



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

CHRISTIANE FRANÇA CAMARGO STABE TORRES

A CIRCUNFERÊNCIA DO PESCOÇO COMO MARCADOR DA RESISTÊNCIA À
INSULINA E SÍNDROME METABÓLICA.

BRAMS: BRAZILIAN METABOLIC SYNDROME STUDY.

CAMPINAS

2012

CHRISTIANE FRANÇA CAMARGO STABE TORRES

A CIRCUNFERÊNCIA DO PESCOÇO COMO MARCADOR DA RESISTÊNCIA À
INSULINA E SÍNDROME METABÓLICA.

BRAMS: BRAZILIAN METABOLIC SYNDROME STUDY.

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a
obtenção do título de Doutora em Clínica Médica na Área de
Concentração em Clínica Médica.

ORIENTADOR: PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA
ALUNA CHRISTIANE FRANÇA CAMARGO STABE TORRES, E ORIENTADA PELO
PROF. DR. BRUNO GELONEZE NETO.

CAMPINAS

2012

Tese de doutorado financiada pela Fundação de Apoio a Pesquisa de São Paulo,
número do processo: 2007/58638-0

Stabe, Christiane França Camargo, 1973

St11c A circunferência do pescoço como marcador da resistência à insulina e
síndrome metabólica / Christiane França Camargo Stabe. --
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Bruno Geloneze Neto.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Resistência à insulina. 2. Síndrome metabólica. 3.
Antropometria. 4. Clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico. I. Geloneze
Neto, Bruno. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: The neck circumference as a marker of insulin resistance and metabolic syndrome.

Palavras-chave em inglês:

Insulin resistance

Metabolic syndrome

Antropometry

Euglycemic-hyperinsulinemic clamp

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutora em Ciências

Banca examinadora:

Bruno Geloneze Neto [Orientador]

Dennys Esper Corrêa Cintra

Laura Sterian Ward

Ana Maria Pitta Lotemberg

Sandra Regina Vívolo

Data da defesa: 24-10-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

CHRISTIANE FRANÇA CAMARGO STABE

ORIENTADOR: Prof. Dr. Bruno Geloneze

MEMBROS:

- 1. PROF. DR. Bruno Geloneze Neto**
- 2. PROF. DR. Sandra Roberta Gouveia Ferreria Vivolo**
- 3. PROF. DR. Dennys Esper Correa Cintra**
- 4. PROF. DR. Ana Maria Pita Lottenberg**
- 5. PROF. DR. Laura Sterian Ward**

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 24/10/2012

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Orlando e Marina,
pela sabedoria ao me ensinarem a ser uma mulher de valor,
antes de ser uma mulher de sucesso.

AGRADECIMENTOS

Ao meu caro orientador, Prof. Dr. Bruno Geloneze: um grande companheiro nos últimos cinco anos, sempre com palavras sábias nos momentos certos; um gênio humanizado! Minha gratidão, admiração e respeito...

Aos voluntários que participaram do estudo com disposição e dedicação.

Aos amigos mais que especiais que fiz durante o doutorado e vão comigo por toda vida: Lale (Áurea “Regininha” Oliveira da Silva), Brenno Dominguez Astiarraga e Sabrina Nagassaki... Sem a nossa alegria, seria quase impossível...

À Maria Saúde Oliveira (Saudinha), e Fernanda Satake Novaes, pelo empenho em encontrar voluntários na fase final da coleta de dados. Sou muito grata à solidariedade de vocês!

À Ana Carolina Vasques, pela colaboração dedicada e brilhante, e ao Marcelo Miranda Lima, pela amizade, paciência e participação tão valiosas neste trabalho.

Aos colegas do LIMED, que me acompanharam desde o começo: Antonio Calixto, Ana Cláudia Felici, Carla Fiori, Daniela Schiavo, Daniela Tezoto, Ellen Carnielli, Fernanda Hirsch, Gisele Lambert, Sylka Geloneze, e Daniela Regiani.

Ao estimado Dr. José Carlos Pareja, inesquecível...

À FAPESP, financiadora do projeto de pesquisa (2007/58638-0).

RESUMO

Obesidade, diabetes mellitus tipo 2, resistência a insulina, clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico.

Contexto: O tecido adiposo subcutâneo da parte superior do corpo, estimado pela circunferência do pescoço (CP), está associado a fatores de risco cardiovascular, assim como a gordura abdominal visceral, normalmente estimada pela circunferência da cintura (CC). Há poucos estudos populacionais epidemiológicos publicados sobre a significância clínica da CP em relação à Síndrome Metabólica (SM) e a resistência à insulina (RI).

Objetivos: (1) Investigar a relação da circunferência do pescoço (CP) com a resistência à insulina (RI) e com os componentes da Síndrome Metabólica (SM) em uma amostra com ampla faixa de adiposidade, entre não-diabéticos e diabéticos; e (2) estabelecer pontos de corte para a CP como preditores de SM e RI

Delineamento: Estudo transversal.

Voluntários: 1.068 adultos brasileiros, sendo 71,8% mulheres, idade entre 18 e 60 anos

Metodologia: Voluntários com índice de massa corporal (IMC) entre 18,5 - 40,0 kg/m² (IMC médio = 27,3kg/m²), com tolerância normal a glicose (n= 762) ou com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) (n=306), foram submetidos a avaliação das medidas antropométricas: circunferências da cintura (CC), do quadril (CQ), CP e circunferência da coxa (CCx). A gordura abdominal visceral foi medida por ultrassom. A sensibilidade à insulina (SI) foi medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (10% da amostra total; n= 105), e, também, através do cálculo do HOMA-IR, na amostra total. Foram utilizadas análises de correlação, ajustadas para idade e IMC, para avaliar a associação entre as medidas antropométricas e RI e componentes da SM. Foi realizada análise de regressão logística binária para medir a chance de desenvolver RI e SM de

acordo com o aumento da CP e CC. Foram utilizadas curvas ROC para determinar valores de pontos de corte específicos para gênero para predição de RI e SM.

Resultados: A CP apresentou correlação positiva com a CC. Em ambos os sexos, a CP apresentou correlação positiva com triglicérides, glicemia de jejum, insulinemia de jejum e HOMA-IR, e associação negativa com HDL. A CP e a sensibilidade à insulina medida pelo *clamp* apresentaram correlação negativa. Houve correlação significativa entre gordura visceral e CP. Na análise de regressão binária, o aumento da CP acrescentou em 1,13 vezes a chance de SM somente em mulheres, e acrescentou em média 1,20 vezes a chance de RI em ambos os sexos. Nas curvas ROC, a CP apresentou a área sob a curva (AUC) maior para RI em mulheres ($p < 0.001$), e AUC significativa para SM em ambos os sexos. Foram estabelecidos os seguintes pontos de corte para a CP: entre as mulheres, a CP > 36 cm e entre os homens, a CP > 40 cm, indicou risco para desenvolver RI e SM.

Conclusões: A CP é uma medida inovadora e alternativa para determinar a distribuição de gordura corporal. É positivamente associada a fatores de risco da SM, RI e gordura visceral. Pontos de corte foram estabelecidos para a predição de SM e RI.

ABSTRACT

Obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, euglycemic-hyperinsulinemic clamp

Background: Upper body subcutaneous adipose tissue, estimated by neck circumference (NC), is associated with cardiovascular risk factors, as well as visceral abdominal fat, which is usually estimated by waist circumference (WC). There are few epidemiological population-based studies on the clinical significance of the NC relative to Metabolic Syndrome (MetS) and insulin resistance (IR).

Objective: (1) To investigate the relationship of the neck circumference (NC) with insulin resistance (IR) and with metabolic syndrome (MetS) components in a large Brazilian sample, within a wide range of adiposity among non-diabetics and diabetics, and (2) establish cut-off points for the NC as predictor of MetS and IR.

Design: This is a cross-sectional study.

Subjects: 1,068 Brazilian adults, with 71.8% women aged between 18 and 60 years (mean age = 39.4 years).

Measurements: Volunteers with body mass index (BMI) between 18.5 to 40.0 kg/m² (mean BMI = 27.3 kg/m², men, 28.3 kg/m², women), with normal glucose tolerance (n=762) or type 2 diabetes (T2DM) (n=306) underwent assessment of anthropometric measurements: waist (WC), hip, thigh and neck circumferences. The visceral abdominal fat was assessed by ultrasound. Insulin sensitivity (IS) was measured by hyperinsulinemic-euglycemic- *clamp* (10% of total sample, n=105), and also by calculating the HOMA-IR in the total sample. Correlation analysis, adjusted for age and BMI, were used to assess the association between anthropometric measures and IR and traditional and non-traditional

MetS components, and plasma free fatty acids and adiponectin. Binary logistic regression analysis were used to assess the chance of developing IR or MetS according to the enlargement of NC and WC. ROC curves were used for gender-specific cut-off values for the prediction of IR and MetS.

Results: NC was positively correlated with WC, in both genders. Also, NC showed a positive correlation with triglycerides, fasting glucose, fasting insulin, and HOMA-IR, and NC had a negative association with HDL. NC and IS showed a negative correlation. A significant correlation was demonstrated between abdominal visceral fat and NC. In binary regression, increased NC added by 1.13 times the odds of MetS in women only, and added in 1.21 and 1.20 times the chance of IR in women and men, respectively. In ROC curves, NC presented the largest AUC for IR in women ($p < 0.001$), while NC presented a large AUC for MetS in both genders. We established the following cut-off points for NC: among women, $NC > 36$ cm in men and the CP > 40 cm, indicated risk for IR and MetS.

Conclusions: NC measurements are an alternative and innovative approach for determining body fat distribution. The NC is positively associated with MetS risk factors, IR, and abdominal visceral fat, with established cut-off values for the prediction of MetS and IR.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Critérios de obesidade e fatores obrigatórios para a definição de Síndrome Metabólica segundo diversos consensos.	24
Quadro 2. Critérios de seleção de voluntários para o estudo.	53
Quadro 3. Critérios para diagnóstico de diabetes tipo 2.	53
Figura 1. As vias de sinalização da insulina	28
Figura 2. Teoria Portal	32
Figura 3. Tomografias axiais abdominais de um obeso (A) e um magro (B).	36
Figura 4. Os dois grandes compartimentos de TAV em corte coronal.	37
Figura 5. Distribuição do TAV obtida pela área de gordura em cortes transversais distantes em 1 mm ao longo do tronco.	38
Figura 6. Expressão e secreção de adipocitocinas no tecido adiposo de indivíduos obesos.	41
Figura 7. Composição de gordura da cabeça e pescoço	48
Figura 8. Diagramas de dispersão entre Circunferência do Pescoço e Circunferência da Cintura, de acordo com gênero, ajustado para idade e IMC.	65
Figura 9. Diagramas de dispersão entre Circunferência do Pescoço e IMC, de acordo com gênero, ajustado para idade.	66
Figura 10. Diagrama de Dispersão entre e Gordura Abdominal Visceral.	67
Figura 11. Diagramas de Dispersão entre os fatores de risco da Síndrome Metabólica e a Circunferência do Pescoço nas mulheres.	71
Figura 12. Diagramas de Dispersão entre os fatores de risco da Síndrome Metabólica e a Circunferência do Pescoço nos homens.	73
Figura 13. Diagrama de Dispersão entre valor de M e HOMA-IR	75
Figura 14. Diagrama de Dispersão entre Circunferência do Pescoço e Sensibilidade à Insulina (M no tempo de 120 a 180 minutos).	77
Figura 15. Diagrama de Dispersão entre Circunferência do Pescoço e HOMA-IR.	78
Figura 16. Curvas ROC de acordo com gênero, das variáveis antropométricas em relação a SM e RI .	81

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características da amostra de acordo com gênero.	62
Tabela 2. Características da amostra de acordo com grau de tolerância a glicose.	64
Tabela 3. Coeficientes de correlação de Spearman entre medidas antropométricas e marcadores da síndrome metabólica no sexo feminino (amostra total).	68
Tabela 4. Coeficientes de correlação de Spearman entre medidas antropométricas e marcadores da síndrome metabólica no sexo masculino (amostra total).	72
Tabela 5. Coeficientes de correlação de Spearman entre variáveis antropométricas e M.	76
Tabela 6. Coeficientes de correlação de Pearson entre variáveis antropométricas e HOMA-IR.	77
Tabela 7. Análise de regressão binária logística entre Circunferência do Pescoço e da Cintura e SM e RI, de acordo com gênero.	79
Tabela 8. Área sob a curva ROC para diferentes medidas antropométricas para indentificar indivíduos com RI e SM, de acordo com o gênero.	82
Tabela 9. Pontos de corte para determinar indivíduos com RI e SM, de acordo com análise da curva ROC.	82

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DCNT	Doenças Crônicas não-Transmissíveis
IMC	Índice de Massa Corporal
SM	Síndrome Metabólica
HDL	Lipoproteína de alta densidade - <i>High Density Lipoprotein</i>
SI	Sensibilidade à Insulina
RI	Resistência à Insulina
AGL	Ácidos Graxos Livres
TAS	Tecido Adiposo Subcutâneo
TAV	Tecido Adiposo Visceral
IL-6	Interleucina-6
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral - <i>Tumor Necrosis Factor</i>
PAI-1	Inibidor do Ativador de plasminogênio-1 - <i>Plasminogen activator inhibitor-1</i>
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos - 1 - <i>Monocyte chemotactic protein-1</i>
PCR	Proteína-C reativa
CC	Circunferência da Cintura
RCQ	Relação Cintura-Quadril
CCx	Circunferência da Coxa
DEXA	Absortometria radiológica de dupla energia - <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
HOMA-IR	Avaliação do modelo homeostático - <i>Homeostatic Model Assessment</i>
SAS	Síndrome da Apnéia do Sono
CP	Circunferência do Pescoço
RPCx	Relação Pescoço/Coxa
LDL-colesterol	Lipoproteína de baixa densidade - <i>Low Density Lipoprotein</i>
RCA	Razão Cintura/Altura
Curva ROC	Curva ROC - <i>Receiver-Operating Characteristic Curve</i>

SUMÁRIO

ÍTEM	PÁGINA
INTRODUÇÃO	17
OBJETIVOS	18
REVISÃO DA LITERATURA	19
1. Epidemiologia da Obesidade: Cenário Atual	19
2. Obesidade e suas Co-morbidades	21
3. Obesidade Abdominal	22
- Obesidade Abdominal e Síndrome Metabólica	23
4. Fisiopatologia da Obesidade	24
5. Obesidade e Resistência à Insulina	25
6. Tecido Adiposo como Órgão Metabolicamente Ativo	30
7. Distribuição da Gordura Corporal	34
8. Função Endócrina do Tecido Adiposo Visceral	39
9. Antropometria e a Distribuição da Gordura Corporal como Marcadores de Risco Cardiovascular	43
a. Índice de Massa Corporal	43
b. Circunferência da Cintura	44
c. Circunferência da Cintura <i>versus</i> Circunferência da Coxa	45
d. Circunferência do Pescoço	46
e. Índices Antropométricos Combinados	48
e.1. Relação Cintura/Quadril	49
e.2. Relação Cintura/Altura	50
e.3. Relação Cintura/Coxa	50
MATERIAL E MÉTODOS	52
1. Delineamento	52
2. Recrutamento de Voluntários	52
3. Classificação de Tolerância à Glicose	52

4. Exame Físico, Exames Bioquímicos e Composição Corporal	53
5. Ensaaios Bioquímicos	56
6. Definição de Síndrome Metabólica	57
7. Sensibilidade à Insulina	58
<i>Clamp</i> Euglicêmico-Hiperinsulinêmico	58
<i>Homeostase Model Assessment</i> (HOMA-IR)	59
8. Análises Estatísticas	60
RESULTADOS	62
1. Características da Amostra	49
2. Correlação entre Circunferência do Pescoço, Cintura e IMC	65
3. Correlação entre Circunferência do Pescoço e Gordura Abdominal Visceral.	67
4. Correlação entre as Medidas Antropométricas e fatores de risco de Síndrome Metabólica e Resistência à Insulina	68
5. Correlação entre a Sensibilidade à Insulina medida pelo <i>clamp</i> e Resistência à Insulina estimada pelo HOMA-IR	75
6. Correlação entre as Medidas Antropométricas e a Sensibilidade à Insulina medida pelo <i>clamp</i>	76
7. Correlação entre as Medidas Antropométricas e a Resistência à Insulina estimada pelo HOMA-IR	77
8. Regressão Binária Logística entre as Variáveis Antropométricas e a presença ou não de Síndrome Metabólica e Resistência à Insulina	79
9. Áreas sob a curva ROC em relação às variáveis antropométricas e a presença ou não de Síndrome Metabólica e Resistência à Insulina	81
10. Pontos de Corte da Circunferência do Pescoço para determinação de indivíduos com risco de Síndrome Metabólica e Resistência à Insulina	82
DISCUSSÃO	83
CONCLUSÃO	89
REFERÊNCIAS	90

INTRODUÇÃO

A parte inicial desta tese é composta por uma vasta revisão da literatura, a qual abordará temas desde a epidemiologia da obesidade no Brasil, assim como suas comorbidades e doenças crônicas não transmissíveis relacionadas. À partir desse ponto, a introdução ainda será composta pela questão da obesidade abdominal e o conceito de Síndrome Metabólica, resistência à insulina e suas relações com a obesidade e distribuição de gordura corporal.

Considerando o tema central da tese, a circunferência do pescoço, como marcador de alterações metabólicas, há itens dedicados às questões pertinentes ao tecido adiposo como órgão metabolicamente ativo, sua distribuição corporal e sua função endócrina.

E por fim, há uma breve revisão das medidas antropométricas mais citadas em estudos científicos e suas relações com alterações metabólicas.

OBJETIVOS

GERAL: Verificar a relação da circunferência do pescoço com a resistência à insulina e com fatores da síndrome metabólica.

ESPECÍFICOS:

1. Analisar a correlação entre a circunferência do pescoço e as medidas antropométricas tradicionais (IMC, circunferência da cintura e relação cintura-quadril);
2. Analisar a correlação entre as medidas antropométricas e os parâmetros bioquímicos relacionados à síndrome metabólica e resistência à insulina;
3. Verificar a associação entre a sensibilidade à insulina medido pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e o HOMA-IR;
4. Avaliar as associações entre as medidas antropométricas e os índices de sensibilidade e resistência à insulina;
5. Analisar a força da associação entre as circunferências da cintura e do pescoço com a síndrome metabólica e resistência à insulina;
6. Verificar o poder discriminatório da circunferência do pescoço em relação a presença de síndrome metabólica e resistência à insulina;
7. Determinar os pontos de corte para a circunferência do pescoço que determinam a presença de síndrome metabólica e resistência à insulina.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Epidemiologia da Obesidade: Cenário Atual

Nas últimas décadas, a população brasileira passou por transformações sociais resultantes em mudanças no padrão de saúde e do consumo alimentar. Tais transformações trouxeram impacto na diminuição dos níveis de pobreza e de exclusão social e, conseqüentemente, da fome e desnutrição. Porém, atualmente, pode-se observar um aumento do excesso de peso em todas as camadas da população, apresentando um novo cenário de problemas relacionados à alimentação e nutrição. O processo denominado de transição nutricional demonstrou que houve um aumento da disponibilidade média de calorias para consumo da população em geral. Assim, dados de 2009 apontam para um consumo energético diário médio da população superior ao recomendado de 2000 kcal, fator este que contribuiu para o aumento do excesso de peso (1,2).

As crescentes prevalências de sobrepeso e obesidade observadas nas últimas décadas (1,2) podem ser explicadas, em partes, pelo declínio do nível de atividade física, aliado à adoção de prática alimentar pouco saudável, com a adesão a um padrão de dieta rica em alimentos com alta densidade energética e baixa concentração de nutrientes, o aumento do consumo de alimentos ultra-processados e o consumo excessivo de nutrientes como sódio, gorduras e açúcar. Tais fatores têm relação direta com o aumento da obesidade e demais doenças crônicas, como o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a hipertensão arterial sistêmica (HAS).

Resultados da pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL 2011), promovida pelo Ministério da Saúde em parceria com o Núcleo de Pesquisas Epidemiológicas em Nutrição e Saúde da Universidade de São Paulo (3) indicam que a proporção de pessoas acima do peso no Brasil avançou de 42,7%, em 2006, para 48,5%, em 2011. No mesmo período, o percentual de obesos subiu de 11,4% para 15,8%. O aumento das porcentagens de pessoas obesas e com excesso de peso atinge tanto a população masculina quanto a feminina. Em 2006, 47,2% dos homens e 38,5% das mulheres estavam acima do peso ideal. Agora, as proporções subiram para 52,6% e 44,7 %, respectivamente (3). Na população adulta, houve aumento do sobrepeso e da obesidade em todas as faixas etárias e de renda. Segundo o VIGITEL, a obesidade avança anualmente cerca de 1% entre os adultos (1,2). Atualmente, a obesidade tem prevalências semelhantes entre as mulheres de todos os níveis de renda, mas, entre os homens, a obesidade entre os 25% mais ricos da população é o dobro das prevalências encontradas entre o quintil mais pobre. A renda média da população brasileira apresentou um incremento nas últimas décadas e as doenças crônicas, com foco para obesidade, passaram a apresentar taxas semelhantes entre os grupos (1,2).

O que torna a obesidade uma doença multifatorial são seus determinantes de natureza demográfica, socioeconômica, epidemiológica e cultural, além de questões ambientais. Esses fatores interagem de forma complexa, exigindo que a obesidade seja tratada de modo multidisciplinar. O Estudo de Carga Global de Doenças no Brasil revela que 58% dos anos de vida perdidos precocemente se devem às doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (1,2).

2. Obesidade e suas Co-morbidades

Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) como doenças cardiovasculares, câncer e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) são a principal causa de mortalidade de adultos no Brasil. Das 57 milhões de mortes no mundo em 2008, 63%, foram em decorrência das DCNT, especialmente por doenças do aparelho circulatório, diabetes, câncer e doença respiratória crônica (4). Cerca de 80% das mortes por DCNT ocorrem em países de baixa ou média renda, onde 29% são de pessoas com menos de 60 anos. Nos países de renda alta, apenas 13% são mortes precoces (5). Como nos outros países, no Brasil, as DCNT também se constituem como o problema de saúde de maior magnitude. São responsáveis por 72% das causas de mortes, com destaque para doenças do aparelho circulatório (31,3%), câncer (16,3%), diabetes (5,2%) e doença respiratória crônica (5,8%), e atingem indivíduos de todas as camadas socioeconômicas e, de forma mais intensa, aqueles pertencentes a grupos vulneráveis, como os idosos e os de baixa escolaridade e renda. Os principais fatores de risco para DCNT são o tabaco, a alimentação não saudável, a inatividade física e o consumo nocivo de álcool, responsáveis, em grande parte, pela epidemia de sobrepeso e obesidade, pela elevada prevalência de hipertensão arterial e pelo colesterol alto (6).

As DCNT caracterizam-se por apresentar, de uma forma geral, longo período de latência, tempo de evolução prolongado, lesões irreversíveis e complicações que acarretam graus variáveis de incapacidade ou óbito, e vêm ocupando um maior espaço no perfil de morbi-mortalidade de populações latino-americanas (7). Em estudos recentes do Banco Mundial, as DCNT são responsáveis por uma taxa de 5 e 9 vezes maior de morte prematura do que as doenças transmissíveis, e taxas 10 e 5 vezes maiores de incapacidade, em homens

e mulheres, respectivamente (7). A Sociedade Brasileira de Cardiologia divulgou dados (8) que apontam que 80% da população adulta é sedentária e que 52% dos adultos brasileiros estão acima do peso, sendo 11% obesos. As maiores proporções de excesso de peso e obesidade concentram-se na Região Sul do país, prevalecendo em 89,6% e 25,2% da população, respectivamente (2).

3. Obesidade Abdominal

Atualmente, sabe-se que a localização abdominal de gordura (obesidade central) se mostra associada a distúrbios metabólicos e riscos cardiovasculares como dislipidemias, HAS e DM2. Medidas regionais de obesidade, dentre as quais a circunferência da cintura, são capazes de fornecer estimativas de gordura centralizada, e a circunferência da cintura, por sua vez, está relacionada à quantidade de tecido adiposo visceral (TAV). Assim, essas medidas vêm sendo largamente utilizadas em estudos de base populacional como indicadores da gordura abdominal, seja pela sua associação com a ocorrência de doenças cardiovasculares, seja pela alta correlação que possuem com métodos laboratoriais de avaliação da composição corporal (9).

A obesidade, particularmente a abdominal, pode elevar o risco da ocorrência de DM2 em dez vezes. O DM2 tem aumentado de forma exponencial em vários países, inclusive no Brasil (7,10). De acordo com o Ministério da Saúde (11), o DM2 responde por cerca de 25 mil óbitos anuais, sendo classificado como a sexta causa de morte no país. Segundo Jung (12), cerca de 75% dos pacientes diabéticos do tipo 2 estão acima do peso desejável, e para cada aumento de 10% no peso corporal, há aumento de 2mg/dL na glicemia em jejum (7). Considerando a distribuição da gordura corporal, Jung (12) afirma

que a circunferência da cintura maior do que 100 cm pode isoladamente elevar o risco de desenvolvimento de DM2 em 3,5 vezes, mesmo após o controle do índice de massa corporal (IMC).

A HAS, que está associada a fatores familiares, genéticos e ambientais e que acomete jovens adultos de 20 a 45 anos, prevalece seis vezes mais em obesos do que em não obesos (7). O aumento de 10% na gordura corporal reflete aumento significativo da pressão arterial (13–15).

O DM2 e a HAS associados aumentam consideravelmente o risco de doenças cardiovasculares, que representam a primeira causa de óbito no país e são responsáveis por elevadas taxas de internação hospitalar e incapacitação física (11).

Obesidade Abdominal e Síndrome Metabólica

Alguns autores consideram a epidemia da obesidade como a principal responsável pelo aumento da prevalência da Síndrome Metabólica (SM) (16). Estima-se que cerca de 20% a 25% da população adulta mundial tem a SM e que possuem duas vezes mais chance de morrer e três vezes mais chance de ter um infarto ou um acidente vascular cerebral, quando comparados com pessoas sem a SM. Além disso, pessoas com SM possuem cinco vezes mais chance de desenvolver o DM2 (17).

Existem na literatura diversas definições de SM: Organização Mundial da Saúde (OMS 15); *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR, 16); *National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII, (16); *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE,(20); *International Diabetes Federation* (IDF,18); e estas convergem em relação aos seguintes critérios: sobrepeso/obesidade ou

obesidade abdominal; distúrbios do metabolismo glicêmico; hipertrigliceridemia e/ou HDL-colesterol baixo; e HAS (Quadro 1). A obesidade abdominal foi critério obrigatório na definição publicada pela IDF, em 2006. Em 2009, a IDF estabeleceu um consenso com diversas sociedades sobre os critérios de definição da SM, a qual não apresenta um critério obrigatório, mas a medida da cintura abdominal continua sendo uma importante ferramenta para diagnóstico (21).

Quadro 1. Critérios de obesidade e fatores obrigatórios para a definição de Síndrome Metabólica segundo diversos consensos (22).

Definição	Fator obrigatório	Critério de obesidade
OMS, 1999	Resistência à insulina ou disglycemia + 2 fatores	IMC ≥ 30 kg/m ² ou relação cintura/quadril $> 0,90$ (homens) e $> 0,85$ (mulheres)
EGIR, 1999	Resistência à insulina ou hiperinsulinemia de jejum + 2 fatores	Cintura > 102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres)
ATP, 2001	Qualquer combinação de 3 fatores	Cintura > 102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres)
AACE, 2003	Julgamento clínico para escolher fatores de risco (um) e parâmetros (dois)	IMC ≥ 25 kg/m ² ou cintura > 102 cm (homens) e > 88 cm (mulheres)
IDF, 2006	Cintura abdominal aumentada + 2 fatores	Cintura ≥ 94 cm (homens) e ≥ 80 cm (mulheres) (Europídeos); ≥ 90 cm (homens) e ≥ 80 cm (mulheres) (asiáticos)

A presença da SM está significativamente associada a maior mortalidade cardiovascular, independente de alterações na tolerância à glicose (23).

4. Fisiopatologia da Obesidade

Em geral, a obesidade se desenvolve a partir de um desequilíbrio do balanço entre a ingestão calórica e o gasto energético de um indivíduo, resultante de fatores sócio culturais, genéticos e ambientais (24). Apesar dos avanços feitos nos últimos anos, a etiologia deste

desequilíbrio ainda não foi totalmente esclarecida. Obesidade pode ser conceituada de maneira simplificada, como uma condição de acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo sob a forma de triglicerídeos no tecido adiposo levando a um comprometimento da saúde. O grau de excesso de gordura, sua distribuição e associação a consequências para a saúde é muito variável entre os indivíduos obesos.

A associação entre a obesidade central e o risco de doenças crônicas, como aterosclerose e DM2, é observada desde o século XX (25). Acredita-se que o risco se deva principalmente à relação inversa entre sensibilidade à insulina (SI) e excesso de gordura corporal, principalmente na região abdominal (26). Há diversas teorias para os efeitos fisiopatológicos da obesidade central, porém uma forte associação patológica não significa causalidade (25). A gordura concentrada na região abdominal poderia ser simplesmente uma dentre múltiplas expressões clínicas concomitantes causadas por outro(s) fator (es) em comum.

A associação com outros fatores de risco cardiovascular levou à descrição da síndrome de resistência insulínica ou Síndrome Metabólica por Reaven (27) na década de 80, na qual a gordura da região abdominal tem papel relevante.

5. Obesidade e Resistência à Insulina (RI)

A resistência à insulina (RI) é definida pela diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização da glicose pelos tecidos insulino-sensíveis, tais como o músculo, o fígado e o próprio tecido adiposo (28).

A redução na sensibilidade à insulina (SI) pode ocorrer por um defeito herdado geneticamente, ou pode ser adquirido como uma consequência da obesidade (29). Uma vez estabelecida a hiperinsulinemia e a RI, inicia-se uma série de alterações metabólicas que levam ao DM2, dislipidemia, HAS, hipercoagulação, resultando em aumento da prevalência de doenças cardiovasculares (29). A relação entre a SI e o IMC é evidenciada por diversos métodos, dentre os quais o modelo mínimo de Bergman (30). Em um grupo de pessoas não diabéticas, no qual o IMC varia amplamente, a SI foi inversamente correlacionada com IMC (31).

A menor SI em indivíduos obesos é também evidente quando os níveis de insulina são medidos ao longo de um período de 24 horas (32). Nos estados de jejum e pós-prandial, obesos necessitam de níveis de insulina várias vezes maiores do que os não-obesos para manter normal a tolerância à glicose. No plano celular, a insulina liga-se ao seu receptor na superfície das células alvo, causando a autofosforilação de seu receptor em tirosina e conseqüente sinalização intracelular (Figura 1). Estes eventos culminam em respostas celulares, tais como a translocação de transportadores de glicose para a superfície celular para permitir a absorção de glicose para uso ou armazenamento de glicogênio. Na obesidade, no entanto, a sinalização de insulina é defeituosa. A atividade da proteína quinase insulina-estimulada do receptor de insulina, que medeia a autofosforilação de tirosina, é reduzida em indivíduos obesos em relação ao não-obesos, e é ainda mais reduzida em diabéticos tipo 2 obesos (33). Na obesidade há um transporte de glicose diminuído, e anormalidades em alguns passos críticos enzimáticos envolvidos na utilização de glicose (34,35). Anormalidades na síntese lipídica e de proteínas também ocorrem na

obesidade (36). No entanto, indivíduos obesos com diminuição do transporte de glicose mediado pela insulina podem recuperar esta resposta após a perda de peso (34).

O aumento dos níveis de ácidos graxos livres (AGL) encontrados em indivíduos obesos também contribui para os defeitos da utilização e armazenamento da glicose. Com o aumento da gordura corporal, a taxa de lipólise se eleva, levando à mobilização de AGL e, conseqüentemente, a um aumento da oxidação de AGL no músculo e fígado. Por sua vez, a utilização da glicose pelo músculo sofre um declínio, uma vez que os AGL são utilizados como uma fonte de energia alternativa, e a produção de glicose hepática aumenta em resposta à maior oxidação de AGL. Estas ações resultam em hiperglicemia e tolerância diminuída à glicose. Este mecanismo é especialmente importante entre indivíduos com obesidade (29). A taxa de rotatividade do AGL plasmático foi maior entre mulheres com obesidade na parte superior do corpo em comparação com aquelas com menor grau de obesidade ou não-obesas (37). Além disso, as mulheres com obesidade na parte superior do corpo mostraram menor consumo e maior produção hepática de glicose do que as mulheres com obesidade concentrada na parte inferior do corpo (gluteo-femoral), que por sua vez apresentavam defeitos menores do que os controles não-obesos (37,38). Assim, a obesidade na parte superior do corpo, particularmente a abdominal, aumentou o risco de intolerância a glicose, nessas mulheres. Em 1988, Reaven (27) utilizou as evidências de certo número de estudos, tanto experimentais como em humanos, para construir a hipótese de que a intolerância à glicose, a HAS, e a dislipidemia, conjuntamente com a RI, comporiam uma síndrome, a Síndrome X.

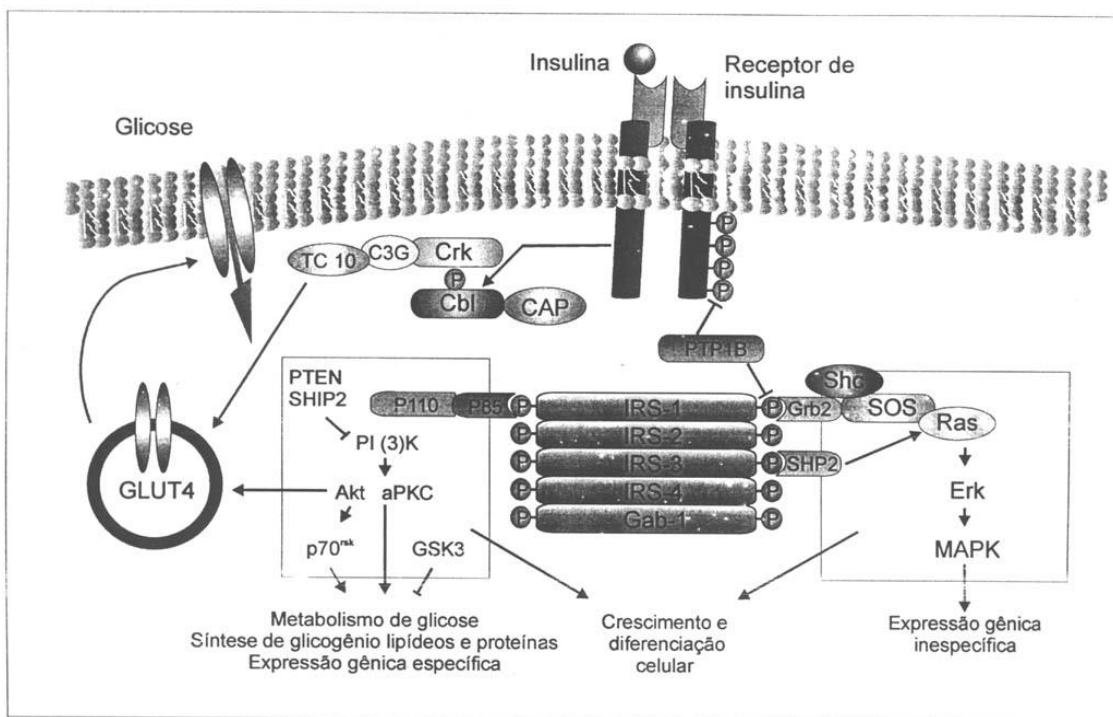


Figura 1. As vias de sinalização da insulina. O receptor de insulina é uma tirosina quinase que se autofosforila e catalisa a fosforilação de proteínas intracelulares como as proteínas IRS, Shc e Cbl. Após a fosforilação essas proteínas se ligam a outras moléculas de sinalização através de seus domínios SH2, resultando na ativação de vias de sinalização intracelular como a via da PI 3-quinase, a cascata da MAPK e a ativação do TC10 via CAP/Cbl. Essas vias regulam o transporte de glicose, a síntese de glicogênio, lipídios e proteínas, coordenando e integrando o metabolismo intermediário (Adaptado de Carvalho et al (39)).

Ferrannini e colaboradores (40), utilizando-se de uma base de dados de espectro populacional, *The San Antonio Heart Study* (41–43), analisaram as associações da hiperinsulinemia com seis alterações pró-aterogênicas: DM2, tolerância diminuída a glicose, obesidade, HAS, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Os resultados demonstraram que 1º) as taxas de prevalência das seis condições isoladas eram muito menores do que as taxas de prevalência em uma forma mista, indicando uma maior sobreposição entre as seis desordens metabólicas em combinações múltiplas e 2º) mesmo de maneira isolada, houve mudanças subclínicas em muitas das variáveis metabólicas e hemodinâmicas, indicando, por exemplo, que a pressão arterial elevada em diabéticos tipo 2 coexiste com uma relativa hiperinsulinemia (44).

Evidências crescentes sugerem que a progressão da RI para o DM2 é paralela à progressão da disfunção endotelial para a aterosclerose (45). A disfunção endotelial pode ser detectada precocemente no espectro da RI, antes mesmo do diagnóstico de qualquer grau de intolerância à glicose, como demonstrada na microcirculação de filhos e irmãos de pacientes com DM2 (46). Diversos mecanismos inter-relacionados contribuem para a disfunção endotelial relacionada à RI. Alguns componentes da SM, tais como baixos níveis de HDL-colesterol, aumento nos níveis de LDL-pequena e densa, a HAS e o aumento da oferta de AGL livres são fatores de risco independentes para aterosclerose e estão associados com função anormal do endotélio (47).

Sendo a SM, conceitualmente, uma disfunção metabólica que tem como base fisiopatológica a obesidade visceral, estimada pela gordura abdominal, e a RI, seria em tese uma ferramenta útil na predição de novos casos de DM2 (48) e de doenças ateroscleróticas, pois muitos dos componentes da SM estão isoladamente associados a um maior risco de doença coronariana, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular (48). O DM2 é considerado, atualmente, como um equivalente da doença coronariana estabelecida. Os componentes da SM são fatores de risco, e a mortalidade por doença cardiovascular aumenta quando os fatores de risco se associam. Apesar disso, existem poucos estudos cujo objetivo fora avaliar a SM como fator de risco (48). Atualmente, a SM representa a confluência de duas linhas de pensamento. Na primeira abordagem, alguns pesquisadores consideram a resistência à insulina como o maior fator de risco subjacente a SM. Acredita-se que a RI seja o fator chave e que todos os outros distúrbios metabólicos da SM sejam consequência dela. Haja vista que o termo “síndrome da resistência à insulina” é utilizado como sinônimo de SM. No entanto, a interação entre obesidade e RI é tão complexa que até

agora tem sido impossível separar as duas condições. Certamente que a obesidade pode causar a RI, a qual, provavelmente agrava os efeitos da obesidade por si só. É sabido, também, que a RI é o maior risco para o desenvolvimento do DM2 e está, frequentemente, associada a outros fatores de risco cardiovasculares, porém sua associação com as doenças cardiovasculares ainda não está completamente esclarecida (49). Num segundo ponto de vista, considera-se que a obesidade é o maior determinante da SM. De fato, a obesidade é o mais forte fator de risco independente tanto para DM2 como para doenças cardiovasculares e que o aumento das taxas de prevalência da SM no mundo todo está estritamente associado ao aumento da prevalência da obesidade (50,51). Além disso, embora a RI seja um fator precoce detectável em pessoas com risco aumentado para DM2 tais como parentes de diabéticos tipo 2, a obesidade central geralmente precede a RI nesses indivíduos (52).

6. Tecido Adiposo como Órgão Metabolicamente Ativo

O tecido adiposo tem, classicamente, como função a armazenagem de energia sob a forma de triglicerídeos, resultado da utilização de glicose e ácidos graxos, advindos dos carboidratos e lipídios ingeridos na alimentação. A quantidade de tecido adiposo é variável em relação a gênero e idade. Na idade adulta, a porcentagem normal de tecido adiposo é cerca de 15% a 22% nos homens, e de 20% a 27% nas mulheres (53).

A unidade do tecido adiposo é o adipócito, sendo seu diâmetro variável entre 10 μ e 100 μ . Seu volume é altamente variável, chegando a 10 vezes mais o seu tamanho original, durante um processo de balanço energético positivo (54). Os adipócitos originam-se de células-tronco mesenquimais pluripotentes e assumem diferentes aspectos morfo-

funcionais. Por exemplo: os adipócitos encontrados na região intra-abdominal possuem menor capacidade de diferenciação e proliferação, porém maior capacidade de aumentar o volume, quando comparados com os adipócitos encontrados na região subcutânea periférica (membros inferiores). Eles também possuem um menor número de receptores de insulina, portanto, são mais resistentes a ação da insulina, e assim, são mais lipolíticos do que os adipócitos da região periférica; e também possuem maior número de receptores β -adrenérgicos e respondem aos estímulos catecolaminérgicos, com maior propensão à lipólise e a liberação de AGL e glicerol (55). Então, uma das principais características desses adipócitos é a de possuir menor capacidade de estocar gordura. Por isso, suas características podem explicar a teoria portal, onde os AGL liberados da região intra-abdominal visceral retornam a circulação sanguínea através da veia porta e se depositam no fígado, ou em músculos e pâncreas. Na obesidade, há ampla deposição de gordura corporal em locais que não seja o tecido adiposo, num fenômeno chamado deposição ectópica de gordura (56). Este ocorre no fígado (esteatose hepática), no pâncreas, causando perturbações da secreção de insulina, o que constitui uma das razões pelas quais a obesidade induz diabetes, e, ainda, no interior das fibras musculares, originando o aumento da resistência da ação da insulina nos músculos. A deposição ectópica de gordura está na base da chamada teoria da toxicidade que explica um dos principais mecanismos pelos quais a obesidade evolui para a resistência à insulina e, posteriormente, para o diabetes tipo 2, pelo que alguns autores têm vindo a propor o termo diabetesidade (56). Esta seria, então, a teoria de deposição ectópica de gordura (37,57–59) (Figura 2).

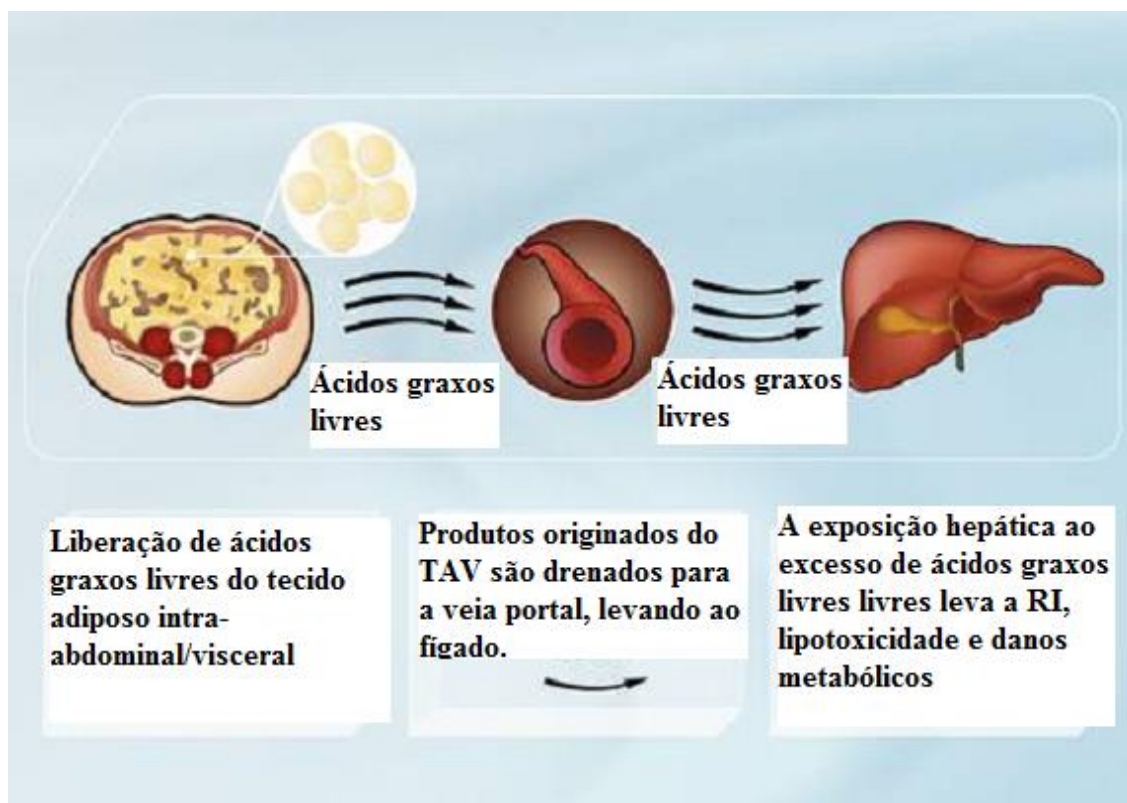


Figura 2. Teoria Portal.

Já os adipócitos da região periférica apresentam um tamanho menor, mas são mais diferenciáveis e proliferativos do que os adipócitos anteriores. Apresentam maior sensibilidade à insulina, menor número de receptores β -adrenérgicos e maior quantidade de receptores α -1 adrenérgicos. Portanto, têm menor atividade lipolítica e maior capacidade de estocar energia na forma de gordura (57). Alguns estudos sugerem que a maior parte dos AGL circulantes são advindos do tecido adiposo periférico, e não do tecido adiposo visceral (60–62). De acordo com estudos de Jensen (63), o tecido adiposo visceral contribui com aproximadamente 15% do fluxo total de AGL; a maior parte dos AGL é advinda do tecido adiposo não-esplênico, da parte superior do corpo: cabeça, pescoço, tronco e extremidades superiores. A contribuição de extremidades menores para o fluxo sistêmico de AGL é cerca

de 10%. No estudo de Guo e colaboradores (1999) (64), mulheres com obesidade central tiveram uma taxa de liberação de AGL pós-prandial e basal maior do que aquelas com obesidade na parte inferior do corpo. Visto desse modo, parece que há uma contradição quanto a teoria portal. Porém, por este ponto de vista, observamos que há uma conservação dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, evitando, assim, que os AGL entrem na circulação e se depositem de maneira ectópica (60–62,65,66). Assim, as duas hipóteses se tornam integradas e não excludentes. Os pesquisadores Arner, Spalding e colaboradores (60–62) demonstraram em seus estudos que o número de adipócitos se mantém constante durante a vida toda, com um equilíbrio numérico entre geração de novos adipócitos e apoptose, sendo variável somente o seu volume. Desta maneira, uma baixa taxa de geração de adipócitos se correlaciona com hipertrofia do tecido adiposo, enquanto uma alta taxa reflete hiperplasia. Eles observaram, ainda, que uma baixa taxa de geração de adipócitos relacionava-se com uma menor sensibilidade à insulina e maiores níveis de insulinemia de jejum.

Em vista disso, é possível detectar cerca de cinco possibilidades de ligação fisiopatológica entre a obesidade e as alterações metabólicas: 1. excesso de tecido adiposo (quantidade); 2. o tamanho do adipócito (padrão celular); 3. o tipo e o local do adipócito (distribuição); 4. as secreções do tecido adiposo e do adipócito (função endócrina); e 5. a escassez ou ausência de tecido adiposo ou adipócitos (lipodistrofia).

Com relação ao tipo e local do adipócito, Jean Vague (67), em 1947, observou que a obesidade na parte superior do corpo apresentava uma relação com o surgimento de doenças como o DM2, aterosclerose, gota e cálculos renais (67). À partir de então, estudos

posteriores demonstraram que o risco de desenvolver DM2 era maior quanto maior era a centralização de depósitos de gordura, através de índices como a relação cintura-quadril e a circunferência da cintura (25,26,68–74). Mais adiante, com a utilização de métodos modernos como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada, foi possível demonstrar que o compartimento visceral de gordura abdominal estava mais relacionado com RI e DM2 (69). Ainda assim, Frayn discute em seu trabalho (25) a possibilidade de a gordura abdominal subcutânea ser uma variável que desempenhe um importante papel na determinação da concentração sistêmica de AGL concomitante ao tecido adiposo abdominal visceral. Weyer e colaboradores(75), no estudo prospectivo com índios Pima, demonstraram que o aumento do volume dos adipócitos do tecido subcutâneo abdominal predisser o desenvolvimento de diabetes tipo 2.

7. DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL

Embora numerosos estudos populacionais já tenham apresentado a clara relação entre IMC e as comorbidades associadas ao excesso de peso (76–79), a obesidade permanece como uma condição complexa por causa de sua marcante heterogeneidade. Por exemplo, ainda que pessoas obesas façam parte de um grupo com maior risco de comorbidades do que pessoas não obesas, é possível encontrar, no grupo de obesos, pessoas que não apresentem complicações metabólicas, os denominados: obesos “metabolicamente saudáveis”. Por outro lado, pessoas com mesmo grau de obesidade, de acordo com o IMC, podem apresentar numerosas anormalidades metabólicas (RI, intolerância a glicose, dislipidemia, hipertensão arterial e um perfil inflamatório pró-trombótico) (72,80–83). Em termos populacionais, o IMC é capaz de descrever as mudanças na adiposidade, porém, não pode discriminar especificamente o risco de doenças crônicas de modo individual.

Desta maneira, um grande número de estudos epidemiológicos e metabólicos baseou-se nas observações de Vague (67), de que as complicações da obesidade estavam relacionadas muito mais com a distribuição da gordura corporal do que com o grau de adiposidade *per se*. Cornier e colaboradores (84) cita Björntorp e Kissebah e colaboradores (85–90), pesquisadores que relataram que, quando a relação entre as circunferências da cintura e do quadril foi utilizada como índice de acúmulo relativo de gordura abdominal, este mesmo índice também apresentou relação com risco de doença coronariana e DM2. Tal observação demonstra que quanto maior o depósito de gordura na região do abdômen, maior a circunferência da cintura em relação ao quadril. E fornece evidências de que a distribuição de gordura corporal merece mais atenção como preditor de comorbidades do que apenas o excesso de gordura *per se*.

Com a introdução das técnicas de imagem, os investigadores obtiveram ferramentas mais sofisticadas para medidas mais precisas do acúmulo regional de gordura. Shen e colaboradores (2003) (91) fizeram uma revisão de estudos radiológicos baseados em ressonância nuclear magnética e tomografia computadorizada, propondo a seguinte organização:

- Tecido Adiposo Subcutâneo (TAS):

- TAS superficial;
- TAS profundo.

- Tecido Adiposo Interno:

- Tecido adiposo visceral (TAV);
- Tecido adiposo não-visceral.

Dentre os tecidos adiposos, o TAS superficial é o mais abundante e detém a maior capacidade de expansão nos seres humanos (variando de 1 a mais de 100 kg), mas é quase ausente em roedores, exceto na presença de obesidade. O TAS distribui-se igualmente por toda a circunferência do abdômen (Figura 2) (25,91). O tecido subcutâneo profundo é encontrado sob a fáscia de Scarpa, no tronco inferior, glúteos, coxas, e predomina na metade posterior do abdômen. Além de estarem separados por uma fáscia, os tecidos apresentam características morfológicas e funcionais que os distinguem.

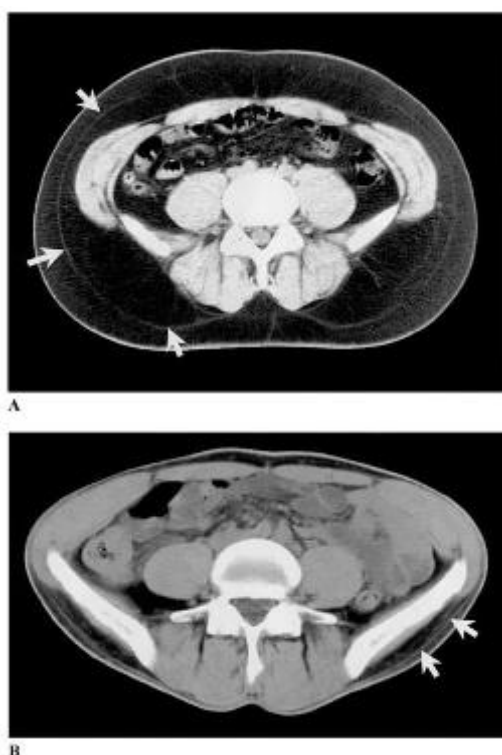


Figura 3. Tomografias axiais abdominais de um obeso (A) e um magro (B). O tecido adiposo subcutâneo é dividido em tecido adiposo subcutâneo superficial e profundo por um plano fascial (Fáscia de Escarpa ou fascia superficialis), tal como indicado pelas setas brancas (91).

O tecido adiposo interno compreende a gordura corporal total menos o subcutâneo. O tecido adiposo interno não-visceral de maior interesse metabólico está localizado nos músculos: intramuscular (entre os fascículos); perimuscular (sob a fáscia) e intermuscular

(entre as fáscias). Métodos de imagem permitem observar que o tecido visceral (TAV) pode ser dividido de acordo com os compartimentos que ocupa (FIG. 1.3 e 1.4):

- TAV intratorácico;
- TAV intra-abdominal;
- TAV intrapélvico (parametrial, paravesical, pararretal, retrorretal).

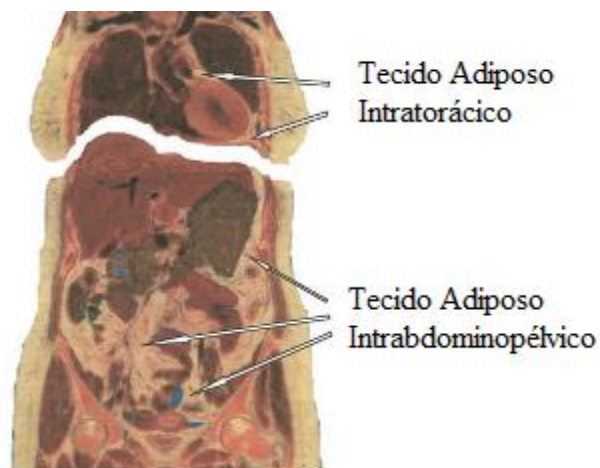


Figura 4. Os dois grandes compartimentos de TAV em corte coronal (*Visible Man - National Library of Medicine, EUA*)(91).

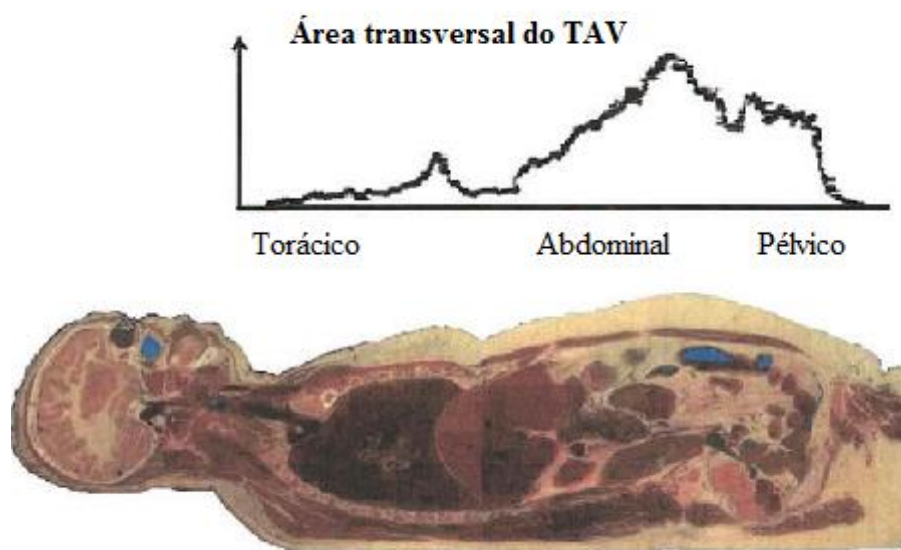


Figura 5. Distribuição do TAV obtida pela área de gordura em cortes transversais distantes em 1 mm ao longo do tronco (*Visible Man - National Library of Medicine, EUA*) (91).

Estudos que avaliaram as áreas do TAS e do TAV através da tomografia computadorizada mostraram que, embora o tamanho de ambos os depósitos de gordura estejam associados com uma progressiva deterioração no perfil cardiometabólico, quando pareados por graus de TAS, as pessoas com excesso de TAV e TAS profundo foram caracterizados por apresentarem maior risco diabetogênico/aterogênico (25,80–83,92).

Alguns fatores que regulam, em maior ou menor magnitude, a deposição de gordura corporal têm sido amplamente estudados. A adiposidade visceral é influenciada pelo gênero, idade, fatores genéticos, perfil hormonal, tabagismo e fatores nutricionais (93–95). No caso das mulheres, no período pré-menopausa, estudos demonstraram uma ampla diferença no perfil do TAV quando comparadas com os homens. Elas apresentam 50% menos TAV que os homens e maior quantidade de depósito de gordura na região gluteofemoral, fato este que vem demonstrando conferir uma proteção metabólica (96,97).

Mesmo assim, parece que com o avançar da idade, independente do gênero, ocorre uma deposição de gordura seletiva do TAV, particularmente entre aqueles que têm uma história familiar de obesidade visceral (98–100).

A etnia também influencia a deposição de gordura corporal. Os negros são mais propensos ao acúmulo de gordura subcutânea do que os brancos, ou hispânicos; enquanto que os asiáticos apresentam maior depósito de gordura visceral (101–104) para um mesmo grau de adiposidade generalizada.

8. Função endócrina do tecido adiposo visceral

As alterações metabólicas exercidas pela gordura visceral podem ser confundidas com as causadas pela obesidade propriamente. Frayn (2000) relata forte correlação entre os volumes de TAV e TAS (25). Em alguns estudos o tecido subcutâneo abdominal (principalmente o subcutâneo profundo) apresentou correlação mais forte com variáveis metabólicas do que o TAV (105). Quando os indivíduos foram pareados por volume de tecido subcutâneo, RI e TAV apresentaram correlação independente, no entanto, o pareamento não foi ideal, pois houve diferença de 11% no TAS. Em contrapartida, quando foram comparados diferentes graus de gordura subcutânea, pareando-se pelo TAV, não houve diferença na RI.

Lemieux e colaboradores (106) mostraram que entre mulheres que apresentaram ganho de peso corporal equivalente, no decorrer de sete anos, o maior aumento de TAV associou-se a maior deterioração da tolerância à glicose. Não houve diferença quando comparados diferentes graus de ganho de peso total, controlados para o mesmo aumento de TAV. Todavia, tais observações evolutivas não provam causalidade.

Os depósitos ectópicos de gordura também deveriam ser considerados, pois podem confundir a interpretação dos fenômenos metabólicos. Há uma forte associação entre esteatose hepática e obesidade visceral, especialmente em mulheres (107).

O estudo RISC (*Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular Risk*) avaliou a associação entre a medida da cintura abdominal (como marcador de gordura visceral) e a SI, medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico na população européia. A análise dos indivíduos de peso normal (minimizando a influência da gordura total) identificou variadas combinações entre cintura e SI, mostrando que outros fatores são determinantes desta última (108). Os métodos e critérios de mensuração do TAV podem não refletir exatamente o compartimento adiposo ativo, além de haver alguma variação entre os estudos (25). Talvez o volume do TAV não seja o melhor marcador de sua atividade lipolítica ou hormonal.

O tecido adiposo secreta substâncias pró-inflamatórias e pró-trombóticas, comuns ao sistema imunológico. Postula-se que a obesidade produz um estado inflamatório sistêmico crônico de baixo grau, que se constitui um dos fatores para o desenvolvimento de RI, aterosclerose e aterotrombose (109,110) (Figura 5). O tecido adiposo visceral (TAV) possui mais macrófagos que qualquer outro tecido adiposo e secreta mais citocinas e fatores de crescimento. A concentração de macrófagos no tecido adiposo é proporcional ao crescimento do compartimento adiposo e ao tamanho das células adiposas. Entre as substâncias produzidas em maior proporção no TAV, as que mais se associam com risco cardiovascular e metabólico são a IL-6, o TNF- α , o PAI-1 e a MCP-1. A concentração portal média de IL-6 é 50% maior que na circulação arterial sistêmica em superobesos (IMC > 50 kg/m²) e correlaciona-se com a concentração sistêmica da proteína C reativa

(PCR), enquanto a concentração portal de leptina é 20% menor que a sistêmica (109). Neste mesmo estudo, não se observaram diferenças nas concentrações portais da adiponectina, do $\text{TNF-}\alpha$, da resistina e da MCP-1, comparada à sistêmica(109) .

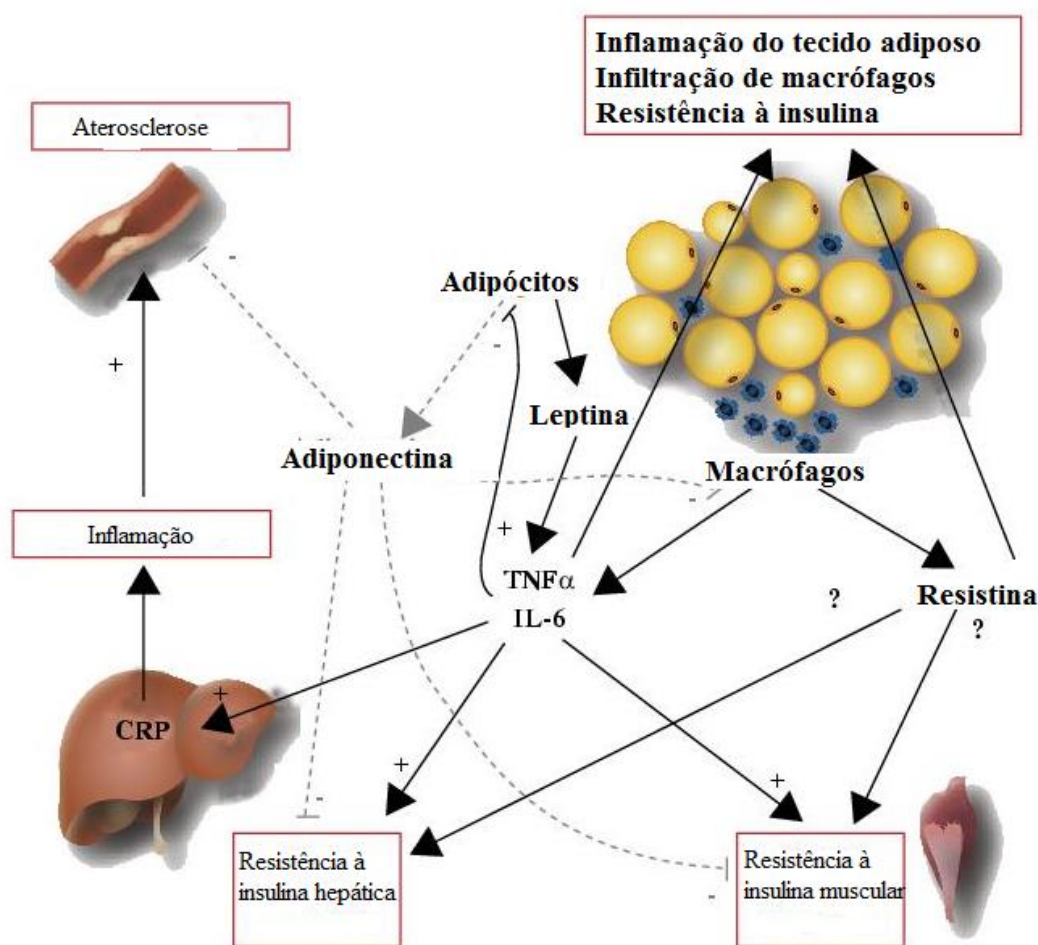


Figura 6. Expressão e secreção de adipocitocinas no tecido adiposo de indivíduos obesos (111).

Os adipócitos intraperitoneais, comparados aos subcutâneos, têm menor capacidade de secreção de leptina e adiponectina (112). Estes hormônios adipocitários (adipocinas) são potencialmente protetores ao estimular a ação da insulina, controlar o fluxo e oxidação dos AGL no organismo, controlar o ganho de peso e evitar o depósito ectópico de gordura. A expansão desproporcional do TAV em relação ao total, portanto, teria uma autoregulação

deficiente e causaria um desequilíbrio na distribuição e utilização de AGL nos tecidos não-adiposos (112). As citocinas inflamatórias, como TNF- α e a IL-6 aumentam a lipólise e suprimem a expressão de adiponectina (e possivelmente de leptina) dentro do TAV e, à distância, no TAS, agravando os mecanismos citados anteriormente.

Neste estudo, serão apresentadas associações entre a adiponectina e variáveis antropométricas. Por esta razão, segue breve descrição deste hormônio.

A adiponectina é uma proteína secretada pelos adipócitos de considerável interesse no que diz respeito à regulação do balanço energético e ação da insulina. Esta grande proteína foi identificada por vários laboratórios em meados da década de 1990. As concentrações de adiponectina estão diminuídas em indivíduos obesos (111) e essa redução parece ter um papel na patogênese da aterosclerose e doença cardiovascular associada com a obesidade e outros componentes da síndrome metabólica (109,113). Esta idéia é apoiada por relatos de que a adiponectina exerce efeitos considerados de proteção contra doenças cardiovasculares (114,115) e que genes que influenciam as concentrações circulantes de adiponectina exibem efeitos genéticos pleiotrópicos sobre HDL sérico e níveis de triglicérides (116).

Os níveis circulantes de adiponectina e expressão do gene da adiponectina no tecido adiposo estão reduzidos em pacientes com diabetes tipo 2 (117). A concentração sérica de adiponectina em humanos está negativamente correlacionada com concentrações de insulina em jejum e positivamente correlacionada com a sensibilidade à insulina, tal como avaliado pelo consumo da glicose durante *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico e a relação entre adiponectina e ação da insulina são independentes da adiposidade corporal (111). Além disso, um declínio dos níveis circulantes de adiponectina coincide com o início da

resistência à insulina e do desenvolvimento dos níveis de diabetes tipo 2 em macacos Rhesus obesos, um modelo de obesidade na idade adulta que apresenta uma progressão semelhante da síndrome da resistência à insulina observada em humanos (115).

9. ANTROPOMETRIA E A DISTRIBUIÇÃO DA GORDURA CORPORAL

A. ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)

Já é consenso que as simples medidas do peso corporal e do IMC não são adequadas para a avaliação da composição corporal e da distribuição de gordura corporal, especialmente quando o IMC é maior que 30kg/m^2 . Por esta razão, a antropometria é uma dentre as ferramentas disponíveis para uma melhor avaliação da distribuição da adiposidade. O IMC é frequentemente usado para representar graus de gordura corporal, medindo a adiposidade corporal total, mas não é capaz de capturar a distribuição de gordura corporal (118). Seu uso é amplamente utilizado na prática clínica e recomendado como ferramenta inicial para medir a obesidade (119). Estudos epidemiológicos demonstraram aumento na morbidade e na mortalidade com IMC acima de 30kg/m^2 (120). Dados do *Prospective Studies Collaboration*, que analisou 900.000 adultos, demonstraram um aumento de 30% em todas as causas de mortalidade para cada incremento de 5 unidades no IMC, quando o IMC era maior que 25kg/m^2 (121). Os pontos de corte usados para o diagnóstico da obesidade assumem ser independentes da idade, gênero e etnia ou raça. No entanto, por causa das diferenças na composição corporal relacionadas à idade e gênero, o IMC pode não se correlacionar tão bem com a gordura corporal em algumas idades, gêneros e grupos étnicos. Por exemplo, em níveis similares de IMC, as mulheres podem ter porcentagens maiores de gordura corporal do que os homens (122). Mulheres hispânicas

possuem uma maior porcentagem de gordura do que mulheres americanas brancas e negras, com IMC's similares (123) e mulheres negras têm uma menor porcentagem de gordura do que mulheres brancas, com o mesmo IMC (124).

De qualquer modo, o IMC deve ser considerado como a ferramenta primária de medida da gordura corporal na prática clínica, por ser de aceitação global e fácil cálculo.

b. Circunferência Da Cintura (CC)

A medida da circunferência da cintura (CC) é usada, em pesquisa e prática clínica, como índice de gordura abdominal por apresentar uma forte correlação com a gordura subcutânea e intra-abdominal (gordura visceral) (68), e associada a aumento no risco de doenças metabólicas (125). A maioria dos estudos sobre marcadores metabólicos relacionados a medidas antropométricas demonstrou boa relação com o uso da medida da CC, a qual, inclusive, é parâmetro de critério diagnóstico para SM (16,21,126–128). No entanto, a CC não consegue distinguir a gordura subcutânea da gordura abdominal total e/ou da gordura corporal total, a qual é fortemente correlacionada com o IMC (128), além de encontrar limitações no que se refere ao local de medição e, em alguns casos, a presença de abdômen em avental dificulta a medição exata da CC, em indivíduos obesos (57,67,68).

Estudos epidemiológicos demonstraram que CC, IMC e relação cintura-quadril (RCQ) são preditores fortes e consistentes do DM2 (128,131,132). No entanto, devido a diferenças clínicas entre a gordura visceral e os outros tipos de depósitos de gordura, são esperadas pequenas diferenças epidemiológicas nas relações da DM2 com IMC e CC. Sob uma perspectiva estatística, as duas medidas fornecem informações similares, com um coeficiente de correlação de 0,8. Vários estudos mostram que a CC é o melhor preditor de DM2, comparado com IMC (133,134); outros estudos fornecem evidências de que a RCQ

teria um efeito positivo independente do IMC (128). Estudos recentes demonstraram que a associação do IMC e da CC com risco de doenças cardiovasculares é igualmente forte. O sobrepeso e a obesidade apresentam maior impacto nas doenças cardiovasculares fatais do que nas não-fatais (135).

C. CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA *VERSUS* CIRCUNFERÊNCIA DA COXA

Alguns estudos mostraram correlações entre a medida da circunferência da coxa (CCx) com risco de DM2 (125,127,129). As medidas de CC e CCx demonstraram associações independentes e opostas com fatores de risco cardiovascular em homens e mulheres caucasianas. A CC mais extensa foi associada com níveis desfavoráveis de glicose e lipídeos, enquanto que a CCx foi associada com níveis mais favoráveis. Embora a gordura visceral possa estar envolvida, o entendimento do mecanismo fisiopatológico permanece pouco claro. Isso pode ser resultado da escassez de estudos que incluem medidas acuradas de composição corporal. Usando a DEXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), foi demonstrado que uma CC maior representa mais especificamente a gordura truncal (da parte superior do corpo) do que massa magra truncal, mas uma CCx mais extensa representa tanto maior quantidade de massa gorda, quanto de massa magra. Adicionalmente, maiores taxas de massa magra e gorda na região da coxa foram associadas com níveis menores de glicose, após ajuste para massa magra e gordura truncal. A maioria destes estudos, no entanto, utilizou o teste de tolerância oral à glicose para diagnosticar os voluntários como diabéticos, não-diabéticos ou intolerantes à glicose e o método do modelo homeostático do HOMA-IR para medir sensibilidade à insulina (126,127).

Os depósitos de gordura abdominal e femoral têm diferentes atividades lipolíticas; a gordura femoral, provavelmente, funciona como um local de captação de AGL da

circulação, como dito anteriormente. Como resultado, o depósito de gordura glúteo-femoral pode proteger os tecidos do acúmulo e exposição ao AGL. Isto resulta em proteção contra a RI no fígado e músculo e contra a disfunção de insulina pelas células β pancreáticas. Infelizmente a DEXA não permite a quantificação separada da gordura subcutânea da região intermuscular da coxa e gordura subcutânea e visceral do tronco. A hipótese é a de que uma baixa taxa de gordura subcutânea na coxa seria independentemente associada com níveis desfavoráveis de glicose e lipídeos. É possível que existam diferenças regionais na secreção das adipocinas entre gordura subcutânea abdominal e gordura subcutânea da região da coxa, o que poderia contribuir para diferentes associações entre os depósitos de gordura e os níveis de glicose e lipídeos circulantes. O estudo de Snijder e colaboradores (66), que investigou associações independentes da composição corporal através de tomografia computadorizada, com níveis de glicose e lipídeos circulantes, em indivíduos com diagnóstico de DM2 e dislipidemia, concluiu que altas taxas de gordura visceral e abdominal subcutânea são ambas independentemente associadas com níveis desfavoráveis de glicose e lipídeos. Em contrapartida, a gordura subcutânea da coxa é independentemente associada com níveis de glicose mais favoráveis em homens e, em mulheres, particularmente os níveis de lipídeos (57, 106, 108, 109,119–121). Se a CC é capaz de refletir diferentes depósitos de gordura em diferentes níveis de IMC, a CCx pode refletir, ambos, tecido muscular e tecido adiposo.

D. CIRCUNFERÊNCIA DO PESCOÇO

Estudos que exploram a associação entre obesidade e apnéia do sono têm utilizado a medida da circunferência do pescoço (CP) para identificar indivíduos com risco de desenvolver apnéia. Estudiosos da síndrome da apnéia do sono (SAS), a qual afeta cerca de

50% dos pacientes obesos demonstraram, em suas pesquisas, uma relação entre a quantidade de tecido adiposo na região do pescoço com o desenvolvimento da SAS, independente do IMC (Figura 7). Os pacientes que perdem peso têm uma diminuição marcante no volume de tecido adiposo na altura da faringe e uma diminuição no número de apnéias por hora de sono (28). A medida da CP também está correlacionada com sobrepeso e obesidade e é utilizada como um índice de obesidade truncal. No estudo de Ben-Noun (140), a CP foi associada com idade, peso corporal, CC e CQ, RCQ e IMC, para homens e mulheres. Posteriormente, em novos estudos do mesmo grupo israelense, a CP foi associada com marcadores metabólicos como pressão arterial e risco de doenças cardiovasculares. (140). Foi relatada forte correlação entre a CP e fator de risco cardiovascular em pacientes obesos (141). As CCx e CP foram usadas como índices de distribuição de tecido subcutâneo inferior e truncal e, mesmo ajustados, a CP foi positivamente relacionada a maioria dos fatores de risco cardiovasculares, tais como: pressão arterial, colesterol total, LDL, triglicérides, glicemia de jejum e ácido úrico. Em outro estudo de Ben-Noun (142), a pressão arterial diastólica, triglicérides, LDL e ácido úrico predisseram 47% da variabilidade da CP para homens; e, para mulheres, foram pressão arterial diastólica e sistólica, colesterol total, HDL, e ácido úrico, em 58%. Porém, neste estudo, os fatores de risco não foram controlados para idade e etnia. O estudo de Laakso e col. (143) concluiu que a CP relaciona-se com outras medidas antropométricas de obesidade e distribuição de gordura, como RCQ e CC, e também com desordens metabólicas associadas a RI.

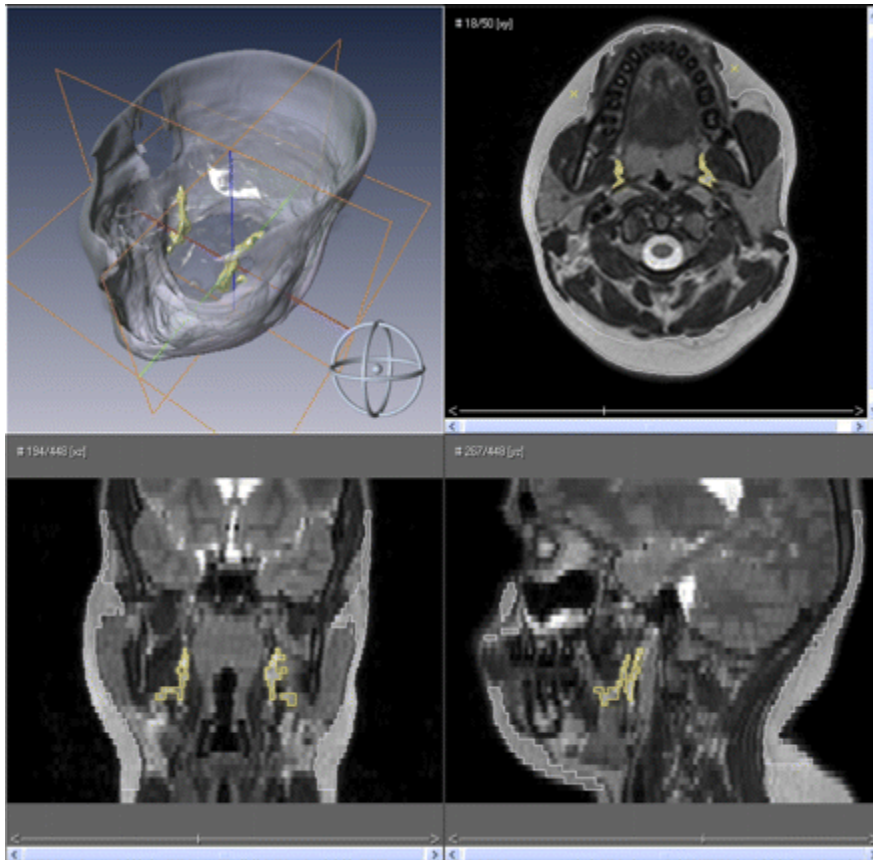


Figura 7: Composição de gordura da cabeça e pescoço. Imagens da superfície da cabeça e pescoço com reconstruções tridimensionais da gordura subcutânea (cinza) e bolsas de gordura parafaríngeas (amarelo) de um sujeito com síndrome de apnéia do sono obstrutiva (superior esquerdo), meio da amígdala axial (canto superior direito), coronal (inferior esquerdo) e vista sagital (canto inferior direito). (adaptado de Arens e colaboradores, 2011,(144))

E. ÍNDICES ANTROPOMÉTRICOS COMBINADOS

Os índices antropométricos combinados podem ser computados com os dados antropométricos. Os mais comuns são a relação cintura-quadril (RCQ), a relação cintura-altura (RCA) e a relação cintura-coxa (RCCx) (84). Tais medidas possuem a habilidade de prever risco de alterações metabólicas.

E.1. RELAÇÃO CINTURA-QUADRIL (RCQ)

A RCQ é considerado o melhor índice antropométrico tradicional para medir a relação entre gordura central e gordura periférica. É amplamente usada e validada em estudos transversais, longitudinais e de intervenção, e tem um potencial preditor de risco de morbi-mortalidade. No entanto, há dúvidas se a RCQ, a qual é parcialmente dependente da estrutura óssea pélvica e da distribuição muscular, é uma medida antropométrica válida para avaliar a composição corporal (70,74,145). A variabilidade que este índice apresenta pode fazer diferenciações entre distribuição de gordura e massa magra menos acuradas e, portanto, menos confiáveis (146,147). No estudo de Reis e colaboradores (148), observou-se que homens e mulheres que morreram de doença cardiovascular tinham maior RCQ e CCx, mas somente mulheres que apresentaram maior CC e RCQ. Então eles concluíram que a medida da distribuição corporal de gordura pela RCQ possui importante informação para identificar adultos com risco aumentado de mortalidade. Elsayed e colaboradores (149) também encontraram que a RCQ, mas não a CC, estava associada com eventos cardíacos em modelos ajustados para características de estilo de vida e demográficas. Grandes estudos como *MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease Augsburg)* (150), o *EPIC-Norfolk Study* (151), o *Physician's Health Study* e o *Nurses's Health Study* (152), demonstraram que relações envolvendo a CC parecem ser superiores ao IMC em predizer a incidência de doença coronariana em mulheres brancas na meia-idade.

E.2. RELAÇÃO CINTURA-ALTURA (RCA)

Ashwell e colaboradores (153) demonstraram, à partir de um estudo de meta-análise envolvendo mais de 300.000 adultos de vários grupos de etnias diferentes, que a RCA é superior a CC e IMC para detectar fatores de risco cardiometabólicos em ambos os sexos.

A plausibilidade biológica para o fato de que a RCA é superior a CC reside no fato de que a altura geralmente tem apresentado associações inversas com morbidade e mortalidade cardiometabólica (154). Um estudo do Chile (155) propõe que, em períodos críticos de crescimento no início da vida intra-uterina, a exposição a um ambiente adverso, como a desnutrição intra-uterina, "programa" a baixa estatura e a predisposição para adiposidade abdominal, resistência à insulina e risco cardiometabólico na vida adulta, proporcionando assim uma maneira biologicamente plausível de explicar a superioridade da RCA sobre CC e IMC. Além disso, o efeito independente da altura no risco cardiometabólico pode não ser a explicação total para a superioridade da RCA.

E.3. RELAÇÃO CINTURA-COXA (RCCx)

Pesquisadores como Mason e colaboradores (156), Snijder e colaboradores (129) e Li e colaboradores (157), relataram que a RCCx é um forte preditor positivo de mortalidade, tanto em homens como em mulheres (157), tendo um grande poder discriminatório e forte associação com DM2 em homens, comparando-se com CC, IMC, RCA e RCQ (157). Em mulheres, a RCCx foi melhor que o IMC para discriminar o risco para DM2, mas não foi diferente da RCA, RCQ e CC. Diferente dos resultados do *Hoorn Study* (129), onde a RCCx foi o melhor preditor para futuro DM2 do que IMC, tanto em homens como em mulheres.

Apesar de todas as evidências e da praticidade de se utilizar estas relações, não existe um consenso quanto as suas utilizações na prática diária para medir a adiposidade e estimar o risco cardio-metabólico subjacente.

Há inúmeros estudos na literatura utilizando as medidas antropométricas como índices de diagnóstico de síndrome metabólica e resistência à insulina. São ferramentas importantes no que se refere à prevenção, diagnóstico e tratamento, na prática clínica, de alterações que levam ao desenvolvimento de patologias associadas à evolução da diabetes mellitus, como doenças cardiovasculares, renais, neurológicas, circulatórias. Porém, por apresentarem limitações inerentes às próprias técnicas de medição, ao treinamento dos indivíduos responsáveis pelas medições e ao próprio físico, a proposta de se utilizar a CP como marcador da SM e RI, de baixo custo, fácil e com menores limitações, vai ampliar as possibilidades de diagnósticos populacionais mais precisos para tratamento e prevenção destas doenças.

MATERIAL E MÉTODOS

1. Delineamento Do Estudo

Foi desenvolvido um estudo transversal com amostra probabilística não-intencional

2. Recrutamento Dos Voluntários

Os indivíduos foram selecionados nos Ambulatórios de: Síndrome Metabólica, Cirurgia Metabólica e Nódulo da Tireóide do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), durante avaliação médica. Os indivíduos foram convidados a participar, voluntariamente, da pesquisa pela própria pesquisadora Christiane Stabe, entre 2008 e 2011, conforme os critérios apresentados no quadro 2. Foram selecionados 1053 voluntários, os quais foram agrupados de acordo com a tolerância à glicose, segundo critérios da Associação Americana de Diabetes (158). O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Os voluntários forneceram consentimento livre e esclarecido por escrito antes de participar de qualquer atividade da pesquisa. Os voluntários foram atendidos no Laboratório de Investigação do Metabolismo e Diabetes (LIMED), no Gastrocentro, UNICAMP.

3. Classificação da Tolerância a Glicose

Para a triagem dos voluntários, foram consideradas: a glicemia de jejum e a dosagem da hemoglobina glicosilada (A1C), para classificá-los em diabéticos e não diabéticos, de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes (quadro 3) (158).

Quadro 2. Critérios de seleção de voluntários para o estudo.

<u>Critérios de inclusão</u>
Idade entre 18 e 60 anos.
Ter IMC entre 18,5 e 39,9 kg/m ² .
Capacidade de entender os procedimentos do estudo.
Concordar voluntariamente em participar do estudo, assinando o termo de consentimento informado.
<u>Critérios de exclusão</u>
Alteração de peso maior que 5% nos últimos 3 meses
Qualquer evidência clínica ou laboratorial de: doença cardíaca, renal, hepática ou endócrina *;
Doença sistêmica severa;
Síndrome da Imunodeficiência adquirida
Atletas
Gestantes e lactantes

* O grupo diabético foi composto por voluntários com controle glicêmico à partir de dieta e mudança de estilo de vida e/ou uso de metformina, a qual foi suspensa 3 dias antecedentes ao exame de *clamp*, porém sem comprometimento significativo do controle glicêmico.

Quadro 3. Critérios para diagnóstico de diabetes tipo 2.

1. Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl. O jejum é definido como a ausência de ingestão calórica por no mínimo 8h, OU
2. Glicemia após 2hs do TTOG (Teste de Tolerância Oral a Glicose) ≥ 200 mg/dl. O teste deve ser realizado como descrito pela OMS, utilizando uma carga equivalente a 75g de glicose anidra dissolvida em água, OU
3. Em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou em crise de hiperglicemia, glicemia aleatória ≥ 200 mg/dl.

4. Exame físico, exames bioquímicos e composição corporal

Foram registrados dados demográficos, história médica e dados antropométricos [peso, altura (cálculo do IMC), medidas das circunferências da cintura, quadril, coxa e pescoço] dos voluntários antes dos demais procedimentos do estudo. Foram medidos os

sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca). A pressão arterial e frequência cardíaca foram aferidas no período da manhã (08:00 às 10:00h) após repouso de pelo menos 10 minutos, obtendo-se a média de 3 medidas em membro superior direito (MSD) com o paciente sentado, com intervalo de 1 a 2 minutos entre cada aferição. Para os voluntários obesos, foi utilizado manguito especial.

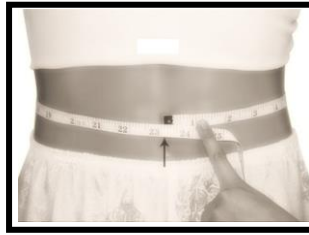
Os voluntários foram pesados em balança digital em posição ereta, descalços e com roupas leves. O peso foi registrado em kg. A altura foi aferida em metros, utilizando-se o antropômetro vertical acoplado à balança digital. O indivíduo permaneceu em posição ereta, com braços pendentes ao lado do corpo e o olhar na linha do horizonte, sem mudanças na postura ao toque do antropômetro. À partir destes dois dados, foi calculado o IMC (peso em kg dividido pelo quadrado da altura em metros) (159).

As medidas das circunferências foram aferidas com fita métrica inelástica, sem haver compressão dos tecidos. O indivíduo permaneceu em pé, parado, com os músculos abdominais relaxados e com o peso corporal distribuído igualmente nos dois pés, separados aproximadamente em 30 cm (24,160), obtendo-se a média de 3 medidas.

A circunferência do pescoço foi aferida na base do pescoço, abaixo da cartilagem crico-tireóidea. A leitura da circunferência foi realizada na parte anterior sobre a clavícula, na extremidade externa.



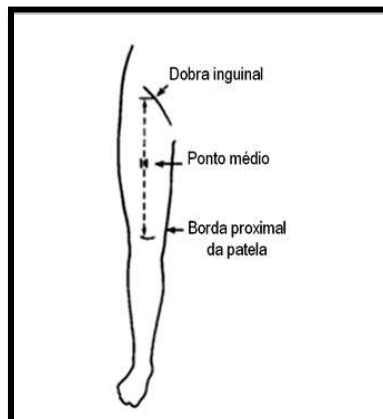
A circunferência da cintura foi medida na altura da cicatriz umbilical (161,162).



A circunferência do quadril foi aferida no nível da sínfise púbica, com a fita circundando o quadril na parte mais saliente entre a cintura e a coxa (24).



A circunferência da coxa foi aferida no lado direito do corpo, no ponto médio entre a dobra inguinal e a borda proximal da patela, com a fita posicionada perpendicularmente ao eixo vertical. O indivíduo permaneceu em pé e com a perna direita ligeiramente flexionada (163).



Avaliação da Gordura Abdominal Visceral

A gordura abdominal visceral foi avaliada por ultra-som usando uma sonda de 3,5 MHz (GE) a 1 cm do umbigo em 10% de toda a amostra, em um local de estudo apenas. O mesmo observador tomou duas medidas de ultra-som da espessura da gordura intra-

abdominal ("visceral"). A gordura abdominal visceral foi definida como a distância entre a face interna do mesmo músculo e da parede anterior da aorta (164). A análise de confiabilidade mostrou um coeficiente de correlação forte intra-classe ($r = 0,98$; IC 95%: 0,98 a 0,99; $p < 0,001$).

O consumo de bebida alcoólica foi registrado em gramas/semana, estimado pelo teor alcoólico médio dos tipos de bebida referidos. E a atividade física foi registrada através de tipo, duração e frequência.

5. Ensaios bioquímicos

Por serem exames de rotina para o ambulatório, foram feitas pelo Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UNICAMP as seguintes dosagens (e respectivos métodos):

- Glicose: *glucose-oxidase*; peptídeo C:ELISA– *Linco Research* ; colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, ácido úrico, GGT: *método colorimétrico-enzimático*; hemoglobina glicada: *Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)*; AST, ALT: *cinético*; proteína C-reativa: *quimioluminescência*; leucograma: *contagem global automatizada*.

As demais dosagens foram feitas no LIMED (Gastrocentro – UNICAMP). As amostras de soro foram guardadas em freezer a -80°C para dosagem posterior. São elas (e respectivos métodos):

- Ácidos graxos livres basais: *método colorimétrico-enzimático (kit comercial da WACO Chemicals)*;
- Insulina (*ELISA – Linco Research*).

- Adiponectina (*ELISA – Linco Research*)

A composição corporal foi estimada por bioimpedância elétrica com o aparelho Biodynamics Modelo 310, na sala de procedimentos do LIMED, anteriormente ao início do *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico (C E-H), após jejum mínimo de 12h. Os pacientes foram orientados a não ingerir bebida alcoólica, bebidas de cola, guaraná, chá mate ou preto e não praticar exercícios físicos no dia anterior. À partir deste teste, foram estimadas a massa magra (MM), a massa gordurosa (MG) e a percentagem de gordura (%gordura).

6. Definição da Síndrome Metabólica (SM)

SM foi definida utilizando os critérios do *International Diabetes Federation*, que considera a obesidade central baseada na circunferência da cintura, além de quaisquer dois dos seguintes quatro fatores: níveis de triglicérides elevados (≥ 150 mg/dl) ou o tratamento atual para essa condição; HDL reduzida (< 40 mg /dL em homens e < 50 mg /mL em mulheres) ou de tratamento atual, pressão arterial alta (pressão arterial sistólica ≥ 130 ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg) ou tratamento com droga anti-hipertensiva (para uma hipertensão previamente diagnosticada), ou glicose plasmática em jejum elevada (≥ 100 mg/dL) ou diabetes tipo 2 previamente diagnosticado. Os pontos de corte utilizados para circunferência da cintura foram os definidos para os Europeus (CC ≥ 94 cm para os homens; CC ≥ 80 cm para mulheres), baseado no estudo de Pena (165), que identificou a população brasileira como altamente miscigenada e cuja ascendência genética consta de 66,6 % a 70,7% de ancestralidade européia.

7. Sensibilidade à insulina (SI)

7.1. *Clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico

A SI foi medida pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, considerado padrão ouro para esta medida, com duração de 180 minutos. Após jejum mínimo de 12 h, foram instalados dois acessos venosos com catéter flexível, sendo o primeiro retrógrado em veia antecubital para coleta de sangue e o segundo no antebraço, próximo ao cotovelo, para infusões. A mão onde foi puncionada a veia antecubital permaneceu aquecida em torno de 50°C em manta térmica elétrica para "arterialização" do sangue venoso. Os catéteres foram mantidos pervingos através da infusão de 1 ml de solução salina após cada coleta. Amostras de sangue foram coletadas nos tempos -20, 0, 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos, centrifugadas e os soros foram congelados imediatamente a -30°C. Os testes seguiram a técnica proposta por DeFronzo e colaboradores (1979). O exame consistiu na infusão contínua de insulina (40 mU/m²/min), após dose maior com decréscimo exponencial nos primeiros 10 min (*priming*), a fim de atingir hiperinsulinemia em torno de 100mU/L (600 pmol/L) após a primeira hora. Manteve-se a glicemia em concentração próxima à medida em jejum (variação < 5-10%) através de infusão de glicose a 25% em taxa variável. As infusões foram reguladas por bombas eletrônicas de infusão contínua. O sangue venoso foi coletado a cada 5 min para determinar a glicemia em aparelho analisador de glicose YSI 2700 Biochemistry Analyzer (Yellow Springs Inc., Yellow Springs, OH, USA); em função dessas medidas a infusão de glicose foi ajustada. Cada exame teve duração prevista de 5h, sendo 1h de período basal, 1h para atingir o equilíbrio, 2h para avaliação do estado de equilíbrio (*steady state*) e 1h para observação do paciente após término da infusão

insulínica. Após o período experimental, uma refeição foi oferecida ao participante do estudo.

O índice de SI é a utilização de glicose (*glucose disposal*) calculada a partir da taxa de infusão de glicose exógena (GIR, *glucose infusion rate*) durante o período do *clamp* e corrigida pelas modificações da glicemia (considerando-se o volume de distribuição corporal da glicose de 250ml/kg de peso corporal).

Os valores de utilização da glicose são ajustados para o peso corporal total (GIR, medida pela unidade $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$) ou, preferencialmente, pela massa magra (valor de M, medida por $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kgMM}$, onde kgMM = quilograma de massa magra). Os períodos considerados devem ser de 30 a 60 min, após a primeira hora, nos quais se mantenha um estado de equilíbrio (variação de GIR menor que 5 a 10%). Os tempos mais utilizados são 80 a 120 min e 120 a 180 min. Em estados patológicos relacionados à RI normalmente há atraso no incremento de GIR; por isso, prefere-se o intervalo entre 120 e 180 min (GIR_{120-180 min}, M_{120-180 min}) ou 150 e 180 min (GIR_{150-180 min}, M_{150-180 min}).

O estado de equilíbrio utilizado neste estudo foi 120 a 180 min, no qual obteve-se o índice M_{120-180 min}, chamado simplesmente M ou valor de M.

7.2. Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance index (HOMA-IR)

A SI também foi estimada pelo marcador indireto HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance index*), calculado a partir da glicemia e insulinemia de jejum pelo programa HOMA Calculator v2.2.2 (Oxford Centre for Diabetes, [www](http://www.ocfd.org.uk)). Foram utilizadas as dosagens de glicemia e insulinemia de jejum do *clamp*. O estudo BRAMS sobre Síndrome Metabólica definiu valores de HOMA-IR maiores que 2,71 como ponto de

corte para diagnóstico de resistência insulínica na população brasileira, o qual foi utilizado neste estudo (166).

8. Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa SPSS para Windows (versão 18.0). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para avaliar a suposição de normalidade para os dados. Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio padrão (SD) ou mediana / interquartil gama, de acordo com o estado de distribuição normal. Correlações de Spearman foram realizados para avaliar as associações de interesse. Foi realizada análise de regressão logística binária, considerando o índice HOMA-IR e a SM como variáveis dependentes e as CP e CC como variáveis independentes. As análises foram realizadas de forma separada para cada gênero. Foram construídas Curvas ROC – *Receiver Operating Characteristic Curve* – para avaliar o desempenho dos parâmetros antropométricos em identificar as condições de RI e SM. As áreas abaixo das curvas ROC foram calculadas segundo método proposto por Hanley & McNeil (ver referência abaixo). Utilizou-se um intervalo de confiança de 95%. Para a comparação das curvas empregou-se o teste Z, com comparações múltiplas dois a dois, utilizando-se o programa *MedCalc* versão 9.3. Os valores de sensibilidade e especificidade dos indicadores antropométricos foram calculados para cada ponto de corte presente na amostra. O ponto de corte que resultou em maior soma entre sensibilidade e especificidade foi escolhido por otimizar a relação entre estes dois parâmetros apresentando maior acurácia (menor quantidade de falsos negativos e falsos positivos). Em paralelo, atentou-se para que os valores mínimos de sensibilidade e

especificidade fossem $\geq 60\%$, obtendo-se um equilíbrio entre sensibilidade e especificidade.

RESULTADOS

1. Características da Amostra

A amostra consistiu de 1.068 indivíduos, 301 (28,2%) homens e 767 mulheres, com idade média de $39,4 \pm 12$ anos. A SM foi identificada em 94 (31,2%) homens e 243 (32,3%) mulheres, e RI foi encontrada em 77 (34%) homens e 177 (31%) mulheres. O diagnóstico de diabetes tipo 2 esteve presente em 306 indivíduos (29%), dos quais 34% eram homens.

Tabela 1. Características da amostra de acordo com gênero.

Parâmetros	Homens n = 301	Mulheres n = 767	Valor de p
Idade (anos)	$42,7 \pm 12,1^1$	$38,1 \pm 12,8$	0,001
Peso (kg)	$79,1 \pm 14,6$	$71,2 \pm 15,1$	0,001
Altura (m)	$1,70 \pm 8,01$	$1,56 \pm 7,44$	0,001
IMC (kg/m^2)	$27,3 \pm 4,3$	$28,3 \pm 5,5$	0,001
Circunferência da Cintura (cm)	$94,5 \pm 12,9$	$93,4 \pm 13,9$	NS ²
Circunferência do Quadril (cm)	$99,9 \pm 10,1$	$104,9 \pm 11,1$	0,001
Relação cintura-quadril	$0,9 \pm 0,1$	$1,0 \pm 3,7$	NS
Circunferência do Pescoço (cm)	$39,7 \pm 2,9$	$35,9 \pm 2,8$	0,001
Circunferência da Coxa (cm)	$51,2 \pm 5,7$	$54,2 \pm 7,0$	0,001
Pressão arterial sistólica (mmHg)	125 ± 16	117 ± 15	0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	80 ± 11	$77,8 \pm 32,4$	0,001
HDL (mg/dL)	$42,5 \pm 7,7$	$46,3 \pm 11,5$	0,001
Triglicérides (mg/dL)	$123,9 \pm 70,8$	$106,2 \pm 8,8$	0,001
Glicemia de jejum (mg/dL)	$102,7 \pm 45$	$93,7 \pm 36$	0,001
Ácido Úrico (mg/dL)	$5,6 \pm 2,3$	$4,7 \pm 2,5$	0,001
Gama-GT (U/L)	$39,9 \pm 44,5$	$25,8 \pm 31,3$	0,001
ALT (U/L)	$32,1 \pm 39,1$	$21,6 \pm 30,5$	0,001
AST (U/L)	$25,2 \pm 21,6$	$19,7 \pm 18,1$	0,001
Proteína C-reativa (mg/dl)	$0,3 \pm 1,0$	$0,5 \pm 1,0$	NS
Ácidos graxos livres (mg/dL)	$0,85 \pm 0,56$	$0,85 \pm 0,56$	NS
Insulinemia de jejum (mIU/L)	$11,6 \pm 1,7$	$10,8 \pm 1,0$	NS

Adiponectina (µg/ml)	5,1 ± 4,8	4,9 ± 5,2	NS
HOMA-IR	3,5 ± 5,9	2,9 ± 3,9	NS

¹ Média ± DP (todos os valores). ² NS = não significante; Gama GT= gama glutamiltransferase; ALT=alanina transferase; AST=aspartato transferase

A tabela 1 apresenta os valores médios das variáveis relacionadas à antropometria e aos fatores de risco relacionados à SM e RI, da população total estudada, de acordo com o gênero. Observa-se que as mulheres apresentam as circunferências do quadril e da coxa mais extensas que as dos homens, demonstrando a distribuição de gordura corporal tipicamente ginóide do sexo feminino. No entanto, a CC não é diferente estatisticamente entre os gêneros. Os homens apresentam a CP mais larga que as mulheres.

Por se tratar de uma amostra constituída por cerca de 30% de diabéticos tipo 2, os valores médios do HOMA-IR apresentaram-se acima de 2,71, caracterizando a população como uma população com resistência à insulina. Porém, quando a amostra foi dividida por grau de tolerância a glicose, em diabéticos e não diabéticos (Tabela 2), foi possível observar que os não diabéticos apresentaram um valor médio de HOMA-IR de 1,8 +1,6 (média de homens e mulheres juntos), configurando essa população como não resistente à insulina. A população diabética da amostra também apresentou maior média de idade e IMC, quando comparada a população não diabética. Todas as medidas de circunferências, com exceção da circunferência da coxa, apresentaram-se mais extensas nos diabéticos, assim como os parâmetros metabólicos apresentaram-se significativamente diferentes e alterados neste grupo, em relação aos não diabéticos.

Tabela 2. Características da amostra de acordo com grau de tolerância à glicose.

Parâmetros	Não diabéticos	Diabéticos	Valor de p
Idade (anos)	35 ± 12 ¹	47 ± 10	0,001
Peso (kg)	71,1 ± 15,1	79,3 ± 14,7	0,001
Altura (m)	1,62 ± 0,1	1,61 ± 0,1	NS
IMC (kg/m²)	27,1 ± 5,1	30,4 ± 4,8	0,001
Circunferência da Cintura (cm)	90,4 ± 12,8	101,7 ± 12,2	0,001
Circunferência do Quadril (cm)	102,9 ± 10,5	105,3 ± 10,9	0,001
Relação cintura-quadril	0,88 ± 0,1	0,96 ± 0,1	0,001
Circunferência do Pescoço (cm)	36,5 ± 3,1	38,4 ± 3,5	0,001
Circunferência da Coxa (cm)	53,3 ± 6,9	53,6 ± 6,7	NS
Pressão arterial sistólica (mmHg)	116 ± 14	126 ± 17	0,001
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77 ± 32	82 ± 12	0,001
HDL (mg/dL)	49,9 ± 12,3	43,8 ± 11,4	0,001
Triglicérides (mg/dL)	107,6 ± 63,5	162,7 ± 109,8	0,001
Glicemia de jejum (mg/dL)	81,3 ± 9,6	143,4 ± 68,1	0,001
Ácido Úrico (mg/dL)	4,6 ± 1,7	5,2 ± 3,6	0,001
Gama-GT (U/L)	26 ± 24	36 ± 25	0,001
ALT (U/L)	23 ± 23	28 ± 18	0,001
AST (U/L)	20 ± 18	23 ± 16	0,001
Proteína C-reativa (mg/dl)	0,38 ± 0,53	0,7 ± 1,6	0,05
Ácidos graxos livres (mg/dL)	0,82 ± 0,56	0,97 ± 0,61	0,01
Insulinemia de jejum (mIU/L)	8,8 ± 7,7	16,9 ± 9,4	0,001
Adiponectina (µg/ml)	5,8 ± 5,7	3,01 ± 2,5	0,001
HOMA-IR	1,8 ± 1,6	6,2 ± 3,3	0,001

2. Correlação entre Circunferência do Pescoço, Circunferência da Cintura e IMC.

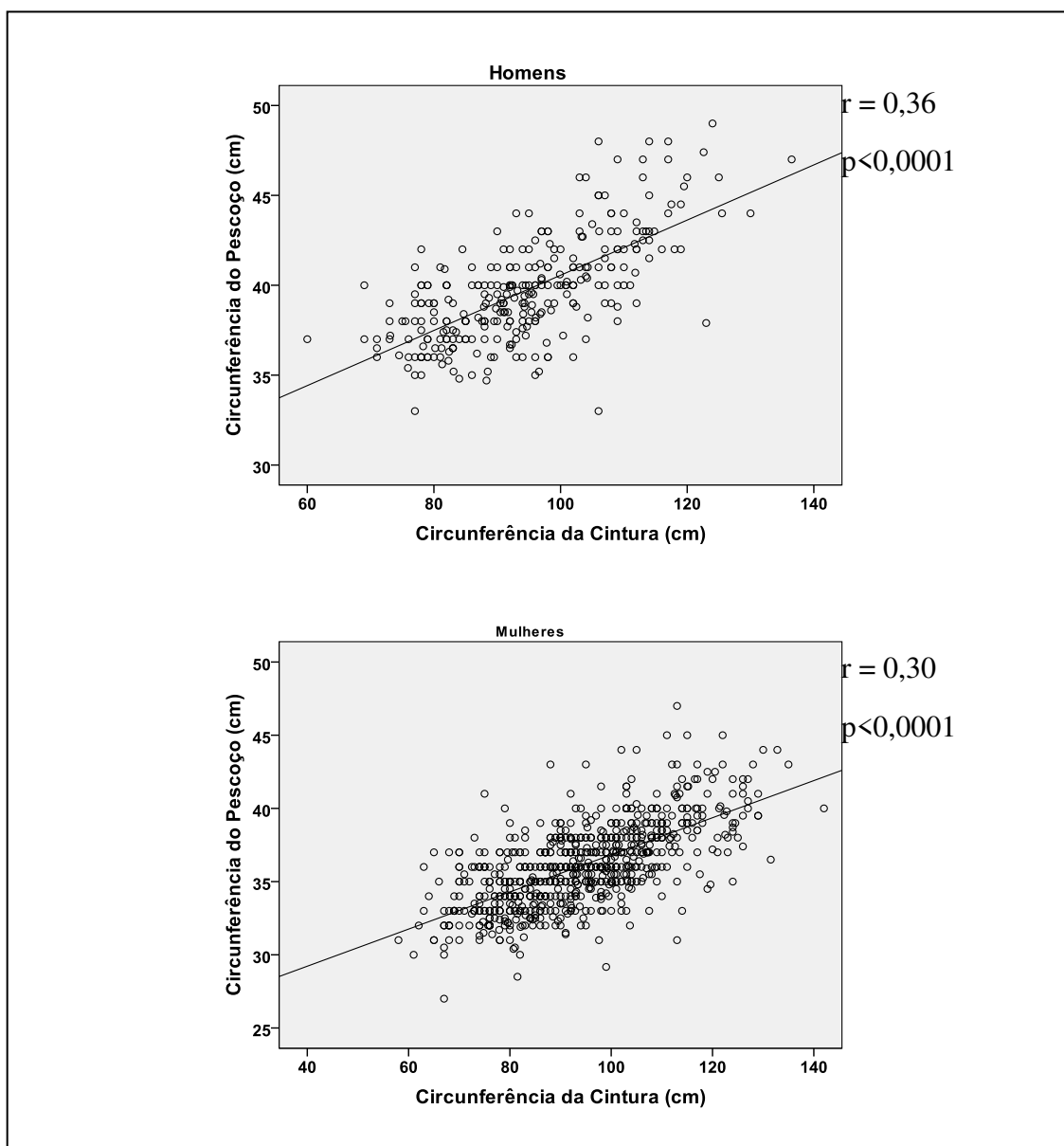


Figura 8. Diagramas de dispersão entre Circunferência do Pescoço e Circunferência da Cintura, de acordo com gênero, ajustado para idade e IMC.

Na figura 8, estão demonstradas, graficamente, as correlações entre CP e CC, de acordo com gênero. As análises foram realizadas ajustando-se para idade e IMC. É possível observar correlações significantes entre a CP e CC, em ambos os gêneros.

Abaixo, na figura 9, estão representadas as correlações entre CP e IMC, ajustadas para idade. Neste caso, as correlações também se apresentam significantes em ambos os gêneros.

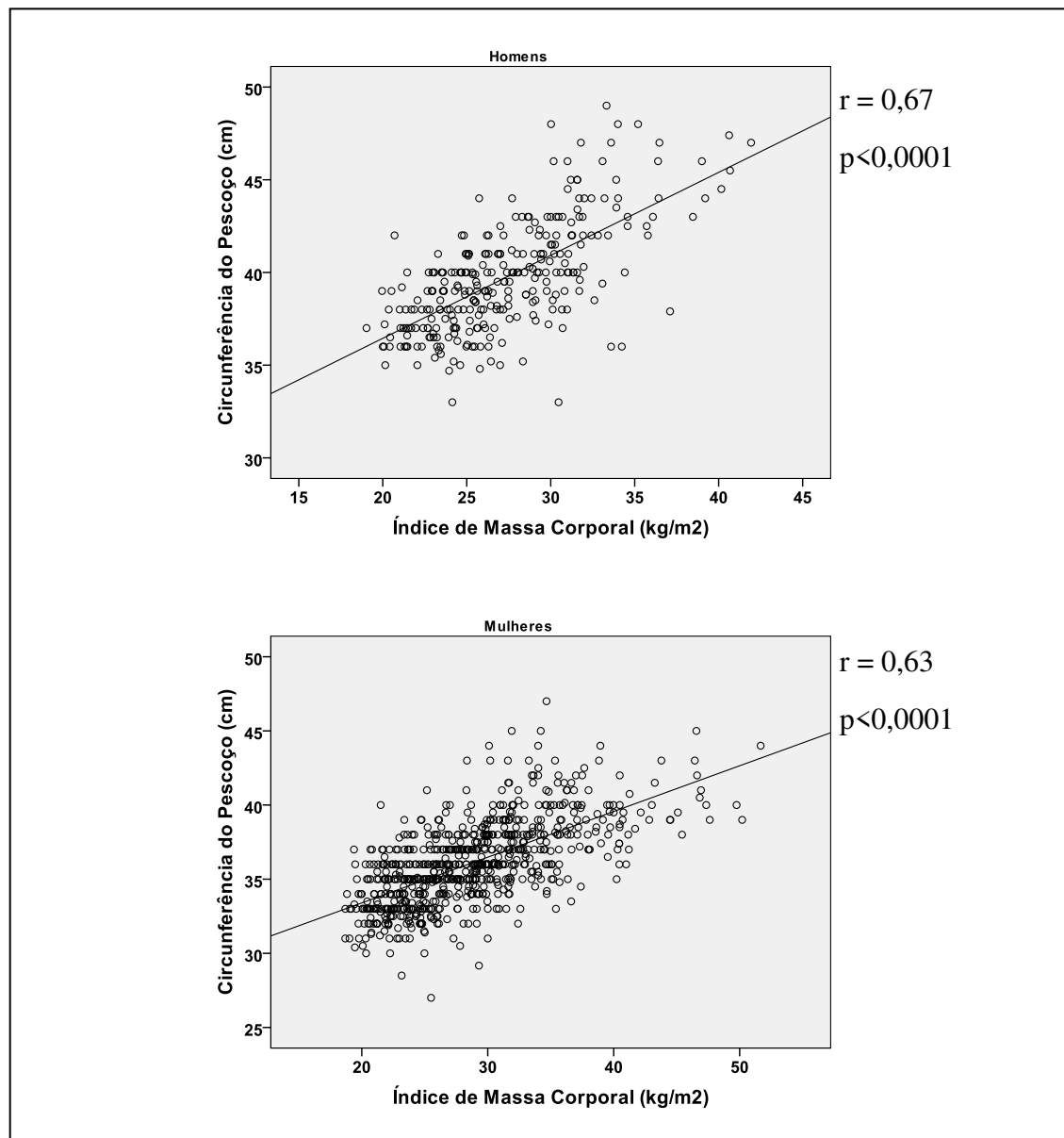


Figura 9. Diagramas de dispersão entre Circunferência do Pescoço e IMC, de acordo com gênero, ajustado para idade.

3. Correlação entre a Circunferência do Pescoço e a Gordura Abdominal Visceral

Abaixo, a figura 10 apresenta graficamente a correlação, ajustada para idade e IMC, entre a CP e a Gordura Abdominal Visceral medida por ultrassom em 10% da amostra do sexo feminino. Observa-se correlação linear significativa entre as duas variáveis.

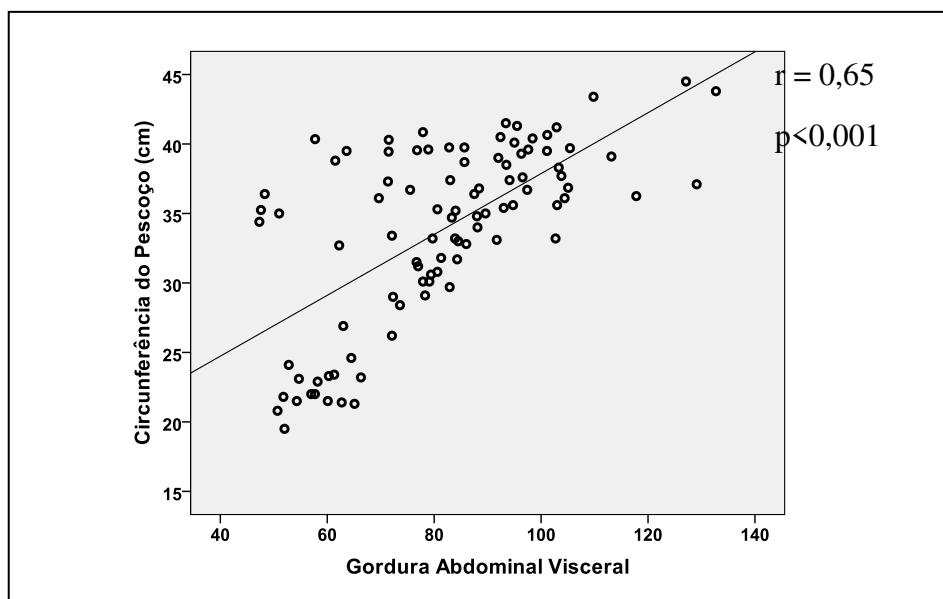


Figura 10. Diagrama de Dispersão entre CP e Gordura Abdominal Visceral

4. Correlação entre as medidas antropométricas, fatores de risco da Síndrome Metabólica e resistência à insulina, ajustada para idade e IMC.

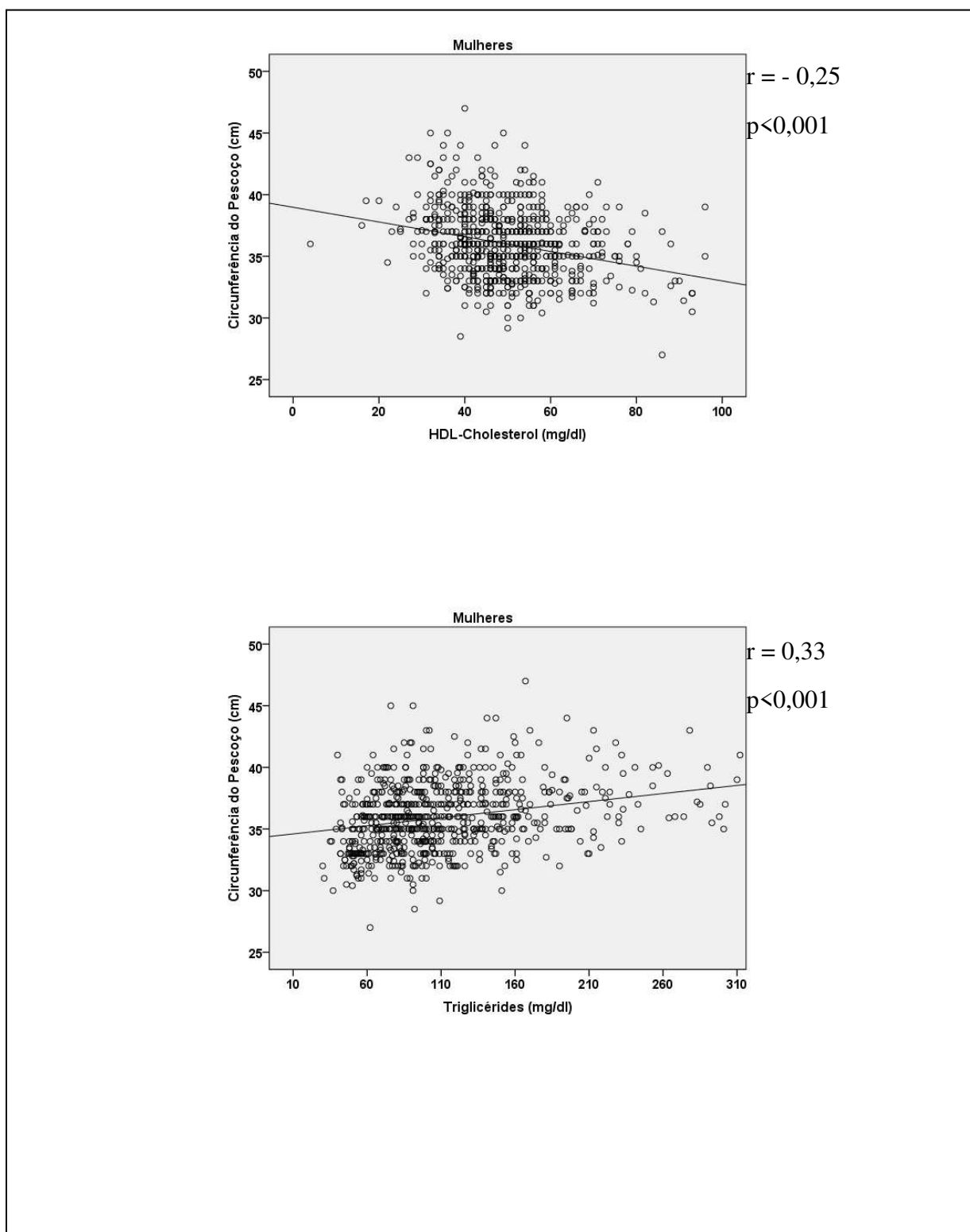
Tabela 3. Coeficientes de correlação entre medidas antropométricas e marcadores da síndrome metabólica no **sexo feminino** (amostra total).

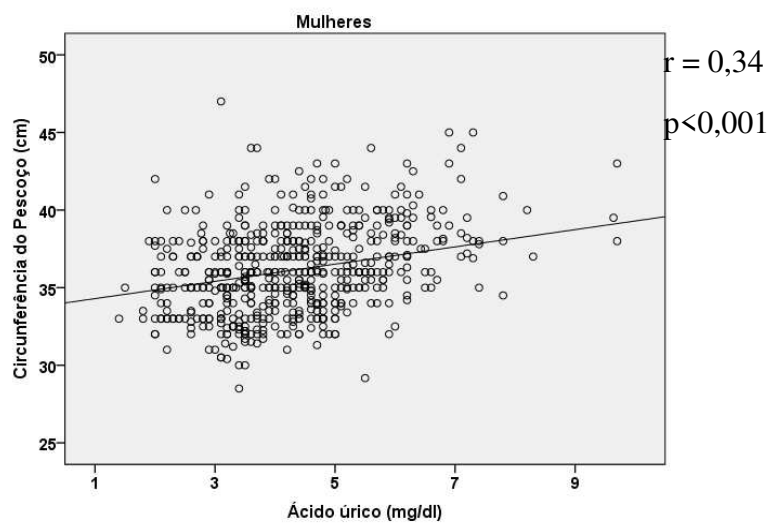
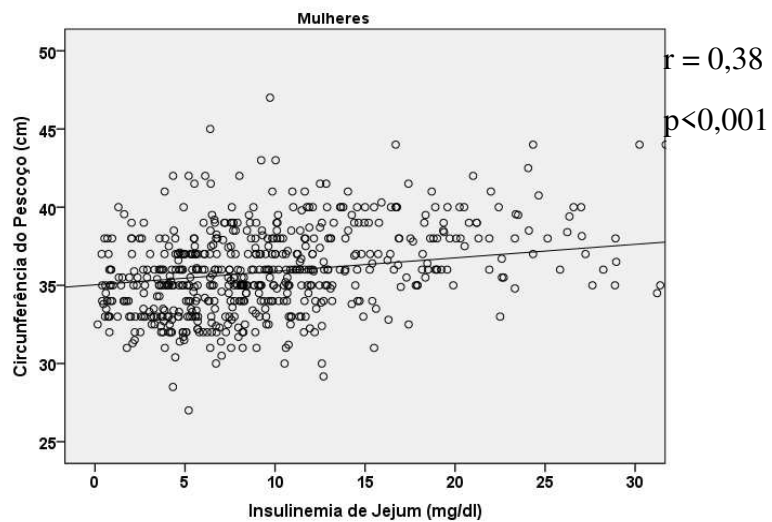
	Circ. Cintura	Circ. Quadril	Relação Cintura/Quadril	Circ. Pescoço	Circ. Coxa
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	0,39*	0,23*	0,35*	0,30*	0,23*
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	0,43*	0,28*	0,36*	0,29*	0,28*
HDL (mg/dl)	-0,25*	-0,12#	-0,26*	-0,25*	-0,14*
Triglicérides (mg/dl)	0,37*	0,16*	0,38*	0,33*	0,12#
Glicemia de jejum (mg/dl)	0,36*	0,16*	0,37*	0,24*	0,12§
Insulinemia de jejum (mIU/L)	0,37*	0,27*	0,28*	0,38*	0,20*
Ácido úrico (mg/dl)	0,33*	0,28*	0,20*	0,34*	0,23*
Gama-GT (mg/dl)	0,41*	0,23*	0,38*	0,36*	0,15*
ALT (mg/dl)	0,28*	0,14*	0,26*	0,25*	0,18*
AST (mg/dl)	0,19*	0,12*	0,17*	0,16*	0,12*
Proteína-C Reativa (mg/dl)	0,10†	0,10†	0,10†	0,10†	0,10†
Ácidos graxos livres (mg/dl)	0,13§	0,10†	0,10†	0,10†	0,10†
Adiponectina (mg/dl)	-0,29*	-0,12§	-0,34*	-0,20*	-0,10†
HOMA-IR	0,46*	0,27*	0,42*	0,43*	0,20*

Circ.= Circunferência; *=p<0,001; # =p<0,01; §=p<0,05; †= não significante.

Na tabela 3, é possível observar que além da CC e da RCQ, a CP, nas mulheres, apresentou coeficientes de correlação significantes, quando comparados a essas medidas, principalmente quando a CP foi correlacionada com: HDL ($r = -0,25$), triglicérides ($r = 0,33$), insulinemia de jejum ($r = 0,38$), ácido úrico ($r = 0,34$) e HOMA-IR ($r = 0,43$).

Abaixo, na figura 10, estão apresentadas graficamente as correlações da CP com as variáveis que apresentaram coeficientes com maior significância.





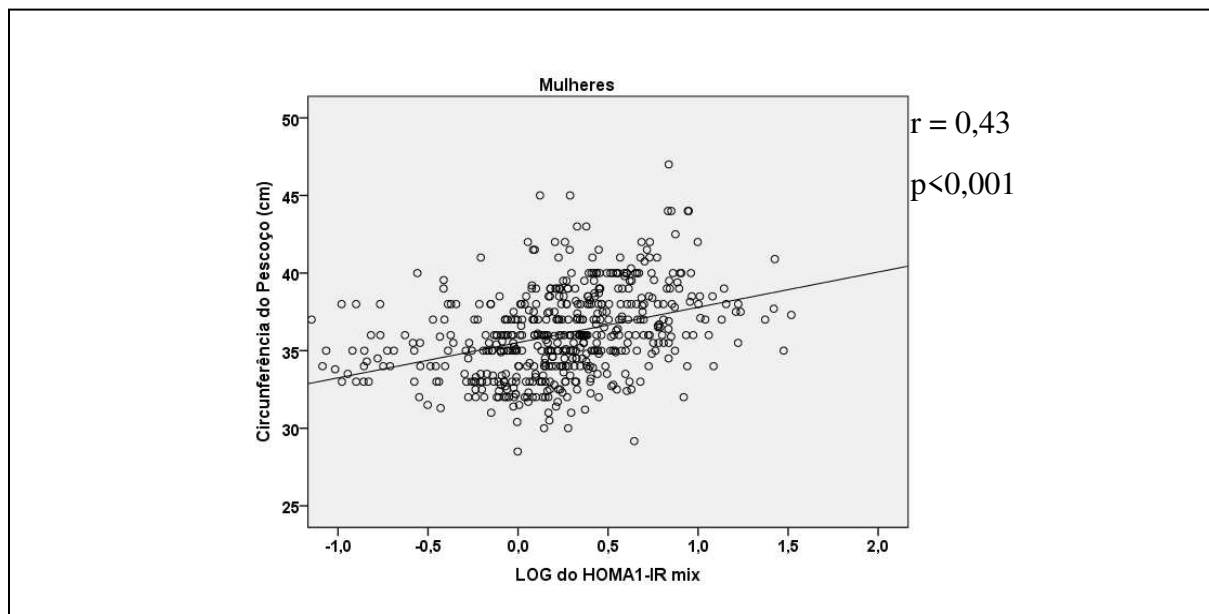


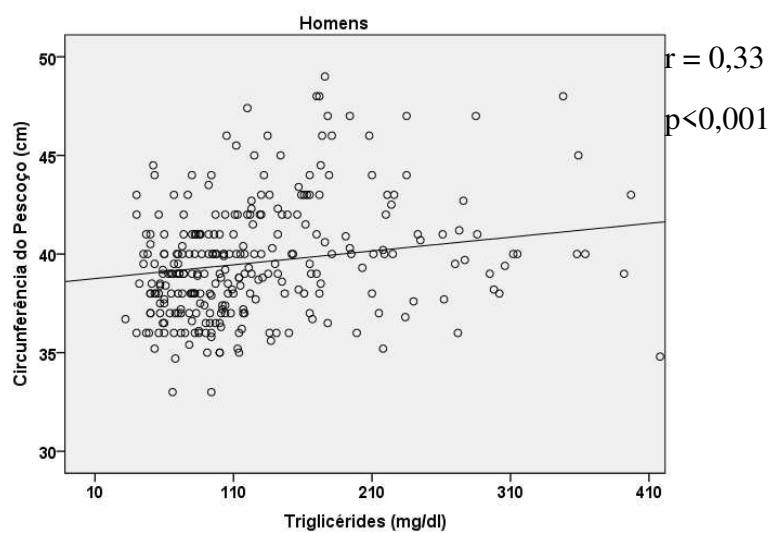
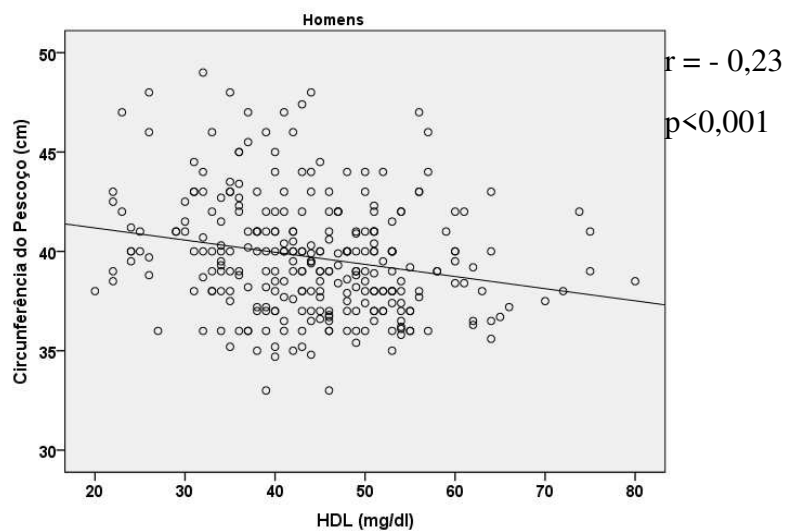
Figura 11. Diagramas de dispersão entre os fatores de risco da SM e a circunferência do pescoço nas mulheres.

Tabela 4. Coeficientes de correlação entre medidas antropométricas e marcadores da síndrome metabólica no **sexo masculino** (amostra total), ajustados para idade e IMC.

	Circ.	Circ.	Relação	Circ.	Circ.
	Cintura	Quadril	Cintura/Quadril	Pescoço	Coxa
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	0,21*	0,12§	0,20#	0,10†	0,20#
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	0,26*	0,16#	0,22*	0,10†	0,20#
HDL-colesterol (mg/dl)	-0,29*	-0,20*	-0,24*	-0,23*	-0,10†
Triglicérides (mg/dl)	0,40*	0,29*	0,32*	0,33*	0,20*
Glicemia de jejum (mg/dl)	0,41*	0,20*	0,41*	0,22*	0,10†
Insulinemia de jejum (mIU/L)	0,30*	0,36*	0,15§	0,25*	0,26*
Ácido úrico (mg/dl)	0,17*	0,13§	0,15§	0,25*	0,10†
Gama-GT (mg/dl)	0,26*	0,15§	0,26*	0,15§	0,10†
ALT (mg/dl)	0,15§	0,10†	0,10†	0,12§	0,20#
AST (mg/dl)	-0,10†	0,10†	-0,10†	-0,10†	0,10†
Proteína-C Reativa (mg/dl)	0,10†	0,10†	0,10†	0,10†	0,10†
Ácidos graxos livres (mg/dl)	0,10†	0,10†	-0,10†	0,10†	-0,10†
Adiponectina (mg/dl)	-0,20§	-0,10†	-0,25*	-0,24*	0,24*
HOMA-IR	0,37*	0,35*	0,23*	0,28*	0,20*

Circ.= Circunferência; *=p<0,001; # =p<0,01; §=p<0,05; †= não significante.

Na tabela 4, observa-se que a CP nos homens apresentou coeficientes de correlação significantes, quando comparados com CC e RCQ, principalmente quando a CP foi correlacionada com: HDL-colesterol ($r = -0,23$), triglicérides ($r = 0,33$), ácido úrico ($r = 0,25$) e adiponectina ($r = -0,24$). Abaixo, na figura 11, estão apresentadas graficamente as correlações da CP com as variáveis que apresentaram coeficientes de maior significância.



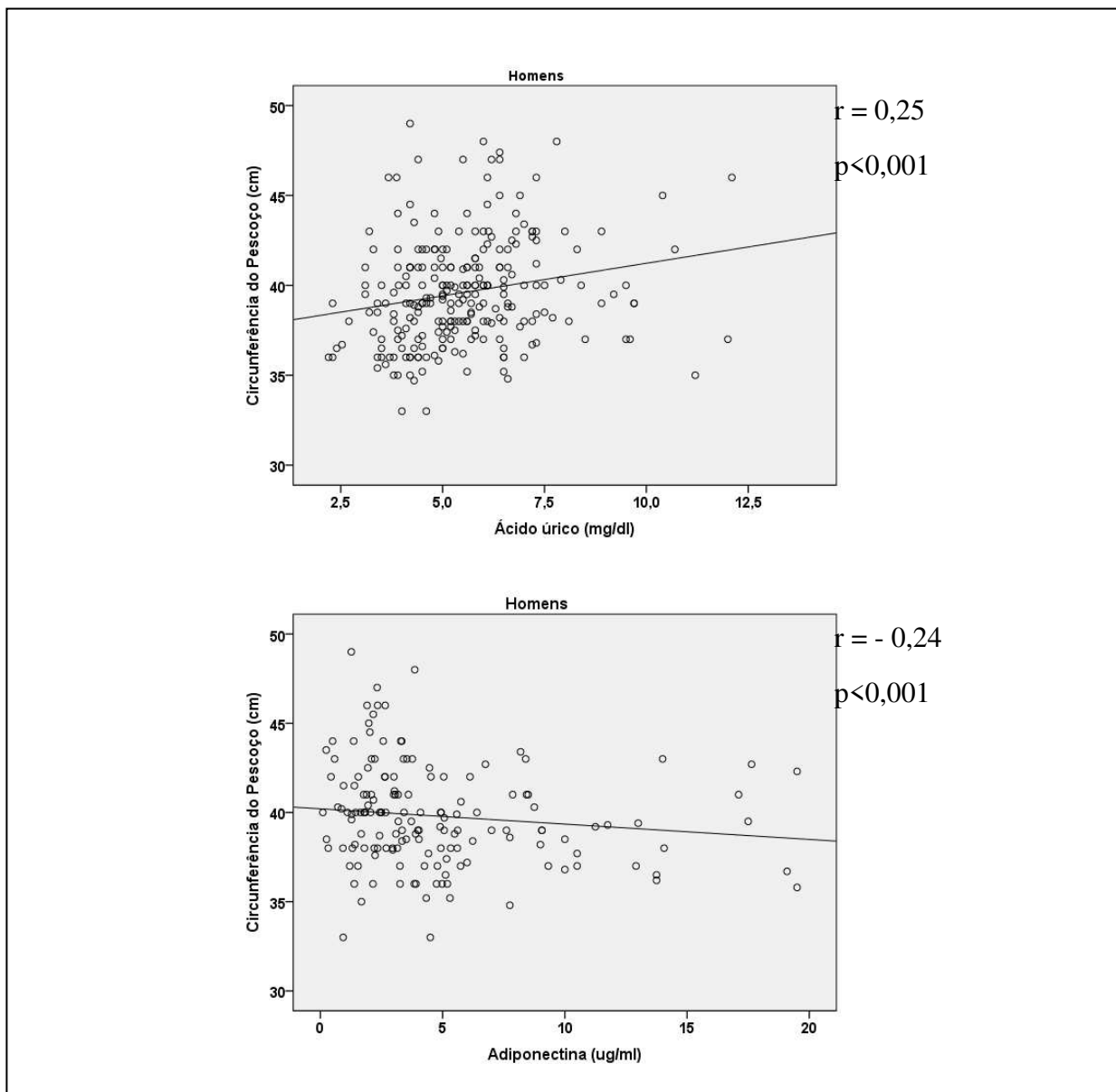


Figura 12. Diagramas de dispersão dos fatores de risco da SM e a circunferência do pescoço nos homens.

5. Correlação da Sensibilidade à Insulina medida pelo *clamp* (M) e pelo HOMA-IR.

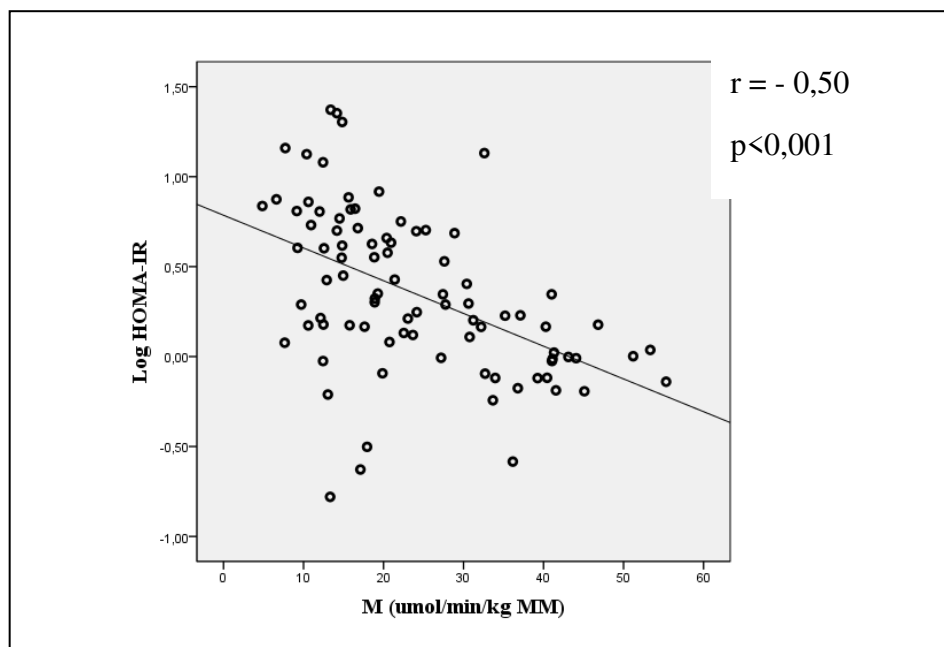


Figura 13. Diagrama de Dispersão entre M – sensibilidade à insulina - e HOMA-IR

Na figura 13, a variável HOMA-IR foi transformada em logaritmo na base 10, para que sua distribuição fosse normalizada, uma vez que a variável M (umol/min/kg MM) apresentou distribuição normal. Observa-se correlação linear negativa significativa entre HOMA-IR e o índice de sensibilidade à insulina (M) calculado pelo *clamp*.

6. Correlação entre as medidas antropométricas e a Sensibilidade à Insulina medida pelo *clamp*, ajustadas para idade .

Tabela 5. Coeficientes de correlação entre variáveis antropométricas e M.

	M
IMC (kg/m ²)	-0,63*
Circunferência da Cintura(cm)	-0,60*
Circunferência do Quadril (cm)	-0,49*
Relação Cintura – Quadril	-0,39*
Circunferência do Pescoço (cm)	-0,55*
Circunferência da Coxa (cm)	-0,47*

*=p<0,001; †= não significante.

Na tabela 5, observa-se que o índice de sensibilidade à insulina medido pelo *clamp* apresenta correlação negativa significativa com as variáveis antropométricas. A CP apresentou o coeficiente mais alto, após a CC e IMC, sugerindo que a medida do pescoço esteja associada à resistência à insulina. Abaixo, na figura 14, está representada graficamente a correlação entre a CP e a SI

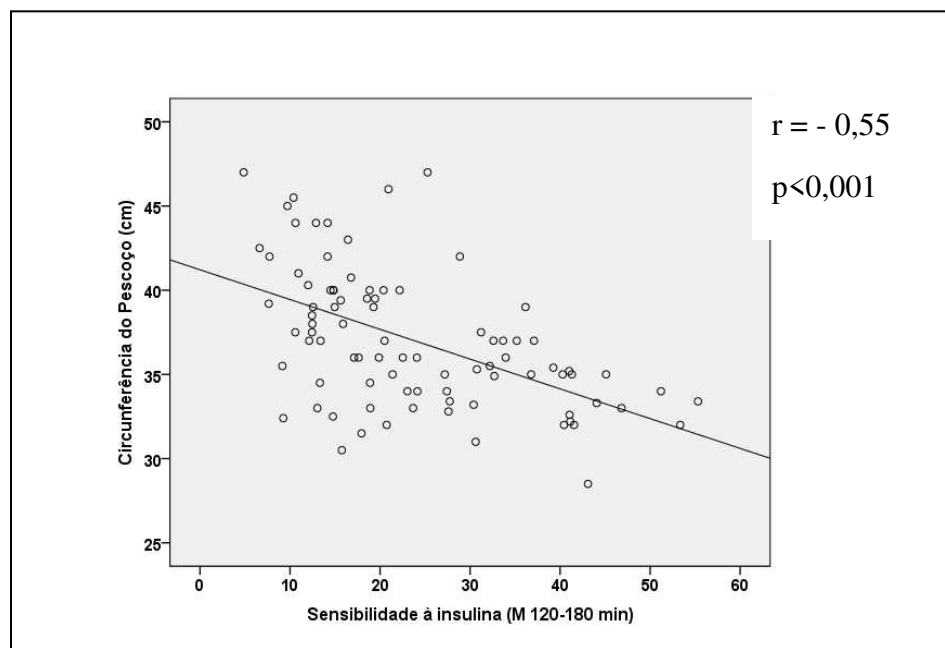


Figura 14. Diagrama de dispersão entre a circunferência do pescoço e a sensibilidade à insulina (M, no tempo de 120 a 180 minutos)

7. Correlação entre as medidas antropométricas e a Resistência à Insulina estimada pelo HOMA-IR.

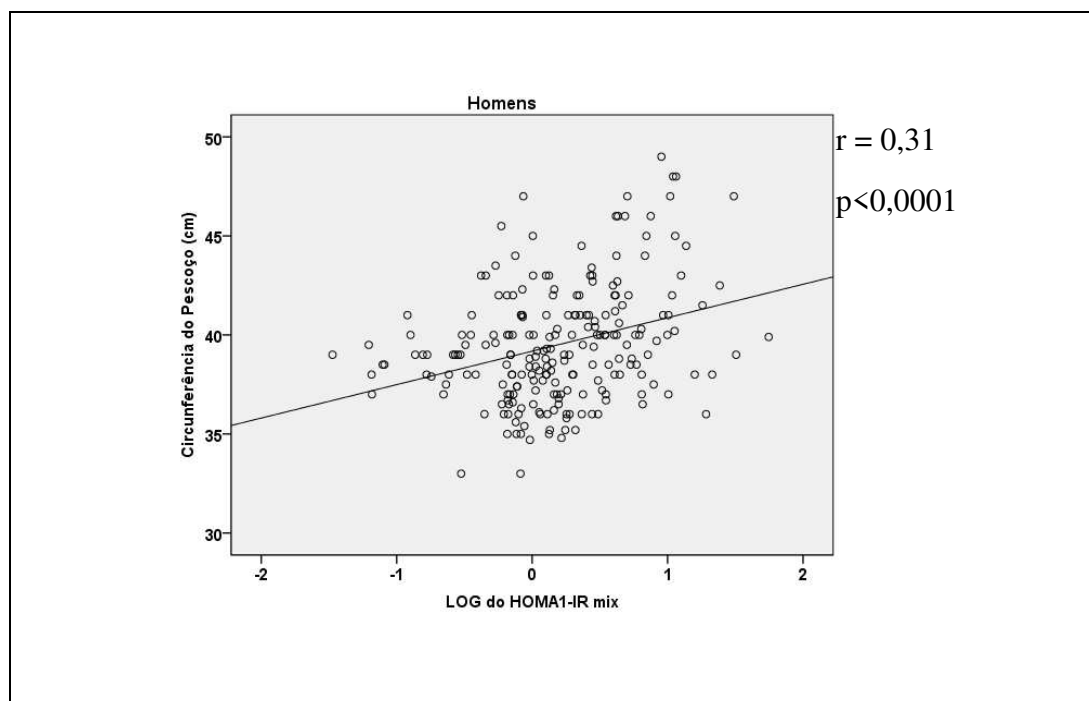
Tabela 6. Coeficientes de correlação de Pearson entre variáveis antropométricas e HOMA-IR.

	HOMA			
	Homens		Mulheres	
	r	p	r	p
IMC (kg/m ²)	0,25	<0,001	0,34	<0,001
Circunferência da Cintura (cm)	0,31	<0,001	0,33	<0,001
Circunferência do Quadril (cm)	0,31	<0,001	0,23	<0,001
Relação Cintura-Quadril	0,1	NS	0,26	<0,001
Circunferência do Pescoço (cm)	0,31	<0,001	0,34	<0,001
Circunferência da Coxa (cm)	0,22	<0,001	0,20	<0,001

Na tabela 6, também é possível observar que a CP apresentou correlação com HOMA-IR em ambos os sexos. O coeficiente de correlação é praticamente igual ao encontrado na

correlação da CC com HOMA-IR, e entre os homens, o coeficiente de correlação da CP é maior que o apresentado pelo IMC. Entre as mulheres o coeficiente encontrado entre CP e HOMA-IR é maior do que o encontrado entre CC e HOMA-IR, indicando que além da CC, a CP também apresenta relação com a resistência à insulina.

A figura 15 representa graficamente as correlações entre a circunferência do pescoço e o HOMA-IR em ambos os sexos.



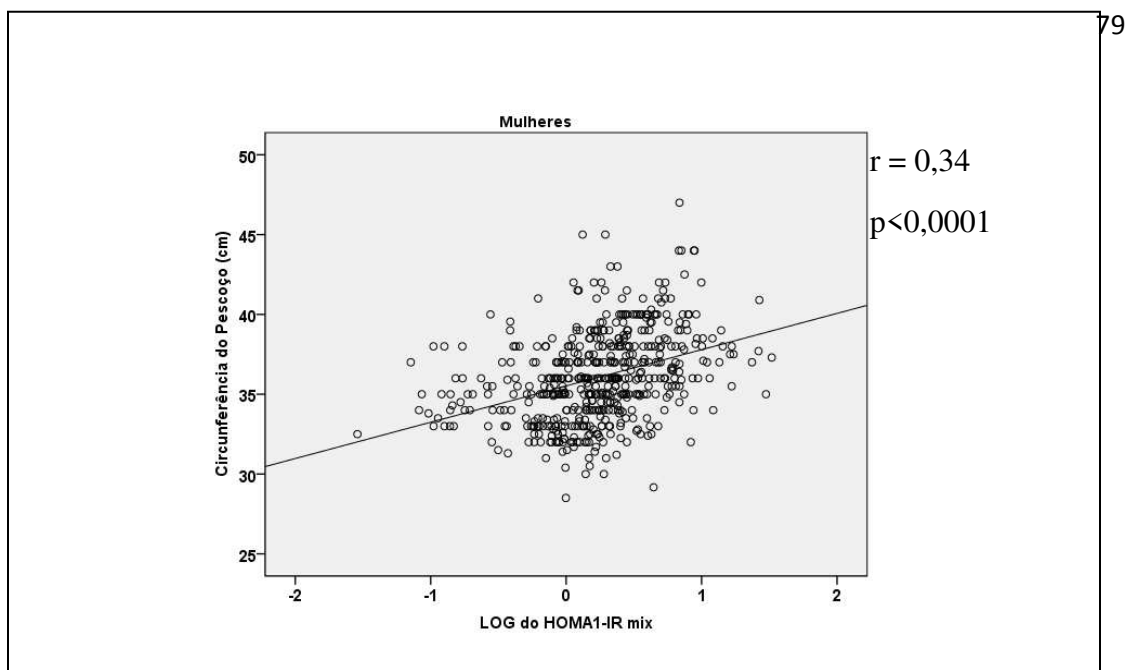


Figura 15. Diagramas de dispersão entre a circunferência do pescoço e HOMA-IR, em homens e mulheres.

8. Relação entre CP e CC com Síndrome Metabólica e Resistência à Insulina.

Tabela 7a. Análise de regressão binária logística entre CP e SM e RI, de acordo com gênero.

	Mulheres		Homens	
	Coefficiente β	Valor de p	Coefficiente β	Valor de p
Síndrome Metabólica	1,13	0,01	0,97	0,64
Resistência à insulina	1,22	0,001	1,20	0,02

Tabela 7b. Análise de regressão binária logística entre CC e SM e RI, de acordo com gênero.

	Mulheres		Homens	
	Coefficiente β	Valor de p	Coefficiente β	Valor de p
Síndrome Metabólica	1,08	0,001	1,16	0,001
Resistência à insulina	1,04	0,001	1,06	0,01

A análise de regressão apresentada nas tabelas 7a e 7b mostra resultados de comparação entre a CC e CP, quando associadas à presença ou não de SM e RI.

Para as mulheres, o aumento na CP acrescentou em 1,13 vezes a chance de SM e em 1,21 vezes a chance de RI; ao passo que o aumento na CC acrescentou em 1,08 vezes a chance de SM e em 1,04 vezes a chance de RI.

Para os homens, o aumento na CP acrescentou em 1,20 vezes a chance de apresentar RI e não esteve relacionado com o aumento na chance de SM; enquanto o aumento na CC acrescentou em 1,16 mais chance para SM e 1,06 para RI.

De forma geral, a CP parece estar associada com a presença de RI tanto em homens, como em mulheres e com o risco de desenvolver a SM, principalmente em mulheres.

9. Áreas sob a curva ROC em relação às variáveis antropométricas e a presença ou não de Síndrome Metabólica e Resistência à insulina.

A Figura 16 apresenta as áreas sob as curvas definidas para as medidas antropométricas, e é complementada pela Tabela 8, abaixo

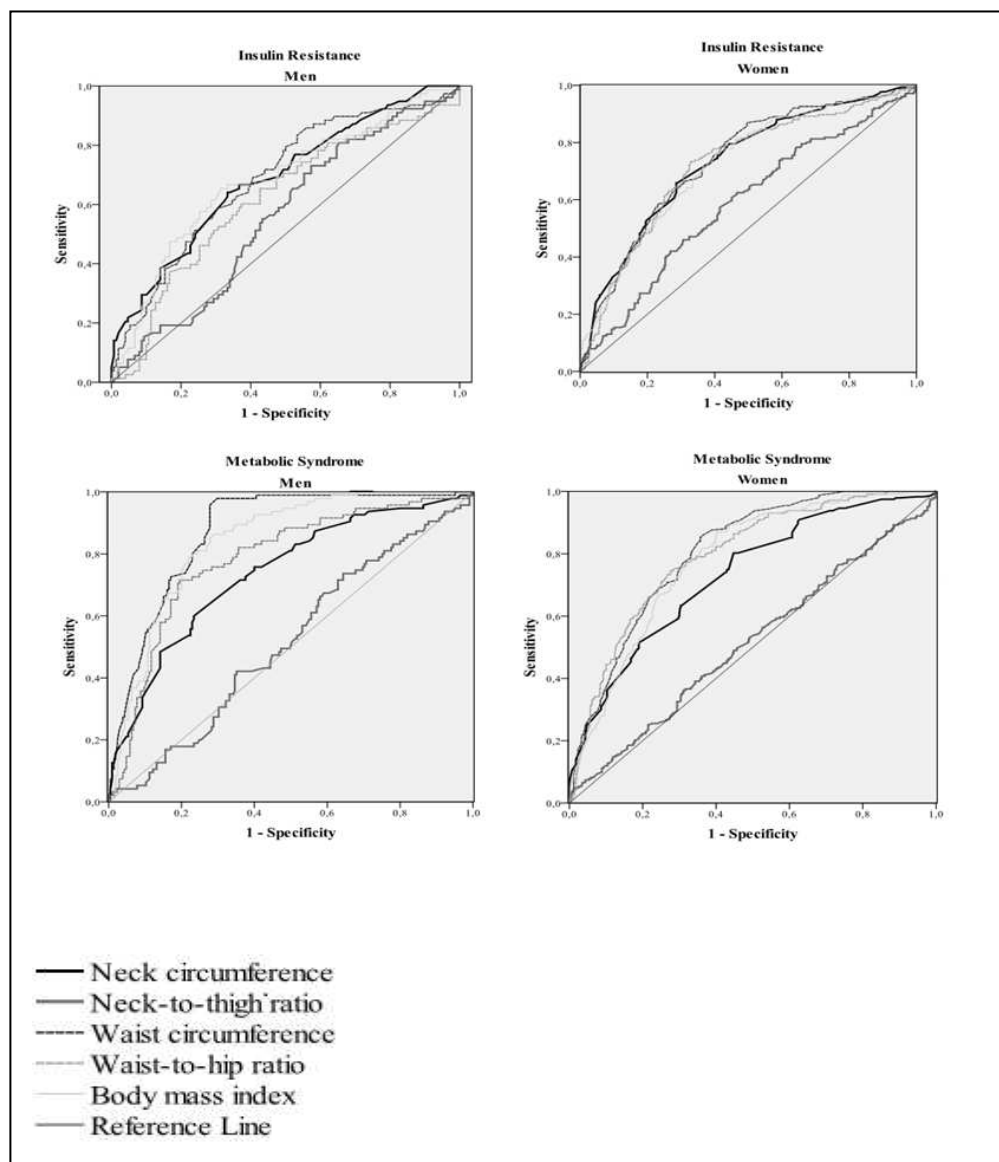


Figura 16. *Receive Operating Curves* de acordo com gênero, para SM e RI.

9. Tabela 8. Área sob a curva ROC para CC e CP para indentificar indivíduos com RI e SM, de acordo com o gênero.

	Resistência à Insulina		Síndrome Metabólica	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
IMC kg/m ²	0.68 (0.61-0.75) ‡	0.72 ± (0.68-0.77) ‡	0.78 ± (0.74-0.81) ‡	0.84 ± (0.8-0.89) ‡
Circunferência da Cintura (cm)	<u>0.69</u> (0.62-0.76) ‡	0.74 ± (0.69-0.78) ‡	0.81 ± (0.77-0.83) ‡	0.87 ± (0.83-0.91) ‡
Circunferência do Pescoço (cm)	<u>0.69</u> (0.62-0.76) ‡	0.73 ± (0.69-0.78) ‡	0.73 ± (0.69-0.77) ‡	0.74 ± (0.68-0.80) ‡

‡ p < 0,001. IC= intervalo de confiança

De acordo com a tabela 8, para discriminar a presença de RI, entre homens, a CC e a CP apresentaram o mesmo valor (0,69), e entre as mulheres, a CC apresentou um valor maior que a CP (0,74 x 0,73), porém, a CP também apresentou um bom desempenho em discriminar a presença de RI. Para SM, tanto entre os homens como entre as mulheres, a CC apresentou melhor desempenho para discriminar a presença de SM.

10. Pontos de corte da circunferência do pescoço para determinação de indivíduos com SM e RI.

Tabela 9. Pontos de corte para determinar indivíduos com RI e SM, de acordo com análise da curva ROC, dividido por gêneros.

	Homens			Mulheres		
	Ponto de corte	Sensibilidade (95% CI)	Especificidade (95% CI)	Ponto de corte	Sensibilidade (95% CI)	Especificidade (95% CI)
Resistência à Insulina	>39.6	64.1 (52.4 – 74.7)	66.9 (58.8 – 74.3)	>36.1	65.9 (58.4 – 72.9)	71.3 (66.6 – 75.7)
Síndrome Metabólica	> 39.6	71.5 (61.4 – 80.9)	62.6 (55.6 – 69.2)	>36.1	63.5 (57.1 – 69.6)	69.7 (65.5 – 73.7)

IC= intervalo de confiança

A tabela 9 apresenta os pontos de corte da CP de acordo com gênero, para diagnosticar a presença de RI e de SM. Tais pontos de corte foram escolhidos considerando o equilíbrio entre especificidade e sensibilidade.

DISCUSSÃO

Nesta análise transversal entre adultos brasileiros, a circunferência do pescoço foi um indicador de obesidade central, de resistência à insulina (avaliada tanto pelo *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico como pelo HOMA-IR), da Síndrome Metabólica, e relacionada com parâmetros bioquímicos e com gordura abdominal visceral. Além disso, foram estabelecidos valores de corte para circunferência do pescoço, específicos para cada sexo, para predizer a presença de resistência à insulina e Síndrome Metabólica.

As medidas da circunferência do pescoço foram significativamente associadas com circunferência da cintura, ajustadas para idade e IMC. A circunferência da cintura é frequentemente utilizada como um marcador substitutivo da gordura abdominal (subcutânea e intra-abdominal/visceral) (167). Comparado com a circunferência da cintura, a circunferência do pescoço também mostrou associação significativa com gordura abdominal visceral e sensibilidade à insulina. Grande parte da literatura científica tem discutido sobre os efeitos adversos do tecido adiposo visceral como um marcador para o excesso de AGL, porém este não é a principal fonte dos níveis circulantes dos AGL (64). Estudos têm demonstrado que o tecido adiposo subcutâneo da parte superior do corpo é responsável por maior proporção de liberação de AGL do que a gordura visceral, particularmente em indivíduos obesos (168). Homens e mulheres obesos têm de 2 a 3 vezes maior proporção de AGL armazenados em tecido adiposo subcutâneo em comparação com os homens e mulheres de peso normal (169). A liberação do excesso de AGL da parte superior do corpo pode ser um mecanismo para explicar a associação entre a circunferência do pescoço e risco cardiometabólico. No entanto, a lipólise do tecido

adiposo visceral é também um importante contribuinte para a liberação hepática dos AGL, o que pode explicar o motivo pelo qual observa-se interação entre a circunferência do pescoço e o TAV (168)). Diferenças no metabolismo de AGL entre homens e mulheres podem explicar as diferenças sexuais que observamos na relação entre a circunferência do pescoço e fatores de risco cardiometabólico. Outros estudos tem demonstrado que as mulheres armazenam uma proporção muito maior de AGL em tecido adiposo subcutâneo do que os homens (170–172). Esta diferença de armazenamento de AGL entre homens e mulheres pode explicar a associação mais forte encontrada entre a circunferência do pescoço e fatores de risco cardiometabólico entre as mulheres.

A CP é considerada por alguns autores (173) um marcador da gordura subcutânea da parte superior do corpo, importante contribuinte para a circulação de AGL e é mais ativa metabolicamente do que o tecido adiposo subcutâneo da parte inferior do corpo (174). Como as concentrações de AGL estão diretamente associados com a RI (175), a produção hepática de VLDL (176), e a disfunção endotelial, o tecido adiposo subcutâneo da parte superior do corpo pode ter um importante impacto cardiovascular e metabólico (177).

A associação significativa do ácido úrico plasmático com a circunferência do pescoço foi observada, tanto em homens, quanto em mulheres. Alguns estudos têm sugerido que o ácido úrico pode ser um dos determinantes da Síndrome Metabólica (178). Indivíduos com níveis elevados de ácido úrico apresentaram um risco de 1,6 vezes maior de desenvolver SM (179). Foi observado relação entre o aumento do ácido úrico plasmático em indivíduos com resistência à insulina, provavelmente porque a hiperinsulinemia causa menor excreção renal do ácido úrico (180). Adicionalmente, existe uma associação entre hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia. Alguns estudos mostram que as concentrações elevadas de

triglicérides plasmáticos estão relacionados com a hiperuricemia (179,181–183). Existem algumas explicações para essa relação, e uma um deles é que, durante a síntese de triglicérides, haverá maior necessidade de NADPH (181). A síntese de ácidos graxos livres no fígado está associada com a síntese “de novo” da purina, acelerando assim a produção ácido úrico (184).

Medidas da circunferência do pescoço e da cintura apresentaram associação significativa e independente com fatores de risco de resistência à insulina (insulinemia de jejum, HOMA-IR), embora a circunferência do pescoço tenha sido um marcador melhor para mulheres do que para homens. A circunferência da cintura apresentou a melhor correlação para determinar Síndrome Metabólica, seguida pelo IMC e relação cintura-quadril, no entanto, a circunferência do pescoço também apresentou associação estreita com presença de fatores da Síndrome Metabólica.

Este estudo é o primeiro a mostrar uma associação significativa entre a circunferência do pescoço e resistência à insulina usando o *clamp* euglicêmico-hiperinsulinêmico, que é considerado o método padrão-ouro para medir a SI. Estes resultados também estão de acordo com estudos anteriores, em que a CP e gordura do pescoço têm sido associadas a RI (medida pelo HOMA-IR), glicemia de jejum, hiperlipidemia e hipertensão arterial (140,142,173,185–189). Além disso, uma análise prévia do *Framingham Heart Study* demonstrou que a CP está associada com RI, hipertensão elevada, dislipidemia e independente do tecido adiposo visceral (71). Em estudo anterior observou-se uma relação significativa entre CP e espessamento da carótida íntima-média, que é uma medida direta da aterosclerose subclínica, na população em geral(188).

O procedimento estatístico de regressão binária indicou que, para ambos os sexos, o alargamento da CP aumenta a chance de desenvolver RI em 1,2 vezes. E apenas em mulheres, foi observada a relação entre o alargamento da CP e a chance de desenvolver SM. A diferença nas associações da circunferência do pescoço por gênero foi previamente observada (142). Análises anteriores do *Framingham Heart Study* também mostraram que os depósitos de gordura, especialmente TAV, estão mais fortemente associados com fatores de risco em mulheres em comparação aos homens (92). O mecanismos pelos quais as mulheres apresentam um forte efeito adverso associado com aumento da gordura corporal são desconhecidos. No entanto, sugere-se que, em mulheres, há uma maior proporção de liberação de AGL para o fígado vindos do TAV do que em homens (171).

Outra novidade deste estudo foi a determinação do valor de corte da CP para a predição de RI, independentemente da presença de SM (185). Este estudo estabeleceu que os valores de corte de $CP > 39,6$ cm e $CP > 36,1$ cm, para os homens e mulheres, respectivamente, são adequados para avaliar a probabilidade de ambos, RI e SM. Foi escolhido o mesmo valor de corte para RI e SM, tanto para os homens como para as mulheres, considerando-se o equilíbrio entre a especificidade e sensibilidade, respeitando a suposição de que havia menos de 60%. Assim, tal informação torna-se mais viável para a sua potencial utilização na prática clínica.

As áreas sob a curva da CC são claramente superiores a CP em relação a SM, mas comparável com relação a RI. Pode ser devido a uma fraca associação entre CC e RI entre os indivíduos diabéticos. O estudo de Onat e colaboradores (185) determinou valores de corte da CP para a predição de SM (mas não para IR), que foram muito próximas às deste estudo: $CP > 39$ cm para homens e $CP > 35$ cm para as mulheres. Outro estudo (190)

apresentou valores de corte de CP > 39 cm para homens e CP > 35 cm para predição da SM em mulheres com diabetes tipo 2.

Este estudo tem algumas limitações, porém não afetaram os resultados. Em primeiro lugar, os efeitos do estilo de vida e etnia não foram avaliados. A classificação étnica baseada na cor da pele apresenta uma imprecisão devido a diversos fatores, dentre os quais se destaca a ampla miscigenação encontrada na população brasileira (191) . Em segundo lugar, não foi avaliada a presença de apnéia do sono, o que poderia vincular a CP para alguns marcadores metabólicos. A terceira limitação refere-se a um viés de seleção com uma alta prevalência de DM2 e maior que na população geral, além da falta de ajuste estatística para componentes da SM.

A antropometria é uma ferramenta de avaliação simples, com uma relação bem estabelecida com a distribuição de gordura corporal e complicações metabólicas que supera as limitações de custo e disponibilidade dos métodos mais caros e sofisticados (192–194). A CP requer um local de medição único, com reduzidas interferências das variações anatômicas, e bem como variação intra e inter-observador, embora não haja nenhuma diretriz estabelecida para a medição de CP. Vários estudos mostram posições diferentes para a medição da CP: Acima da cartilagem cricotiróide (73); na margem superior da cartilagem tiróide (195); logo abaixo da proeminência da laringe (167,173,196,197); na margem superior da proeminência da laringe (pomo de Adão) (198)]. Nós escolhemos a medida da circunferência do pescoço abaixo da cartilagem cricotiróide, a fim de padronizá-la tanto para os homens e mulheres, independente da proeminência laríngea.

A circunferência do pescoço oferece uma alternativa à circunferência da cintura, especialmente em condições de saúde que afetam a parede abdominal, órgãos e cavidades, tais como: lipoabdominoplastia, dobras cutâneas volumosas e abdômen pendular em indivíduos obesos ou hérnia após grande perda de peso e ascite (195). Além disso, diferenças anatômicas também têm sido observadas para determinar a localização exata da medida da CC em diferentes estudos clínicos, o que influencia o valor absoluta da CC (197,198). O local específico utilizado para medir a CC pode limitar a avaliação da distribuição de gordura corporal.

CONCLUSÃO

Dentre as vantagens da medida da circunferência do pescoço, trata-se de uma abordagem alternativa e inovadora para a determinação da distribuição da gordura corporal, que está associada com fatores de risco cardiovasculares, gordura abdominal visceral, componentes da síndrome metabólica e resistência a insulina, especialmente em mulheres. É uma medida facilmente obtida e tem valores de corte baseados na população para avaliação de risco metabólico. Portanto, a circunferência do pescoço é uma ferramenta de triagem útil em ambientes clínicos e de pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. Levy-Costa RB, Sichieri R, Pontes N dos S, Monteiro CA. [Household food availability in Brazil: distribution and trends (1974-2003)]. *Rev Saude Publica*. 2005 Aug;39(4):530–40.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística., Pesquisa de Orçamentos Familiares POF 2002-2003. Análise da disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil. Rio de Janeiro; 2004.
3. <http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/noticia/4718/162/quase-metade-da-populacao-brasileira-esta-acima-do-peso.html>. 2012.
4. Alwan A. Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *The Lancet*. 2010;376:1861–8.
5. WHO 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011.
6. Malta DC, Cezário AC, Moura L, Morais Neto OL, Silva Junior JB. Construção da vigilância e prevenção das doenças crônicas não transmissíveis no contexto do sistema único de saúde. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2006;15:47 - 64.
7. Blumenkrantz M. Obesity: the world's metabolic disorder. <http://www.quantumhpc.com.obesity.htm> (acessado em 31/03/2012).
8. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Exercício anti-sedentarismo/obesidade. <http://www.cardiol.br/funcor/epide/exerc.htm> (acessado em 31/03/2012).
9. Castanheira M, Olinto MTA, Gigante DP. Associação de variáveis sócio-demográficas e comportamentais com a gordura abdominal em adultos: estudo de base populacional no Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2003;19 Suppl 1:S55–65.
10. Sartorelli DS, Franco LJ. Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad Saúde Pública*. 2003;19 Suppl 1:S29–36.
11. Secretaria de Políticas Públicas de Saúde, Ministério da Saúde. Programa nacional de promoção da atividade física “Agita Brasil”: atividade física e sua contribuição para a qualidade de vida. *Rev Saude Publica*. 2002;36:254–6.
12. Jung RT. Obesity as a disease. *Br. Med. Bull*. 1997;53(2):307–21.
13. Francisci RPP, Pereira LO, Freitas CS, Klopfer M, Santos RC, Vieira P. Obesidade: atualização sobre etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutr*. 2000;13:17–28.
14. The 1988 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med*. 1988 May;148(5):1023–38.
15. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Consenso brasileiro de hipertensão arterial, 1998. <http://www.sbn.org.br/consiiiO.htm> (acessado em 31/03/2012).
16. 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 Dec 17;106(25):3143–421.
17. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2676–81.
18. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional

report of a WHO consultation. *Diabet. Med.* 1998 Jul;15(7):539–53.

19. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet. Med.* 1999 May;16(5):442–3.

20. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care.* 2003 Mar;26(3):933–9.

21. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24;366(9491):1059–62.

22. Lima, MMdeO. Efeito agudo do bypass gástrico em Y de Roux e da remoção cirúrgica de tecido adiposo visceral (omentectomia) sobre a sensibilidade à insulina [Dissertação de Mestrado]. UNICAMP; 2010.

23. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002 Dec 4;288(21):2709–16.

24. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1–253.

25. Frayn KN. Visceral fat and insulin resistance--causative or correlative? *Br. J. Nutr.* 2000 Mar;83 Suppl 1:S71–77.

26. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000 Dec;21(6):697–738.

27. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988 Dec;37(12):1595–607.

28. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N. Engl. J. Med.* 1991 Sep 26;325(13):938–48.

29. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes. Res.* 2002 Dec;10 Suppl 2:97S–104S.

30. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am. J. Physiol.* 1979 Jun;236(6):E667–677.

31. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993 Nov;42(11):1663–72.

32. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1988 May 12;318(19):1231–9.

33. Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, Sinha MK. Cellular alterations in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab Rev.* 1989 Dec;5(8):665–89.

34. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapscott EB, Pories WP, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT4. *J. Clin. Invest.* 1992 Feb;89(2):701–5.

35. Segal KR, Edano A, Abalos A, Albu J, Blando L, Tomas MB, et al. Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. *J. Appl. Physiol.* 1991 Dec;71(6):2402–11.

36. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, Petrides AS, Shank M, DeFronzo RA.

Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am. J. Physiol.* 1992 Jul;263(1 Pt 1):E79–84.

37. Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J. Clin. Invest.* 1989 Apr;83(4):1168–73.

38. Peiris AN, Struve MF, Mueller RA, Lee MB, Kissebah AH. Glucose metabolism in obesity: influence of body fat distribution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988 Oct;67(4):760–7.

39. Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. 2002;46/4:419–425.

40. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* 1991 Jun;34(6):416–22.

41. Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK. Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity, and body-fat distribution. *Diabetes.* 1990 Mar;39(3):283–8.

42. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Increased insulin concentrations in nondiabetic offspring of diabetic parents. *N. Engl. J. Med.* 1988 Nov 17;319(20):1297–301.

43. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1986 Jul 24;315(4):220–4.

44. Ferrannini E. The insulin resistance syndrome. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1992 Dec;1(2):291–8.

45. Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium. *Am. J. Med.* 2004 Jul 15;117(2):109–17.

46. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation.* 2000 Apr 18;101(15):1780–4.

47. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular dysmetabolic syndrome. *Am. J. Med.* 1998 Jul 6;105(1A):77S–82S.

48. Godoy-Matos AF. Síndrome Metabólica: Fator de risco para diabetes e doença cardiovascular. In: *Endocardiometabologia na prática clínica.* 1st ed. Guanabara-Koogan; 2011.

49. Rios MS, Caro JF, Carraro R, Fuentes JAG. Origin and development of the metabolic syndrome. In: *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXI st century: a genetic and molecular approach.* 1st ed. Elsevier; 2005.

50. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004 Jun;89(6):2595–600.

51. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation.* 2003 Sep 30;108(13):1541–5.

52. Groop L, Forsblom C, Lehtovirta M, Tuomi T, Karanko S, Nissén M, et al. Metabolic consequences of a family history of NIDDM (the Botnia study): evidence for sex-specific parental effects. *Diabetes.* 1996 Nov;45(11):1585–93.

53. Albu JB, Kovera AJ, Johnson JA. Fat distribution and health in obesity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000 May;904:491–501.

54. Björntorp P, Bengtsson C, Blohmé G, Jonsson A, Sjöström L, Tibblin E, et al. Adipose tissue fat cell size and number in relation to metabolism in randomly selected middle-aged men and women. *Metab. Clin. Exp.* 1971 Oct;20(10):927–35.
55. Bonadonna R, Bonora E. Glucose and free fatty acid metabolism in human obesity. Relationships to insulin resistance. *Diabetes Rev.* 5:21–51.
56. Teixeira P, Sardinha LB, Barata JLT. *Nutrição, Exercício e Saúde*. Lidel, Edições Técnica LTDA; 2008.
57. Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature.* 2001 Feb 8;409(6821):729–33.
58. Björntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases. *Nutrition.* 1997 Sep;13(9):795–803.
59. Goodpaster BH, Krishnaswami S, Harris TB, Katsiaras A, Kritchevsky SB, Simonsick EM, et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. *Arch. Intern. Med.* 2005 Apr 11;165(7):777–83.
60. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Rydén M, Frisén J, et al. Adipocyte turnover: relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes.* 2010 Jan;59(1):105–9.
61. Arner P, Spalding KL. Fat cell turnover in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010 May 21;396(1):101–4.
62. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA, Bergmann O, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 2008 Jun 5;453(7196):783–7.
63. Jensen MD. Lipolysis: contribution from regional fat. *Annu. Rev. Nutr.* 1997;17:127–39.
64. Guo Z, Hensrud DD, Johnson CM, Jensen MD. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes.* 1999 Aug;48(8):1586–92.
65. Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, et al. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J. Clin. Invest.* 1997 Sep 1;100(5):1230–9.
66. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CDA, Yudkin JS, et al. Trunk fat and leg fat have independent and opposite associations with fasting and postload glucose levels: the Hoorn study. *Diabetes Care.* 2004 Feb;27(2):372–7.
67. Vague J. Sexual differentiation. A determinant factor of the forms of obesity. 1947. *Obes. Res.* 1996 Mar;4(2):201–3.
68. McCarty MF. A paradox resolved: the postprandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective. *Med. Hypotheses.* 2003 Aug;61(2):173–6.
69. Rocha PM, Barata JT, Teixeira PJ, Ross R, Sardinha LB. Independent and opposite associations of hip and waist circumference with metabolic syndrome components and with inflammatory and atherothrombotic risk factors in overweight and obese women. *Metab. Clin. Exp.* 2008 Oct;57(10):1315–22.
70. Dobbelsteijn CJ, Joffres MR, MacLean DR, Flowerdew G. A comparative evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio and body mass index as indicators of cardiovascular risk factors. The Canadian Heart Health Surveys. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2001 May;25(5):652–61.
71. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio

as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.* 2010 Dec;23(2):247–69.

72. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2007 Jul 3;116(1):39–48.

73. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, et al. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Nov;18(11):2191–8.

74. von Eyben FE, Mouritsen E, Holm J, Montvilas P, Dimcevski G, Suci G, et al. Intra-abdominal obesity and metabolic risk factors: a study of young adults. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003 Aug;27(8):941–9.

75. Weyer C, Foley JE, Bogardus C, Tataranni PA, Pratley RE. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia.* 2000 Dec;43(12):1498–506.

76. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* 1995 Apr 1;122(7):481–6.

77. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N. Engl. J. Med.* 1995 Sep 14;333(11):677–85.

78. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA.* 1978 Oct 6;240(15):1607–10.

79. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the “normal” weight range. *JAMA.* 1995 Feb 8;273(6):461–5.

80. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Nov;87(11):5044–51.

81. Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2002 Mar;282(3):E657–663.

82. Cartier A, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bergeron J, Després J-P. Visceral obesity and plasma glucose-insulin homeostasis: contributions of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008 May;93(5):1931–8.

83. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes.* 2003 Jan;52(1):172–9.

84. Cornier M-A, Després J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity: a scientific statement from the american heart association. *Circulation.* 2011 Nov 1;124(18):1996–2019.

85. Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 May 12;288(6428):1401–4.

86. Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes.* 1985

Oct;34(10):1055–8.

87. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Nov 10;289(6454):1257–61.

88. Kissebah AH, Peiris AN. Biology of regional body fat distribution: relationship to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*. 1989 Mar;5(2):83–109.

89. Kissebah AH, Vydellingum N, Murray R, Evans DJ, Hartz AJ, Kalkhoff RK, et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1982 Feb;54(2):254–60.

90. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest*. 1983 Sep;72(3):1150–62.

91. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes. Res*. 2003 Jan;11(1):5–16.

92. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu C-Y, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007 Jul 3;116(1):39–48.

93. Barrett-Connor E, Khaw KT. Cigarette smoking and increased central adiposity. *Ann. Intern. Med*. 1989 Nov 15;111(10):783–7.

94. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol. Rev*. 1994 Oct;74(4):761–811.

95. Ross R, Bradshaw AJ. The future of obesity reduction: beyond weight loss. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Jun;5(6):319–25.

96. Kvist H, Chowdhury B, Grangård U, Tylén U, Sjöström L. Total and visceral adipose-tissue volumes derived from measurements with computed tomography in adult men and women: predictive equations. *Am. J. Clin. Nutr*. 1988 Dec;48(6):1351–61.

97. Kotani K, Tokunaga K, Fujioka S, Kobatake T, Keno Y, Yoshida S, et al. Sexual dimorphism of age-related changes in whole-body fat distribution in the obese. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1994 Apr;18(4):207–202.

98. Pascot A, Lemieux S, Lemieux I, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, et al. Age-related increase in visceral adipose tissue and body fat and the metabolic risk profile of premenopausal women. *Diabetes Care*. 1999 Sep;22(9):1471–8.

99. Lemieux S, Prud'homme D, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Anthropometric correlates to changes in visceral adipose tissue over 7 years in women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 1996 Jul;20(7):618–24.

100. Enzi G, Gasparo M, Biondetti PR, Fiore D, Semisa M, Zurlo F. Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age, and overweight, evaluated by computed tomography. *Am. J. Clin. Nutr*. 1986 Dec;44(6):739–46.

101. Albu JB, Murphy L, Frager DH, Johnson JA, Pi-Sunyer FX. Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes*. 1997 Mar;46(3):456–62.

102. Després JP, Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, et al. Race, visceral adipose tissue, plasma lipids, and lipoprotein lipase activity in men and women: the

- Health, Risk Factors, Exercise Training, and Genetics (HERITAGE) family study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000 Aug;20(8):1932–8.
103. Lovejoy JC, de la Bretonne JA, Klemperer M, Tulley R. Abdominal fat distribution and metabolic risk factors: effects of race. *Metab. Clin. Exp.* 1996 Sep;45(9):1119–24.
 104. Hoffman DJ, Wang Z, Gallagher D, Heymsfield SB. Comparison of visceral adipose tissue mass in adult African Americans and whites. *Obes. Res.* 2005 Jan;13(1):66–74.
 105. Després JP, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes.* 1989 Mar;38(3):304–9.
 106. Lemieux S, Prud'homme D, Nadeau A, Tremblay A, Bouchard C, Després JP. Seven-year changes in body fat and visceral adipose tissue in women. Association with indexes of plasma glucose-insulin homeostasis. *Diabetes Care.* 1996 Sep;19(9):983–91.
 107. Jakobsen MU, Berentzen T, Sørensen TIA, Overvad K. Abdominal obesity and fatty liver. *Epidemiol Rev.* 2007;29:77–87.
 108. Miles JM, Jensen MD. Counterpoint: visceral adiposity is not causally related to insulin resistance. *Diabetes Care.* 2005 Sep;28(9):2326–8.
 109. Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007 Apr;56(4):1010–3.
 110. Faber DR, de Groot PG, Visseren FLJ. Role of adipose tissue in haemostasis, coagulation and fibrinolysis. *Obes Rev.* 2009 Sep;10(5):554–63.
 111. Bastard J-P, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4–12.
 112. Freedland ES. Role of a critical visceral adipose tissue threshold (CVATT) in metabolic syndrome: implications for controlling dietary carbohydrates: a review. *Nutr Metab (Lond).* 2004 5;1(1):12.
 113. Demerath EW. Causes and consequences of human variation in visceral adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 Jan;91(1):1–2.
 114. Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr. Opin. Lipidol.* 2002 Feb;13(1):51–9.
 115. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeier HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001 May;50(5):1126–33.
 116. Staiger H, Tschritter O, Machann J, Thamer C, Fritsche A, Maerker E, et al. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans. *Obes. Res.* 2003 Mar;11(3):368–72.
 117. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 May;86(5):1930–5.
 118. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol.* 2006 Feb;35(1):83–92.

119. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes. Res.* 1998 Sep;6 Suppl 2:51S–209S.
120. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010 Feb 23;121(7):948–54.
121. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009 Mar 28;373(9669):1083–96.
122. Gallagher D, Visser M, Sepúlveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am. J. Epidemiol.* 1996 Feb 1;143(3):228–39.
123. Fernández JR, Heo M, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Pi-Sunyer FX, Wang ZM, et al. Is percentage body fat differentially related to body mass index in Hispanic Americans, African Americans, and European Americans? *Am. J. Clin. Nutr.* 2003 Jan;77(1):71–5.
124. Evans EM, Rowe DA, Racette SB, Ross KM, McAuley E. Is the current BMI obesity classification appropriate for black and white postmenopausal women? *Int J Obes (Lond).* 2006 May;30(5):837–43.
125. Kuk JL, Janiszewski PM, Ross R. Body mass index and hip and thigh circumferences are negatively associated with visceral adipose tissue after control for waist circumference. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 Jun;85(6):1540–4.
126. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Yudkin JS, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. Larger thigh and hip circumferences are associated with better glucose tolerance: the Hoorn study. *Obes. Res.* 2003 Jan;11(1):104–11.
127. Snijder MB, Visser M, Dekker JM, Goodpaster BH, Harris TB, Kritchevsky SB, et al. Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study. *Diabetologia.* 2005 Feb;48(2):301–8.
128. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;29:115–28.
129. Snijder MB, Dekker JM, Visser M, Bouter LM, Stehouwer CDA, Kostense PJ, et al. Associations of hip and thigh circumferences independent of waist circumference with the incidence of type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003 May;77(5):1192–7.
130. Seidell JC, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001 Sep;74(3):315–21.
131. Taylor AE, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y, Martin RM, Whincup PH, Yarnell JW, et al. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: a study using data from 4 UK cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010 Mar;91(3):547–56.
132. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N. Engl. J. Med.* 2008 Nov 13;359(20):2105–20.
133. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004 Mar;79(3):379–84.

134. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, Graubard BI, Borrud LG, Ogden CL, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009 Feb;89(2):500–8.
135. van Dis I, Kromhout D, Geleijnse JM, Boer JMA, Verschuren WMM. Body mass index and waist circumference predict both 10-year nonfatal and fatal cardiovascular disease risk: study conducted in 20,000 Dutch men and women aged 20–65 years. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 Dec;16(6):729–34.
136. Lissner L, Björkelund C, Heitmann BL, Seidell JC, Bengtsson C. Larger hip circumference independently predicts health and longevity in a Swedish female cohort. *Obes. Res.* 2001 Oct;9(10):644–6.
137. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998 Jan;157(1):280–3.
138. Seidell JC, Han TS, Feskens EJ, Lean ME. Narrow hips and broad waist circumferences independently contribute to increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Intern. Med.* 1997 Nov;242(5):401–6.
139. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993 Aug;148(2):462–6.
140. Ben-Noun L, Sohar E, Laor A. Neck circumference as a simple screening measure for identifying overweight and obese patients. *Obes. Res.* 2001 Aug;9(8):470–7.
141. Sjöström CD, Håkangård AC, Lissner L, Sjöström L. Body compartment and subcutaneous adipose tissue distribution--risk factor patterns in obese subjects. *Obes. Res.* 1995 Jan;3(1):9–22.
142. Ben-Noun L, Laor A. Relationship of neck circumference to cardiovascular risk factors. *Obes. Res.* 2003 Feb;11(2):226–31.
143. Laakso M, Matilainen V, Keinänen-Kiukaanniemi S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002 Jun;26(6):873–5.
144. Arens R, Sin S, Nandalike K, Rieder J, Khan UI, Freeman K, et al. Upper airway structure and body fat composition in obese children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):782–7.
145. Ho S-Y, Lam T-H, Janus ED. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. *Ann Epidemiol.* 2003 Nov;13(10):683–91.
146. Weststrate JA, Deurenberg P, van Tinteren H. Indices of body fat distribution and adiposity in Dutch children from birth to 18 years of age. *Int J Obes.* 1989;13(4):465–77.
147. Fuller NJ, Laskey MA, Elia M. Assessment of the composition of major body regions by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. *Clin Physiol.* 1992 May;12(3):253–66.
148. Reis JP, Macera CA, Araneta MR, Lindsay SP, Marshall SJ, Wingard DL. Comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2009 Jun;17(6):1232–9.
149. Elsayed EF, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Salem D, Levey AS, et al. Waist-to-hip ratio and body mass index as risk factors for cardiovascular events in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2008 Jul;52(1):49–57.
150. Meisinger C, Döring A, Thorand B, Heier M, Löwel H. Body fat distribution and

risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006 Sep;84(3):483–9.

151. Canoy D, Boekholdt SM, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, et al. Body fat distribution and risk of coronary heart disease in men and women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition in Norfolk cohort: a population-based prospective study. *Circulation.* 2007 Dec 18;116(25):2933–43.

152. Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008 Aug 19;52(8):605–15.

153. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012 Mar;13(3):275–86.

154. Langenberg C, Shipley MJ, Batty GD, Marmot MG. Adult socioeconomic position and the association between height and coronary heart disease mortality: findings from 33 years of follow-up in the Whitehall Study. *Am J Public Health.* 2005 Apr;95(4):628–32.

155. Koch E, Romero T, Romero CX, Aguilera H, Paredes M, Vargas M, et al. Early life and adult socioeconomic influences on mortality risk: preliminary report of a “pauper rich” paradox in a Chilean adult cohort. *Ann Epidemiol.* 2010 Jun;20(6):487–92.

156. Mason C, Craig CL, Katzmarzyk PT. Influence of central and extremity circumferences on all-cause mortality in men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Dec;16(12):2690–5.

157. Li C, Ford ES, Zhao G, Kahn HS, Mokdad AH. Waist-to-thigh ratio and diabetes among US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010 Jul;89(1):79–87.

158. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33 Suppl 1:S11–61.

159. Jelliffe DB. Evaluación del estado de nutrición de la comunidad. OMS. 1968;53.

160. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign: Human Kinetics Pub; 1988.

161. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010 Jan 20;303(3):235–41.

162. Mason C, Katzmarzyk PT. Effect of the site of measurement of waist circumference on the prevalence of the metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2009 Jun 15;103(12):1716–20.

163. Sampaio LR, Simões EJ, Assis AMO, Ramos LR. Validity and reliability of the sagittal abdominal diameter as a predictor of visceral abdominal fat. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007 Aug;51(6):980–6.

164. Ribeiro-Filho FF, Faria AN, Azjen S, Zanella M-T, Ferreira SRG. Methods of estimation of visceral fat: advantages of ultrasonography. *Obes. Res.* 2003 Dec;11(12):1488–94.

165. Pena SDJ, Di Pietro G, Fuchshuber-Moraes M, Genro JP, Hutz MH, Kehdy F de SG, et al. The genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS ONE.* 2011;6(2):e17063.

166. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the

- Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2006 May;72(2):219–20.
167. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am. J. Cardiol.* 1994 Mar 1;73(7):460–8.
 168. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J. Clin. Invest.* 2004 Jun;113(11):1582–8.
 169. Koutsari C, Snozek CLH, Jensen MD. Plasma NEFA storage in adipose tissue in the postprandial state: sex-related and regional differences. *Diabetologia.* 2008 Nov;51(11):2041–8.
 170. Koutsari C, Snozek CLH, Jensen MD. Plasma NEFA storage in adipose tissue in the postprandial state: sex-related and regional differences. *Diabetologia.* 2008 Nov;51(11):2041–8.
 171. Nielsen S, Guo Z, Johnson CM, Hensrud DD, Jensen MD. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J. Clin. Invest.* 2004 Jun;113(11):1582–8.
 172. Santosa S, Hensrud DD, Votruba SB, Jensen MD. The influence of sex and obesity phenotype on meal fatty acid metabolism before and after weight loss. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008 Oct;88(4):1134–41.
 173. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 Aug;95(8):3701–10.
 174. Jensen MD. Gender differences in regional fatty acid metabolism before and after meal ingestion. *J. Clin. Invest.* 1995 Nov;96(5):2297–303.
 175. Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J. Clin. Invest.* 1983 Nov;72(5):1737–47.
 176. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, Wynn V. Role of insulin resistance in adipose tissue and liver in the pathogenesis of endogenous hypertriglyceridaemia in man. *Diabetologia.* 1976 Dec;12(6):563–71.
 177. Yang L, Samarasinghe YP, Kane P, Amiel SA, Aylwin SJB. Visceral adiposity is closely correlated with neck circumference and represents a significant indicator of insulin resistance in WHO grade III obesity. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2010 Aug;73(2):197–200.
 178. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Karabulut A, Albayrak S, Sari I, et al. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am. J. Hypertens.* 2006 Oct;19(10):1055–62.
 179. Chen L, Zhu W, Chen Z, Dai H, Ren J, Chen J, et al. Relationship between hyperuricemia and metabolic syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007 Aug;8(8):593–8.
 180. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991 Dec 4;266(21):3008–11.
 181. Clausen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Pedersen O. Analysis of the relationship between fasting serum uric acid and the insulin sensitivity index in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. *Eur. J. Endocrinol.* 1998 Jan;138(1):63–9.
 182. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P, Shamlaye C, Riesen W, Paccaud F, et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. *BMC Public Health.* 2004 Mar 25;4:9.
 183. Schachter M. Uric acid and hypertension. *Curr. Pharm. Des.* 2005;11(32):4139–43.

184. Matsuura F, Yamashita S, Nakamura T, Nishida M, Nozaki S, Funahashi T, et al. Effect of visceral fat accumulation on uric acid metabolism in male obese subjects: visceral fat obesity is linked more closely to overproduction of uric acid than subcutaneous fat obesity. *Metab. Clin. Exp.* 1998 Aug;47(8):929–33.
185. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr.* 2009 Feb;28(1):46–51.
186. Ben-Noun LL, Laor A. Relationship between changes in neck circumference and changes in blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 2004 May;17(5 Pt 1):409–14.
187. Dixon JB, O'Brien PE. Neck circumference a good predictor of raised insulin and free androgen index in obese premenopausal women: changes with weight loss. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2002 Dec;57(6):769–78.
188. Fitch KV, Stanley TL, Looby SE, Rope AM, Grinspoon SK. Relationship between neck circumference and cardiometabolic parameters in HIV-infected and non-HIV-infected adults. *Diabetes Care.* 2011 Apr;34(4):1026–31.
189. Medeiros CAM, Bruin VMS de, Castro-Silva C de, Araújo SMHA, Chaves Junior CM, Bruin PFC de. Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. *Rev Assoc Med Bras.* 2011 Oct;57(5):559–64.
190. Yang G-R, Yuan S-Y, Fu H-J, Wan G, Zhu L-X, Bu X-L, et al. Neck circumference positively related with central obesity, overweight, and metabolic syndrome in Chinese subjects with type 2 diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. *Diabetes Care.* 2010 Nov;33(11):2465–7.
191. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2003 Jan 7;100(1):177–82.
192. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology.* 1999 Apr;211(1):283–6.
193. van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1993 Apr;17(4):187–96.
194. Rankinen T, Kim SY, Pérusse L, Després JP, Bouchard C. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999 Aug;23(8):801–9.
195. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996 Oct;64(4):650–8.
196. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: a Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Obesity (Silver Spring).* 2007 May;15(5):1061–7.
197. Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005 Mar;81(3):555–63.
198. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003 Feb;77(2):379–84.

