg/dL [maior ou igual a 7.8 mmol/L] depois da teste oral de tolerância à glicose) ou
- Para as pessoas com níveis normais de glicemia de jejum, usa-se a captação de glicose abaixo do menor quartil da população de base com condições de hiperinsulinemia de euglicemia.

Mais 2 dos seguintes:

- Obesidade abdominal (razão cintura/quadril >0.9 nos homens ou >0.85 nas mulheres, ou índice de massa corporal (IMC) >30 kg/m²)
- Triglicerídeos maiores ou iguais a 150 mg/dL (1.7 mmol/L) e/ou colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) <40 mg/dL (<1.04 mmol/L) nos homens e <50 mg/dL (<1.29 mmol/L) nas mulheres
- pressão arterial (PA) 140/90 mmHg ou superior
- Excreção elevada de albumina urinária (taxa de secreção de albumina urinária de 20 microgramas/minuto ou mais, ou razão albumina/creatinina 30 mg/g ou mais).

European Group for the Study of Insulin Resistance criteria (1999)[63] [64]

Insulina plasmática acima do 75º percentil de pacientes não diabéticos mais 2 dos seguintes itens conduzem a um diagnóstico de síndrome metabólica:

- Circunferência da cintura maior ou igual a 94 cm (37 polegadas) nos homens e 80 cm (31 polegadas) nas mulheres
- Triglicerídeos maiores ou iguais a 150 mg/dL (1.7 mmol/L) e/ou colesterol HDL <39 mg/dL (<1.01 mmol/L) nos homens ou nas mulheres
- PA maior ou igual a 140/90 mmHg ou uso de medicamentos anti-hipertensivos
- Glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dL (6.1 mmol/L).

Crítérios do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) (2001)[2] [63] [64]

Qualquer um dos 3 itens a seguir definem o diagnóstico de síndrome metabólica:

- Circunferência da cintura >102 cm (40 polegadas) nos homens e >88 cm (35 polegadas) nas mulheres
- Triglicerídeos maiores ou iguais a 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- Colesterol HDL <40 mg/dL (<1.04 mmol/L) nos homens e <50 mg/dL (<1.29 mmol/L) nas mulheres
- PA igual ou maior a 130/85 mmHg
- Glicemia de jejum maior ou igual a 110 mg/dL (6.1 mmol/L).

Crítérios da American Association of Clinical Endocrinology (2003)[63] [64]

Intolerância à glicose ou glicemia de jejum alterada associadas a qualquer um dos seguintes itens com base na avaliação clínica define o diagnóstico de síndrome metabólica:

- IMC igual ou maior a 25 kg/m²
- Triglicerídeos maiores ou iguais a 150 mg/dL (1.7 mmol/L) e/ou colesterol HDL <40 mg/dL (<1.04 mmol/L) nos homens e <50 mg/dL (<1.29 mmol/L) nas mulheres
- PA igual ou maior a 130/85 mmHg.

Critérios da International Diabetes Federation (IDF) (2005)[63] [64] [65]

Obesidade central (definida como circunferência da cintura, mas poderá ser assumida se IMC >30 kg/m²) com valores específicos por etnia* associada a 2 dos seguintes itens definem o diagnóstico de síndrome metabólica:

- Triglicerídeos maiores ou iguais a 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- Colesterol HDL <40 mg/dL (<1.04 mmol/L) nos homens e <50 mg/dL (<1.29 mmol/L) nas mulheres
- PA igual ou maior a 130/85 mmHg
- Glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL (5.6 mmol/L).

*Para satisfazer os critérios, a circunferência da cintura deve ser: para europeus, >94 cm (>37 polegadas) nos homens e >80 cm (>31 polegadas) nas mulheres; para sul-asiáticos, chineses e japoneses, >90 cm (>35 polegadas) nos homens e >80 cm (>31 polegadas) nas mulheres. Para as etnias da América do Sul e Central, os dados sul-asiáticos são usados; para os africanos subsaarianos e as populações do Mediterrâneo Oriental e do Oriente Médio (árabes), os dados europeus são usados.[65]

Critérios da American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) (2005)[63] [64]

Qualquer um dos 3 itens a seguir definem o diagnóstico de síndrome metabólica:

- Circunferência da cintura maior ou igual a 102 cm (40 polegadas) nos homens e 88 cm (35 polegadas) nas mulheres
- Triglicerídeos maiores ou iguais a 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- Colesterol HDL <40 mg/dL (<1.04 mmol/L) nos homens e <50 mg/dL (<1.29 mmol/L) nas mulheres
- PA igual ou maior a 130/85 mmHg
- Glicemia de jejum maior ou igual a 100 mg/dL (5.6 mmol/L).

Definição de consenso (incorporando as definições da IDF e da AHA/NHLBI)[66]

Qualquer um dos 3 itens a seguir definem o diagnóstico de síndrome metabólica:

- Circunferência da cintura elevada (definições específicas da população e do país)
- Triglicerídeos maiores ou iguais a 1.7 mmol/L (150 mg/dL)
- Colesterol HDL <1.04 mmol/L (<40 mg/dL) nos homens e <1.29 mmol/L (<50 mg/dL) nas mulheres
- PA igual ou maior a 130/85 mmHg
- Glicemia de jejum maior ou igual a 5.6 mmol/L (100 mg/dL).

Recomenda-se usar os pontos de corte da International Diabetes Federation (IDF) para não europeus e os pontos de corte da IDF ou American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) para pessoas de origem europeia até que mais dados estejam disponíveis.[66]

Um estudo transversal da população grega (mediterrânea) foi realizado para avaliar a prevalência de doença cardiovascular (DCV) em pessoas com síndrome metabólica de acordo com a nova definição de consenso em comparação com as definições do NCEP/ATP III, da IDF e da AHA/NHLBI. Quando diagnosticada de acordo com a nova definição de consenso, a prevalência de síndrome metabólica foi muito alta em um coorte mediterrâneo (aproximadamente metade da população adulta). No entanto, sua função na identificação de pacientes com alto risco de DCV parece ser limitada. As definições do NCEP-ATP-III e da AHA/NHLBI foram mais preditivas quanto ao risco de DCV.[67]

Abordagem passo a passo do tratamento

Como não existe nenhum mecanismo patogênico subjacente comum que unifica todos os componentes da síndrome metabólica, não fica claro se essa síndrome propriamente dita pode ser tratada. Desse modo, é necessário concentrar no tratamento dos elementos específicos da condição separadamente, com o objetivo geral de reduzir o risco de doença cardiovascular (DCV) e diabetes mellitus (DM) do tipo 2. Reduzir o excesso de adiposidade e a resistência insulínica resultante é a abordagem terapêutica unificadora mais confiável.

Modificação no estilo de vida

A modificação intensa do estilo de vida com uma pequena perda de peso é uma estratégia terapêutica bem estabelecida. Isso resulta na redução de aproximadamente 40% na prevalência de síndrome metabólica.^[68] 1[A]Evidence A perda de peso tem muitos efeitos benéficos em todos os elementos da síndrome metabólica. Ela reduz a pressão arterial (PA), aumenta o colesterol HDL (lipoproteína de alta densidade), reduz os níveis de triglicerídeos e glicose e melhora a resistência insulínica.^[64] O principal objetivo dos pacientes com sobrepeso/obesos é reduzir o peso corporal total em 10%. Um objetivo secundário é atingir um índice de massa corporal (IMC) normal (isto é, $<25 \text{ kg/m}^2$).^[15] Isso pode ser alcançado com dieta e atividade física.

Dieta:

- Os pacientes com síndrome metabólica obtêm um desfecho favorável com uma dieta com baixo teor de gorduras saturadas e alto teor de gorduras insaturadas, rica em fibras e carboidratos não refinados complexos (10-25 g/dia) e pouca quantidade de açúcares e sódio (limitado a 65-100 mmol por dia), pois o sódio está associado à hipertensão.^{[4] [15] [69] [70] [71] [72] [73]}
- A ingestão de fibra diária está associada com reduções no colesterol LDL e total e pressão arterial diastólica.^[74]
- Os carboidratos devem constituir 40% a 65% da ingestão total de calorias, pois uma dieta com poucos carboidratos está associada à diminuição da incidência de DCV e DM do tipo 2.^{[75] [76]} A proteína deve constituir 10% a 35% em todos os pacientes, exceto nos com nefropatia.^[4]
- As gorduras devem constituir 20% a 35% da ingestão total de calorias e, dentre elas, as gorduras saturadas devem ser reduzidas a $<7\%$, os ácidos graxos trans a $<1\%$ e o colesterol a $<200 \text{ mg/dia}$.^{[4] [15] [69]}
- As gorduras monoinsaturadas, como as derivadas de plantas, incluindo azeite de oliva e óleo de soja, devem ser consumidas, pois têm efeitos benéficos sobre a dislipidemia aterogênica. De modo similar, os ácidos graxos n-3-poli-insaturados (principalmente do peixe) devem constituir cerca de 10% da ingestão de calorias, pois possuem efeitos cardioprotetores.^[69]
- A dieta do Mediterrâneo, que é rica em fibras, gorduras monoinsaturadas e gorduras poli-insaturadas (com uma baixa proporção dos ácidos graxos ômega-6 e ômega-3), pobre em proteína animal e à base principalmente de frutas, vegetais, peixe, nozes, cereais integrais e azeite de oliva, parece ser efetiva na redução da prevalência de síndrome metabólica e da DCV associada.^[53] 2[A]Evidence Ela também reduz o risco de desenvolver DM, especialmente em pacientes com alto risco de DCV.^[77]
- PolyGlycopleX® (PGX®), um polissacarídeo funcional viscoso, tem demonstrado efeitos promissores na melhora da lipidemia e glicemia em adultos com síndrome metabólica.^[78]

- Uma dieta com baixa carga glicêmica (BCG) e pouca gordura também pode reduzir o peso corporal e os distúrbios metabólicos, mas a dieta BCG parece ser mais adequada para pessoas com síndrome metabólica.[79] [80]
- Calorias em bebidas açucaradas resultam no aumento de ingestão de calorias. Os níveis de triglicerídeos plasmáticos aumentam após ingestão de bebidas açucaradas, um aumento que parece ser devido à frutose, e não à glicose, no açúcar.[81]
- Em relação à melhor estratégia para conseguir adesão a uma mudança significativa de estilo de vida, uma metanálise mostrou que uma abordagem interativa, baseada em equipe com contato de alta frequência e pacientes motivados possui um impacto maior e mais duradouro no manejo do peso.[82]

Atividade física:

- A evidência cumulativa mostra que atividade física regular moderada a intensa pode evitar a síndrome metabólica, e a atividade de maior intensidade pode gerar mais benefícios.[37] [72] [83]
- Os exercícios podem ser benéficos não só por seu efeito sobre a perda de peso, mas também pela remoção mais seletiva da gordura abdominal. Especificamente, os exercícios aeróbicos parecem ter um efeito de resposta à dose na adiposidade visceral.[84]
- A recomendação padrão de exercícios diários é de no mínimo 30 minutos de atividade física moderada a intensa, como uma caminhada rápida.[4] [15] [85] [86]
- Intervenção alimentar e exercícios também têm um impacto significativo na redução do risco metabólico na população pediátrica.[87]
- Além disso, programas de promoção de dieta e atividade física para prevenção do diabetes do tipo 2 também são custo-efetivos em pessoas que apresentam risco acrescido de doença.[88]

Além do citado acima, o abandono do hábito de fumar é obrigatório para pacientes com síndrome metabólica.[2] [16] [64]

Intervenções farmacológicas e cirúrgicas para perda de peso

Medicamentos para redução de peso:

- As diretrizes dos National Institutes of Health (NIH) dos EUA sobre obesidade recomendam considerar a terapia farmacológica para perda de peso em pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m², ou maior ou igual a 27 kg/m² na presença de comorbidades relacionadas ao excesso de adiposidade.[4]
- O orlistate reduz a absorção de gordura fazendo a ligação às lipases pancreáticas, inibindo parcialmente a hidrólise dos triglicerídeos em ácidos graxos livres e monoacilgliceróis que podem ser absorvidos.[84] Foi constatado que isso resulta em perda de peso significativa em comparação com o placebo, com ganho de peso em caso de descontinuação.[89] 3[A]Evidence Em associação com uma dieta hipocalórica, o orlistate tem um desfecho favorável em vários fatores de risco cardiovascular, incluindo PA e glicemia de jejum, triglicérides e níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em pacientes com síndrome metabólica e DM do tipo 2.[90] 4[A]Evidence O orlistate associado a intervenções no estilo de vida reduziu a incidência do DM do tipo 2 em 37% em pacientes de alto risco em comparação com o placebo e apenas mudanças no estilo de vida.[91] 5[A]Evidence
- Embora a sibutramina tenha sido recomendada anteriormente, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu as autorizações de comercialização de sibutramina na União Europeia em janeiro de 2010 por questões de segurança.[92]

Cirurgia bariátrica:

- O NIH estabeleceu diretrizes para a terapia cirúrgica de obesidade mórbida. De acordo com essas diretrizes, a cirurgia bariátrica deve ser considerada em pacientes com IMC maior ou igual a 40 kg/m², ou maior ou igual a 35 kg/m² na presença de comorbidades significativas.[93]
- Os procedimentos cirúrgicos incluem banda gástrica, bypass gástrico (principalmente "Y de Roux"), gastroplastia (principalmente gastroplastia vertical com banda), desvio biliopancreático, derivação biliodigestiva, ileogastrostomia e derivação jejunoileal.
- A cirurgia bariátrica melhora significativamente todos os elementos da síndrome metabólica, resulta em uma grande perda de peso pós-operatória (20% a 32% dependendo do procedimento) e reduz a mortalidade geral em comparação com a terapia convencional.[94] [95] [96] [97] [98] 6[A]Evidence
- Em uma metanálise, a cirurgia bariátrica foi a estratégia mais eficaz na prevenção do diabetes do tipo 2 em comparação com dieta e/ou atividade física ou medicamentos antidiabéticos em pacientes com obesidade mórbida.[99]

Tratamento de resistência insulínica e hiperglicemia

Além da redução de peso com dieta e atividade física, a resistência insulínica também pode ser ainda mais reduzida com medicamentos nas pessoas com síndrome metabólica e DM do tipo 2 de início recente. Deve-se notar que nenhum agente farmacológico está oficialmente aprovado para aumentar a sensibilidade à insulina, e não houve nenhuma evidência conclusiva sobre se esses agentes impedem a progressão para o DM do tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose.[4]

Metformina:

- Esse agente sensibilizador de insulina tem sido usado há muito tempo para o tratamento do DM do tipo 2.[16] [64] [65]
- Tem-se observado que ele reduz a progressão para o DM do tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose[100] 7[A]Evidence e reduz o desenvolvimento de DCV de início recente em pacientes obesos com DM do tipo 2 no Estudo Prospectivo de Diabetes no Reino Unido (UKPDS).[101] 8[A]Evidence No entanto, não existe nenhum estudo cardiovascular definitivo em pacientes com síndrome metabólica tratados com metformina.

Tiazolidinedionas:

- Esses agonistas do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR gama) melhoram a sensibilidade do tecido à insulina em pacientes com DM do tipo 2, reduzindo os níveis glicêmicos em jejum e de hemoglobina glicada (HbA1c).[102]
- As 2 tiazolidinedionas comercialmente disponíveis (rosiglitazona e pioglitazona) têm efeitos benéficos semelhantes no controle glicêmico, na sensibilidade à insulina e na secreção de insulina.[103]
- A pioglitazona parece ter um efeito mais benéfico que a rosiglitazona no perfil lipídico plasmático.[103] No ensaio clínico prospectivo da pioglitazona em eventos macrovasculares (PROACTIVE), a pioglitazona reduziu significativamente o risco de morte, infarto do miocárdio (IAM) não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) em comparação com o placebo em pacientes com DM do tipo 2 e, em associação com outros medicamentos usados na prevenção secundária de diabetes e DCV, reduziu os sinais de doença macrovascular.[104] 9[A]Evidence

- A rosiglitazona aumentou significativamente o risco de IAM e morte devido à DCV.[105] Isso tem reduzido seu uso no DM do tipo 2, e a rosiglitazona foi removida do algoritmo de tratamento da American Diabetes Association e da European Association for the Study of Diabetes.[106] A European Medicines Agency (EMA) suspendeu a autorização de comercialização dos medicamentos que contêm rosiglitazona na União Europeia (UE) devido ao aumento do risco de problemas cardiovasculares.[107]

Tratamento de dislipidemia

O colesterol LDL é o principal alvo da terapia para redução do colesterol.[2] [108] [109] Tem sido publicado que cada 10% de diminuição no colesterol LDL ou 10% de aumento no colesterol HDL está associado a um risco 11% menor de DCV.[110] O início do tratamento para colesterol LDL depende do risco absoluto de doença coronariana (DC) com base no número de fatores de risco presentes e no índice de Framingham.[2] O principais fatores de risco incluem tabagismo, hipertensão (pressão arterial [PA] $\geq 140/90$ mmHg ou em uso de medicamento anti-hipertensivo), colesterol HDL baixo (<1.04 mmol/L [40 mg/dL]), história familiar de CC prematura (CC em parente de primeiro grau do sexo masculino <55 anos de idade; CC em parente de primeiro grau do sexo feminino <65 anos de idade) e idade (homens 45 anos ou mais; mulheres 55 anos ou mais). Os equivalentes do risco de DC incluem manifestações clínicas de formas não coronarianas de doença aterosclerótica (doença arterial periférica, aneurisma da aorta abdominal e doença da artéria carótida [ataque isquêmico transitório ou acidente vascular cerebral de origem carótida ou $>50\%$ de obstrução de uma artéria carótida]), diabetes e 2 ou mais fatores de risco com um risco de 10 anos de DC $>20\%$.

- Para pacientes de baixo risco (presença de 0 ou 1 fator de risco principal e risco de 10 anos de DC estimado $<10\%$ de acordo com o índice de Framingham), a meta do colesterol LDL é <4.14 mmol/L (160 mg/dL).
- Para pacientes de risco moderado (presença de 2 ou mais fatores de risco e risco de 10 anos de DC estimado $<10\%$), a meta do colesterol LDL é <3.367 mmol/L (130 mg/dL).
- Para pacientes com risco moderadamente alto (presença de 2 ou mais fatores de risco e risco de 10 anos de DC estimado inferior a 10% a 20%), a meta do colesterol LDL é <3.36 mmol/L (130 mg/dL), opcionalmente <2.59 mmol/L (100 mg/dL).
- Para pacientes de alto risco (presença de DC ou comorbidades equivalentes como formas não coronarianas de doença aterosclerótica clínica, diabetes e vários [2 ou mais] fatores de risco de DC com um risco de 10 anos de DC estimado $>20\%$),[2] [4] [15] [64] [111] a meta do colesterol LDL é <2.59 mmol/L (100 mg/dL), opcionalmente <1.81 mmol/L (70 mg/dL) quando DC e diabetes estão presentes.

Essas recomendações se baseiam no National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) publicado em 2004. No entanto, as metas de colesterol LDL recomendadas pela Task Force for the Management of Dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) e da European Atherosclerosis Society (EAS), publicadas em 2016, são ainda menores.[112] Em particular:

- Para pacientes com risco cardiovascular muito alto (DCV clínica ou inequívoca em exames de imagem; diabetes com dano a órgãos-alvo como proteinúria ou com um fator de risco importante como tabagismo, hipertensão ou dislipidemia; doença renal crônica grave [TFG <30 mL/minuto/ 1.73 m²]; um nível de ESCORE calculado $\geq 10\%$ para o risco em 10 anos de DCV fatal), é recomendável uma meta de colesterol LDL <1.81 mmol/L (<70 mg/dL) ou uma redução de pelo

menos 50% se o colesterol LDL basal estiver entre 1.81 mmol/L (70 mg/dL) e 3.49 mmol/L (135 mg/dL).

- Para pacientes com alto risco cardiovascular (fatores de risco únicos notavelmente elevados [em particular colesterol >8.02 mmol/L (>310 mg/dL) ou pressão arterial $\geq 180/110$ mmHg, a maioria das outras pessoas com diabetes mellitus, doença renal crônica moderada [TFG 30 a 59 mL/minuto/1.73 m²], um ESCORE calculado $\geq 5\%$ e <10% para risco em 10 anos de DCV fatal), é recomendável meta de colesterol LDL de <2.59 mmol/L (<100 mg/dL) ou uma redução de pelo menos 50% se o colesterol LDL basal estiver entre 2.59 mmol/L (100 mg/dL) e 5.17 mmol/L (200 mg/dL).
- Para pessoas com risco moderado (nível de ESCORE $\geq 1\%$ e < 5% para risco de DCV fatal em 10 anos), uma meta de colesterol LDL <2.98 mmol/L (<115 mg/dL) deve ser considerada.
- Para pessoas com risco baixo (nível de ESCORE <1% para risco de DCV fatal em 10 anos), uma meta de colesterol LDL <2.98 mmol/L (<115 mg/dL) deve ser considerada.
- O colesterol não HDL e a apolipoproteína B devem ser considerados metas secundárias em pacientes com risco alto e muito alto, com metas propostas <2.59 mmol/L (<100 mg/dL) e <2.07 mmol/L (<80 mg/dL), respectivamente para a apolipoproteína B. A meta para o colesterol não HDL (2.59 mmol/L [100 mg/dL] e 3.36 mmol/L [130 mg/dL] em pacientes com risco cardiovascular muito alto e alto) é 0.78 mmol/L (30 mg/dL) mais alta do que a proposta para o colesterol LDL. No entanto, essas metas receberam uma classificação moderada nas diretrizes da European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society, já que não foram amplamente estudadas em ensaios clínicos randomizados e controlados.

As diretrizes de 2013 da American College of Cardiology/American Heart Association para o tratamento de colesterol sanguíneo elevado para reduzir o risco de DCV aterosclerótica são diferentes das diretrizes prévias no sentido que elas mudam do estabelecimento de metas específicas de colesterol LDL de acordo com o risco de DCV para uma redução na porcentagem de colesterol LDL para cada um dos 3 níveis diferentes de risco de DCV. Particularmente, para pacientes em alto risco de DCV, como aqueles com DCV clínica, recomenda-se uma redução de $\geq 50\%$ no colesterol LDL usando altas doses de estatinas de alta potência. Em pacientes com risco de DCV aterosclerótica moderado a grave (ou seja, sem DCV clínica, mas com risco de 10 anos $\geq 7.5\%$), recomenda-se uma redução de 30% a 50% no colesterol LDL, enquanto em pacientes com risco de 10 anos de DCV aterosclerótica de 5.0% a 7.4%, recomenda-se uma redução de <30% no colesterol LDL usando doses adequadas de estatinas de potência moderada. Estas diretrizes recomendam investigar sintomas musculares e medir aminotransferases séricas antes de iniciar terapia com estatina, sem nenhuma recomendação para monitoramento adicional da função hepática.^[113] Deve-se observar que as diretrizes e a calculadora de risco ainda estão em consideração geral e estão sendo discutidas por outras organizações e fornecedores de diretrizes.

Um alvo secundário da terapia para redução do colesterol é o colesterol não HDL.^[2] Quando os níveis de triglicerídeos forem de 2.3 mmol/L (200 mg/dL) ou mais e a meta de colesterol LDL tiver sido atingida, o objetivo deverá ser diminuir o colesterol não HDL para 0.78 mmol/L (30 mg/dL) a mais que o colesterol LDL.

Muitas classes de medicamentos hipolipemiantes estão disponíveis.

- As estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) são os principais agentes redutores do colesterol LDL e reduzem o colesterol LDL em 25% a 45% dependendo da dose e do tipo específico de estatina usado.^{10[B]Evidence 11[C]Evidence} As estatinas também aumentam o colesterol HDL em 5% a 10% e reduzem os triglicérides em 7% a 30%.^{[4] [16] [64]} Elas possuem vários outros

efeitos hipolipemiantes independentes, incluindo a modulação da função endotelial, a estabilização das placas e efeitos anti-inflamatórios e antitrombóticos, que contribuem ainda mais para reduzir o risco de DCV associado a esses medicamentos.[89] Essas ações pleiotrópicas têm sido mostradas nos pacientes com glicemia de jejum alterada ou intolerância à glicose (IG) associadas à síndrome metabólica.[114]

Se a meta do colesterol LDL não for atingida, outros medicamentos hipolipemiantes poderão ser adicionados às estatinas. A escolha do agente hipolipemiante se baseia no perfil lipídico individual do paciente.

- A ezetimiba é muito efetiva em combinação com as estatinas. Ela age inibindo a absorção do colesterol e reduz o colesterol LDL, em média, em 20% a 30%.[115] [116] 12[A]Evidence
- Os sequestradores de ácidos biliares como o colestevam também reduzem com eficiência o colesterol LDL em 15% a 30%, mas o tratamento bem-sucedido requer um paciente com bastante disciplina e tenacidade para misturar a forma em pó granular desses agentes.[117] 13[A]Evidence Em combinação com a atorvastatina, o colestevam reduz o colesterol LDL em aproximadamente 25%.[118] 14[A]Evidence
- Os fibratos ativam o PPAR alfa, uma proteína receptora nuclear que afeta a expressão dos genes-alvo envolvidos na proliferação e diferenciação das células e nas respostas imunológica e inflamatória. Os fibratos mais usados são o fenofibrato e a genfibrozila.[119] [120] Eles diminuem os níveis de triglicerídeos em 25% a 50% e o colesterol LDL em até 30% (embora esses níveis possam aumentar em pacientes com baixo colesterol HDL e triglicerídeos altos), e aumentam o colesterol HDL em 5% a 15%. A redução dos triglicerídeos causa uma transformação das pequenas e densas partículas de colesterol LDL em partículas com tamanho mais normal.[4] Quando o colesterol LDL está controlado, os fibratos são os agentes mais efetivos para diminuir os triglicerídeos e aumentar o colesterol HDL. Os fibratos, especialmente a genfibrozila, reduzem os pontos finais de DCV em pacientes com dislipidemia aterogênica e síndrome metabólica.[103] 15[A]Evidence
- Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, especialmente os ácidos eicosapentenoico e docosa-hexaenoico, são particularmente eficazes na diminuição de triglicerídeos em 20% a 40%, embora possam aumentar o colesterol LDL em 5% a 10% sem afetar o colesterol HDL.[4] No entanto, uma metanálise não demonstrou uma redução nos eventos de doença cardiovascular (DCV) causados por ácidos graxos ômega-3.[121]
- A niacina (ácido nicotínico) é outra alternativa para reduzir os triglicerídeos e o colesterol não HDL. Esse medicamento pode ser usado como monoterapia ou em combinação com agentes redutores de colesterol LDL.[122] É o agente mais potente para elevar os níveis de colesterol HDL em 5% a 15% e para aumentar o tamanho da partícula do colesterol HDL.[123] 16[A]Evidence Também é o único medicamento que diminui os níveis de lipoproteína (a) em pessoas com diabetes.[124] [125] 17[A]Evidence Vários efeitos adversos, como rubor e hiperglicemia, têm limitado seu uso.[4] Os resultados do estudo HPS2-THRIVE (Heart Protective Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events [n=25000 adultos]) não mostraram benefícios em pacientes de alto risco. [126]Consequentemente, em janeiro de 2013 a European Medicines Agency retirou a combinação de niacina (ácido nicotínico)/laropiranto do mercado europeu.
- Os esteróis e estanóis vegetais, que estão disponíveis como aditivos alimentares em diversos produtos laticínios, incluindo margarina e iogurte, têm um efeito modesto sobre o colesterol LDL em combinação com as estatinas.[127] 18[A]Evidence A redução média do colesterol LDL em todos os estudos tem sido 9% com uma dose média diária de 2.15 g de esterois vegetais (fitosterol).

A redução do colesterol LDL com estanois é otimizada com uma ingestão de aproximadamente 2 g/dia. Quantidades maiores não reduzem muito mais os níveis séricos de LDL.[127]

- A creatina quinase (CK) e as aminotransferases podem ficar elevadas devido aos medicamentos hipolipemiantes, especialmente estatinas e fibratos, e devem ser monitoradas. Deve-se ter cuidado com a administração conjunta de estatinas e fibratos.

Tratamento da hipertensão

A PA desejada para pacientes com DC, diabetes ou doença renal crônica é <130/80 mmHg, enquanto para pacientes sem essas comorbidades é <140/90 mmHg. [19\[A\]Evidence](#) Se não for possível atingir essas metas com a modificação do estilo de vida, medicamentos anti-hipertensivos serão necessários.

Embora nenhuma classe específica de medicamento anti-hipertensivo seja considerada como exclusivamente eficaz para síndrome metabólica, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou antagonistas do receptor de angiotensina II são os medicamentos preferidos, principalmente na presença de DM do tipo 2 ou doença renal crônica, pois reduzem significativamente a incidência de albuminúria e a progressão para nefropatia.[4] [64]

Aspirina em baixas doses

Como a síndrome metabólica também é considerada como um estado pró-trombótico e pró-inflamatório, a aspirina em baixas doses é recomendada para pacientes com risco elevado ou moderadamente elevado (risco de DC de 10 anos de 10% ou mais).[2] Para os pacientes de baixo risco, o benefício da aspirina deve ser ponderado contra o risco de hemorragia.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	modificação no estilo de vida
	adjunto	farmacoterapia para redução de peso
	adjunto	cirurgia bariátrica
	adjunto	aspirina em baixas doses
■ com resistência insulínica	mais	metformina ou pioglitazona
■ com dislipidemia	mais	estatina
	adjunto	medicamento hipolipemiante adicional
■ com hipertensão	mais	anti-hipertensivo

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Em curso

todos os pacientes

1a modificação no estilo de vida

» O principal objetivo dos pacientes com sobrepeso/obesos é reduzir o peso corporal total em 10%. O objetivo secundário é atingir um índice de massa corporal (IMC) normal (isto é, $<25 \text{ kg/m}^2$).[15]

» A dieta deve ter baixo teor de gorduras saturadas e alto teor de gorduras insaturadas, ser rica em fibras e carboidratos não refinados complexos (10-25 g/dia) e ter pouca quantidade de açúcares e sódio (limitado a 65-100 mmol por dia). Carboidratos: 40% a 65% da ingestão total de calorias; proteínas: 10% a 35%; gorduras 20% a 35% da ingestão total de calorias (dentre elas, as gorduras saturadas devem ser reduzidas a $<7\%$, os ácidos graxos trans a $<1\%$ e o colesterol a $<200 \text{ mg/dia}$).[4] [15] [69] Gorduras monoinsaturadas (de origem vegetal: por exemplo, azeite de oliva e óleo de soja) devem ser consumidas e os ácidos graxos n-3-poli-insaturados (principalmente do peixe) devem constituir cerca de 10% da ingestão de calorias.

» A rotina de exercícios diários de pelo menos 30 minutos de atividade física moderada a intensa, como uma caminhada rápida, é recomendada.[4] [15] [85] [86] Atividades de maior intensidade podem trazer mais benefícios.[37] [72]

» Em relação à melhor estratégia para conseguir adesão a uma mudança significativa de estilo de vida, uma metanálise mostrou que uma abordagem interativa, baseada em equipe com contato de alta frequência e pacientes motivados possui um impacto maior e mais duradouro no manejo do peso.[82]

» O abandono do hábito de fumar é obrigatório.[2] [16] [64]

adjunto farmacoterapia para redução de peso

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

Em curso

» **orlistate**: 120 mg por via oral três vezes ao dia em cada refeição contendo gordura

» As diretrizes dos National Institutes of Health dos EUA sobre obesidade recomendam considerar a terapia farmacológica para perda de peso em pacientes com IMC maior ou igual a 30 kg/m², ou maior ou igual a 27 kg/m² na presença de comorbidades relacionadas ao excesso de adiposidade.[4]

» Orlistate reduz a absorção de gordura pela ligação de lipases pancreáticas,[84] resultando em perda de peso significativa, mas com ganho de peso rebote se for descontinuado.[89] Associado a uma dieta hipocalórica, melhora a pressão arterial (PA) e a glicemia de jejum, os triglicerídeos e os níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL).[90] Com intervenções no estilo de vida, o orlistate reduz a incidência do diabetes mellitus (DM) do tipo 2 em 37% em pacientes de alto risco. [91]

» Embora a sibutramina tenha sido recomendada anteriormente, a European Medicines Agency (EMA) suspendeu as autorizações de comercialização de sibutramina na União Europeia em janeiro de 2010 por questões de segurança.[92]

adjunto cirurgia bariátrica

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O National Institutes of Health (NIH) estabeleceu diretrizes para a terapia cirúrgica de obesidade mórbida: a cirurgia bariátrica deve ser considerada em pacientes com IMC maior ou igual a 40 kg/m², ou maior ou igual a 35 kg/m² na presença de comorbidades significativas.[93]

» Os procedimentos cirúrgicos incluem banda gástrica, bypass gástrico (principalmente "Y de Roux"), gastroplastia (principalmente gastroplastia vertical com banda), desvio biliopancreático, derivação biliodigestiva, ileogastrostomia e derivação jejunoileal.

» A cirurgia bariátrica melhora significativamente todos os componentes da síndrome metabólica e está associada a uma grande perda de peso pós-operatória (20% a 32%, dependendo do procedimento) e reduz a mortalidade geral em comparação com a terapia convencional.[94] [95] [96] [97]

Em curso

» Em uma metanálise, a cirurgia bariátrica foi a estratégia mais eficaz na prevenção do diabetes do tipo 2 em comparação com dieta e/ou atividade física ou medicamentos antidiabéticos em pacientes com obesidade mórbida.[99]

adjunto

aspirina em baixas doses

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aspirina**: 75-81 mg por via oral uma vez ao dia

» Como a síndrome metabólica também é considerada como um estado pró-trombótico e pró-inflamatório, a aspirina em baixas doses é recomendada para pacientes com risco elevado ou moderadamente elevado (risco de doença coronariana de 10 anos de 10% ou mais).[2] Para os pacientes de baixo risco, o benefício da aspirina deve ser ponderado contra o risco de hemorragia.

■ com resistência insulínica

mais

metformina ou pioglitazona

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metformina**: 850 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 2550 mg/dia

Opções secundárias

» **pioglitazona**: 15-45 mg por via oral uma vez ao dia

» A metformina reduziu a progressão para o DM do tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose[100] e reduziu o desenvolvimento de DCV de início recente em pacientes obesos com DM do tipo 2 no Estudo Prospectivo de Diabetes no Reino Unido (UKPDS).[101] No entanto, não existe nenhum estudo cardiovascular definitivo em pacientes com síndrome metabólica tratados com metformina.

» A pioglitazona reduziu significativamente o risco de morte, infarto do miocárdio (IAM) não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) em pacientes com DM do tipo 2 e, em associação com outros medicamentos usados na prevenção secundária de diabetes e doença cardiovascular, reduziu os sinais de doença macrovascular no

Em curso

■ com dislipidemia

mais

ensaio clínico prospectivo da pioglitazona em eventos macrovasculares (PROACTIVE).[104]

estatina

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **rosuvastatina**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **atorvastatina**: 10-80 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **sinvastatina**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia; aumento do risco de miopatia com a dose de 80 mg/dia

» O colesterol LDL é o principal alvo da terapia para redução do colesterol.[2] [108] [109] O início do tratamento para colesterol LDL depende do risco absoluto de doença coronariana com base no número de fatores de risco e no índice de Framingham.[2] [112]

» As estatinas (inibidores da HMG-CoA redutase) são os principais agentes redutores de colesterol LDL. Elas reduzem o colesterol LDL em 25% a 45% dependendo da dose e do tipo específico de estatina usado, aumentam o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) em 5% a 10% e reduzem os triglicérides em 7% a 30%.[4] [16] [64]

» As diretrizes de 2013 da American College of Cardiology/American Heart Association para o tratamento de colesterol sanguíneo elevado recomendam uma redução percentual do colesterol LDL de acordo com o risco de DCV aterosclerótica: para pacientes em alto risco de DCV, inclusive aqueles com DCV clínica, recomenda-se uma redução de $\geq 50\%$ no colesterol LDL; para pacientes com risco de DCV aterosclerótica moderado a grave, recomenda-se uma redução de 30% a 50% no colesterol LDL; para pacientes com risco de 10 anos de DCV aterosclerótica de 5.0% a 7.4%, recomenda-se uma redução de $< 30\%$ no colesterol LDL. As diretrizes recomendam investigar sintomas musculares e medir aminotransferases séricas antes de iniciar terapia com estatina, sem nenhuma

Em curso

recomendação para monitoramento adicional da função hepática.[113] Deve-se observar que as diretrizes e a calculadora de risco ainda estão em consideração geral e estão sendo discutidas por outras organizações e fornecedores de diretrizes.

» As estatinas possuem vários outros efeitos hipolipemiantes independentes, incluindo a modulação da função endotelial e a estabilização das placas, bem como efeitos anti-inflamatórios e antitrombóticos, que contribuem ainda mais para reduzir o risco de doença cardiovascular associado a esses medicamentos.[89]

» Se a meta do colesterol LDL não for atingida, outros medicamentos hipolipemiantes poderão ser adicionados às estatinas.

» A CK e as aminotransferases podem aumentar devido aos medicamentos hipolipemiantes, especialmente estatinas e fibratos, e devem ser monitoradas. Deve-se ter cuidado com a administração conjunta de estatinas e fibratos.

adjunto medicamento hipolipemiante adicional

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ezetimiba**: 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **colesevelam**: 1.9 g por via oral duas vezes ao dia

OU

» **fenofibrato micronizado**: dose varia dependendo da marca; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **genfibrozila**: 600 mg por via oral duas vezes ao dia

OU

» **ésteres etílicos de ácido ômega-3**: 6 g/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas

Em curso

- » Se a meta do colesterol LDL não for atingida, outros medicamentos poderão ser adicionados às estatinas. A escolha do agente hipolipemiante se baseia no perfil lipídico do paciente.
- » A ezetimiba inibe a absorção do colesterol e reduz o colesterol LDL em 20% a 30%.[\[115\]](#)
[\[116\]](#)
- » Os sequestradores de ácido biliar (por exemplo, colestevlam) reduzem o colesterol LDL em 15% a 30%.[\[117\]](#)
- » Os fibratos (por exemplo, fenofibrato, genfibrozila) diminuem os triglicerídeos em 25% a 50% e o colesterol LDL em 30%, e aumentam o colesterol HDL em 5% a 15%. Quando o colesterol LDL está controlado, eles são o agente mais efetivo para reduzir os triglicerídeos e aumentar o colesterol HDL.
- » Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (por exemplo, os ácidos eicosapentenoico e docosa-hexaenoico) diminuem os triglicerídeos em 20% a 40%, embora possam aumentar o colesterol LDL em 5% a 10% sem afetar o colesterol HDL.[\[4\]](#) No entanto, uma metanálise não demonstrou uma redução nos eventos de doença cardiovascular (DCV) causados por ácidos graxos ômega-3.[\[121\]](#)
- » A CK e as aminotransferases podem aumentar devido aos medicamentos hipolipemiantes, especialmente estatinas e fibratos, e devem ser monitoradas. Deve-se ter cuidado com a administração conjunta de estatinas e fibratos.

■ com hipertensão

mais

anti-hipertensivo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ramipril**: 2.5 a 10 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **quinapril**: 5-40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **enalapril**: 10-40 mg por via oral uma vez ao dia

OU

Em curso

» **valsartana**: 80-320 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **irbesartana**: 150-300 mg por via oral uma vez ao dia

OU

» **telmisartana**: 40-80 mg por via oral uma vez ao dia

» A PA desejada é <130/80 mmHg para pacientes com doença coronariana, diabetes ou doença renal crônica e <140/90 mmHg para indivíduos sem essas condições. Se não for possível atingir essas metas com a modificação do estilo de vida, medicamentos anti-hipertensivos serão necessários.

» Embora nenhuma classe específica de medicamento anti-hipertensivo seja considerada como exclusivamente eficaz para síndrome metabólica, os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA; por exemplo, ramipril, quinapril, enalapril) ou antagonistas do receptor de angiotensina II (por exemplo, valsartana, irbesartana, telmisartana) são os medicamentos preferidos, principalmente na presença de DM do tipo 2 ou doença renal crônica, pois reduzem significativamente a incidência de albuminúria e a progressão para nefropatia.[4] [64]

Novidades

Terapia de reposição de testosterona

Embora somente alguns ensaios clínicos randomizados e controlados tenham sido relatados, a terapia de reposição de testosterona parece melhorar o controle metabólico, bem como a obesidade central, em pacientes com síndrome metabólica e hipogonadismo.[\[57\]](#) [\[58\]](#)

Inibidores de 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1

Dados recentes de estudos em animais e humanos indicam uma associação da superexpressão de 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11-beta-HSD1) com a obesidade e distúrbios nos metabolismos da glicose e de lipídios. Isso tem levado à hipótese de que a inibição seletiva de 11-beta-HSD1 pode ser usada para tratar síndrome metabólica e diabetes. Exceto para produtos naturais e agentes mais antigos, como tiazolidinedionas e fibratos, novos compostos como adamantiltriazóis, arilsulfonamida-tiazóis, anilino-tiazolonas, BVT2733, INCB-13739, MK-0916 e MK-0736 estão sendo investigados atualmente. Os achados preliminares mostram um efeito favorável no metabolismo de glicose e lipídios, na redução de peso e nos níveis de adipocina.[\[128\]](#) [\[129\]](#)

Análogos de peptídeos semelhantes ao glucagon 1 (GLP-1)

Análogos de GLP-1, como a liraglutida, podem ser uma opção alternativa para a perda de peso no futuro. Estudos demonstraram maior eficácia que o orlistate.[\[130\]](#)

Antagonistas dos receptores delta ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR-delta)

Antagonistas de PPAR-delta, como GW501516, induzem up-regulation na oxidação dos ácidos graxos nos músculos esqueléticos e produzem alterações benéficas no colesterol HDL, no colesterol LDL, na apoA1 e na apoB no sentido de um perfil menos aterogênico.[\[131\]](#)

Recomendações

Monitoramento

Os níveis de lipídio (colesterol de lipoproteína de baixa densidade [LDL], colesterol de lipoproteína de alta densidade [HDL] e triglicerídeos) devem ser monitorados a cada 6 semanas até os níveis desejados serem atingidos e, quando estiverem estáveis, a cada 6 meses.

Os níveis séricos de aminotransferase e creatina quinase (CK) devem ser medidos antes do início de estatinas, fibratos, ezetimiba ou niacina (ácido nicotínico). Eles devem ser verificados novamente sempre que a dose do medicamento for ajustada e monitorada a cada 6 meses assim que a dose ficar estável.

Pressão arterial (PA), glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c) devem ser verificados a cada 3 meses. A circunferência da cintura e o índice de massa corporal (IMC) devem ser medidos todos os meses.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a seguir uma dieta com poucas gorduras saturadas e proteína animal e rica em frutas, vegetais e cereais integrais. Eles também devem ser aconselhados a praticar exercícios físicos regularmente (>30 minutos por dia) e evitar atividades sedentárias.[\[4\]](#) [\[16\]](#) [\[53\]](#) [\[148\]](#) [\[ChooseMyPlate.gov\]](#)

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença cardiovascular	variável	alta
<p>A síndrome metabólica aumenta o risco de doença cardiovascular (DCV). Os pacientes correm um risco 2 a 3 vezes maior de mortalidade relacionada à DCV.[132]</p> <p>Uma grande metanálise de 172,573 pacientes com síndrome metabólica mostrou que seu risco relativo (RR) de eventos cardiovasculares e morte era 1.78. Essa associação continuou alta (RR de 1.58) depois do ajuste para fatores de risco cardiovascular tradicionais e foi maior para mulheres que para homens.[133]</p> <p>Outro estudo mostrou um aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC) (razão de riscos de 1.5) em pacientes com síndrome metabólica depois do ajuste para fatores de risco sociodemográficos.[134]</p> <p>Mesmo em adolescentes, a síndrome metabólica foi associada ao aumento na espessura da íntima-média da carótida.[135]</p>		
diabetes mellitus (DM) do tipo 2	variável	alta
<p>O risco de desenvolvimento de DM do tipo 2 é até 5 vezes maior nas pessoas com síndrome metabólica.[59] [60] Além disso, na presença de síndrome metabólica e resistência à insulina, o risco de desenvolver DM do tipo 2 é 6 a 7 vezes maior que nas pessoas sem essas condições.[136]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
doença hepática gordurosa não alcoólica	variável	alta
<p>A American Association for the Study of Liver Diseases definiu a doença hepática gordurosa não alcoólica (EHNA) como o acúmulo de gordura no fígado superior a 5% a 10% do peso do fígado conforme determinado pela porcentagem de hepatócitos com gordura vistos por microscopia óptica.[137] A EHNA é uma entidade clinicopatológica com um grande espectro histológico que varia de uma simples esteatose até esteatose hepática e cirrose. Estima-se que sua prevalência é de 20% a 30% da população geral no mundo ocidental.[138]</p> <p>A EHNA está fortemente associada aos componentes da síndrome metabólica, e a resistência insulínica é um importante fator patogênico nas duas condições.[139] As pessoas com síndrome metabólica têm um risco 4 a 11 vezes maior de evoluir para EHNA futura.[140]</p> <p>A EHNA também está fortemente associada à DCV, mesmo depois do ajuste para fatores de risco de síndrome metabólica.[141]</p> <p>Os pacientes com aminotransferases elevadas e síndrome metabólica devem ser encaminhados a um hepatologista.</p>		
infertilidade	variável	média
<p>A síndrome metabólica tem sido associada ao hipogonadismo masculino e feminino (independentemente da síndrome do ovário policístico [SOPC]). O hipogonadismo também é um fator de risco para síndrome metabólica e DM do tipo 2. A terapia de reposição hormonal nos dois sexos melhora os elementos da síndrome metabólica.[4]</p>		
osteoartrite	variável	média
<p>A obesidade está fortemente associada à osteoartrite, principalmente dos joelhos, em pacientes com síndrome metabólica.[142]</p>		
gota	variável	média
<p>A obesidade está fortemente associada à gota em pacientes com síndrome metabólica.[142]</p>		
câncer	variável	média
<p>Evidências epidemiológicas cumulativas têm vinculado a síndrome metabólica ao desenvolvimento ou progressão do câncer: especificamente, câncer colorretal e de próstata e aumento da recorrência de câncer de mama.[143] [144] [145]</p> <p>A obesidade está significativamente associada a taxas maiores de desenvolvimento e morte dos tipos de câncer mais comum, incluindo câncer colorretal, de próstata e de mama.[146]</p> <p>O DM do tipo 2 também está associado ao aumento do risco de evoluir para câncer em geral e em locais específicos.[147]</p>		

Prognóstico

O prognóstico dos pacientes com relação à doença cardiovascular e ao desenvolvimento ou progressão do diabetes mellitus (DM) do tipo 2 melhora significativamente com a intervenção multifatorial. Isso inclui a modificação no estilo de vida (dieta saudável e exercícios), a melhora da resistência insulínica e da hiperglicemia concomitante (perda de peso e/ou sensibilizadores de insulina), a redução dos níveis de triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) com um aumento no colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e o controle rígido da pressão arterial (PA) dentro dos limites recomendados.

Diretrizes de diagnóstico

Internacional

Harmonizing the metabolic syndrome

Publicado por: 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

Última publicação em:
2009

América do Norte

Standards of medical care in diabetes - 2017

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2017

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute

Última publicação em:
2002

Diretrizes de tratamento

Europa

Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Publicado por: European Society of Cardiology

Última publicação em:
2016

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Publicado por: European Society of Cardiology; European Atherosclerosis Society

Última publicação em:
2016

Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

Publicado por: European Society of Cardiology; European Association for the Study of Diabetes

Última publicação em:
2013

Europa

Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em:
2017

Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3)

Publicado por: British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; The Stroke Association

Última publicação em:
2014

América do Norte

Standards of medical care in diabetes - 2017

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2017

2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute

Última publicação em:
2014

2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults

Publicado por: American College of Cardiology; American Heart Association

Última publicação em:
2013

Clinical practice guidelines for healthy eating for the prevention and treatment of metabolic and endocrine diseases in adults

Publicado por: American Association of Clinical Endocrinologists; American College of Endocrinology; The Obesity Society

Última publicação em:
2013

ATP III update 2004: implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association

Última publicação em:
2004

Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)

Publicado por: National Heart, Lung, and Blood Institute

Última publicação em:
2002

Asia

Cardiometabolic risk management guidelines in primary care

Publicado por: Qatif Primary Health Care (Saudi Arabia)

Última publicação em:
2011

Recursos online

1. [ChooseMyPlate.gov](#) (*external link*)

Nível de evidência

1. Redução na síndrome metabólica: há evidências de alta qualidade de que a modificação intensa no estilo de vida com uma modesta perda de peso reduz a prevalência da síndrome metabólica em aproximadamente 40%.[\[68\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
2. Redução no risco cardiovascular: há evidências de alta qualidade de que aumentar a ingestão de frutas e legumes leva a uma redução no risco de doença cardiovascular.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
3. Perda de peso: há evidências de alta qualidade de que o orlistate resulta em perda de peso significativa em comparação com o placebo, com ganho de peso em caso de descontinuação.[\[89\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
4. Redução no risco cardiovascular: existem evidências de alta qualidade de que o orlistate, em associação com uma dieta hipocalórica, tem um desfecho favorável em vários fatores de risco cardiovascular, incluindo pressão arterial (PA) e glicemia de jejum, triglicerídeos e níveis de colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) em pacientes com síndrome metabólica e diabetes mellitus (DM) do tipo 2.[\[90\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
5. Redução no DM tipo 2: existem evidências de alta qualidade de que o orlistate associado a intervenções no estilo de vida reduz a incidência do DM do tipo 2 em 37% em pacientes de alto risco em comparação com o placebo e mudanças de estilo de vida isoladamente.[\[91\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
6. Redução na síndrome metabólica: existem evidências de alta qualidade de que a cirurgia bariátrica melhora significativamente todos os elementos da síndrome metabólica e está associada a uma grande perda de peso pós-operatória (20% a 32%, de acordo com o procedimento) e reduz a mortalidade geral em comparação com a terapia convencional.[\[94\]](#) [\[95\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
7. Redução no DM tipo 2: existem evidências de alta qualidade de que a metformina reduz a progressão para o DM do tipo 2 em pacientes com intolerância à glicose.[\[100\]](#)

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

8. Redução no risco cardiovascular: existem evidências de alta qualidade de que a metformina reduz o desenvolvimento da doença cardiovascular de início recente em pacientes obesos com diabetes mellitus (DM) do tipo 2.[101]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

9. Redução no risco cardiovascular: existem evidências de alta qualidade de que a pioglitazona reduz significativamente os riscos de morte, infarto do miocárdio (IAM) não fatal e acidente vascular cerebral (AVC) em comparação com o placebo em pacientes com diabetes mellitus (DM) do tipo 2 e, em associação com outros medicamentos usados na prevenção secundária de diabetes e doença cardiovascular, reduz os sinais de doença macrovascular.[104]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

10. Redução na doença arterial coronariana em pacientes de baixo risco: existem evidências de qualidade moderada de que, em comparação com uma dieta redutora de colesterol isoladamente, a adição de pravastatina a essa dieta é mais efetiva na redução da incidência de doença coronariana geral em 10 anos nas pessoas com baixo risco de doença coronariana.

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

11. Redução nos eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco: existem evidências de baixa qualidade de que, em comparação com o placebo ou cuidados normais, as estatinas podem ser mais efetivas na redução dos principais eventos coronarianos e vasculares cerebrais em 4.3 anos, com benefícios absolutos aumentando proporcionalmente com o risco da linha basal mais alta.

Nível de evidência C: Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

12. Redução no colesterol LDL: existem evidências de alta qualidade de que a ezetimiba reduz o colesterol LDL, em média, em 20% a 30%.[115]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

13. Redução no colesterol LDL: existem evidências de alta qualidade de que os sequestradores de ácido biliar são efetivos na redução do colesterol LDL em 15% a 30%.[117]

Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

14. Redução no colesterol LDL: existem evidências de alta qualidade de que o colesevelam, em combinação com a atorvastatina, reduz o colesterol LDL em aproximadamente 25%.[\[118\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
-
15. Redução nos eventos cardiovasculares em pacientes de risco médio: existem evidências de alta qualidade de que, em comparação com o placebo, a genfibrozila é mais efetiva na redução dos eventos de doença coronariana em 5 anos nas pessoas com risco moderado de doença coronariana.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
-
16. Aumento no colesterol HDL: existem evidências de alta qualidade de que a niacina (ácido nicotínico) aumenta o colesterol HDL em 5% a 15% e o tamanho da partícula do colesterol HDL.[\[123\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
-
17. Redução na lipoproteína (a): existem evidências de alta qualidade de que a niacina (ácido nicotínico) diminui os níveis de lipoproteína (a) em pacientes com diabetes mellitus (DM).[\[124\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
-
18. Redução no colesterol LDL: existem evidências de alta qualidade de que o consumo de margarinas e gorduras enriquecidas com ésteres de esteróis vegetais reduz modestamente o colesterol LDL.[\[127\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
-
19. Redução no risco cardiovascular e na mortalidade: existem evidências de alta qualidade de que limites mais agressivos de pressão arterial reduzem os eventos cardiovasculares e a mortalidade geral, embora nenhum ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC) que examine limites de pressão sistólica abaixo de 150 mmHg e pressão diastólica abaixo de 75 mmHg esteja disponível.
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.
-

Artigos principais

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421. [Texto completo](#)
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29:777-822.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9. [Texto completo](#)
- Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:286-288.
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-556. [Texto completo](#)
- Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-436. [Texto completo](#)
- Wang H, Dong S, Xu H, et al. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. *Mol Biol Rep*. 2012;39:5691-5698. [Texto completo](#)
- Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438. [Texto completo](#)
- Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol*. 2012;176(suppl 7):S44-S54.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med*. 2002;346:591-602.
- Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport*. 2012;15:25-31.
- Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):741-52. [Texto completo](#)
- Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, et al. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev*. 2011;12:515-524. [Texto completo](#)

- Athyros VG, Elisaf MS, Alexandrides T, et al. Long-term impact of multifactorial treatment on new-onset diabetes and related cardiovascular events in metabolic syndrome: a post hoc ATTEMPT analysis. *Angiology*. 2012;63:358-366.
- Athyros VG, Ganotakis E, Kolovou GD, et al. Assessing the treatment effect in metabolic syndrome without perceptible diabetes (ATTEMPT): a prospective-randomized study in middle aged men and women. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:647-657.
- Grundy SM, Cleeman JI, Mertz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39. [Texto completo](#)
- Feig PU, Shah S, Hermanowski-Vosatka A, et al. Effects of an 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:498-504.

Referências

1. Obunai K, Jani S, Dangas GD. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91:1169-1184.
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421. [Texto completo](#)
3. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
4. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008;29:777-822.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):356-9. [Texto completo](#)
6. Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al; MetS-Greece Collaborative Group. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:397-405.
7. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, et al. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1157-1159.

8. Steinberger J, Daniels SR, Eckel RH, et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents. *Circulation*. 2009;119:628-647. [Texto completo](#)
9. Cook S, Weitzman M, Auinger P, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157:821-827. [Texto completo](#)
10. Koskinen J, Magnussen CG, Sinaiko A, et al. Childhood Age and Associations Between Childhood Metabolic Syndrome and Adult Risk for Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus and Carotid Intima Media Thickness: The International Childhood Cardiovascular Cohort Consortium. *J Am Heart Assoc*. 2017 Aug 16;6(8). [Texto completo](#)
11. Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(suppl 1):S9-S30.
12. Wu CC, Yeh WT, Crow RS, et al. Comparison of electrocardiographic findings and associated risk factors between Taiwan Chinese and US White adults. *Int J Cardiol*. 2008;128:224-231.
13. Sheth T, Nair C, Nargundkar M, et al. Cardiovascular and cancer mortality among Canadians of European, south Asian and Chinese origin from 1979 to 1993: an analysis of 1.2 million deaths. *CMAJ*. 1999;161:132-138. [Texto completo](#)
14. Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106:286-288.
15. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:399-404. [Texto completo](#)
16. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-556. [Texto completo](#)
17. Walker BR. Cortisol: cause and cure for metabolic syndrome? *Diabet Med*. 2006;23:1281-1288.
18. Langin D. Diabetes, insulin secretion, and the pancreatic beta-cell mitochondrion. *N Engl J Med*. 2001;345:1772-1774.
19. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106:171-176. [Texto completo](#)
20. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care*. 1996;19:390-393.
21. Sandhofer A, Kaser S, Ritsch A, et al. Cholesteryl ester transfer protein in metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:812-818. [Texto completo](#)

22. Wang H, Knaub LA, Jensen DR, et al. Skeletal muscle-specific deletion of lipoprotein lipase enhances insulin signaling in skeletal muscle but causes insulin resistance in liver and other tissues. *Diabetes*. 2009;58:116-124. [Texto completo](#)
23. Preiss-Landl K, Zimmermann R, Hammerle G, et al. Lipoprotein lipase: the regulation of tissue specific expression and its role in lipid and energy metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:471-481.
24. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, et al. The role of renin-angiotensin system inhibition in the treatment of hypertension in metabolic syndrome: are all the angiotensin receptor blockers equal? *Expert Opin Ther Targets*. 2007;11:191-205.
25. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin - the classical, resistin - the controversial, adiponectin - the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005;19:525-546.
26. Papadopoulos DP, Perrea D, Thomopoulos C, et al. Masked hypertension and atherogenesis: the impact on adiponectin and resistin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009;11:61-65.
27. Deepa R, Velmurugan K, Arvind K, et al. Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism*. 2006;55:1232-1238.
28. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab*. 2004;30:13-19.
29. Inadera H. The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems. *Int J Med Sci*. 2008;5:248-262. [Texto completo](#)
30. Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al. Dyslipidaemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol*. 2006;4:175-183.
31. Bellia C, Bivona G, Scazzone C, et al. Association between homocysteinemia and metabolic syndrome in patients with cardiovascular disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:999-1001. [Texto completo](#)
32. Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med*. 2008;168:1609-1616.
33. Lassale C, Tzoulaki I, Mooons KGM, et al. Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis. *Eur Heart J* 2017 Aug 14. [Texto completo](#)
34. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163:427-436. [Texto completo](#)
35. Bianchi G, Rossi V, Muscari A, et al. Physical activity is negatively associated with the metabolic syndrome in the elderly. *QJM*. 2008;101:713-721.

36. Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e34916. [Texto completo](#)
37. Yung LM, Laher I, Yao X, et al. Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (part 2). Sports Med. 2009;39:45-63.
38. Parker DR, Weiss ST, Troisi R, et al. Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations: the Normative Aging Study. Am J Clin Nutr. 1993;58:129-136.
39. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med. 1997;337:1491-1499. [Texto completo](#)
40. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Circulation. 2008;117:754-761. [Texto completo](#)
41. Baik I, Shin C. Prospective study of alcohol consumption and metabolic syndrome. Am J Clin Nutr. 2008;87:1455-1463. [Texto completo](#)
42. Pankow JS, Jacobs DR Jr, Steinberger J, et al. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. Diabetes Care. 2004;27:775-780. [Texto completo](#)
43. Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, et al. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. Diabetologia. 2003;46:579-587. [Texto completo](#)
44. Wang H, Dong S, Xu H, et al. Genetic variants in FTO associated with metabolic syndrome: a meta- and gene-based analysis. Mol Biol Rep. 2012;39:5691-5698. [Texto completo](#)
45. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev. 2003;24:302-312. [Texto completo](#)
46. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2006 Mar;29(3):270-80.
47. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, et al; PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Jan;91(1):48-53. [Texto completo](#)
48. Ketel IJ, Stehouwer CD, Serne EH, et al. Obese but not normal-weight women with polycystic ovary syndrome are characterized by metabolic and microvascular insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3365-3372.
49. Sen Y, Aygun D, Yilmaz E, et al. Children and adolescents with obesity and the metabolic syndrome have high circulating cortisol levels. Neuro Endocrinol Lett. 2008;29:141-145.
50. Duclos M, Marquez Pereira P, Barat P, et al. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. Obes Res. 2005;13:1157-1166. [Texto completo](#)

51. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1273-1276. [Texto completo](#)
52. Aboud M, Elgalib A, Kulasegaram R, et al. Insulin resistance and HIV infection: a review. *Int J Clin Pract*. 2007;61:463-472.
53. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004;292:1440-1446. [Texto completo](#)
54. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1237-1247. [Texto completo](#)
55. Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, et al. Hyperuricemia predicts future metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2014;37:232-238.
56. Franks S. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:786-789. [Texto completo](#)
57. Corona G, Monami M, Rastrelli G, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J Sex Med*. 2011;8:272-283.
58. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:104-120.
59. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1093-1100.
60. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008;31:1898-1904. [Texto completo](#)
61. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. [Texto completo](#)
62. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome? *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:37-53.
63. Taslim S, Tai ES. The relevance of the metabolic syndrome. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:29-33. [Texto completo](#)
64. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438. [Texto completo](#)
65. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80.
66. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;

- National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645. [Texto completo](#)
67. Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:713-719.
68. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindström J, et al. Effect of lifestyle intervention on the occurrence of metabolic syndrome and its components in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetes Care*. 2008;31:805-807. [Texto completo](#)
69. American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care*. 2002;25:202-212. [Texto completo](#)
70. Johnson AG, Nguyen TV, Davis D. Blood pressure is linked to salt intake and modulated by the angiotensinogen gene in normotensive and hypertensive elderly subjects. *J Hypertens*. 2001;19:1053-1060.
71. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2006;47:296-308. [Texto completo](#)
72. Chen J, Gu D, Huang J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in non-diabetic people in China: a dietary intervention study. *Lancet*. 2009;373:829-835.
73. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, et al. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(8):CD011834. [Texto completo](#)
74. Hartley L, May MD, Loveman E, et al. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD011472. [Texto completo](#)
75. Harber MP, Schenk S, Barkan AL, et al. Alterations in carbohydrate metabolism in response to short-term dietary carbohydrate restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289:E306-E312. [Texto completo](#)
76. Halton TL, Willett WC, Liu S, et al. Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 2006;355:1991-2002. [Texto completo](#)
77. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014;160:1-10.
78. Reimer RA, Yamaguchi H, Eller LK, et al. Changes in visceral adiposity and serum cholesterol with a novel viscous polysaccharide in Japanese adults with abdominal obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:E379-E387. [Texto completo](#)
79. Klemsdal TO, Holme I, Nerland H, et al. Effects of a low glycemic load diet versus a low-fat diet in subjects with and without the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20:195-201.

80. Hu T, Mills KT, Yao L, et al. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol.* 2012;176(suppl 7):S44-S54.
81. Bray GA. Fructose and risk of cardiometabolic disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2012;14:570-578.
82. Bassi N, Karagodin I, Wang S, et al. Lifestyle modification for metabolic syndrome: a systematic review. *Am J Med.* 2014;127:1242.e1-e10.
83. Balk EM, Earley A, Raman G, et al. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the community preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2015;163:437-451. [Texto completo](#)
84. Yanovski SZ, Yanovski JA. Obesity. *N Engl J Med.* 2002;346:591-602.
85. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation.* 2003;107:3109-3116. [Texto completo](#)
86. Hordern MD, Dunstan DW, Prins JB, et al. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia. *J Sci Med Sport.* 2012;15:25-31.
87. Ho M, Garnett SP, Baur LA, et al. Impact of dietary and exercise interventions on weight change and metabolic outcomes in obese children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *JAMA Pediatr.* 2013;167:759-768.
88. Li R, Qu S, Zhang P, et al. Economic evaluation of combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;163:452-460. [Texto completo](#)
89. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;281:235-242. [Texto completo](#)
90. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bousboulas SH, et al. The ORLlistat and CArdiovascular risk profile in patients with metabolic syndrome and type 2 DIAbetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin.* 2004;20:1393-1401.
91. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, et al. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care.* 2004;27:155-161. [Texto completo](#)
92. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisation for subutramine. January 2010. <http://www.ema.europa.eu> (last accessed 19 August 2016). [Texto completo](#)

93. NIH Consensus Development Conference Panel. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med.* 1991;115:956-961.
94. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724-1737.
95. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):741-52. [Texto completo](#)
96. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, et al. Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev.* 2011;12:515-524. [Texto completo](#)
97. Kasama K, Mui W, Lee WJ, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg.* 2012;22:677-684.
98. Fuller NR, Pearson S, Lau NS, et al. An intragastric balloon in the treatment of obese individuals with metabolic syndrome: a randomized controlled study. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21:1561-1570.
99. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:719-727.
100. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002 Feb 7;346(6):393-403. [Texto completo](#)
101. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-1589. [Texto completo](#)
102. Schindler C. The metabolic syndrome as an endocrine disease: is there an effective pharmacotherapeutic strategy optimally targeting the pathogenesis? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2007;1:7-26.
103. Miyazaki Y, DeFronzo RA. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:1204-1211.
104. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-1289.
105. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007 Jun 14;356(24):2457-71. [Texto completo](#)
106. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:17-30.

107. European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim). September 2010. <http://www.ema.europa.eu> (last accessed 19 August 2016). [Texto completo](#)
108. Athyros VG, Elisaf MS, Alexandrides T, et al. Long-term impact of multifactorial treatment on new-onset diabetes and related cardiovascular events in metabolic syndrome: a post hoc ATTEMPT analysis. *Angiology*. 2012;63:358-366.
109. Athyros VG, Ganotakis E, Kolovou GD, et al. Assessing the treatment effect in metabolic syndrome without perceptible diabetes (ATTEMPT): a prospective-randomized study in middle aged men and women. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:647-657.
110. Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, et al. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol*. 2009;104:1457-1464.
111. Grundy SM, Cleeman JI, Mertz CN, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39. [Texto completo](#)
112. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. [Texto completo](#)
113. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. *Circulation*. 2014;129(suppl 2):S1-S45. [Texto completo](#)
114. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Bachowski R, et al. Pleiotropic effects of atorvastatin and fenofibrate in metabolic syndrome and different types of pre-diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:2266-2270. [Texto completo](#)
115. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 15;90(10):1092-7.
116. Conard S, Bays H, Leiter LA, et al. Ezetimibe added to atorvastatin compared with doubling the atorvastatin dose in patients at high risk for coronary heart disease with diabetes mellitus, metabolic syndrome or neither. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:210-218.
117. Turley SD, Dietschy JM. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level. *Prev Cardiol*. 2003;6:29-33, 64.

118. Hunninghake D, Insull W Jr, Toth P, et al. Coadministration of colesevelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*. 2001;158:407-416.
119. Backes JM, Gibson CA, Ruisinger JF, et al. Fibrates: what have we learned in the past 40 years? *Pharmacotherapy*. 2007;27:412-424.
120. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med*. 2002;162:2597-2604.
121. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;308:1024-1033.
122. Fazio S, Guyton JR, Lin J, et al. Long-term efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in hyperlipidaemic patients with diabetes or metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:983-993.
123. Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, et al. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol*. 2003;91:1432-1436.
124. Pan J, Lin M, Kesala RL, et al. Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:255-261.
125. Bays HE, Shah A, Lin J, et al. Efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in dyslipidemic patients with metabolic syndrome. *J Clin Lipidol*. 2010;4:515-521.
126. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*. 2013;34:1279-1291. [Texto completo](#)
127. Plat J, van Onselen EN, van Heugten MM, et al. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54:671-677.
128. Feig PU, Shah S, Hermanowski-Vosatka A, et al. Effects of an 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:498-504.
129. Anagnostis P, Katsiki N, Adamidou F, et al. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: novel agents for the treatment of metabolic syndrome and obesity-related disorders? *Metabolism*. 2013;62:21-33.
130. Astrup A, Carraro R, Finer N, et al; NN8022-1807 Investigators. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:843-854. [Errata in *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:890 and *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:322.] [Texto completo](#)

131. Olson EJ, Pearce GL, Jones NP, et al. Lipid effects of peroxisome proliferator-activated receptor-delta agonist GW501516 in subjects with low high-density lipoprotein cholesterol: characteristics of metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:2289-2294. [Texto completo](#)
132. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-2716. [Texto completo](#)
133. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-414.
134. Boden-Albala B, Sacco RL, Lee HS, et al. Metabolic syndrome and ischemic stroke risk: Northern Manhattan Study. *Stroke.* 2008;39:30-35. [Texto completo](#)
135. Reinehr T, Wunsch R, Pütter C, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and metabolic syndrome in adolescents. *J Pediatr.* 2013;163:327-332.
136. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, et al. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007;30:1219-1225. [Texto completo](#)
137. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology.* 2003;37:1202-1219.
138. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology.* 2005;42:44-52.
139. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50:1844-1850. [Texto completo](#)
140. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005;143:722-728.
141. Volzke H, Robinson DM, Kleine V, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1848-1853.
142. Magliano M. Obesity and arthritis. *Menopause Int.* 2008;14:149-154.
143. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer.* 2006;107:28-36.
144. Lund Håheim L, Wisløff TF, Holme I, et al. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol.* 2006;164:769-774. [Texto completo](#)
145. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, et al. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer.* 2006;119:236-238.

146. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579-91.
147. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006;166:1871-1877. [Texto completo](#)
148. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease prevention. June 2010. <http://www.nice.org.uk> (last accessed 19 August 2016). [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Panagiotis Anagnostis, MD, PhD

Endocrinologist

Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

DIVULGAÇÕES: PA declares that he has no competing interests.

Faidon Harsoulis, MD

Professor of Endocrinology

Department of Internal Medicine, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

DIVULGAÇÕES: FH declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Kent Wehmeier, MD

Chief

Division of Endocrinology, Program Director, Endocrinology Fellowship, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL

DIVULGAÇÕES: KW declares that he has no competing interests.

Scott Grundy, MD, PhD

Professor

Center for Human Nutrition, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX

DIVULGAÇÕES: SG is an author of several references cited in this monograph. SG has consulted for several companies (Pfizer, AstraZeneca, Merck, Merck Schering Plough, Lilly, Abbott, Sanofi-Aventis, GlaxoSmithKline) that produce lipid-lowering drugs.