

Ministério da Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto René Rachou  
Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva

Marcadores inflamatórios, síndrome metabólica e mortalidade entre idosos: resultados  
da Coorte de Idosos de Bambuí

Por

Cristiane Vilas Boas Neves

Belo Horizonte

2019

**TESE**

**DSC – IRR C. V. B. NEVES**

**2019**

CRISTIANE VILAS BOAS NEVES

Marcadores inflamatórios, síndrome metabólica e mortalidade entre idosos: resultados  
da Coorte de Idosos de Bambuí

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como  
requisito parcial para obtenção do título de Doutor em  
Saúde Coletiva – área de concentração Epidemiologia.

Orientação: Prof Sérgio William Viana Peixoto

Coorientação: Prof Juliana Vaz de Melo Mambrini

Belo Horizonte

2019

CRISTIANE VILAS BOAS NEVES

Marcadores inflamatórios, síndrome metabólica e mortalidade entre idosos: resultados  
da Coorte de Idosos de Bambuí

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em  
Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como  
requisito parcial para obtenção do título de Doutor em  
Saúde Coletiva – área de concentração Epidemiologia.

**Banca Examinadora**

Prof Dr. Sérgio William Viana Peixoto (IRR-FIOCRUZ) Presidente

Profa Dra Luana Giatti Gonçalves (FACULDADE DE MEDICINA-UFMG)- Titular

Profa Dra Elaine Speziali de Faria (IRR-FIOCRUZ)- Titular

Prof Dr Érico de Castro e Costa (IRR-FIOCRUZ)- Titular

Prof Dr Antônio Ignácio Loyolla Filho (IRR-FIOCRUZ)- Titular

Tese defendida e aprovada em Belo Horizonte, 12/04/2019

Catálogo-na-fonte  
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ  
Biblioteca do IRR  
CRB/6 1975

N518m Neves, Cristiane Vilas Boas.

2019 Marcadores inflamatórios, síndrome metabólica e mortalidade entre idosos: resultados da Coorte de Idosos de Bambuí/ Cristiane Vilas Boas Neves. – Belo Horizonte, 2019.

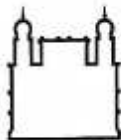
XV p, 92 f.: il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f. 72-90

Tese (doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutor(a) em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós - Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia.

1. idosos 2. Síndrome metabólica/ Mortalidade 3. Inflamação/prevenção e controle 4. Mortalidade I. Título. II. Peixoto, Sérgio William Viana (Orientação). III. Mambrini, Juliana Vaz de Melo (Coorientação)

CDD – 22. ed. – 617.2



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
Instituto René Rachou – IRR/FIOCRUZ MINAS

Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

**Ata da vigésima primeira defesa de Tese de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da aluna Cristiane Vilas Boas Neves sob orientação do Dr. Sérgio William Viana Peixoto e coorientação da Dr<sup>a</sup>. Juliana Vaz de Melo Mambrini.**

Aos doze dias do mês de abril do ano de dois mil e dezenove às 08:30 horas, realizou-se no Auditório do Ensino, o exame da vigésima primeira defesa de tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou/FIOCRUZ MINAS, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva – área de concentração Epidemiologia. A tese da aluna Cristiane Vilas Boas Neves intitula-se "Marcadores inflamatórios, síndrome metabólica e mortalidade entre idosos: resultados da Coorte de Idosos de Bambuí". A banca examinadora foi constituída pelos professores: Dr. Sérgio William Viana Peixoto – IRR/FIOCRUZ MINAS (Orientador); Dr<sup>a</sup>. Luana Giatti Gonçalves – UFMG; Dr. Érico de Castro Costa – IRR/FIOCRUZ MINAS; Dr<sup>a</sup>. Elaine Speziali de Faria – IRR/FIOCRUZ MINAS; Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho – IRR/FIOCRUZ MINAS. Após arguir a aluna, a Banca Examinadora assim se pronunciou: de acordo com o regulamento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, a aluna foi considerada:

APROVADA

( ) APROVADA COM RESTRIÇÕES: Quando o trabalho final necessitar de elaboração adicional ou revisões parciais.

( ) NÃO APROVADA.

Uma vez encerrado o exame, eu, Dr. Sérgio William Viana Peixoto, presidente da Banca, assino a presente ata juntamente com os membros da Banca Examinadora. Belo Horizonte, 12 de abril de 2019.

Dr. Sérgio William Viana Peixoto (orientador)

Dr<sup>a</sup>. Luana Giatti Gonçalves

Dr. Érico de Castro Costa

Dr<sup>a</sup>. Elaine Speziali de Faria

Dr. Antônio Ignácio de Loyola Filho

## **DEDICATÓRIA**

*Dedico essa tese à minha mãe*

*Ana Lúcia Vilas Boas Neves,*

*ao meu pai Paulo César Neves (in memoriam)*

*ao meu marido Hélcio Cassemiro Marcondes*

*e ao meu filho Pedro Vilas Boas Marcondes.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao prof Dr. Sérgio Viana Peixoto (orientador) pelo profissionalismo e excelência no exercício da docência e por transmitir tantos ensinamentos aos seus alunos.

À prof Dra Juliana Mambrini (coorientadora) pelos ensinamentos, pela disponibilidade, pela excelência e vocação do exercício da docência e pela leveza em nos ensinar.

Ao Instituto de Pesquisa René Rachou pela infraestrutura técnica.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNP-q) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) pelo fomento à pesquisa científica brasileira.

Aos idosos participantes do estudo da coorte de Bambuí por colaborarem nessa pesquisa.

À Patrícia da Conceição Parreiras, pelo apoio institucional e acadêmico na secretaria de ensino do IPqRR.

Ao corpo docente da pós-graduação em Saúde Coletiva do IRR-FIOCRUZ MINAS pelos inestimáveis ensinamentos.

Ao Grupo Integrado de Marcadores Inflamatório e ao Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento /FIOCRUZ

Aos amigos e colegas do NESPE - Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento/FIOCRUZ.

À banca examinadora pela disponibilidade e contribuição no aprimoramento deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

A prevalência da Síndrome Metabólica (SM), caracterizada por um conjunto de fatores de risco cardiometabólicos, tem aumentado progressivamente ao longo do tempo, sobretudo em idosos. Ademais, pouco se sabe sobre a associação entre a SM e marcadores inflamatórios, além do possível efeito da inflamação na associação entre SM, seus componentes e mortalidade geral. No presente estudo objetivou-se: (1) identificar os pontos de corte de uma ampla gama de marcadores inflamatórios (desfecho) que melhor discriminassem a ocorrência da síndrome metabólica (exposição), bem como avaliar a associação entre esses marcadores, utilizando os pontos de corte definidos, e a presença da SM; e (2) avaliar se os marcadores inflamatórios em níveis alterados modificam a associação da SM e de seus componentes com mortalidade por todas as causas nessa população. Utilizaram-se os dados da Coorte de Idosos de Bambuí, conduzida na cidade de Bambuí (MG), com 15 anos de acompanhamento. A linha de base foi estabelecida em 1997, quando todos os 1742 idosos (60 anos e mais) residentes na cidade foram convidados a participar desse projeto e 1452 possuíam todas as informações e foram incluídos no presente estudo. A SM foi definida pelo critério ATP-III e os marcadores (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, TNF, CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9 e CXCL10, PCR) foram mensurados por técnicas apropriadas, na linha de base do estudo. A definição dos pontos de corte para cada marcador foi baseada no método *Classification and Regression Tree* (CART). Os modelos foram estimados pela regressão logística binária ou multinomial, para os biomarcadores categorizados em dois ou três níveis, respectivamente, estimando-se valores de *Odds Ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (95%). Para averiguar a associação da SM e dos seus componentes com a mortalidade geral, e testar as interações com os marcadores inflamatórios, foram ajustados modelos de regressão de Cox, estimando-se os valores de *Hazard Ratios* (HR) e respectivos intervalos de confiança (95%), considerando os óbitos ocorridos nos 15 anos de acompanhamento. Ambas as análises foram ajustadas por potenciais variáveis de confusão, considerando a literatura pertinente. O diagnóstico da SM foi positivamente associado a maiores níveis de IL-6, CXCL10 e PCR e negativamente associado aos níveis aumentados de CCL5, CXCL8 e CXCL9, além de apresentar associação consistente com o número de marcadores alterados. Em relação à mortalidade, tanto a SM quanto valores aumentados de circunferência da cintura, glicemia e pressão arterial foram associados com maior risco de morte por todas as causas, mas apenas entre idosos com níveis aumentados de alguns marcadores inflamatórios (acima do percentil 75 para IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e PCR). Por outro lado, no grupo com níveis reduzidos desses marcadores, as exposições apresentaram associação negativa com mortalidade. Portanto, os resultados demonstraram associações entre SM e diversos marcadores da inflamação em níveis muito menores dos anteriormente reportados na literatura, sugerindo uma possível detecção precoce da SM a partir de pequenas alterações nos biomarcadores pesquisados. Além disso, a interação significativa entre SM e componentes e inflamação na determinação do risco de morte, demonstra o efeito sinérgico desses dois grupos de fatores na redução da sobrevida entre idosos, o que deve ser considerado na proposição de ações de saúde pública para melhoria das condições de vida dessa população.

**Palavras-chave:** idosos, síndrome metabólica, inflamação, mortalidade



## ABSTRACT

The Metabolic Syndrome is characterized by a cluster of cardiometabolic risk factors and its prevalence has progressively increased throughout time, especially among the elderly population. In addition, little is known about the association between Metabolic Syndrome and inflammatory markers besides the possible inflammation process triggered when Metabolic Syndrome, its components and general mortality are associated. The purpose of this study was to: (1) identify cohorts in a wide range of inflammatory markers (endpoint) which better discriminated the occurrence of metabolic syndrome (exposure), as well as to assess the association between inflammatory markers and the presence of Metabolic Syndrome, which was done by using the cohorts defined; and (2) assess whether alterations in inflammatory markers' levels change the association between Metabolic Syndrome and its components and mortality by any cause in this population. The data used was provided by the Bambuí Elderly Cohorte, which was carried out in the city of Bambuí (MG) for a 15-year period. The baseline was established in 1997, when all 1,742 elderly residents (age +60) in the city were invited to take part in the project. Out of these 1,742 elderly residents, 1,452 had all the required information and were included in the present study. Metabolic Syndrome was defined based on the ATP-III criteria and, in the baseline, the markers (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, TNF, CCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9 and CXCL10, CRP) were measured using the appropriate techniques. Cohorts for each marker were defined based on the Classification and Regression Tree (CART) method. Models were estimated based on either binary or multinomial logistic regression for biomarkers categorized as levels two or three, respectively, in addition, odd ratios (OR) were estimated as were the respective confidence intervals (95%). To assess the association of Metabolic Syndrome and its components with general mortality and test the interactions with inflammatory markers, Cox regression models were adjusted by estimating Hazard ratio (HR) values and the respective confidence intervals (95%), considering the deaths occurred along the 15-year period monitored. Both analyses were adjusted due to potential fuzzy variables, considering information provided by relevant literature. Metabolic Syndrome diagnosis was positively associated with higher levels of IL-6, CXCL10 and CRP, and negatively associated with increased levels of CCL5, CXCL8 and CXCL9, in addition to showing consistent association with the number of markers presenting alterations. As for mortality, both Metabolic Syndrome and increased waist circumference, glucose and blood pressure values were associated with a higher risk of death by any cause, but only among the elderly with increased levels of some inflammatory markers (above percentile 75 for IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 and CRP). On the other hand, in the group with reduced levels of such markers, exposures showed negative association with mortality. Therefore, the results showed association between Metabolic Syndrome and a number of inflammation markers, in levels which were much lower than those previously reported in literature, which suggests a possible early detection of Metabolic Syndrome based on mild alterations in the biomarkers studied. Moreover, the significant interaction between Metabolic Syndrome and its components and inflammation to determine the risk of death shows the synergetic effect of these two groups of factors in reducing survival rates among the elderly, which must be considered when public health actions intended to improved life conditions in this population are proposed.

**Keywords:** elderly, metabolic syndrome, inflammation, mortality.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** O “peso” das citocinas no envelhecimento e na longevidade, sendo as citocinas pró-inflamatórias promotoras de doenças relacionadas à idade e redução da expectativa de vida enquanto o equilíbrio entre as citocinas anti e pró-inflamatórias favorecendo a adaptação do organismo e promovendo a longevidade.....27
- Figura 2.** Associação entre Síndrome Metabólica e seus componentes e mortalidade geral na população total. Coorte de Idosos de Bambuí (1997-2011)  
.....55
- Figura 3.** Associação entre níveis elevados de marcadores inflamatórios e mortalidade geral na população total. Coorte de Idosos de Bambuí (1997-2011)  
.....56

## LISTA DE QUADRO

<b>Quadro 1</b> Critérios para definição da Síndrome Metabólica.....	39
--	----

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características da população de estudo, segundo diagnóstico de síndrome metabólica. Linha de base da coorte de idosos de Bambuí.....	47
<b>Tabela 2.</b> Distribuição dos marcadores inflamatórios, utilizando os pontos de corte definidos no estudo, segundo o diagnóstico da síndrome metabólica. Linha de base da coorte de idosos de Bambuí.....	48
<b>Tabela 3.</b> Associação entre os marcadores e a síndrome metabólica na população de estudo, com ou sem ajuste pelos confundidores. Linha de base de idosos de Bambuí.....	49
<b>Tabela 4.</b> Número de biomarcadores associados com maior ou menor chance da síndrome metabólica na população de estudo. Linha de base da coorte de idosos de Bambuí.....	50
<b>Tabela 5.</b> Características da população de estudo. Linha de base da coorte de idosos de Bambuí.....	54
<b>Tabela 6.</b> Associação entre síndrome metabólica e seus componentes e mortalidade geral, segundo níveis dos biomarcadores com interação significativa na determinação da mortalidade. Coorte de idosos de Bambuí (1997-2011) .....	57

## LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

<b>AACE</b>	- <i>American Association of Clinical Endocrinology criteria</i>
<b>AHA/NHLBI</b>	- <i>American Heart Association e National Heart, Lung and Blood Institute</i>
<b>ATC</b>	- <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
<b>AVE</b>	-Acidente Vascular Encefálico
<b>CART</b>	- <i>Classification and Regression Tree</i>
<b>CCL5</b>	-Ligante de quimiocina CC 5 ou rantes
<b>Células Nk</b>	-Células natural <i>killer</i>
<b>CXCL10</b>	-Proteína 10 induzida por interferon gama
<b>CXCL8</b>	-Membro da família das quimiocinas CXC
<b>CXCL9</b>	-Monocina induzida por interferon gama
<b>EGIR</b>	- <i>European Group for the study of Insulin Resistance</i>
<b>ELISA</b>	- <i>Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay</i>
<b>GHQ-12</b>	- <i>General Health Questionnaire</i>
<b>HDL-c</b>	- <i>Lipoprotein of alta density—cholesterol</i>
<b>HR</b>	- <i>Hazard ratio</i>
<b>I- DBSM</b>	-I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica
<b>IAM</b>	-Infarto Agudo do Miocárdio
<b>IC</b>	-Intervalo de Confiança
<b>IDF</b>	- <i>Internacional Diabetes Federation</i>
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	-Interferon gama

<b>IL-10</b>	-Interleucina 10
<b>IL-12</b>	-Interleucina 12
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	-Interleucina 1 beta
<b>IL-6</b>	-Interleucina 6
<b>JIS</b>	- <i>Joint Interim Statement</i>
<b>LDL-c</b>	- <i>Lipoprotein of low density-cholesterol</i>
<b>M1</b>	-Macrófagos ativos
<b>M2</b>	-Macrófagos alternativamente ativos
<b>MCP1</b>	- <i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
<b>MEEM</b>	-Mini-Exame do Estado Mental
<b>MET</b>	-Taxa de equivalentes metabólicos
<b>MFI</b>	-Intensidade média de fluorescência
<b>NCEP- ATP III</b>	- <i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i>
<b>OMS</b>	-Organização Mundial de Saúde
<b>OR</b>	- <i>Odds ratio</i>
<b>PA</b>	-Pressão arterial
<b>PCR</b>	-Proteína C reativa
<b>SIM</b>	-Sistema de informações sobre mortalidade
<b>SM</b>	-Síndrome Metabólica
<b>Th1</b>	-Células <i>helpers T</i> do tipo 1
<b>Th2</b>	-Células <i>helpers T</i> do tipo 2

**TNF**

-Fator de necrose tumoral

**VLDL-c**

-*Lipoprotein of very low density—cholesterol*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
2.1 Objetivo Geral.....	19
2.2 Objetivos Específicos .....	19
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
3.1 Síndrome Metabólica: conceitos e causas .....	20
3.2 Critérios Diagnósticos da Síndrome Metabólica .....	22
3.3 Prevalência da Síndrome Metabólica (SM) em idosos.....	24
3.4 Inflamação e Envelhecimento.....	26
3.5 Marcadores inflamatórios e Síndrome Metabólica e/ou componentes.....	30
3.6 SM, Marcadores Inflamatórios e mortalidade .....	36
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>38</b>
4.1 Coorte de Idosos de Bambuí.....	38
4.2 Variáveis do estudo e procedimentos de coleta.....	38
4.2.1 Definição da Síndrome Metabólica (SM) .....	39
4.2.2 Marcadores inflamatórios.....	40
4.2.3 Mortalidade .....	41
4.2.4 Variáveis de confusão .....	41
4.3 Análises dos Dados .....	42
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>45</b>
<b>5.1 Associação entre Síndrome Metabólica e marcadores inflamatórios.....</b>	<b>45</b>
5.2 Síndrome Metabólica, marcadores inflamatórios e mortalidade geral .....	51
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>58</b>
6.1 Síndrome Metabólica e marcadores inflamatórios .....	58
6.2 Síndrome Metabólica, marcadores inflamatórios e mortalidade geral .....	63
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>70</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS/RECOMENDAÇÕES .....</b>	<b>71</b>
<b>9 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>72</b>
<b>10 APÊNDICE .....</b>	<b>91</b>



## 1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

O Brasil encontra-se no grupo de países emergentes com maior contingente populacional de idosos (IBGE, 2008), destacando-se por ser um país em mais rápido processo de envelhecimento (United Nations, 2015), podendo atingir 22% da população brasileira em 2050 superando o número de indivíduos com idade inferior a 20 anos (World Health Organization, 2012).

Nessa perspectiva, um dos principais problemas gerados por esse fenômeno demográfico é a alta prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (SCHMIDT et al., 2011) e, conseqüentemente, da Síndrome Metabólica (SM), que consiste em um conjunto de disfunção metabólica como hiperglicemia, obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão (ECKEL et al., 2010; SBC, 2005; NCEP-ATP III, 2001), com prevalência em idosos podendo variar entre 25 e 60% (ALEMÁN MATEO et al., 2018; BOTOSENEANU et al., 2015; GRUNDY, 2016; LIU et al., 2013; RAVAGLIA et al., 2006; RIGO et al., 2009; SAAD et al., 2014; SUMNER; SARDI; REED, 2012).

Além disso, a ocorrência do fenômeno conhecido como *inflammaging* (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014), ou seja, do maior grau de inflamação observado na população idosa, fica evidente a importância de se conhecer o papel do estado inflamatório como componente do fenótipo da SM, além da possível interação da inflamação com SM na predição da mortalidade nesse grupo.

No entanto, ainda não há consenso na escolha de qual marcador inflamatório, ou combinação de marcadores, apresenta-se mais consistentemente associado à SM nesse segmento populacional (KWAŚNIEWSKA et al., 2015; MIRHAFEZ et al., 2015; SRIKANTHAN et al., 2016; ZAKYNTHINOS; PAPPAS, 2009). Estudos prévios reportaram associação positiva entre a presença da SM e maiores níveis de interleucina 6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e as quimiocinas CCL2 e CCL5 (CHRISTIANA et al., 2016; GHAZARIAN et al., 2015; KIM et al., 2011; LUBRANO et al., 2015; MIRHAFEZ et al., 2015; SAMARAS et al., 2012; STENHOLM et al., 2010; UEBA et al., 2014), mas não há evidências em relação a outros biomarcadores.

Essa falta de consenso nos resultados sobre a associação entre SM e marcadores inflamatórios, pode ser explicada, pelo menos em parte, pelos diferentes critérios diagnósticos usados para a definição da síndrome (NCEP-ATPIII, 2001; ALBERTI;

ZIMMET; SHAW, 2006) e/ou pelas diferentes formas de tratamento dos marcadores inflamatórios nas análises estatísticas, utilizando-se medidas contínuas (geralmente com transformação logarítmica) ou categorizadas (usando mediana, tercís, quartis, etc.) (AHONEN et al., 2012; ANUURAD et al., 2015; ASSUNÇÃO; ELOI-SANTOS; PEIXOTO, 2012; CHEDRAUI et al., 2014; CHEN et al., 2011; CHOI; JOSEPH; PILOTE, 2013; FERNÁNDEZ-BERGÉS et al., 2014; HERDER et al., 2005; WU et al., 2010).

Em relação à associação entre SM e mortalidade por todas as causas, diversos estudos já demonstraram essa relação, utilizando o critério NCEP-ATPIII (AKBARALY *et al.*, 2010; FORTI *et al.*, 2012; JU; LEE; KIM, 2017; MOZAFFARIAN *et al.*, 2008; SUZUKI *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2010; ZAMBON *et al.*, 2009). No entanto, ao considerar que a SM é uma condição pró-inflamória típica da população idosa, hipotetiza-se que o fenótipo da SM possa depender de outros fatores na predição no risco de mortalidade nesse grupo etário, conforme foi demonstrado em um estudo realizado entre 1011 idosos participantes do *Aging in the Chianti area* (InCHIANTI). Depois dos ajustes, a SM não foi preditora da mortalidade por todas as causas, mas o grupo com presença de resistência à insulina e níveis de PCR  $\geq 3$  mg/L, dois fatores centrais da SM, apresentou maior risco de morte, tanto entre os idosos sem a SM (hazard ratio = 1,51; IC 95%: 1,02-2,28), quanto entre aqueles com SM (hazard ratio = 1,71; IC 95%: 1,0001-3,17) (ZULIANI *et al.*, 2014).

Da mesma forma, uma coorte italiana de idosos de 65 a 97 anos (n=970), demonstrou que a IL-6 afeta a associação entre SM e mortalidade por todas as causas em idosos. A presença dos dois fatores (SM e IL-6  $>1,33$  pg/ml), após os ajustes por idade, sexo, educação, albumina, tabagismo, atividade física, doenças pré-existentes e IMC, foi fortemente associado ao risco de morte por todas as causas - 4,38 (IC95%2,53-7,57), comparado com os idosos sem a SM e com níveis de IL-6 menores que 1,33 pg/ml (RAVAGLIA *et al.*, 2006)

Diante do exposto, pode-se supor que a SM possa apresentar interação com os níveis de inflamação na determinação da mortalidade entre idosos. No entanto, pouco se sabe sobre o papel da inflamação nessa associação (RAVAGLIA *et al.*, 2006; SUZUKI *et al.*, 2014; ZULIANI *et al.*, 2014), o que deve ser considerado uma vez que os marcadores inflamatórios são também preditores da mortalidade geral (ADRIAENSEN *et al.*, 2015;

LIMA-COSTA *et al.*, 2017). A literatura é escassa ao considerar a associação entre SM e mortalidade geral, e a interação com marcadores inflamatórios incluindo as quimiocinas (RAVAGLIA *et al.*, 2006; SUZUKI *et al.*, 2014; ZULIANI *et al.*, 2014).

Portanto, o presente estudo tem como objetivo identificar os pontos de corte de uma ampla gama de marcadores inflamatórios que melhor discriminem a ocorrência da síndrome metabólica entre idosos vivendo na comunidade. Adicionalmente, buscou-se estimar a associação entre os marcadores inflamatórios estudados, utilizando os pontos de corte definidos neste estudo, e a presença da SM, considerando o ajustamento pelos potenciais fatores de confusão. Por fim, foi avaliada a possível interação entre marcadores inflamatórios e SM na determinação do risco de morte por todas as causas na população idosa.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Estudar a associação entre síndrome metabólica, marcadores inflamatórios e mortalidade em uma população idosa residente na comunidade.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Estabelecer os pontos de corte para os marcadores inflamatórios que discriminam a ocorrência de Síndrome Metabólica na população idosa.

Analisar a associação entre Síndrome Metabólica e os marcadores inflamatórios, utilizando-se os pontos de corte definidos e considerando o ajustamento por possíveis fatores de confusão.

Avaliar o efeito conjunto da síndrome metabólica e marcadores inflamatórios na predição da mortalidade por todas as causas ao longo de 15 anos de acompanhamento, entre idosos residentes na comunidade.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Síndrome Metabólica: conceitos e causas

A síndrome metabólica (SM) consiste em múltiplos fatores de risco, tais como hiperglicemia, obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão, estado pró-inflamatório e pró-trombótico, e apresenta-se associada a diversas condições crônicas (ECKEL et al., 2010; GRUNDY, 2007, 2016; SBC, 2005; NCEP-ATP III, 2001).

Um das primeiras hipóteses para a causa da Síndrome Metabólica foi a resistência à insulina (REAVEN, 1988). A insulina é um hormônio produzido pelas células  $\beta$  pancreáticas objetivando facilitar a absorção de glicose pelas células hepáticas, do músculo esquelético e do tecido adiposo. No entanto, ao haver resistência à insulina pelas células corporais, essas se tornam menos sensíveis a absorção de glicose causando acúmulo desta no organismo e, como o organismo tem uma capacidade limitada de produção de insulina, ao atingir esse platô, o indivíduo é diagnosticado com diabetes do tipo 2 (IDF, 2006). Obviamente, a resistência à insulina contribui para a hiperglicemia, mas o seu papel como causa dos outros fatores metabólicos ainda é incerto (GRUNDY, 2016).

O diabetes tipo II é o tipo de diabetes mais prevalente e essa prevalência tem aumentado constantemente, podendo evoluir para doenças cerebrovasculares, com importantes repercussões para o indivíduo e para a sociedade. Estimativas indicam que o número de pessoas que vivem com diabetes pode passar de 415 milhões, em 2015, para 642 milhões em 2040, se nenhuma ação urgente for executada (*International Diabetes Federation*, 2015). Estima-se, ainda, que essa condição se torne a sétima causa de morte em 2030 (MATHERS; LONCAR, 2006).

A obesidade, considerada outra importante causa da Síndrome Metabólica (ALEMÁN MATEO et al., 2018; BOTOSENEANU et al., 2015; GRUNDY, 2016; LIU et al., 2013; RAVAGLIA et al., 2006; RIGO et al., 2009; SAAD et al., 2014; SUMNER; SARDI; REED, 2012), é um acúmulo de gordura excessivo ou anormal, que leva a uma diversidade de problemas de saúde, sendo determinada, basicamente, por um desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, resultando em ganho de peso e, conseqüentemente, acúmulo de tecido adiposo na região abdominal (MOREIRA et

*al.*,2015). Por sua vez, essa obesidade abdominal pode ser avaliada por alterações na circunferência da cintura (BAYS, 2014; KIM; CHOI; YUM, 2006; OLIVEIRA; SOUZA; LIMA, 2006; SALAZAR *et al.*, 2011; SHIWAKU *et al.*, 2005; SO; YOO, 2015; ZHAO *et al.*, 2011), se constituindo como importante fator para a patogênese da resistência à insulina (KIM *et al.*, 2016; SEO *et al.*, 2009). Cabe ressaltar ainda, que o tecido adiposo, especialmente na área visceral, por ser um órgão endócrino ativo, produz várias citocinas e altera o estado inflamatório do indivíduo (KAUR, 2014; YOON *et al.*, 2014). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 39% dos adultos no mundo estão com sobrepeso e mais de meio bilhão são obesos, sendo que as taxas de obesidade mais que duplicaram entre 1980 e 2014 (OMS, 2014).

Já a dislipidemia é caracterizada por uma alteração nos níveis sanguíneos das lipoproteínas, estando as lipoproteínas de baixa densidade (LDL-c) e a de densidade muito baixa (VLDL-c) aumentadas e a lipoproteína de alta densidade (HDL-c) em níveis mais baixos na corrente sanguínea. Ademais, a resistência à insulina e a obesidade visceral apresentam-se associadas à dislipidemia aterogênica (KAUR, 2014; SEMENKOVICH, 2006; YOON *et al.*, 2014). Nesse sentido, o reflexo da hiperinsulinemia, causada pela resistência à insulina, promove maior liberação hepática dos triglicerídeos no sangue e subsequente diminuição dos níveis da HDL-c e aumento nos níveis das partículas pequenas e densas da LDL-c (REAVEN, 1988; YOON *et al.*, 2014).

A hipertensão, atualmente, é considerada uma das principais causas de morte no mundo (MOREIRA *et al.*, 2015). Em decorrência da sua origem multifatorial, pesquisas sugerem que a inflamação subclínica, determinada por alterações nas citocinas pró inflamatórias, podem estar ligadas ao desenvolvimento da hipertensão (GRANGER, 2006; VANHALA; KAUTIAINEN; KUMPUSALO, 2008). Sabe-se que as mulheres hipertensas podem ser quatro vezes mais propensas a desenvolver doença cardiovascular comparadas às mulheres normotensas e para os homens, essa chance cai para três vezes (KITLER, 1992; MOSCA *et al.*, 1997)

Diante desse contexto, fica evidente que a Síndrome Metabólica é um problema de saúde pública, sendo assim um desafio mundial em decorrência das altas prevalências dos fatores metabólicos que a compõem, especialmente entre os idosos (GRUNDY, 2005). O constante aumento da população idosa, observado no Brasil e no mundo

(OMS, 2015), demonstra a necessidade de melhor avaliar o comportamento dos fatores metabólicos no fenótipo da SM para prever o risco nessa população e criar ações de saúde pública abrangentes, em busca de um envelhecimento saudável.

### 3.2 Critérios Diagnósticos da Síndrome Metabólica

Em 1998, a Organização Mundial da Saúde enfatizou a necessidade de entender a resistência à insulina como um dos principais componentes para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, partindo do pressuposto que esse fator seria causa primária da síndrome. Nesse momento, o diagnóstico foi então estabelecido pela presença de um dos marcadores para resistência à insulina (intolerância à glicose, glicemia de jejum alterada e diabetes mellitus tipo II), adicionado a dois outros fatores de risco (obesidade, hipertensão, níveis altos de triglicérides, redução do HDL-c ou microalbuminúria) (ALBERTI; ZIMMET, 1998).

Em 1999, o Grupo Europeu para estudo da Resistência à Insulina (*European Group for the study of Insulin Resistance - EGIR*) criou uma definição que também tinha como parâmetro primordial a resistência à insulina, acrescido de outros dois fatores de risco (obesidade, níveis aumentados de triglicérides, redução dos níveis de HDL-c ou hipertensão) (BALKAU; CHARLES, 1999).

Posteriormente, o Programa de Educação Nacional do Tratamento de Colesterol para Adultos - Painel III (NCEP/ATPIII) (NCEP, 2001) reformulou essa definição, considerando a intolerância à glicose, a obesidade abdominal, a hipertensão e a dislipidemia. Nessa definição, a glicemia não é considerada um fator imprescindível, figurando apenas como um dos componentes diagnósticos da Síndrome Metabólica. Dessa forma, essa definição foi considerada a mais simples de ser aplicada clínica e epidemiologicamente, uma vez que utiliza critérios simples e fáceis de serem aferidos (HUANG, 2009). Em adição, o NCEP-ATP III identificou o *status* pró-inflamatório como uma importante característica da SM, mas sem mencionar nenhum padrão diagnóstico (NCEP, 2002).

Em 2005, a *American Heart Association* e *National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) manteve o critério do NCEP-ATPIII, considerando que o diagnóstico deveria ser feito pela presença de três dos cinco componentes da SM (pressão arterial alterada, circunferência da cintura aumentada, triglicérides elevado, HDL-colesterol

reduzido, nível plasmático de glicose aumentado), sendo este último parâmetro com ponto de corte reduzido para 100 mg/dL (GRUNDY *et al.*, 2005).

No mesmo ano (2005) a Federação Internacional de Diabetes (IDF) convocou um núcleo de especialistas no âmbito mundial para estabelecer um novo conceito de Síndrome Metabólica, que fosse útil para prática clínica no mundo. Através de uma declaração consensual, revista e aprovada por todos os integrantes, ficou estabelecido que a obesidade visceral deveria ser um componente obrigatório, variando por etnia e acrescido a quaisquer outros dois dos demais componentes (alta concentração de triglicerídeos e/ou baixa concentração de HDL-colesterol e/ou altos níveis de pressão arterial e/ou altos níveis de glicose plasmática em jejum) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; GRUNDY, 2005). Ao utilizar essa definição, percebeu-se maior prevalência da Síndrome Metabólica na maioria das populações (ASSMANN *et al.*, 2007; FORD; LI; ZHAO, 2010; MANNUCCI *et al.*, 2007), inclusive entre idosos (MARQUEZINE *et al.*, 2008; RIGO *et al.*, 2009; SAAD *et al.*, 2014).

Atualmente, as definições mais amplamente usadas são aquelas estabelecidas pelo NCEP/ATPIII e IDF, que propõem o uso da circunferência da cintura para estimar a obesidade central, em detrimento das definições propostas por AACE, WHO e EGIR, que priorizam a resistência à insulina (KASSI *et al.*, 2011).

Ainda assim, a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005), utiliza o parâmetro diagnóstico proposto por NCEP-ATPIII (2001), mas recomenda que seja considerado também o uso de medicação para hipertensão arterial e dislipidemias, assim como diagnóstico prévio de diabetes. Além disso, cabe ressaltar que a proposta do NCEP-ATPIII é mais amplamente utilizada na literatura, favorecendo a comparação de resultados entre estudos conduzidos em diferentes populações (GRUNDY, 2007; HUANG, 2009; KASSI *et al.*, 2011; KAUR, 2014; PEREIRA; FRANCESCHINI, 2010; SCAGLIONE *et al.*, 2010; SHIN *et al.*, 2013; VISHNU; GURKA; DEBOER, 2015).



### 3.3 Prevalência da Síndrome Metabólica (SM) em idosos

O processo da senescência associado às interferências imunológicas, mesmo não intencionais, podem determinar o aparecimento de doenças crônicas não transmissíveis (obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemias) (ALVAREZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2012; HOTAMISLIGIL, 2017; MINCIULLO *et al.*, 2016; VASSILEVA; PIQUETTE-MILLER, 2014), e, estas caracterizam aumento na prevalência da SM em idosos. Portanto, torna-se pertinente conhecer a prevalência e o efeito da SM na saúde desse grupo etário (MCCRACKEN; MONAGHAN; SREENIVASAN, 2018).

A literatura retrata que existe uma variação na prevalência da SM em idosos, que pode ser explicada por diferenças de critérios diagnóstico, faixa etária, etnia, fatores ambientais e regionais. Mas, de maneira geral, a SM é uma condição frequente nesse grupo etário em todo mundo e com maior prevalência ao utilizar o IDF como critério diagnóstico (ADAMS *et al.*, 2005; AGUILAR *et al.*, 2015; AKBARALY *et al.*, 2010; ASSMANN *et al.*, 2007; BOTOSENEANU *et al.*, 2015; ESPÓSITO *et al.*, 2018; GRUNDY, 2016; HE *et al.*, 2006; MANNUCCI *et al.*, 2007; PIRKLE *et al.*, 2018; RIGO *et al.*, 2009b; STRAZZULLO *et al.*, 2008). Ainda que seja utilizado apenas o critério diagnóstico NCEP/ATPIII para SM, na população idosa residente em países de baixa e média renda, a prevalência pode variar de 25% a 60% no mundo (AGUILAR *et al.*, 2015; MABRY *et al.*, 2010; PIRKLE *et al.*, 2018; RAFFAITIN *et al.*, 2011; RIGO *et al.*, 2009; SAAD *et al.*, 2014; WACHHOLZ; MASUDA, 2009).

Na Itália, um estudo com idosos (n=981) encontrou uma prevalência da SM de 27,2% na população total (IC95%: 24,0-30,5), sendo maior entre as mulheres (33,3%; IC95%: 28,7-38,0) em comparação aos homens (19,6%; IC95%: 15,5-24,2) (RAVAGLIA *et al.*, 2006). Já em um estudo longitudinal de três cidades francesas, dos 7087 indivíduos com mais de 65 anos, a prevalência da SM foi de 15,82%, no entanto, os mais propensos eram homens, menos educados e um pouco mais velhos (RAFFAITIN *et al.*, 2011).

Nos Emirados Árabes Unidos, um estudo de revisão detectou que a prevalência da SM é de aproximadamente 10 a 15% maior comparado aos outros países desenvolvidos e mais frequente entre as mulheres (32,1 a 42,7%) comparado aos homens (20,7 a 37,2%)

(MABRY *et al.*, 2010). No mesmo sentido, um estudo com idosos americanos mostrou maior prevalência da SM nas mulheres (35,6%) comparado aos homens (30,3%) (AGUILAR *et al.*, 2015).

Estudo recente, realizado em três cidades de países de renda média - Tirana (Albânia), Natal (Brasil) e Manizales (Colômbia) - e em duas cidades de países de alta renda - *Kingston* (Ontario, Canadá) e *Saint-Hyacinthe* (Quebec, Canadá), mostrou que entre os 1628 participantes com idade variando de 64 a 75 anos, a prevalência da SM, pelo método NCEP/ATPIII, foi de 42,7% para a população geral. Ao estratificar por região, essa prevalência foi de 50%, 53%, 46%, 32% para idosos de Tirania (Albânia), de Natal (Brasil), de Manizales (Colômbia) e de duas regiões do Canadá, respectivamente, evidenciando que idosos residentes em regiões de renda média são mais acometidos pela SM comparando-os com os indivíduos das regiões de alta renda (PIRKLE *et al.*, 2018).

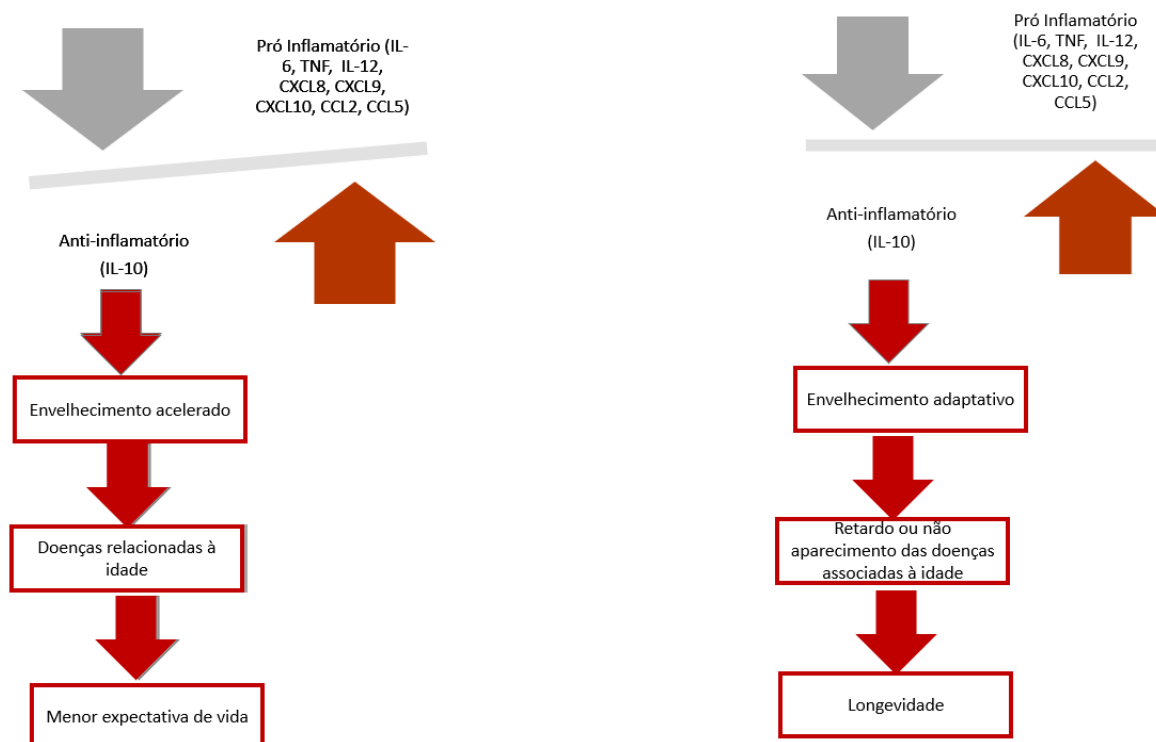
Estudos brasileiros realizados em diferentes regiões encontraram prevalência da SM entre idosos de 45,2% em Niterói (RJ), 50,3% em Nova Hamburgo (RS), 51,6% em Colombo (PR), havendo maiores frequências em mulheres idosas (RIGO *et al.*, 2009b; SAAD *et al.*, 2014; WACHHOLZ; MASUDA, 2009). Por outro lado, um estudo realizado em Natal (RN) entre os homens acima de 60 anos, a prevalência encontrada foi 50,0% (ESPÓSITO *et al.*, 2018).

Desse modo, verifica-se que existem diferenças nos valores de prevalência da SM nos estudos internacionais (AGUILAR *et al.*, 2015; PIRKLE *et al.*, 2018; RAFFAITIN *et al.*, 2011; RAVAGLIA *et al.*, 2006) e nacionais (ESPÓSITO *et al.*, 2018; RIGO *et al.*, 2009a; SAAD *et al.*, 2014; WACHHOLZ; MASUDA, 2009), o que reforça a ideia de se considerar as características étnicas e os hábitos regionais ao avaliar o diagnóstico da SM entre os idosos (SAAD *et al.*, 2014).

### 3.4 Inflamação e Envelhecimento

A inflamação é induzida quando o sistema imune inato detecta infecção ou injúria tecidual (REA *et al.*, 2018), sendo um processo essencial para o reparo, a remodelação e até mesmo a renovação dos tecidos e, por isso, o processo inflamatório deve ser regulado para garantir a homeostase do organismo. No entanto, essa regulação do sistema imune pode caracterizar, mesmo de forma não intencional, consequências adversas à saúde do organismo, especialmente na senescência (ALVAREZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2012; HOTAMISLIGIL, 2017; MINCIULLO *et al.*, 2016; VASSILEVA; PIQUETTE-MILLER, 2014).

O processo de envelhecimento, caracteriza-se como dinâmico e complexo, e a remodelação contínua dos componentes biológicos e ambientais e suas interações ao longo da vida podem levar à longevidade ou à senilidade (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014, MINCIULLO *et al.*, 2016). Existem várias teorias do envelhecimento, mas uma das mais recentes menciona que esse processo consiste em mudanças qualitativas e quantitativas no sistema imune conhecido como imunonescência. Esta é acompanhada por produção desregulada de citocinas, ou seja, aumento na secreção das citocinas pró-inflamatórias e diminuição na produção das citocinas anti-inflamatórias, gerando uma inflamação crônica de baixo grau, nomeada “inflammaging” (FRANCESCHI *et al.*, 2000; RAY; YUNG, 2018). Por outro lado, idosos centenários, apresentam um sistema imunológico adaptado e com produção suficiente de mediadores anti-inflamatórios para restabelecer o equilíbrio entre os mediadores pró e anti inflamatórios, minimizando as consequências deletérias e garantindo longevidade aos mesmos, processo esse conhecido como “anti-inflammaging” (MINCIULLO *et al.*, 2016; FRANCESCHI e BONAFE, 2003), conforme pode ser visualizado na Figura 1.



**Figura 1:** O “peso” das citocinas no envelhecimento e na longevidade, sendo as citocinas pró-inflamatórias promotoras de doenças relacionadas à idade e redução da expectativa de vida enquanto o equilíbrio entre as citocinas anti e pró-inflamatórias favorecendo a adaptação do organismo e promovendo a longevidade.

Fonte: Adaptado de MINCIULLO *et al.*, 2016

Indubitavelmente, o envelhecimento afeta tanto o sistema imune inato quanto o sistema imune adaptativo (MONTGOMERY; SHAW, 2015; SHAW; GOLDSTEIN; MONTGOMERY, 2013). Importante destacar que as células - monócitos e macrófagos - são parte essencial na resposta do sistema imune inato, sendo os monócitos precursores dos macrófagos teciduais. Observa-se que estes, por sua vez, atuam na primeira linha de defesa no tecido contra agente estranho. Para efetivação da resposta imune existe uma polarização dos macrófagos, que podem ser classificados como ativos (M1) ou alternativamente ativos (M2) (BISWAS; MANTOVANI, 2010; GORDON; TAYLOR, 2005; GORONZY; WEYAND, 2003; MANTOVANI *et al.*, 2002).

A polarização M1/M2 reflete uma interação bidirecional entre macrófago e linfócito que envolvem células *helpers* T do tipo 1 (TH1) e células *helpers* T do tipo 2 (TH2). As TH1 são responsáveis pela via M1 e produzem IFN- $\gamma$ , IL-12 e TNF. Por outro lado, a via TH2 induz polarização M2 e secretam IL-10, IL-4, IL-13 (inibidores da ativação dos macrófagos). Dessa forma, os macrófagos contribuem para recrutamento e ativação dos

neutrófilos que podem influenciar na diferenciação daqueles macrófagos e na produção das citocinas pró ou anti-inflamatória a depender da necessidade da resposta imunológica (BISWAS; MANTOVANI, 2010; GORDON; TAYLOR, 2005; MANTOVANI *et al.*, 2002).

Já o sistema imune adaptativo sofre mudanças como diminuição da população das células T e B e aumento nas células de memória, resultando em perda de diversidade do repertório das células T e a expansão das células senescentes (GORONZY; WEYAND, 2003).

À vista disso, acredita-se que a inflamação seja consequência de uma remodelação do sistema imune inato e adquirido, resultando na produção de citocinas inflamatórias (ALVAREZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2012; BAYLIS *et al.*, 2013; MINCIULLO *et al.*, 2016; RAY; YUNG, 2018). Dessa forma, a depender do organismo, a ativação do processo inflamatório pode contribuir para o aparecimento de muitas doenças crônicas relacionadas à idade (ALVAREZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2012; MINCIULLO *et al.*, 2016; RAY; YUNG, 2018) ou à longevidade (FRANCESCHI; CAMPISI, 2014, MINCIULLO *et al.*, 2016).

Os marcadores relacionados ao processo inflamatório podem ser divididos em diversas categorias, a saber: citocinas moduladoras pró-inflamatórias como IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-12 ; família da IL-10; adipocinas (adiponectina); quimiocinas (CCL2, CCL5; CXCL8, CXCL9; CXCL10); marcadores de inflamação derivados de hepatócitos (como proteína C-reativa - PCR, fibrinogênio e proteína amiloide A - SAA); marcadores de consequência da inflamação (microalbumina urinária); e algumas enzimas (COX2 e lipoproteína associada à fosfolipase A2) (VOLP *et al.*, 2008).

Importante destacar, que a classificação de algumas citocinas como pró ou anti-inflamatórias, na verdade, pode depender do papel que essa citocina desempenha no microambiente de resposta imune em que está inserida, podendo citar nesse caso a IL-6 que é multifuncional na regulação do sistema, podendo ter propriedades anti e pró-inflamatórias com diferentes sinalizações (AKDIS *et al.*, 2011; WOLF; ROSE-JOHN; GARBERS, 2014).

As citocinas com propriedades moduladoras pró-inflamatórias são produzidas pelos adipócitos e células do sistema imune (GHAZARIAN *et al.*, 2015), sendo as mais

estudadas no contexto do envelhecimento: a interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (WU; WU, 2006). Já as citocinas moduladoras com propriedades anti-inflamatórias podem ser expressas por células do sistema imune inato e adaptativo, incluindo células dendríticas, macrófagos, mastócitos, células *natural killer* (NK), eosinófilos, neutrófilos, células T CD4 e CD8 e células B. São representadas por 9 membros da família da IL-10 que consistem em: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 com características similares, e as citocinas IL-28A, IL-28B e IL-29 com menor similaridade com a família da IL-10 (OUYANG *et al.*, 2011).

Existem também as quimiocinas, pequenas moléculas mediadoras de recrutamento celular, que ao serem secretadas interagem com seus respectivos receptores. Elas foram originalmente descritas como mediadores da migração de leucócitos durante a resposta imune e depois descobriu-se sua participação como controladoras da migração de outros tipos de células em diferentes contextos (YAO *et al.*, 2014). O sistema humano conta com aproximadamente 50 quimiocinas e 20 receptores pertencentes à superfamília dos receptores acoplados a proteínas G. Levando em consideração a presença de resíduos de cisteína na sua porção amino terminal, as quimiocinas podem ser classificadas em 4 subfamílias: CXX, CC, C e CX<sub>3</sub>C no qual X é qualquer resíduo amino-terminal. Algumas quimiocinas possuem maior especificidade, havendo um receptor específico e outras o mesmo receptor de ligação. Quando múltiplos ligantes interagem com receptores simples geram diferentes respostas, uma vez que os ligantes tem afinidades diferentes para os diferentes sítios de ligação para o receptor (BACHELERIE *et al.*, 2013; WU; WU, 2006).

Portanto, o sistema das quimiocinas funciona para manter a homeostase ou induzir a inflamação (BACHELERIE *et al.*, 2014; PROUDFOOT, 2002), regulando a infiltração de células do sistema imune no sítio da inflamação (BERRES; NELLEN; WASMUTH, 2010), tendo assim, um papel tanto na inflamação aguda quanto na crônica (MANTOVANI; BONECCHI; LOCATI, 2006). Outro ponto a ser destacado, é o fato das quimiocinas serem expressas, distribuídas e reguladas em diferentes células e tecidos, tendo assim, diferentes papéis na resolução do processo inflamatório ou na doença (XU *et al.*, 2015).

Nesse sentido, sugere-se que marcadores imunológicos possam prever muitos fenótipos do envelhecimento, como mudanças na composição corporal, produção e

utilização de energia, homeostase metabólica, senescência imune e neuronal e mortalidade (GRUNDY, 2016; LIMA-COSTA *et al.*, 2017).

### 3.5 Marcadores inflamatórios e Síndrome Metabólica e/ou componentes

Na síndrome metabólica, a disfunção dos adipócitos está frequentemente presente e associada com aumento na população de macrófago M1, dentro do tecido adiposo. Isso pode resultar em aumento na secreção de IL6 e outras citocinas pró-inflamatórias que, então, poderão causar ativação inadequada dos receptores de insulina, resultando em uma ação anormal da insulina e do metabolismo de glicose (AROOR *et al.*, 2013). A IL6 é uma citocina pleiotrópica, multifuncional na regulação do sistema imune, da resposta de fase aguda, da hematopoiese e da inflamação, podendo ter propriedades pró e anti-inflamatórias com diferentes sinalizações. A IL6 é produzida por células endoteliais, fibroblastos, monócitos e macrófagos em resposta a diferentes estímulos durante a inflamação sistêmica. Na ausência da inflamação, esse marcador pode estar ausente ou ter baixa expressão ou mesmo não ser detectado (AKDIS *et al.*, 2011; WOLF; ROSE-JOHN; GARBERS, 2014).

Níveis aumentados da IL6 estão associados com SM (HOSSEINZADEH □ ATTAR *et al.*, 2016; SRIKANTHAN *et al.*, 2016; WALTHER *et al.*, 2015), apresentando-se também vinculados a cada um de seus componentes, ou seja, quanto maior seus níveis, mais severa será a SM (CHEDRAUI *et al.*, 2014; INDULEKHA; SURENDAR; MOHAN, 2011; WALTHER *et al.*, 2015; WEISS; ARNESEN; SELJEFLOT, 2013). Em adição, já foi demonstrado que a IL6 pode ter, ainda, um papel como causador da resistência à insulina (KIM *et al.*, 2004), e ser usada para caracterização de doenças cardiovasculares (LUBRANO *et al.*, 2005), além de ser considerado um marcador bem definido do processo de inflamação associado à idade e do estado geral de saúde na população idosa (BRADLEY, 2008; XIA *et al.*, 2016) .

A TNF pode ser caracterizada como regulador chave na resposta inflamatória. A TNF interage com dois receptores que expressam de formas diferentes nas células e tecidos e acionam caminhos de sinalização distintos. Essa cascata de sinalização pode levar uma ampla resposta celular que inclui morte celular, sobrevivência, diferenciação, proliferação e migração. A resposta das células endoteliais ao estímulo determinado por esse marcador inflamatório pode levar mudanças em outras citocinas com propriedades

pró- nflamatórias, aumentando a adesão leucocitária, migração endotelial, ruptura vascular e promoção da trombose (BRADLEY, 2008). TNF (fator de necrose tumoral alfa) é uma citocina pró inflamatória produzida, principalmente, por monócitos e macrófagos que leva a liberação de outras citocinas como IL-1 $\beta$  e IL-6. Estudos mostram sua ação tanto para resistência à insulina quanto para secreção de insulina podendo ser um fator sinalizador (CHEN; GOEDDEL, 2002; DE LUCA; OLEFSKY, 2008).

Ademais, a TNF- $\alpha$  pode ter uma ação pró-inflamatória e ser também secretada pelo tecido adiposo visceral (MUSIALIK, 2012). A disfunção dos adipócitos é frequentemente associada com maior liberação de TNF- $\alpha$  e IL-6, vinculados à obesidade central e à resistência à insulina, características comuns à SM (AROOR *et al.*, 2013; MUSIALIK, 2012). Nesse sentido, TNF $\alpha$  pode contribuir para o desenvolvimento e evolução dos processos de doenças associadas com a SM como diabetes tipo II (SRIKANTHAN *et al.*, 2016). No processo inflamatório, TNF juntamente com outras citocinas como IL-1 e IL-6 ampliam a resposta inflamatória característica do processo de senescência podendo levar a senilidade (ZANNI *et al.*, 2003).

A IL-12 é uma citocina pleitrópica capaz de ativar tanto o sistema imune inato quanto o adaptativo. Sendo assim, induz a diferenciação das células do subtipo TH1 e citotoxicidade, além de possuir atividades anti-infecciosas, antitumorais e imunomoduladora (AKDIS *et al.*, 2011). A IL-12 p70 é uma citocina pró-ativa que tem um papel crítico na resposta inflamatória precoce. No entanto, a literatura ainda é pouco conclusiva em relação a essa citocina, mas alguns pesquisadores mencionam que esta pode estar envolvida na patogênese de um espectro de patologias inflamatórias autoimunes como esclerose múltipla, artrite e diabetes tipo I (CONSTANTINESCU *et al.*, 2000; ZIPRIS *et al.*, 1996), assim como, caracterizar o processo do envelhecimento, apresentando-se em níveis aumentados em nonagenários comparados aos jovens, o que poderia ser explicado pela ativação das células NK (PALMERI *et al.*, 2012).

A família da IL-1 conta com aproximadamente 11 ligantes, a saber - membros da família da IL-1 (IL-1F) de ligantes; IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , receptor antagonista IL-1 (IL-1Ra) e IL-18. Todos têm sido avaliados em modelos animais e em humanos. Essa família está associada a resposta imune inata (DINARELLO, 2009). Destes, a IL-1 é uma potente citocina pró-inflamatória, produzida por macrófagos teciduais, monócitos, fibroblastos e



células dendríticas, mas também é expressa por linfócitos T, células *natural killer* e epiteliais. Essa citocina tem diferentes efeitos promovendo ativação, proliferação e diferenciação das células inflamatórias imunocompetentes, resultando em muitas doenças inflamatórias por iniciar e potencializar a resposta imune inflamatória (AKDIS *et al.*, 2011). Evidência em humanos tem sugerido que a terapia com IL-1RA, que é um inibidor específico da atividade da IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , controla a glicemia e a função das células beta pancreáticas em produzir insulina, demonstrando seu papel no diabetes (LARSEN *et al.*, 2007).

A IL-1 $\beta$  é um mediador pró-inflamatório potente nos tecidos e, pode levar a vasodilatação, promover atração de granulócitos para o tecido inflamado e induzir a expressão das prostaglandinas. No nível sistêmico, a principal ação é induzir a resposta febril pelo hipotálamo. Sua função metabólica inclui apoptose das células  $\beta$ -pancreática e o envolvimento no diabetes mellitus tipo 2, ou seja, altos níveis de glicose têm induzido a produção da IL-1 $\beta$  levando a apoptose das células  $\beta$ -pancreáticas, bem como à promoção da inflamação arterial e aterogênese. A IL-1  $\beta$  tem um papel não somente no desenvolvimento de doenças, mas também na homeostase da função hepática e renal, na regulação da pressão arterial e na maior excreção de sódio (CROWN; JAKUBOWSKI; GABRILOVE, 1993; DINARELLO; RENFER; WOLFF, 1977; FERREIRA *et al.*, 1988; MALARKEY; ZVARA, 1989; MASTERS *et al.*, 2010; SCHETT; DAYER; MANGER, 2015).

A família da IL-10 é constituída por citocinas anti-inflamatórias, requeridas para evitar dano tecidual, sendo crucial para resolução da inflamação, por inibir a resposta imune adaptativa e inata dos leucócitos, modulando o processo inflamatório sistêmico (OUYANG *et al.*, 2011). A citocina IL-10 é secretada por macrófagos M2, podendo agir pela inibição da oxidase NADPH e, portanto, minimizando o estresse oxidativo propagado por essa enzima (AROOR *et al.*, 2013). Quanto ao papel da IL-10, baixos níveis dessa citocina estão associados à resistência à insulina e diabetes tipo 2. Além disso, os níveis da IL-10 apresentaram-se inversamente correlacionados com os níveis de colesterol total, LDL-c, triglicerídeos, glicemia e hemoglobina, e positivamente correlacionados com os níveis de HDL (VAN EXEL *et al.*, 2002). Na mesma direção desses resultados, um estudo mostrou maiores níveis de IL-10 e menores níveis de IL-6 e PCR em homens e mulheres sem síndrome metabólica, comparados aos indivíduos

com esse evento(CHOI *et al.*, 2007). Portanto, a IL-10 é uma citocina produzida pela maioria das células imunes, por isso, pode inibir a produção de citocinas pró inflamatórias, a apresentação do antígeno e a proliferação celular, sendo assim, considerada a citocina com propriedade anti-inflamatória mais potente (DEO *et al.*, 2004; SAXENA *et al.*, 2015; WEISBERG *et al.*, 2003).

Em relação às quimiocinas, a MCP1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), também conhecida como CCL2, tem como função controlar os monócitos por meio dos seus receptores, recrutando leucócitos mononucleares para artéria e prejudicando a vasodilatação endotélio-dependente, o que sugere seu papel em predizer o risco de aterogênese (DEO *et al.*, 2004; WEISBERG *et al.*, 2003), e de desenvolver alterações bioquímicas e antropométricas, presentes na Síndrome Metabólica (FRANCISCO; HERNÁNDEZ; SIMÓ, 2006; KANDA, 2006; MADESHIYA *et al.*, 2015). Especificamente em relação à sua associação com SM, maiores níveis de MCP1 já foram detectados em pacientes com essa síndrome, sugerindo uma associação com a resistência à insulina (GHAZARIAN *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2011).

A quimiocina CCL5, também conhecida como RANTES, é principalmente expressa pelos linfócitos T CD8<sup>+</sup> e interfere na resposta do sistema imune adaptativo e inato (PETTIGREW *et al.*, 2010). A inativação genética do receptor do CCL5 (RANTES) está associada à redução dos monócitos/macrófagos no vaso lesionado, que caracteriza precocemente a patogênese do diabetes tipo I (BURACZYNSKA *et al.*, 2012). CCL5 em indivíduos obesos estimula extravasamento de linfócitos T e recrutamento para tecido adiposo, pâncreas, músculos e fígado, que são órgãos alvo para o início e manutenção de distúrbios metabólicos, característicos da Síndrome Metabólica. Essas alterações evidenciam que CCL5 seja um valioso marcador para prevenção da Síndrome Metabólica, bem como para fins diagnósticos (LUBRANO *et al.*, 2015). Adicionalmente, níveis elevados desse marcador mostraram-se associados com SM e correlacionados com IL6, sugerindo um possível papel de maiores níveis de CCL5 como precursor da aterosclerose (UEBA *et al.*, 2014).

A IL-8 é classificada como membro da família das quimiocinas CXC (YOSHIMURA *et al.*, 1987), podendo ser produzida por uma gama de células (monócitos, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células endoteliais e epiteliais) (COELHO; HOGABOAM; KUNKEL, 2005), conta com dois receptores (CXCR1 (IL-8RA) e CXCR2 (IL-8RB)

(HOLMES *et al.*, 1991) e possui como função ativar e recrutar neutrófilos no sítio de infecção e injúria (MATSUSHIMA *et al.*, 1988). Esse biomarcador é responsável pela infiltração de macrófagos no tecido adiposo e pode estar associada a algumas desordens relacionadas à obesidade, como o diabetes tipo II (HERDER *et al.*, 2005; KIM, 2006; ZOZULINSKA *et al.*, 1999). Em adição, níveis plasmáticos de CXCL8 podem estar elevados em pacientes com falência cardíaca e Síndrome Metabólica comparado aos pacientes sem Síndrome Metabólica (SHIN *et al.*, 2009).

As CXCL9 e CXCL10 podem ser conhecidas como monocina e proteína 10 induzidas por INF $\gamma$ , respectivamente. Ambas são membros da subfamília CXCL das quimiocinas e são produzidas por basófilos, células TH1, Célula T CD8<sup>+</sup> e células *natural killer*, tendo CXCR3 como receptor de ligação. A depender do processo imune e/ou dos agentes infecciosos envolvidos, muitas citocinas podem regular a expressão da CXCL9 e CXCL10 (MÜLLER *et al.*, 2010; XU *et al.*, 2015; YAMAMOTO *et al.*, 2000).

A CXCL9 é uma quimiocina altamente expressa em células endoteliais do tecido hepático e seu receptor principal (CXCR3) é preferencialmente expresso na polarização M1 da célula T (TH1) (SCHRAGE *et al.*, 2008). Altos níveis de CXCL9 foram encontrados em pacientes com esteatose hepática não alcoólica, sugerindo que o axis CXCL9-CXCR3 seja um potencial marcador para tratamento de fibrose hepática, tanto em humanos como em animais (WASMUTH *et al.*, 2009). A literatura destaca que a esteatose hepática não alcoólica pode apresentar forte associação com resistência a insulina, obesidade, diabetes tipo 2, dislipidemia e outras alterações metabólicas (XU *et al.*, 2015).

A quimiocina CXCL10 é induzida pelo interferon gama (IFN- $\gamma$ ), possui ação quimioatrativa para linfócitos TH1, tendendo a promover uma ativação e migração dos monócitos e macrófagos na parede endotelial ocasionando uma disfunção e proliferação de células musculares lisas e maior permeabilidade vascular, determinando um agravamento da hipertensão ou complicações como aterosclerose, hipertensão cardiopática e nefrosclerose hipertensiva (ANTONELLI *et al.*, 2005; MARTYNOWICZ *et al.*, 2014). Há evidências de interação entre a CXCL10 e o receptor CXCR3, determinante para destruição seletiva das células  $\beta$  pancreáticas e o desenvolvimento do diabetes (UNO *et al.*, 2010). Do mesmo modo, a CXCL10 tem sido estudada em pacientes infectados com hepatite C, demonstrando que a expressão da

CXCL10 (IP-10) tem sido largamente maior nos pacientes obesos, em comparação aos não obesos (PALMER *et al.*, 2010).

Por último, a proteína C-reativa (PCR), com síntese hepática regulada pela IL-6 (COHEN; COHEN, 1996), é uma proteína de fase aguda relacionada ao processo inflamatório, à infecção e ao dano tecidual sistêmico (AUSTIN *et al.*, 2004), tendo maiores concentrações plasmáticas associadas com numerosas condições clínicas em decorrência de ser um marcador de inflamação (MOOIJAART *et al.*, 2011).

Estudos mostraram que elevados níveis de PCR estão associados aos fenótipos de risco metabólico como obesidade, hipertensão, diabetes tipo II, SM e doenças cardiovasculares (ABU-FARHA; BEHBEHANI; ELKUM, 2014; AHONEN *et al.*, 2012; ANUURAD *et al.*, 2015; DEVARAJ *et al.*, 2010; FERNÁNDEZ-BERGÉS *et al.*, 2014a; HAFFNER, 2006; KANBAK *et al.*, 2011; KAWADA *et al.*, 2015; KUSCHE-VIHROG *et al.*, 2011; MIRHAFEZ *et al.*, 2015; MORA; RIDKER, 2006; PASCERI *et al.*, 2001; RIDKER, 2005; SMITH, 2006; TIMPSON *et al.*, 2005, 2011; TORZEWSKI *et al.*, 2000, 2000; WANG, 2003; YEH, 2005; ZWAKA; HOMBACH; TORZEWSKI, 2001). No entanto, algumas divergências ainda existem, visto que a PCR pode não ser útil na predição de eventos cardiovasculares na população de idosos, mas sim apenas um marcador não específico relacionado ao envelhecimento (DEVARAJ *et al.*, 2010; KRISHNAN, 2014; KUOPPAMÄKI *et al.*, 2015; SINGH-MANOUX *et al.*, 2014; ZULIANI *et al.*, 2014).

Embora a inclusão da PCR na definição da SM, como forma de colaborar na identificação de pacientes com alto risco para diabetes e DCV, já tenha sido sugerida, mais investigações são necessárias, não somente para clarear o papel molecular da PCR na patogênese da SM (DEVARAJ *et al.*, 2010; ZULIANI *et al.*, 2014).

Assim, as citocinas e as quimiocinas podem contribuir para o desenvolvimento dos fatores de risco cardiometabólicos, o que justifica o estudo do papel desses marcadores em várias doenças associadas à inflamação (BERG; SCHERER, 2005; OTA, 2013). Nessa direção, estudos com maior número de marcadores inflamatórios devem ser realizados para confirmar essas associações, especificamente com a SM (GRUNDY, 2016), e definir de forma mais clara qual marcador inflamatório é mais útil para o

diagnóstico e prognóstico dessa doença (KAWADA, 2012; ZAKYNTHINOS; PAPPA, 2009).

Portanto, de maneira geral, ao considerar que a inflamação acompanha as doenças crônicas não transmissíveis, como obesidade, doença cardiovascular, e mesmo o diabetes tipo 2, essas doenças conseguem gerar diferentes perfis de citocinas e mesmo mudanças sutis nos marcadores inflamatórios podem influenciar o perfil metabólico (KWAŚNIEWSKA *et al.*, 2015). Esse fato poderia explicar a fisiopatologia dessas doenças e até mesmo servir como fatores prognósticos ou de controle para fins terapêuticos nas propostas de intervenções (LIU *et al.*, 2012), além de poder predizer o risco de mortalidade por todas as causas (LIMA-COSTA *et al.*, 2017) o que ressalta a importância de estudos que busquem esclarecer as relações entre os diversos marcadores inflamatórios e a SM associados ao risco de mortalidade.

### 3.6 SM, Marcadores Inflamatórios e mortalidade

O envelhecimento pode contribuir para um aumento na prevalência dos fatores de risco que compõem a Síndrome Metabólica (AGUILAR *et al.*, 2015; DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2016), sendo essa um possível preditor da mortalidade por todas as causas em idosos (AKBARALY *et al.*, 2010; FORTI *et al.*, 2012; HILDRUM *et al.*, 2009; JU; LEE; KIM, 2017; KUK; ARDERN, 2010; MOZAFFARIAN *et al.*, 2008; RAVAGLIA *et al.*, 2006; SUZUKI *et al.*, 2014; THOMAS *et al.*, 2011; WU *et al.*, 2010; ZULIANI *et al.*, 2014).

No entanto, os resultados referentes à associação entre SM e risco de mortalidade por todas as causas ainda são controversos. Alguns estudos reportam associação da SM na linha de base, pelo critério NCEP-ATPIII, com a mortalidade por todas as causas (AKBARALY *et al.*, 2010; JU; LEE; KIM, 2017; MOZAFFARIAN *et al.*, 2008; SUZUKI *et al.*, 2014); HU, LIU & HO, 2010; ZAMBON *et al.*, 2009) na população geral, somente em mulheres (FORTI *et al.*, 2012), ou não foram observadas associações significativas (HILDRUM *et al.*, 2009; KUK; ARDERN, 2010; THOMAS *et al.*, 2011; ZULIANI *et al.*, 2014).

Essas inconsistências podem ser justificadas pelas diferenças na composição da coorte em relação à idade, etnia e sexo; duração do acompanhamento, prevalência dos demais fatores de risco, diferentes critérios de definição para a SM e diferentes formas de

tratamento para os marcadores inflamatórios, além da diversidade de fatores de confusão considerados (AKBARALY et al., 2010; AMOUZEGAR et al., 2017; JU; LEE; KIM, 2017; MOZAFFARIAN et al., 2008; RAVAGLIA et al., 2006; SUZUKI et al., 2014, 2014; WU et al., 2010b; ZAMBON et al., 2009; ZULIANI et al., 2014).

Ademais, a literatura enfatiza o papel da inflamação na senescência e nas doenças relacionadas à idade, mencionando que o aumento progressivo nos níveis dos marcadores pró-inflamatórios estão associados com doenças crônicas do envelhecimento, como obesidade, SM, doença cardiovascular, diabetes, declínio físico e cognitivo (ALVAREZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2012; FRANCESCHI *et al.*, 2000; MINCIULLO *et al.*, 2016; RAY; YUNG, 2018; SINGH; NEWMAN, 2011). Além disso, marcadores com propriedades pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF), a proteína C reativa (PCR) e a interleucina 6 (IL-6) têm sido associados a mortalidade por todas as causas em estudos em populações idosas (SINGH; NEWMAN, 2011).

Como pôde ser observado em um estudo recente em idosos da coorte de Bambuí, dentre uma gama de marcadores inflamatórios, identificou-se que apenas altos níveis de IL-6 ( $> 2.10$  pg/mL) foram associados com maior risco de morte (HR=1,56 IC 95% 1,17-2,09) e não houve mudança nessa associação pela ancestralidade genômica (LIMA-COSTA *et al.*, 2017). Da mesma forma, um estudo que avaliou uma gama de marcadores inflamatórios em uma população de idosos (n=415) com 80 anos ou mais, demonstrou que de uma bateria de marcadores do processo “inflammaging” (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL6, IL-8, IL10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , EGF, VEGF, MCP-1, PCR-us, pré-albumina), a IL-6 foi a mais robusta na associação com a mortalidade por todas as causas (ADRIAENSEN et al., 2015).

Contudo, os estudos ainda são escassos ao se considerar a possível interação dos marcadores inflamatórios com outras exposições, como a SM e seus componentes, na determinação da mortalidade (RAVAGLIA et al., 2006; SUZUKI et al., 2014; ZULIANI et al., 2014).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Coorte de Idosos de Bambuí

A Coorte de Idosos de Bambuí é um estudo prospectivo de base populacional, conduzido na cidade de Bambuí, localizada no sudoeste de Minas Gerais, a 215 km de Belo Horizonte. A linha de base desse estudo foi estabelecida em 1997, quando toda população com idade igual ou superior a 60 anos (n=1742), residente na cidade, foi identificada por um censo e convidada a participar da pesquisa. Essa população era caracterizada por uma baixa taxa de migração, baixo nível socioeconômico e o fato de ter sido uma área endêmica para doença de Chagas. Nessa época, o acidente vascular encefálico, a doença de Chagas, a doença arterial coronariana e a doença pulmonar obstrutiva crônica eram as principais causas de óbito entre os idosos (COSTA et al., 2000; LIMA-COSTA; FIRMO; UCHOA, 2011).

Entre os 1742 idosos convidados a participar da linha de base da coorte, 1452 (83,35%) possuíam todas as informações utilizadas no presente estudo e foram incluídos nessa análise.

O Projeto Bambuí foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, e todos os participantes receberam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

### 4.2 Variáveis do estudo e procedimentos de coleta

Os dados do presente estudo foram obtidos por entrevistas, exame físico e coleta de sangue para realização de testes laboratoriais. As entrevistas foram realizadas na residência dos participantes, por entrevistadores treinados e utilizando-se questionário padronizado. Nesse momento, foram avaliadas características sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde autorreferidas, capacidade funcional, uso de medicamentos e de serviços de saúde, entre outros aspectos. O exame físico e a coleta de sangue foram realizados na clínica de campo do projeto (Posto de Estudos Avançados Emmanuel Dias), por examinadores treinados e utilizando-se instrumentos padronizados, exceto quando o idoso estava impossibilitado de se locomover, quando esses procedimentos eram realizados no domicílio do participante (LIMA-COSTA; FIRMO; UCHOA, 2011).

#### 4.2.1 Definição da Síndrome Metabólica (SM)

A Síndrome Metabólica foi definida baseando-se nos critérios estabelecidos pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) e recomendados pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM). Segundo esses critérios, a SM foi definida pela presença de pelo menos três alterações, entre cinco componentes, conforme descrito no quadro abaixo (Quadro 1).

Quadro 1 – Critérios para definição da Síndrome Metabólica

Componentes	Critérios
Obesidade abdominal	Circunferência da cintura >102 cm (homens) ou >88 cm (mulheres)
Triglicerídeos	≥150 mg/dL*
Colesterol HDL	<40 mg/dL (homens) ou <50 mg/dL (mulheres)
Pressão arterial	≥130 mmHg (sistólica) ou ≥85 mmHg (diastólica)*
Glicemia de jejum	≥110 mg*

Fonte: NCEP-ATPIII, 2001; I-DBSM, 2005

\* Inclui também o uso de medicamentos para essas condições.

A circunferência da cintura foi obtida utilizando-se uma fita métrica flexível e inelástica (CMS Pesando Equipment Ltda., Reino Unido), com o entrevistado de pé, considerando o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (JELLIFFE, 1996). Os níveis séricos de glicemia de jejum, colesterol HDL e triglicérides foram determinados após recomendação de jejum de 12 horas, utilizando um analisador automático (Eclipse Vitalab, Merck, Holanda). A pressão arterial (PA) foi aferida utilizando esfigmomanômetros de mercúrio (Tyco's 5097-30, USA) e estetoscópio (Littman's Cardiology II, USA). A PA foi mensurada três vezes, com intervalos de dois minutos,



30 minutos ou mais depois da última ingestão de cafeína ou uso de cigarro, tendo sido considerada a média das duas últimas medidas (COSTA et al., 2000; LIMA-COSTA; FIRMO; UCHOA, 2011; JNC V, 1993).

#### 4.2.2 Marcadores inflamatórios

Para as dosagens dos biomarcadores, foram colhidos cinco mL de sangue por punção venosa através do sistema de coleta a vácuo (Vacutainer, Becton Dickinson - BD) em um frasco contendo heparina sódica. Os participantes foram orientados a realizarem jejum de 12 horas e as amostras de sangue foram centrifugadas, refrigeradas e, posteriormente, encaminhadas ao Instituto René Rachou – Fiocruz Minas, em Belo Horizonte, tendo sido estocadas em freezer a -80°C.

Posteriormente, foram avaliadas as dosagens séricas de interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, Fator de Necrose Tumoral-TNF), quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CCL2, CXCL10 e CCL5) e Proteína C-Reativa Ultra-Sensível (PCR-us). A citometria de fluxo em ensaios multiplex (kit de imunensaio CBA, Becton Dickinson Biosciences Pharmingen, EUA) foi utilizada para a determinação quantitativa das citocinas (kit inflamatório humano) e quimiocinas (kit de quimiocinas humanas). O kit inflamatório CBA compreende microesferas acopladas ao anticorpo monoclonal (MoAb) contra as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-12 e IL-10, e o kit CBA de quimiocinas detecta CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5. Utilizaram-se anticorpos anti-citocinas, marcados com ficoeritrina para indicar a intensidade média de fluorescência (MFI). Os dados de MFI foram obtidos usando citômetro de fluxo *FACSVerser flow cytometer* (Becton Dickinson, USA) e os resultados de concentração, em pg/mL, foram calculados por meio do software BD FCAP Array 3.0 (Becton Dickinson, EUA), baseados em curvas-padrão de concentrações expressas em pg/mL. O coeficiente de variação intra e inter ensaios foram 5-10% e 7-12%, respectivamente (TORRES *et al.*, 2018). A proteína C-reativa foi obtida de forma automática pelo método imunonefelométrico e foram expressos em mg/L (BNII™, Dade Behring, Alemanha).

### 4.2.3 Mortalidade

Os dados de mortalidade foram obtidos continuamente desde o estabelecimento da linha de base (1997) até 31 de dezembro de 2011, sendo os óbitos relatados por familiares no momento das entrevistas anuais e confirmados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde. Certidões de óbitos foram obtidas para 98,9% dos indivíduos. No presente estudo, considerou-se a mortalidade por todas as causas como variável de interesse.

### 4.2.4 Variáveis de confusão

Como potenciais confundidores, as análises foram ajustadas por fatores sociodemográficos (sexo, idade e escolaridade), comportamentos em saúde (tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e prática de atividade física), condições de saúde (sorologia para *Trypanosoma cruzi*, artrite, acidente vascular encefálico - AVE, infarto agudo do miocárdio, sintomas depressivos e comprometimento cognitivo), uso de anti-inflamatórios e componentes da SM, observando-se o objetivo de cada associação pesquisada.

Foram classificados como tabagistas atuais aqueles que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros no decorrer da vida e continuavam fumando no momento da entrevista. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas considerou-se o consumo semanal de 7 doses ou mais, nos 12 meses anteriores à entrevista (NIAA, 2016). Para avaliação das doses, foram apresentados cartões demonstrando a quantidade de líquido correspondente a uma dose de cerveja, vinho ou aguardente. A prática de atividade física foi avaliada pelo relato de 23 atividades desenvolvidas nos últimos 90 dias, em todos os domínios, que foram convertidas em gasto energético (taxa de equivalentes metabólicos – MET) (AINSWORTH *et al.*, 2011). A prática insuficiente de atividade física foi definida como o gasto energético inferior a 450 MET minuto/semana (RAMALHO *et al.*, 2011).

A presença de infarto agudo do miocárdio e artrite foi definida pelo relato do diagnóstico médico anterior dessas condições e a ocorrência de acidente vascular encefálico foi avaliada por protocolo específico (*Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994*). A presença de sintomas

depressivos foi avaliada por um escore maior ou igual a 5 no *General Health Questionnaire* (GHQ-12), conforme recomendado para essa população (CASTRO-COSTA *et al.*, 2008). O comprometimento cognitivo foi avaliado pelo Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), considerando um escore abaixo de 22, que corresponde ao quartil inferior para a população idosa de Bambuí (COSTA *et al.*, 2006). Foi também incluído o uso de medicamentos anti-inflamatórios, nos 90 dias anteriores à entrevista, avaliado pela observação da embalagem ou prescrição médica, tendo sido codificado pela ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) (WHO, 2011).

Tendo em vista que Bambuí foi uma área endêmica para a doença de Chagas, a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* foi considerada como potencial variável de confusão nesta análise. Para avaliação da infecção foram realizados três diferentes testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Me´rieux SA, Rio de Janeiro, Brazil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories, Inc., North Chicago, Illinois; and Wiener Laboratories, Rosario, Argentina). A infecção foi definida pela sorologia positiva em todos os três exames e a ausência de infecção quando todos os resultados foram negativos.

#### 4.3 Análises dos Dados

Foi realizada a descrição das características da população estudada e também segundo a presença ou não da SM, utilizando-se as proporções e médias de acordo com a natureza das variáveis. A comparação entre os grupos foi avaliada pelo teste do Qui-quadrado de Pearson, para comparação entre proporções, ou teste t de *Student*, para comparação entre médias.

A categorização dos biomarcadores foi realizada pelo método CART (*Classification and Regression Tree*), uma técnica empírica baseada na análise de particionamento recursivo dos dados. Por não exigir pressupostos paramétricos, o método comporta bem a análise de variáveis muito assimétricas (como é o caso das citocinas em estudo), além de variáveis multimodais ou categóricas.

O método envolve a segregação da amostra por meio de divisões binárias progressivas, a fim de se obter subgrupos os mais homogêneos possíveis internamente, e heterogêneos entre eles. Neste estudo, ele foi utilizado para a definição de pontos de corte de cada um dos marcadores inflamatórios visando a composição de grupos

homogêneos em relação à presença de síndrome metabólica, e, portanto, discriminando a população com e sem essa característica. Na implementação do método, foram utilizadas como condições de interrupção do processo de partição do conjunto de dados a formação de um número máximo de 3 grupos, cada um constituído por, no mínimo, 30 participantes.

Após a definição desses pontos de corte, pelo método acima descrito, foi feita a distribuição de frequência para cada biomarcador na população total e entre os grupos com e sem SM, comparando essas proporções pelo teste do Qui-quadrado de Pearson. Posteriormente, foram estimados os valores de *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (95%), considerando os biomarcadores como desfecho e a SM como a exposição principal, sem ajuste (modelo bruto) e incluindo ajustamento progressivo das variáveis: modelo 1, ajustado pelos fatores sociodemográficos; e modelo 2: incluindo fatores sociodemográficos, além dos comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de medicamentos anti-inflamatórios. Esses modelos foram estimados pela regressão logística binária ou multinomial, para os biomarcadores categorizados em dois ou três níveis, respectivamente. Em análise adicional, verificou-se a associação entre a SM e o número de biomarcadores com associação positiva e o número de biomarcadores com associação negativa, entre aqueles com associação significativa na análise anterior, utilizando-se o modelo de regressão logística multinomial, sem ajuste e ajustado por todos os confundidores considerados nesse estudo.

Para averiguar a associação dos componentes da síndrome metabólica com a mortalidade geral foram ajustados modelos de regressão de Cox, estimando-se os valores dos *Hazard ratios* (HR) e respectivos intervalos de confiança (95%), após confirmar o pressuposto da proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo pela análise de resíduos de Schoenfeld. Foram construídos modelos não ajustados para estimar o efeito da SM e de cada um de seus componentes na mortalidade geral, bem como para cada um dos biomarcadores investigados, utilizando a categorização no percentil 75 da distribuição, sendo denominados “altos produtores”. Posteriormente, foram testadas as interações estatísticas entre cada biomarcador e a SM, bem como com cada componente da SM. Os modelos que apresentaram termo de interação estatisticamente significativo ( $p < 0,05$ ) foram ajustados pelos potenciais confundidores.

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do *software* Stata, versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas), exceto para a determinação dos pontos de corte para os marcadores inflamatórios pelo método CART, que foi realizada usando o pacote *rpart* (Terry Therneau, Beth Atkinson and Brian Ripley, 2015) (R CORE TEAM, 2016) no ambiente R (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*). Em todos os testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 5%.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Associação entre Síndrome Metabólica e marcadores inflamatórios

Dos 1742 idosos residentes na cidade de Bambuí e convidados a participarem da linha de base da coorte, 1606 (92,2%) foram entrevistados e 1333 (83,0%) possuíam todas as informações utilizadas no presente estudo e foram incluídos nessa análise. Destes, 654 (49,1%) apresentavam SM, segundo critérios do NCEP-ATPIII.

A Tabela 1 mostra a distribuição das características da população estudada e a associação entre essas variáveis e a presença de SM. A média de idade dos participantes foi igual a 68,8 anos (desvio padrão = 6,9 anos), a maioria era do sexo feminino (61,4%) e com baixa escolaridade (63,2%). O tabagismo atual foi observado em 17,5% dos idosos, 5,3% consumiam sete ou mais doses de bebida alcoólica por semana e 26,6% foram classificados como tendo prática insuficiente de atividade física. Entre as condições de saúde avaliadas, as mais frequentes foram presença de sintomas depressivos (37,4%), sorologia positiva para T. cruzi (37,2%) e história de diagnóstico médico para artrite/reumatismo (26,1%). Todas as variáveis listadas na tabela apresentaram associação significativa ( $p < 0,05$ ) com a SM, exceto história de diagnóstico médico para infarto e presença de AVE.

A Tabela 2 descreve a distribuição dos marcadores inflamatórios utilizando os pontos de corte definidos no estudo pelo método CART, segundo o diagnóstico de Síndrome Metabólica. Esse método demonstrou que a melhor discriminação entre a população com e sem SM ocorreu com dois pontos de corte para três marcadores (IL-6, CXCL9 e CXCL10), gerando três grupos, e apenas um ponto de corte para os demais, gerando duas categorias para essas variáveis (IL-10, CXCL8, CCL2, CCL5 e PCR). Todos os marcadores apresentaram associação significativa ( $p < 0,05$ ) com a SM, sem considerar o ajustamento pelos fatores de confusão. De maneira geral, níveis elevados de IL-6 e PCR, bem como níveis intermediários de CXCL10, foram mais frequentes entre indivíduos com SM. Por outro lado, o grupo com SM apresentou níveis mais baixos de IL-10, CXCL8, CCL2 e CCL5, além de níveis intermediários para CXCL9.

Para IL-1 $\beta$ , IL-12 e TNF o método CART não foi capaz de obter pontos de corte que

discriminassem os grupos com e sem SM, indicando uma falta de associação significativa entre essas variáveis.

A Tabela 3 mostra a associação entre SM e os marcadores inflamatórios, utilizando os pontos de corte definidos no estudo, considerando os modelos brutos e ajustados pelos potenciais fatores de confusão. Após ajustamento, a SM foi significativamente e positivamente associada aos níveis intermediário (OR: 2,25; IC95%: 1,26-4,05) e elevado (OR: 3,15; IC95%: 1,86-5,35) de IL-6, maior nível de PCR (OR: 2,49; IC95%: 1,95-3,17) e nível intermediário de CXCL10 (OR: 1,53; IC95%: 1,17-1,98). Por outro lado, a presença da SM foi significativamente e inversamente associada aos maiores valores de CXCL8 (OR: 0,71; IC95%: 0,55-0,93), CCL5 (OR: 0,69; IC95%: 0,52-0,91) e ao nível intermediário de CXCL9 (OR: 0,75; IC95%: 0,57-0,99).

A Tabela 4 mostra a associação entre SM e o número de biomarcadores alterados (acima dos pontos de corte estabelecidos) entre aqueles com associação positiva e negativa com a SM na análise anterior. Após ajustamento por todos os fatores incluídos no estudo, a SM apresentou-se significativamente associada ao maior número de marcadores alterados, tanto no grupo com associação positiva quanto no grupo com associação negativa. Entre os marcadores com associação positiva (IL-6, CXCL10 e PCR), o diagnóstico da SM aumenta a chance, em cerca de quatro vezes (OR: 4,42; IC95%: 1,25-15,62), de existência de um marcador acima do ponto de corte definido, oito vezes (OR: 8,46; IC95%: 2,42-29,54) da presença de dois marcadores alterados e quase quatorze vezes (OR: 13,84; IC95%: 3,93-48,74) da presença de três marcadores acima dos níveis definidos. Já para o grupo de marcadores com associação negativa (CXCL8, CCL5 e CXCL9), foi possível observar que a presença da SM reduz significativamente a chance de se observar dois (OR: 0,65; IC95%: 0,47-0,91) ou três (OR: 0,50; IC95%: 0,29-0,88) marcadores inflamatórios acima dos limites definidos no estudo.

**Tabela 1.** Características da população de estudo, segundo diagnóstico de síndrome metabólica. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.

Variáveis	Total, %* (n = 1333)	Síndrome metabólica, %*		Valor p**
		Não (n = 679)	Sim (n = 654)	
Idade em anos, média (DP)	68,8 (6,9)	69,2 (7,1)	68,3 (6,7)	0,017
Sexo feminino	61,4	46,7	76,6	0,001
Escolaridade < 4 anos	63,2	67,2	59,0	0,002
Tabagismo atual	17,5	22,2	12,5	<0,001
Consumo de 7 ou mais doses de bebida alcoólica por semana	5,3	7,7	2,9	<0,001
Prática insuficiente de atividade física	26,6	22,4	30,9	<0,001
Sorologia positiva para <i>T. cruzi</i>	37,2	39,8	34,6	0,049
História médica de infarto	4,7	3,7	5,8	0,067
Acidente vascular encefálico	3,2	3,7	2,7	0,337
História médica de artrite/reumatismo	26,1	21,3	31,0	<0,001
Sintomas depressivos (escore GHQ <sub>≥</sub> 5)	37,4	33,9	41,1	0,006
Comprometimento cognitivo (escore MEEM<22)	17,8	22,2	13,3	<0,001
Uso de anti-inflamatórios não esteroides	16,4	12,2	20,8	<0,001

GHQ: *General Health Questionnaire*; MEEM: Mini-Exame de Estado Mental

\*Exceto quando especificado;

\*\* Teste do qui-quadrado de Pearson ou teste t de Student para diferenças entre proporções ou médias, respectivamente.



**Tabela 2.** Distribuição dos marcadores inflamatórios, utilizando os pontos de corte definidos no estudo, segundo o diagnóstico de síndrome metabólica. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.

Biomarcadores	Total, %	Síndrome metabólica, %		Valor p*
		Não	Sim	
IL-6 (pg/mL)				
≤ 0,035	6,4	9,0	3,7	<0,001
0,036 a 0,365	16,0	17,5	14,4	
≥ 0,365	77,6	73,5	82,0	
IL-10 (pg/mL)				
< 0,235	81,9	79,2	84,6	0,012
≥ 0,235	18,1	20,8	15,4	
CXCL8 (pg/mL)				
< 4,99	72,3	68,5	76,3	0,001
≥ 4,99	27,7	31,5	23,7	
CXCL9 (pg/mL)				
< 2861	59,0	57,4	60,7	0,043
2861 a 7807	29,1	32,0	26,1	
≥ 7807	11,9	10,6	13,2	
CXCL10 (pg/mL)				
< 2980	48,8	53,3	44,2	0,001
2980 a 5982	34,7	29,9	39,8	
≥ 5982	16,4	16,8	16,0	
CCL2 (pg/mL)				
< 25,13	24,5	21,9	27,2	0,025
≥ 25,13	75,5	78,1	72,8	
CCL5 (pg/ml)				
< 1682	75,6	72,0	79,4	0,002
≥ 1682	24,4	28,0	20,6	
PCR (mg/L)				
< 2,435	41,6	52,6	30,3	<0,001
≥ 2,435	58,4	47,4	69,7	

\*Teste do qui-quadrado de Pearson.

**Tabela 3.** Associação entre os biomarcadores e síndrome metabólica na população de estudo, com e sem ajuste pelos confundidores. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.

Biomarcadores	Modelo Bruto OR (IC 95%)	Modelo 1 OR (IC 95%)	Modelo 2 OR (IC 95%)
<b>IL-6 (pg/mL)</b>			
≤ 0,035	1,00	1,00	1,00
0,036 a 0,365	2,01 (1,16-3,46)	2,07 (1,17-3,67)	2,25 (1,26-4,05)
≥ 0,365	2,73 (1,68-4,45)	2,95 (1,77-4,94)	3,15 (1,86-5,35)
<b>IL-10 (pg/mL)</b>			
< 0,235	1,00	1,00	1,00
≥ 0,235	0,70 (0,53-0,92)	0,74 (0,55-0,99)	0,75 (0,55-1,02)
<b>CXCL8 (pg/mL)</b>			
< 4,99	1,00	1,00	1,00
≥ 4,99	0,67 (0,53-0,86)	0,73 (0,56-0,94)	0,71 (0,55-0,93)
<b>CXCL9 (pg/mL)</b>			
< 2861	1,00	1,00	1,00
2861 a 7807	0,77 (0,61-0,99)	0,75 (0,57-0,98)	0,75 (0,57-0,99)
≥ 7807	1,17 (0,83-1,65)	1,24 (0,85-1,81)	1,35 (0,90-2,01)
<b>CXCL10 (pg/mL)</b>			
< 2980	1,00	1,00	1,00
2980 a 5982	1,60 (1,26-2,04)	1,49 (1,15-1,92)	1,53 (1,17-1,98)
≥ 5982	1,15 (0,85-1,57)	1,05 (0,75-1,46)	1,08 (0,76-1,53)
<b>CCL2 (pg/mL)</b>			
< 25,13	1,00	1,00	1,00
≥ 25,13	0,75 (0,59-0,97)	0,77 (0,59-1,01)	0,77 (0,59-1,02)
<b>CCL5 (pg/mL)</b>			
< 1682	1,00	1,00	1,00
≥ 1682	0,67 (0,52-0,86)	0,74 (0,56-0,96)	0,69 (0,52-0,91)
<b>PCR (mg/L)</b>			
< 2,435	1,00	1,00	1,00
≥ 2,435	2,55 (2,04-3,20)	2,50 (1,97-3,17)	2,49 (1,95-3,17)

OR (IC 95%): *odds ratio* e intervalos com 95% de confiança, estimados por regressão logística binária (IL-10, CCL2, CCL5, CXCL8 e PCR) ou multinomial (IL-6, CXCL9 e CXCL10), incluindo síndrome metabólica como variável de exposição; Modelo 1: ajustado por sexo, idade (contínua) e escolaridade; Modelo 2: ajustado pelas variáveis do modelo anterior, além de tabagismo atual, consumo de álcool, prática de atividade física, sorologia para *T. cruzi*, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, artrite, sintomas depressivos, comprometimento cognitivo e uso de anti-inflamatórios.

**Tabela 4.** Associação entre o número de biomarcadores e síndrome metabólica na população de estudo, com e sem ajuste pelos confundidores. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.

Número de biomarcadores	%	Modelo Bruto OR (IC 95%)	Modelo ajustado OR (IC 95%)
Com associação positiva*			
0	2,1	1,00	1,00
1	23,3	4,31 (1,27-14,6)	4,42 (1,25-15,62)
2	43,9	8,19 (2,45-27,43)	8,46 (2,42-29,54)
3	30,7	13,80 (4,10-46,46)	13,84 (3,93-48,74)
Com associação negativa**			
0	38,0	1,00	1,00
1	36,6	0,84 (0,65-1,08)	0,80 (0,61-1,05)
2	19,9	0,62 (0,46-0,84)	0,65 (0,47-0,91)
3	5,5	0,49 (0,30-0,81)	0,50 (0,29-0,88)

OR (IC 95%): *odds ratio* e intervalos com 95% de confiança, estimados por regressão logística multinomial, incluindo síndrome metabólica como variável de exposição.

Modelo ajustado: inclui sexo, idade (contínua), escolaridade, tabagismo atual, consumo de álcool, prática de atividade física, sorologia para *T. cruzi*, infarto, acidente vascular encefálico, artrite, sintomas depressivos, comprometimento cognitivo e uso de anti-inflamatórios.

\*IL-6 ( $\geq 0,036$  pg/mL), CXCL10 ( $\geq 2980$  pg/mL) e PCR ( $\geq 2,435$  mg/dL).

\*\*CCL5 ( $\geq 1682$  pg/mL), CXCL8 ( $\geq 4,99$  pg/mL), CXCL9 ( $\geq 2861$  pg/mL).

## 5.2 Síndrome Metabólica, marcadores inflamatórios e mortalidade geral

Os 1452 participantes dessa análise somaram tempo médio de acompanhamento de 10,85 anos e, nesse tempo, 747 idosos vieram a óbito, dos quais 329 (44,0%) eram do sexo masculino.

A Tabela 5 apresenta as características da amostra de estudo na linha de base. A idade média dos participantes foi de 68,9 anos (desvio padrão = 7,0 anos), sendo maioria do sexo feminino (60,5%), e de baixa escolaridade (64,1%). O tabagismo foi observado em 17,8% dos idosos e 28,1% tinham prática de atividade física insuficiente. Dentre as condições de saúde avaliadas, destaca-se com maior prevalência a presença de sintomas depressivos (37,6%), sorologia positiva para *T. cruzi* (37,4%) e o comprometimento cognitivo (19,8%). De acordo com os critérios propostos pelo NCEP-ATPIII, a prevalência da SM foi de 49,1%. Verifica-se que os componentes da Síndrome Metabólica mais comuns entre os idosos foram elevados níveis pressóricos (80,1%), circunferência da cintura aumentada (59,6%), baixos níveis de HDL-c (45,2%) e altos níveis de triglicerídeos (38,8%). Em contrapartida altos níveis glicêmicos foram os menos frequentes nesse grupo etário (28,37%)

A Figura 2 descreve a associação entre a Síndrome Metabólica e seus componentes com a mortalidade geral, na população total. Para a amostra geral, a presença da SM (HR=0,83; IC95% 0,72 -0,96), valores aumentados para circunferência da cintura (HR=0,66; IC95% 0,57 – 0,76) e maiores níveis de triglicerídeos (HR=0,78; IC95% 0,67 – 0,90) foram considerados fatores de proteção para mortalidade geral.

A Figura 3 descreve a associação entre as quimiocinas (CXCL8, CCL5, CXCL9, CCL2 e CXCL10) e demais marcadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12p70, TNF- $\alpha$  e PCR) com a mortalidade por todas as causas. Idosos com níveis aumentados das quimiocinas CXCL8, CXCL9 e CXCL10, apresentaram maior risco de mortalidade geral, com valores de *hazard ratios* iguais a 1,44 (IC95% 1,23 – 1,68), 1,92 (IC95% 1,65 – 2,23) e 1,22 (IC95% 1,04 – 1,43), respectivamente. No mesmo sentido, idosos com níveis aumentados das interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e de PCR apresentaram maior risco de mortalidade geral, com valores de *hazard ratios* iguais a 1,29 (IC 95%

1,10-1,52), 1,87 (IC 95% 1,61 – 2,18), 1,23 (IC 95% 1,04 – 1,44) e 1,45 (IC 95% 1,24 – 1,69), respectivamente.

As análises das interações entre a SM, bem como seus componentes, e cada marcador inflamatório investigado apontou, no modelo ajustado, que apenas os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e PCR modificaram significativamente a associação entre a SM (e/ou um de seus componentes) e a mortalidade por todas as causas nessa população (dados não mostrados).

A Tabela 6 apresenta os resultados das associações entre a SM e seus componentes com mortalidade geral, segundo diferentes níveis dos marcadores que apresentaram interação significativa com a SM ou pelo menos um de seus componentes. Após ajustamento pelos fatores de confusão incluídos nesse estudo, foi observado que entre idosos com menores níveis de IL-1 $\beta$  (<0 pg/mL), a pressão arterial elevada atua como fator de proteção para a mortalidade (HR= 0,63; IC95%: 0,42-0,97), enquanto entre aqueles com níveis aumentados desse marcador a pressão arterial elevada aumenta o risco de mortalidade geral (HR=1,57; IC95%: 1,03-2,40).

A interleucina IL-6 modificou o efeito da SM e da glicemia na mortalidade geral dessa população. Em idosos com menores níveis de IL-6, a presença de SM e altos níveis glicêmicos ( $\geq$ 110 mg/dL) apresentaram efeito protetor para mortalidade geral (HR=0,70; IC95% 0,50 – 0,98 e HR=0,64; IC95% 0,44 – 0,93, respectivamente). Já entre idosos com níveis aumentados de IL-6, a presença de SM e de maiores níveis glicêmicos elevaram o risco de mortalidade nos 15 anos de acompanhamento (HR = 1,43; IC95% 1,02-2,00 e HR = 1,56; IC95% 1,07-2,27, respectivamente).

Em relação à IL-10, a SM foi fator de proteção para a mortalidade (HR=0,68; IC95% 0,47 – 0,97) apenas no grupo com menores níveis desse biomarcador, enquanto no grupo com níveis elevados de IL-10 a presença da SM aumentou o risco de mortalidade geral (HR=1,47; IC95%=1,03-2,11).

Por fim, para a PCR, foi identificado interação significativa apenas com a circunferência da cintura. Considerando-se os idosos com níveis mais baixos deste marcador (<6,7 mg/dL), maiores valores para circunferência da cintura foram associados ao menor risco de mortalidade geral (HR = 0,69; IC 95% 0,48-0,97), ao contrário do grupo com níveis

de PCR aumentados, que apresentaram maior risco de mortalidade por todas as causas (HR = 1,46; IC 95%1,03-2,06).

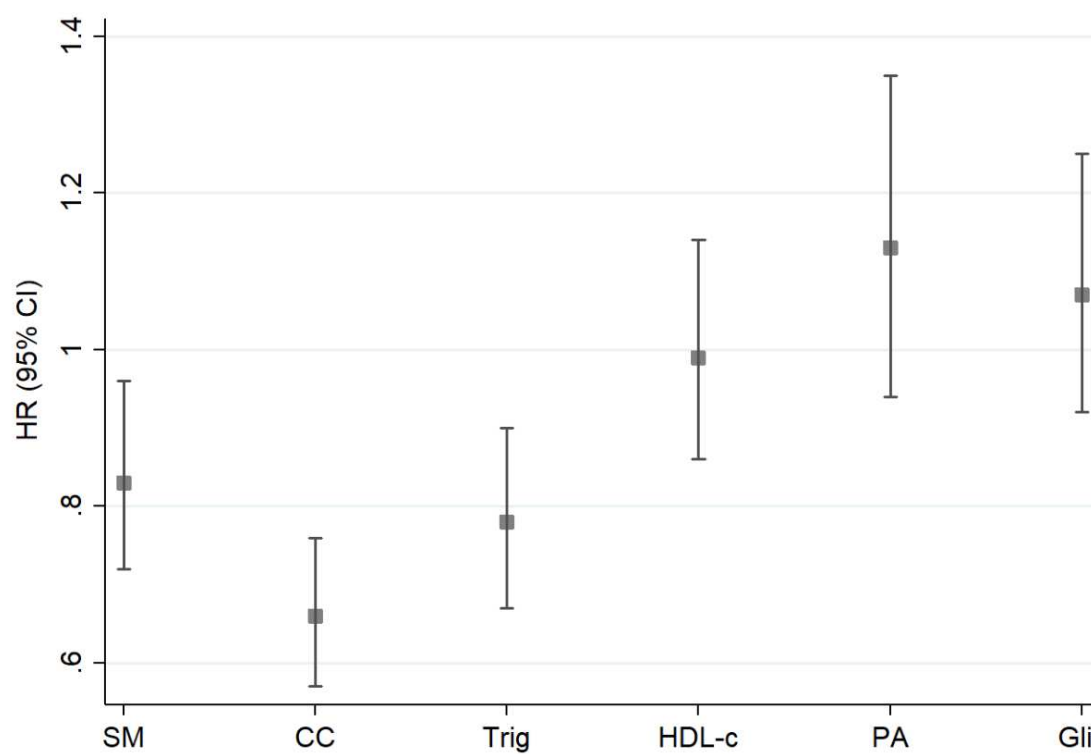
**Tabela 5.** Características da população de estudo. Linha de base da Coorte de Idosos de Bambuí.

Variáveis	Total, %* (n =1452)
Idade em anos, média (DP)	68,88 (7,02)
Sexo feminino	60,54
Escolaridade < 4 anos	64,09
Tabagismo atual	17,84
Consumo de 7 ou mais doses de bebida alcóolica por semana	5,52
Prática insuficiente de atividade física	28,06
Sorologia positiva para <i>T. cruzi</i>	37,37
História médica de infarto	4,77
Acidente vascular encefálico	3,65
História médica de artrite/reumatismo	25,48
Sintomas depressivos (escore GHQ $\geq$ 5)	37,63
Comprometimento cognitivo (escore MEEM<22)	19,79
Uso de anti-inflamatórios não esteroides	16,67
Síndrome Metabólica ( $\geq$ 3 componentes)	49,10
Circunferência da cintura (>102 cm para homens e >88 cm for mulheres)	59,64
Triglicerídeos ( $\geq$ 150 mg/dL)	38,77
HDL-c (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres)	45,25
Pressão arterial ( $\geq$ 130/85 mmHg)	80,10
Glicemia ( $\geq$ 110 mg/dL)	28,37

GHQ: *General Health Questionnaire*; MEEM: Mini-Exame de Estado Mental

\*Exceto quando especificado; HDL-c: Lipoproteína de alta densidade-colesterol

Figura 2: Associação entre Síndrome Metabólica e seus componentes e mortalidade geral na população total. Coorte de Idosos de Bambuí (1997-2011)

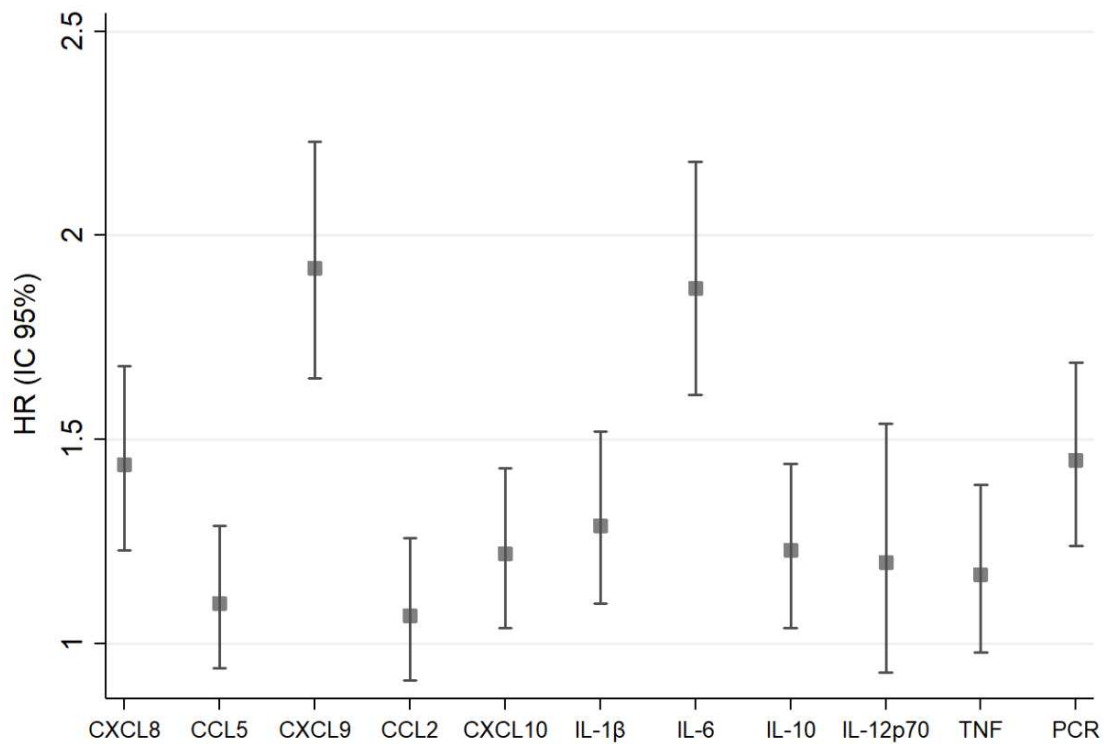


HR (IC95%): *hazard* ratio e intervalos com 95% de confiança, estimados por regressão de Cox, modelo bruto.

SM: síndrome metabólica; CC: circunferência da cintura >102 cm para homens e > 88 cm para mulheres; Trig: triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL; HDL: colesterol HDL <40 mg/dL para homens e <50 mg/dL para mulheres; PA: pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg; Glic: glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL.



Figura 3: Associação entre níveis elevados de marcadores inflamatórios e mortalidade geral na população total. Coorte de Idosos de Bambuí (1997-2011).



HR (IC95%): *hazard ratio* e intervalos de confiança com 95%, estimados por regressão de Cox

Níveis elevados das quimiocinas (acima do P75) foram considerados como exposição.

**Tabela 6:** Associação entre síndrome metabólica e seus componentes e mortalidade geral, segundo níveis dos biomarcadores com interação significativa na determinação da mortalidade. Coorte de Idosos de Bambuí (1997-2011)

Síndrome metabólica e componentes / níveis dos marcadores inflamatórios	IL-1Beta		IL6		IL-10		PCR	
	HR bruto (IC95%)	HR ajust (IC95%)	HR bruto (IC95%)	HR ajust (IC95%)	HR bruto (IC95%)	HR ajust (IC95%)	HR bruto (IC95%)	HR ajust (IC95%)
Presença de Síndrome Metabólica								
Menores níveis do marcador	0,71 (0,51 – 1,00)	0,80 (0,56 – 1,15)	<b>0,68 (0,50 – 0,93)</b>	<b>0,70 (0,50 - 0,98)</b>	0,80 (0,58 – 1,12)	<b>0,68 (0,47 – 0,97)</b>	0,76 (0,55-1,06)	0,90 (0,64 – 1,28)
Marcador em níveis aumentados	1,40 (1,00 – 1,96)	1,24 (0,87 – 1,78)	<b>1,47 (1,08 – 2,02)</b>	<b>1,43 (1,02 – 2,00)</b>	1,24 (0,89 – 1,73)	<b>1,47 (1,03 – 2,11)</b>	1,31 (0,94 – 1,81)	1,10 (0,78 – 1,56)
Circunferência da Cintura aumentada								
Menores níveis do marcador	0,82 (0,59 – 1,14)	0,91(0,64 – 1,24)	0,87 (0,64 – 1,19)	0,85 (0,61 – 1,20)	1,07 (0,77 – 1,50)	0,98 (0,68 – 1,40)	<b>0,63 (0,46 – 0,88)</b>	<b>0,69 (0,48 – 0,97)</b>
Marcador em níveis aumentados	1,22 (0,88 – 1,70)	1,10 (0,77 – 1,55)	1,15 (0,84 – 1,57)	1,17 (0,83 – 1,64)	0,93 (0,67 – 1,29)	1,02 (0,72 – 1,46)	<b>1,57 (1,14 – 2,18)</b>	<b>1,46(1,03 – 2,06)</b>
Triglicérides elevados								
Menores níveis do marcador	0,90 (0,64 – 1,27)	1,05 (0,72 – 1,53)	0,87 (0,63 – 1,20)	1,12 (0,78 – 0,59)	1,16 (0,83 – 1,63)	1,15 (0,79 – 1,67)	0,95 (0,69 – 1,31)	1,14 (0,80 – 1,62)
Marcador em níveis aumentados	1,11 (0,78 – 1,57)	0,95 (0,65 – 1,38)	1,15 (0,84 – 1,58)	0,89 (0,63 -1,27)	0,86 (0,61 – 1,20)	0,87 (0,60 – 1,26)	1,05 (0,76 – 1,44)	0,88 (0,62 – 1,25)
Menores níveis de colesterol HDL								
Menores níveis do marcador	0,76 (0,55 – 1,06)	0,89 (0,62 – 1,27)	0,75 (0,56 – 1,02)	0,87 (0,62 – 1,21)	0,82 (0,59 – 1,13)	0,81 (0,56 – 1,15)	0,91 (0,67 – 1,24)	1,07 (0,78 – 1,52)
Marcador em níveis aumentados	1,31 (0,94 – 1,82)	1,12 (0,78 – 1,60)	1,33 (0,98 – 1,79)	1,15 (0,82 – 1,61)	1,22 (0,89 – 1,69)	1,24 (0,87 – 1,78)	1,10 (0,80 – 1,50)	0,93 (0,66 – 1,32)
Pressão arterial elevada								
Menores níveis do marcador	<b>0,55 (0,37 – 0,81)</b>	<b>0,63 (0,42 – 0,97)</b>	0,76 (0,52 – 1,11)	0,78 (0,51 – 1,19)	0,98 (0,66 – 1,46)	1,13 (0,73 – 1,77)	0,68 (0,46 – 1,00)	0,74 (0,48 – 1,15)
Marcador em níveis aumentados	<b>1,81 (1,23 – 2,67)</b>	<b>1,57 (1,03 – 2,40)</b>	1,32 (0,90 – 1,92)	1,28 (0,84 – 1,95)	1,01 (0,68 – 1,51)	0,88 (0,57 – 1,37)	1,47 (1,00 – 2,18)	1,35 (0,87 – 2,09)
Glicemia elevada								
Menores níveis do marcador	0,76 (0,53 – 1,09)	0,79 (0,54 – 1,15)	<b>0,58 (0,41 – 0,82)</b>	<b>0,64 (0,44 – 0,93)</b>	0,71 (0,50 – 1,02)	0,72 (0,49 – 1,05)	0,93 (0,66 – 1,29)	1,09 (0,76 – 1,57)
Marcador em níveis aumentados	1,31 (0,91 – 1,88)	1,26 (0,87 – 1,85)	<b>1,71 (1,21 – 2,41)</b>	<b>1,56 (1,07 – 2,27)</b>	1,40 (0,98 – 1,99)	1,39 (0,95 – 2,04)	1,08 (0,77 – 1,51)	0,92 (0,64 – 1,32)

HR (IC95%): *hazard ratio* e intervalos com 95% de confiança, estimados por regressão de Cox, brutos e ajustados por fatores sociodemográficos, comportamentos em saúde, condições de saúde e uso de anti-inflamatórios, além dos componentes da SM (de acordo com o objetivo de cada associação pesquisada).

Componentes da SM: Circunferência da cintura >102 cm para homens e >88 cm para mulheres; triglicérides  $\geq 150$  mg/dL; HDL-colesterol <40 mg/dL para homens e <50 mg/dL para mulheres; pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg e glicemia de jejum  $\geq 110$  mg/dL.

Níveis detectáveis de IL-1 $\beta$  (pg/mL); IL-6 >2,18 pg/mL; IL-10 >0,14 pg/mL; PCR  $\geq 6,7$  mg/L

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 Síndrome Metabólica e marcadores inflamatórios

Os resultados descritos no presente estudo evidenciaram a existência de uma ampla gama de marcadores inflamatórios associados à presença da SM entre idosos, além daqueles já classicamente descritos na literatura, e também permitiu identificar os níveis em que cada um desses marcadores diferencia a população com presença ou não dessa síndrome, independentemente de outros fatores relevantes, considerados nessa análise. De maneira geral, o diagnóstico da SM foi positivamente associado a maiores níveis de IL-6, CXCL10 e PCR e negativamente associado aos níveis aumentados de CCL5, CXCL8 e CXCL9, além de apresentar associação consistente com o número de marcadores alterados, mesmo após ajustamento pelos fatores de confusão mensurados nessa investigação.

Cabe destacar a dificuldade em se comparar os resultados de estudos prévios entre os idosos sobre a associação entre SM e marcadores inflamatórios, pois ainda que o critério usado para definição da SM tenha sido o mesmo descrito na presente investigação (NCEP/ATPIII), os marcadores são tratados de diferentes maneiras, sobretudo em percentis da distribuição (CHRISTIANA *et al.*, 2016; STENHOLM *et al.*, 2010). Sobre esse aspecto, alguns autores sugerem a substituição dessa categorização aleatória das variáveis contínuas por outros métodos para melhor testar a hipótese da associação entre exposição e desfecho (BENNETTE; VICKERS, 2012), o que permitiria o estudo mais apurado da distribuição dessas variáveis nos diferentes grupos a serem comparados.

Nesse sentido, o presente estudo acrescenta ao conhecimento já produzido por utilizar um método de categorização (CART) que possibilitou a identificação dos pontos de corte para os marcadores inflamatórios, que apresentaram maior poder de discriminação da população com e sem SM. De maneira geral, os valores referentes aos níveis dos marcadores obtidos entre os idosos de Bambuí são inferiores aqueles já reportados na literatura para algumas desordens metabólicas, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo II, entre outras (CHEDRAUI *et al.*, 2014; FERNÁNDEZ-BERGÉS *et al.*, 2014a; KANBAK *et al.*, 2011; LUBRANO *et al.*, 2015). Esses resultados sugerem que os eventos metabólicos podem se apresentar associados a níveis muito inferiores desses

marcadores inflamatórios, como observado em Bambuí, que deveriam ser considerados nas investigações epidemiológicas sobre essas associações e na eventual aplicação desse conhecimento para detecção precoce da SM na prática clínica.

A proteína C-reativa (PCR) e a IL-6 (citocina inflamatória pleiotrópica), com síntese hepática, vascular, em adipócitos e músculos são biomarcadores relacionadas ao processo inflamatório agudo sistêmico, podendo ativar os receptores de insulina, metabolismo da glicose, causar resistência insulínica e disfunção endotelial, como aterosclerose, infecção e dano tecidual sistêmico (COHEN; COHEN, 1996; KERR; STIRLING; LUDLAM, 2001; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; SINGH; NEWMAN, 2011). Maiores concentrações plasmática desses marcadores já foram associadas a numerosas condições clínicas, incluindo fenótipos de risco metabólico, como obesidade, hipertensão, diabetes tipo II, e doenças cardiovasculares (AHONEN et al., 2012; ANUURAD et al., 2015; COHEN; COHEN, 1996; FERNÁNDEZ-BERGÉS et al., 2014a; FROULICH et al., 2000; FUNGHETTO et al., 2015; HAFFNER, 2006; MIRHAFEZ et al., 2015; SCUTERI et al., 2011; SILVA et al., 2017; TIMPSON et al., 2005) e à própria SM (ANUURAD et al., 2015; OUCHI et al., 2011; RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013; WANG et al., 2017). No entanto, vale ressaltar que os resultados descritos em Bambuí mostram que essa associação foi evidenciada já em baixos níveis desses marcadores (acima de 0,035 pg/mL para IL-6 e de 2,435 mg/L para PCR), ao contrário de relatos anteriores. Valores entre 3 e 48,5 mg/L pra PCR (ANUURAD et al., 2015; FERNÁNDEZ-BERGÉS et al., 2014b; MIRHAFEZ et al., 2015; SAMARAS et al., 2012; STENHOLM et al., 2010; UEBA et al., 2014; WANG et al., 2017) e 1,24 a 36,9 pg/mL para IL6 (FERNÁNDEZ-BERGÉS et al., 2014b; OOSTAN et al., 2013; SAMARAS et al., 2012; SHIN et al., 2009; STENHOLM et al., 2010) já foram descritos em diversas populações, estando sempre acima dos pontos de corte observados no presente estudo. Pode-se sugerir, portanto, que a utilização de pontos de corte baseados na distribuição amostral, como os percentis da distribuição, que foi a estratégia adotada pela maioria dos estudos mencionados acima, pode não demonstrar adequadamente os níveis dos biomarcadores a partir dos quais a SM passa a ser mais frequente na população.

Além dos marcadores classicamente descritos na literatura, o presente estudo mostrou que a presença da SM esteve associada a menores níveis de CCL5, CXCL8 e CXCL9,

além de maiores níveis de CXCL10, embora esses últimos dois marcadores mostraram-se associados de forma significativa apenas nos níveis intermediários. Apesar de que essas associações ainda não tenham sido descritas na literatura, esses resultados reforçam a hipótese de que a síndrome metabólica é acompanhada pelo status inflamatório (DALLMEIER *et al.*, 2012), contribuindo para ampliar o entendimento das alterações do perfil inflamatório observado na presença da SM. Durante o envelhecimento ocorre uma redistribuição da gordura, especialmente na região abdominal, o que poderia contribuir para mudanças no status inflamatório, principalmente em decorrência da produção de moléculas pro inflamatórias por adipócitos e macrófagos no tecido adiposo determinando uma disfunção metabólica e modificação do perfil inflamatório desfavorável (OSTAN *et al.*, 2013; OUCHI *et al.*, 2011; UEBA *et al.*, 2014), o que poderia levar a uma associação entre a SM e esses marcadores.

A função dos marcadores CCL5, CXCL8 e CXCL9 são similares no que concerne à redução dos monócitos/macrófagos no vaso lesionado, regulação quimiotática do extravasamento de linfócitos T e recrutamento para tecido adiposo, pâncreas, músculos e fígado, que são órgãos alvo para o início e manutenção de distúrbios característicos da SM. Esses resultados são consistentes com o surgimento da patogênese da diabetes, aterosclerose, falência cardíaca (BURACZYNSKA *et al.*, 2012; HERDER *et al.*, 2005; KANBAK *et al.*, 2011; KERR; STIRLING; LUDLAM, 2001; SHIN *et al.*, 2009; UEBA *et al.*, 2014; ZYCHOWSKA *et al.*, 2015). Dessa forma, os resultados descritos entre idosos de Bambuí parecem contribuir para o conhecimento mais aprofundado das alterações inflamatórias presentes na SM, sendo coerentes com o papel biológico desses marcadores, que ainda não haviam sido descritos na literatura associados à SM.

Por outro lado, a quimiocina CXCL10 possui ação quimioatrativa para linfócitos Th1, que por sua vez secreta interferon gama (IFN- $\gamma$ ) (ANTONELLI *et al.*, 2005), tendendo a promover uma ativação e migração dos monócitos e macrófagos na parede endotelial ocasionando uma disfunção e proliferação de células musculares lisas e maior permeabilidade vascular, determinando um agravamento da hipertensão ou complicações como aterosclerose, hipertensão cardiopática e nefrosclerose hipertensiva (MARTYNOWICZ *et al.*, 2014). De igual modo, há evidências de interação entre a CXCL10 e o receptor CXCR3, determinante para destruição seletiva

das células  $\beta$  pancreáticas e o desenvolvimento do diabetes (UNO *et al.*, 2010). Portanto, essas evidências também sugerem coerência na associação descrita nesse estudo sobre a associação entre SM e maiores níveis de CXCL10, embora ainda se faz necessário entender o motivo dessa associação não se manter em níveis muito elevados (>5982 pg/mL).

Além dos marcadores mencionados anteriormente, outros estudos também já demonstraram associações significativas, embora menos consistentes, entre a SM ou elementos que a compõem, sobretudo resistência à insulina e obesidade visceral, e os níveis de IL-10 (CHOI *et al.*, 2007; UNO *et al.*, 2010), TNF (AROOR *et al.*, 2013; SINGH; NEWMAN, 2011) e CCL2 (GHAZARIAN *et al.*, 2015a; KIM *et al.*, 2011). No entanto, em algumas populações, de forma semelhante ao observado entre idosos de Bambuí, essas associações também não foram observadas ou apresentaram resultados controversos (AROOR *et al.*, 2013; GHAZARIAN *et al.*, 2015b; KIM *et al.*, 2011; MARTYNOWICZ *et al.*, 2014; MIRHAFEZ *et al.*, 2015; SCUTERI *et al.*, 2011; UNO *et al.*, 2010). Essas evidências parecem sugerir uma falta de consistência para a associação entre SM e esses biomarcadores, como reportado na população idosa de Bambuí.

A principal limitação do presente estudo é o delineamento seccional, que não permite estabelecer relações temporais entre as variáveis pesquisadas. No entanto, trata-se de um estudo de base populacional, com informações coletadas por instrumentos padronizados e examinadores treinados, garantindo a qualidade dos dados apresentados. Além disso, a análise incluiu uma ampla gama de biomarcadores e fatores de confusão, permitindo avançar no conhecimento já produzido sobre a associação entre SM e perfil inflamatório, além de evidenciar os pontos de corte que melhor discriminam essa associação, o que ainda não havia sido descrito na literatura.

Portanto, nossos resultados ressaltam que, embora os idosos apresentem importantes alterações no perfil inflamatório, ocasionadas pelo próprio aumento da idade (TORRES *et al.*, 2018; VASSILEVA; PIQUETTE-MILLER, 2014), a presença da SM, mesmo após ajuste por diversos fatores de confusão, foi significativamente associada a alterações de diversos biomarcadores, sugerindo que essa síndrome possa representar um importante componente do processo inflamatório nessa população. Ademais, além

de marcadores já classicamente descritos na literatura, os resultados apresentados nessa investigação apontaram outros biomarcadores associados à presença da SM, inclusive em níveis mais baixos do que aqueles já reportados na literatura.

## 6.2 Síndrome Metabólica, marcadores inflamatórios e mortalidade geral

Os resultados da presente análise demonstraram que: (1) a presença de Síndrome Metabólica, maiores valores para circunferência da cintura e maiores níveis de triglicérides estiveram inversamente associados à mortalidade geral em 15 anos entre idosos de Bambuí; (2) maiores níveis de marcadores inflamatórios (CXCL8, CXCL9, CXCL10, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e PCR) foram associados ao maior risco de mortalidade nessa população; e (3) houve interação significativa entre SM e níveis de IL-6 e IL-10; circunferência da cintura e níveis de PCR; pressão arterial e níveis de IL-1 $\beta$ ; e glicemia e níveis de IL-6 na predição da mortalidade geral em 15 anos.

De maneira geral, a associação entre SM e risco de morte apresenta resultados controversos em diferentes populações idosas. Enquanto alguns estudos reportam associação significativa, utilizando-se o critério NCEP-ATPIII (AKBARALY *et al.*, 2010; JU; LEE; KIM, 2017; MOZAFFARIAN *et al.*, 2008; SUZUKI *et al.*, 2014; WU *et al.*, 2010b; ZAMBON *et al.*, 2009), outros não reproduziram esses achados (HILDRUM *et al.*, 2009; KUK; ARDERN, 2010; THOMAS *et al.*, 2011; ZULIANI *et al.*, 2014).

Em uma coorte italiana, com idosos na faixa etária de 70 a 79 anos, a SM avaliada por diferentes critérios (NCEP, NCEP-R, JIS e IDF) esteve associada ao maior risco de mortalidade por todas as causas entre as mulheres (HR=2,02, IC95%, 1,16-3,53), mas não entre os homens (FORTI *et al.*, 2012). De forma semelhante, em estudo multicêntrico francês com 7118 idosos acima de 65 anos, encontrou-se um maior risco de mortalidade geral no grupo com SM, comparado àqueles sem essa condição (HR=1,54 IC 95% 1,24 – 1,92) (AKBARALY *et al.*, 2010). Em concordância com esses achados, uma meta-análise composta por 37 estudos, dentre os quais 10 basearam-se na definição da SM pelo critério NCEP/ATP III, encontrou risco de mortalidade por todas as causas igual a 1,45 (IC 95% 1,35- 1,55) em adultos e/ou idosos com SM comparado aos sem SM (WU *et al.*, 2010). Além disso, alguns estudos mencionam que os componentes da SM têm um papel preditivo mais importante para mortalidade do que a



própria síndrome (AKBARALY *et al.*, 2010; GHAEM MARALANI *et al.*, 2013; MOZAFFARIAN *et al.*, 2008; YEN *et al.*, 2015).

Em contrapartida, outros estudos não evidenciaram associação significativa entre SM e mortalidade geral. Na Itália, uma análise com 1011 participantes, com idade de 65 a 97 anos, não demonstrou papel preditor da SM para mortalidade geral (HR: 1,07, IC 95%: 0,86 – 1,34) (ZULIANI *et al.*, 2014). No mesmo sentido, em estudo francês com seguimento médio de 5 anos, a SM, avaliada pelo critério NCEP-ATPIII, não apresentou associação significativa com mortalidade geral (HR: 1,14; IC 95% 0,85 – 1,52), entre idosos acima de 65 anos (THOMAS *et al.*, 2011). Nos Estados Unidos, um estudo de 1479 idosos acima de 65 anos do *The Third National Health and Nutrition Examination Survey* não evidenciou associação entre SM e mortalidade geral entre homens (HR= 0,78; IC95% 0,59 – 1,09) ou entre mulheres (HR= (1,29 IC95% 0,97- 1,72) (KUK; ARDERN, 2010).

Considerando os componentes da SM, a literatura apresenta resultados controversos sobre a associação daqueles com morte por todas as causas. Um estudo de coorte com 800 indivíduos entre 60 e 85 anos, de duas clínicas geriátricas na cidade de Londrina, não encontrou associação com maiores níveis de colesterol total, LDL-c e TG com risco de mortalidade por todas as causas (CABRERA *et al.*, 2012). De forma semelhante, um estudo de metaanálise entre idosos mostrou resultados não significativos para a associação entre CC aumentada e maiores níveis de triglicérides com morte por todas as causas. Todavia, essa metaanálise encontrou associação positiva entre maiores níveis de glicemia e HDL-c com mortalidade por todas as causas (JU; LEE; KIM, 2017). Da mesma forma, estudos reportaram associação positiva entre maiores níveis de triglicérides e risco de mortalidade geral entre idosos (PIRHART *et al.*, 2015; CHUANG *et al.*, 2015; LIU *et al.*, 2013; BITTNER *et al.*, 2009; OROZCO-BELTRAN *et al.*, 2017; SKANKAR *et al.*, 2007).

O presente estudo concorda com a literatura sobre a associação entre TG e menor risco de mortalidade entre os idosos (LIU *et al.*, 2012; KOVERSY *et al.*, 2013; SAMADI *et al.*, 2013, AUYEUNG *et al.*, 2010, LISTENBERGER *et al.*, 2003, VAN HATEREN *et al.*, 2009). Do mesmo modo, um estudo chinês observou uma correlação inversa entre altos níveis de triglicérides e o risco de mortalidade por todas as causas (HR= 0,71, IC 95%

0,58 – 0,86) entre pacientes com doença cardiovascular e idade média de 64 anos, sugerindo um efeito paradoxal do TG nesses pacientes (XIA *et al.*, 2019). Reforçando o mesmo efeito, em outro estudo chinês, entre idosos acima de 75 anos, maiores níveis de triglicerídeos foram associados com proteção para risco de mortalidade geral (OR= 0,99, IC95% 0,989 – 0,997) (LIU *et al.*,2012), tal como observado nos idosos residentes em Bambuí.

Outros estudos observaram, ainda, menor risco de mortalidade entre os idosos com circunferência da cintura aumentada ou obesos (LEE *et al.*, 2012; VERONESE *et al.*, 2015). Sobre esse efeito paradoxal da obesidade na mortalidade entre idosos deve-se ressaltar que estudos observacionais podem estar sujeitos a viés de seleção, visto que idosos, mais susceptíveis aos efeitos adversos da obesidade, morrem precocemente, mantendo-se na coorte apenas os idosos obesos mais resilientes (LEE *et al.*, 2014; REIS *et al.*, 2009; JANSSEN *et al.*,2005). No entanto, um ponto favorável está relacionado à maior reserva de energia entre idosos obesos, que pode ser utilizada em um momento de doença ou estresse, sem comprometimento imediato do estado nutricional (OREOPOULOS *et al.*, 2009).

Nessa perspectiva, estudos reportaram uma forte correlação entre adiposidade visceral e níveis de TG, em idosos, indicando uma associação direta entre eles. Como a adiposidade visceral é altamente lipolítica, o sistema porta hepático levaria a um aumento no fluxo de ácidos graxos não esterificado, conseqüentemente, uma superprodução de VLDL-c que poderia resultar em hipertrigliceridemia (RORIZ *et al.*,2010 FORD *et al.*, 2009; FOX *et al.*,2007). Dessa forma, existe um efeito paradoxal similar ao supracitado, o que pode ter levado à redução no risco de morte nos idosos residente em Bambuí para ambos componentes da SM (TG e CC).

Em relação à associação dos marcadores inflamatórios com mortalidade, os resultados evidenciaram que o grupo de idosos com maiores níveis (acima do percentil 75) de sete marcadores (CXCL8, CXCL9, CXCL10, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e PCR) apresentaram maior risco de mortalidade geral, mesmo após ajuste por todos os fatores de confusão considerados. Esses resultados são coerentes com a associação entre maiores níveis de alguns marcadores inflamatórios e mortalidade geral, como já observado em outros estudos (ADRIAENSEN *et al.*, 2015; LIMA-COSTA *et al.*, 2017).

Sobre a pesquisa de possíveis interações, os resultados do presente estudo demonstraram que, de maneira geral, a presença da SM e de valores aumentados de CC, pressão arterial e glicemia só se apresentaram associados ao maior risco de mortalidade geral entre os idosos com maiores níveis de alguns marcadores inflamatórios. Por outro lado, essas alterações metabólicas estiveram inversamente associadas ao risco de mortalidade nos grupos com menores níveis desses marcadores.

Em concordância com esses achados, em uma coorte italiana de base populacional (n=981) de idosos com idade entre 65 e 97 anos, foi observado que a presença da SM e de altos níveis de IL-6 ( $>1,33$  pg/mL), mas não de PCR ( $> 3$  mg/L), aumentava o risco de mortalidade por todas as causas no modelo ajustado (HR=3,26; IC 95% 2,00 – 5,33), em comparação ao grupo sem SM e com menores valores de IL-6, apesar da interação entre marcador e síndrome não ser significativa (p interação = 0,50) (RAVAGLIA *et al.*, 2006).

Adicionalmente, em um estudo americano conduzido entre adultos com 40 anos ou mais de idade, o grupo com SM e níveis elevados de PCR ( $\geq 3$  mg/L) apresentou maior risco de mortalidade (HR=1,80; IC95% 1,59-2,04), em comparação aos indivíduos sem SM e com níveis mais baixos de PCR, enquanto indivíduos com apenas SM tiveram um risco aumentado em 17% (HR=1,14; IC 95% 1,02-1,33), e indivíduos com apenas níveis de PCR aumentados apresentaram um risco aumentado em 48% (HR=1,48; IC 95% 1,31-1,68). Diante desse resultado, esse estudo sugeriu que a PCR fosse adicionada à definição da SM pois, dessa forma, seria possível identificar mais pessoas em risco de mortalidade comparadas àquelas diagnosticadas apenas pelo critério padrão (NCEP-ATPIII) (SUZUKI *et al.*, 2014).

Nesse mesmo sentido, um estudo italiano com idosos entre 65 e 97 anos e sem SM, o risco de mortalidade por todas as causas para os idosos com resistência à insulina e altos níveis de PCR foi de 1,51 (IC95% 1,02-2,28) comparado aos idosos sem resistência à insulina e com baixos níveis de PCR. Ainda nesse grupo, o risco de morte por todas as causas, considerando ora a presença da resistência à insulina (HR=1,01; IC 95% 0,70-1,48) ora a presença de níveis aumentados de PCR (HR= 1,00; IC95% 0,69-1,45) não manteve essa associação. Por sua vez, esse estudo sugeriu uma definição mais holística

para SM com inclusão da resistência à insulina e maiores níveis de PCR em indivíduos com idade avançada (ZULIANI *et al.*, 2014).

Alguns processos precisam ser discutidos com o intuito de entender as associações encontradas no presente estudo, levando-se em consideração o papel biológico e metabólico de cada marcador na associação entre SM e mortalidade.

O presente estudo verificou que altos níveis pressóricos e baixos níveis de IL-1 $\beta$  foram associados à proteção para mortalidade por todas as causas entre os idosos. Para entender esse papel, sugere-se que o aumento da pressão arterial seja necessário para garantir a manutenção da perfusão sanguínea nos órgãos vitais (coração, cérebro), garantindo maior resiliência entre esses idosos (POST HOSPERS *et al.*, 2014; LIONAKIS *et al.*, 2012). No entanto, ao avaliar a interação entre altos níveis da pressão arterial e da IL-1 $\beta$ , observou-se maior risco de mortalidade por todas as causas entre os idosos de Bambuí, que poderia ser justificado pelo papel IL-1 $\beta$  em ser mediador pró inflamatório potente nos tecidos com função metabólica que inclui regulação da pressão arterial e excreção de sódio aumentada (CROWN; JAKUBOWSKI; GABRILOVE, 1993; DINARELLO; RENFER; WOLFF, 1977; FERREIRA *et al.*, 1988; MALARKEY; ZVARA, 1989; MASTERS *et al.*, 2010; SCHETT; DAYER; MANGER, 2015).

Apesar do presente estudo, destacar o fato da hiperglicemia de jejum ter um papel de proteção para mortalidade por todas as causas entre os idosos de Bambuí com baixos níveis de IL-6, um estudo de saúde cardiovascular com 2394 idosos e seguimento mediano de 11,2 anos, encontrou associação entre glicemia de jejum e morte por todas as causas, no modelo ajustado (HR:1,12 IC95% 1,07-1,18). No entanto, depois do ajuste por glicemia de 2 horas, perdeu-se essa associação (HR=1,04; IC 95% 0,97-1,1). Sendo assim, esse estudo sugeriu que, em adultos resilientes, glicemia pós carga é um parâmetro mais robusto para avaliar associação com morte comparada à glicemia de jejum (BRUTSAERT *et al.*, 2016).

Todavia, ao avaliar o papel da IL-6, sabe-se que na SM é comum ocorrer uma disfunção dos adipócitos, que secretam IL-6 e outras citocinas pró-inflamatórias, podendo ativar os receptores de insulina, resultando em uma ação anormal desse hormônio e do metabolismo de glicose (AROOR *et al.*, 2013). Dessa forma, níveis aumentados da IL-6

estão associados tanto com a SM quanto com a resistência à insulina (KIM *et al.*, 2004), podendo justificar a atuação sinérgica desse marcador na associação entre SM, glicemia e mortalidade geral nessa população.

Em relação à PCR, pode-se afirmar que, embora esse marcador pareça ser predominantemente produzido no fígado, investigações mostraram a expressão do gene da PCR no tecido adiposo e no endotélio vascular (BREMNER; JIALAL, 2013; VAN EXEL *et al.*, 2002). Estudos prévios mencionam ainda que dentre os idosos com SM, a obesidade central é determinante para o aumento nos níveis plasmáticos de PCR (DUPUY *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2005), o que pode justificar a interação observada no presente estudo, demonstrando que, quando presente, um elevado nível de PCR faz com que a obesidade abdominal aumente, de forma significativa e independente, o risco de mortalidade por todas as causas na população idosa.

Já a IL-10, por ser uma potente citocina com propriedades anti-inflamatória (SAXENA *et al.*, 2015), atua com intuito de resolver os processos inflamatórios instalados, ou seja, quando o organismo apresenta baixa capacidade produtiva dessa citocina, observa-se uma predisposição à resistência à insulina, diabetes tipo 2 e SM (VAN EXEL *et al.*, 2002). Entretanto, os indivíduos com SM podem apresentar elevados níveis de IL-10 como uma resposta compensatória do estado pró-inflamatório geral destes indivíduos (MIRHAFEZ *et al.*, 2015), o que poderia levar a um agravamento do quadro geral e aumentar o risco de morte, como observado entre os idosos de Bambuí.

Como a senescência contribui para o aumento da prevalência da SM, é aceitável mencionar que os idosos são mais acometidos por essa constelação de fatores de risco metabólicos e cardiovasculares que constitui a SM (DOMINGUEZ; BARBAGALLO, 2016). Portanto, o diagnóstico e tratamento desses fatores de risco, que a compõem, deveriam ser uma estratégia importante para reduzir a mortalidade por todas as causas associadas com a SM, não somente em populações idosas, mas na população geral (WU *et al.*, 2010). Em adição, melhorar o perfil inflamatório através da prática de atividade física e alimentação saudável, por exemplo, pode minimizar alguns efeitos de muitas doenças relacionadas à idade (FORD, 2005), sendo assim estratégias de prevenção possíveis de serem adotadas.

Entre as limitações do presente estudo pode-se mencionar o fato de que a avaliação da SM e dos marcadores inflamatórios foi realizada apenas na linha de base, não tendo sido avaliadas possíveis alterações ao longo do tempo; ainda assim, ressalta-se que os resultados demonstram associações significativas em 15 anos de acompanhamento, demonstrando a importância dessas exposições para a mortalidade a longo prazo. A categorização das variáveis contínuas, sobretudo dos marcadores inflamatórios que não apresentam pontos de corte definidos, pode ter resultado em *misclassification* (erros na classificação), inclusive dificultando comparações com outros estudos. Ainda deve-se considerar a possibilidade de viés de seleção na entrada do estudo, considerando que a coorte foi constituída apenas pelos sobreviventes da comunidade com 60 anos ou mais no momento do recrutamento; esse possível viés poderia ter reduzido a magnitude das associações reportadas nessa análise. Por outro lado, trata-se de um estudo de base populacional, com longo período de acompanhamento e baixo percentual de perdas de seguimento. Além disso, todas as informações foram coletadas por profissionais treinados, utilizando métodos padronizados e incluíram uma ampla gama de marcadores inflamatórios, de forma diferente ao observado na maioria dos estudos já existentes.

Portanto, os resultados apresentados aqui demonstraram que a presença de síndrome metabólica, circunferência da cintura aumentada e maiores níveis de pressão arterial e glicemia só foram associados ao maior risco de morte por todas as causas entre os idosos com maiores níveis dos marcadores inflamatórios investigados. Ainda foi possível observar que entre os idosos com menores níveis desses marcadores, tanto a SM quanto seus componentes apresentaram associação significativa e negativa com a mortalidade, o que deve ser investigado de forma mais detalhada em estudos futuros. Em resumo, o estado inflamatório parece exercer importante papel no efeito da SM e seus componentes na mortalidade geral de idosos, o que pode justificar, pelo menos em parte, os diferentes resultados observados entre as populações.

## 7 CONCLUSÃO

Os resultados descritos no presente estudo evidenciaram a existência de uma ampla gama de marcadores inflamatórios associados à presença da SM entre idosos, além daqueles já classicamente descritos na literatura, e também permitiu identificar os níveis em que cada um desses marcadores diferencia a população com presença ou não dessa síndrome, independentemente de outros fatores relevantes, considerados nessa análise. De maneira geral, o diagnóstico da SM foi positivamente associado a maiores níveis de IL-6, CXCL10 e PCR e negativamente associado aos níveis aumentados de CCL5, CXCL8 e CXCL9, além de apresentar associação consistente com o número de marcadores alterados, mesmo após ajustamento pelos fatores de confusão mensurados nessa investigação.

Em relação à análise sobre a mortalidade geral em 15 anos de seguimento, os resultados demonstraram associação negativa entre SM e maiores níveis de circunferência da cintura e triglicérides com esse desfecho. Por outro lado, níveis elevados de sete marcadores inflamatórios estiveram associados ao maior risco de mortalidade nessa população. Os resultados acrescentaram por demonstrar que alguns dos marcadores investigados (IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6 e PCR) modificam a associação entre SM, circunferência da cintura, pressão arterial e glicemia e mortalidade por todas as causas, após ajustamento pelos confundidores considerados. A presença da SM, além da circunferência da cintura, pressão arterial e glicemia aumentadas, foram associadas ao maior risco de morte apenas nos grupos com maiores níveis de alguns marcadores inflamatórios. Por outro lado, para menores níveis desses marcadores, a presença da SM, e alteração de seus componentes, foram inversamente associadas com mortalidade por todas as causas.

## **8 CONSIDERAÇÕES FINAIS/RECOMENDAÇÕES**

Esse trabalho demonstrou associações significativas entre SM e diversos marcadores inflamatórios, além de evidenciar interação significativa entre a síndrome e seus componentes com alguns desses biomarcadores na predição da mortalidade em 15 anos, entre idosos residentes na comunidade. Portanto, foi possível observar o quanto o tema inflamação é complexo e abrangente, especialmente entre idosos, evidenciando a necessidade de criar estratégias e ações de saúde pública que visem ao controle dos componentes da SM e da inflamação.

Diante desse quadro, pode-se mencionar ações como orientação nutricional, prática de atividade física regular, acesso a medicamentos para controle da pressão arterial, glicemia e dislipidemias, que deverão estar presentes na atenção primária, além de instituições de longa permanência, de modo a minimizar o impacto negativo desses fatores na qualidade de vida e sobrevida, proporcionando um envelhecimento mais saudável.

Além disso, a interpretação das análises sobre o efeito da SM e seus componentes na mortalidade geral de idosos deve considerar o perfil inflamatório das populações, considerando a importante associação entre SM e diversos marcadores inflamatórios e as interações significativas descritas no presente estudo.



## 9 REFERÊNCIAS

ABU-FARHA, M.; BEHBEHANI, K.; ELKUM, N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. *Cardiovascular Diabetology*, v. 13, p. 76, 9 abr. 2014.

ADAMS, R. J. *et al.* Population Comparison of Two Clinical Approaches to the Metabolic Syndrome: Implications of the new International Diabetes Federation consensus definition. *Diabetes Care*, v. 28, n. 11, p. 2777–2779, 1 nov. 2005.

ADRIAENSEN, W. *et al.* Interleukin-6 as a first-rated serum inflammatory marker to predict mortality and hospitalization in the oldest old: A regression and CART approach in the BELFRAIL study. *Experimental Gerontology*, v. 69, p. 53–61, set. 2015.

AGUILAR, M. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*, v. 313, n. 19, p. 1973–1974, 19 maio 2015.

AHONEN, T. M. *et al.* The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 22, n. 3, p. 285–291, mar. 2012.

AINSWORTH, B. E. *et al.* 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v. 43, n. 8, p. 1575–1581, ago. 2011.

AKBARALY, T. N. *et al.* Metabolic syndrome, its components, and mortality in the elderly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 95, n. 11, p. E327-332, nov. 2010.

AKDIS, M. *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 127, n. 3, p. 701- 721.e1–70, mar. 2011.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, v. 23, n. 5, p. 469–480, maio 2006.

ALBERTI, K.; ZIMMET, P. 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*, v. 15, p. 539–553, 1998.

ALEMÁN MATEO, H. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and its determinants in older Mexican non-diabetic adults. *Nutricion Hospitalaria*, v. 35, n. 2, p. 294–304, 27 2018.

ALVAREZ-RODRÍGUEZ, L. *et al.* Aging is associated with circulating cytokine dysregulation. *Cellular Immunology*, v. 273, n. 2, p. 124–132, 2012.

AMOUZEGAR, A. *et al.* The predictive value of metabolic syndrome for cardiovascular and all-cause mortality: *Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, v. 33, n. 1, 2017.

ANTONELLI, A. *et al.* Age-Dependent Changes in CXC Chemokine Ligand 10 Serum Levels in Euthyroid Subjects. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, v. 25, n. 9, p. 547–552, 1 set. 2005.

ANUURAD, E. *et al.* Attenuated Age-Impact on Systemic Inflammatory Markers in the Presence of a Metabolic Burden. *PLOS ONE*, v. 10, n. 3, p. e0121947, 27 mar. 2015.

AROOR, A. R. *et al.* Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*, v. 62, n. 11, p. 1543–1552, nov. 2013.

ASSMANN, G. *et al.* Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *The American Journal of Cardiology*, v. 99, n. 4, p. 541–548, 15 fev. 2007.

ASSUNÇÃO, L. G. S.; ELOI-SANTOS, S. M.; PEIXOTO, S. V. High sensitivity C-reactive protein distribution in the elderly: the Bambuí Cohort Study, Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 45, n. 12, p. 1284–1286, dez. 2012.

AUSTIN, M. A. *et al.* Heritability of C-Reactive Protein and Association with Apolipoprotein E Genotypes in Japanese Americans. *Annals of Human Genetics*, v. 68, n. 3, p. 179–188, maio 2004.

BACHELERIE, F. *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. [corrected]. LXXXIX. Update on the extended family of chemokine receptors and introducing a new nomenclature for atypical chemokine receptors. *Pharmacological Reviews*, v. 66, n. 1, p. 1–79, 2014.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabetic medicine*, v. 16, n. 5, p. 442–443, 1999.

BAYLIS, D. *et al.* Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longevity & Healthspan*, v. 2, n. 1, p. 8, 2 maios 2013.

BAYS, H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction: *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, v. 21, n. 5, p. 345–351, out. 2014.

BENNETTE, C.; VICKERS, A. Against quantiles: categorization of continuous variables in epidemiologic research, and its discontents. *BMC Medical Research Methodology*, v. 12, p. 21, 29 fev. 2012.

BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, v. 96, n. 9, p. 939–949, 13 maio 2005.

BERRES, M.-L.; NELLEN, A.; WASMUTH, H. E. Chemokines as immune mediators of liver diseases related to the metabolic syndrome. *Digestive Diseases* (Basel, Switzerland), v. 28, n. 1, p. 192–196, 2010.

BISWAS, S. K.; MANTOVANI, A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm. *Nature Immunology*, v. 11, n. 10, p. 889–896, out. 2010.

BOTOSENEANU, A. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and its association with physical capacity, disability, and self-rated health in Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study participants. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 63, n. 2, p. 222–232, fev. 2015.

BRADLEY, J. R. TNF-mediated inflammatory disease. *The Journal of Pathology*, v. 214, n. 2, p. 149–160, jan. 2008.

BRITTER V. *et al.* The TG/HDL Cholesterol Ratio Predicts All Cause Mortality in Women with suspected Myocardial Ischemia A Report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*, v.157, n.3, p. 548-555,2009.

BRUTSAERT, E.F. *et al.* Relations of postload and fasting glucose with incident cardiovascular disease and mortality late in life: The Cardiovascular Health Study. *Journal of Gerontology Medical Sciences*, v.71, n.3, p. 370-377, 2016.

BURACZYNSKA, M. *et al.* Chemotactic cytokine receptor 5 gene polymorphism: Relevance to microvascular complications in type 2 diabetes. *Cytokine*, v. 58, n. 2, p. 213–217, maio 2012.

CABRERA, M.A.S; ANDRADE, S.M; DIP, R M. Lipids and All-Cause Mortality among Older Adults: A 12-Year Follow-Up Study *The ScientificWorld Journal*, v. 2012, p.1-5, 2012.

CASTRO-COSTA, É. *et al.* Factors associated with depressive symptoms measured by the 12-item General Health Questionnaire in Community-Dwelling Older Adults (The Bambuí Health Aging Study). *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 30, n. 2, p. 104–109, jun. 2008.

CHEDRAUI, P. *et al.* Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas*, v. 77, n. 4, p. 370–374, abr. 2014.

CHEN, G.; GOEDDEL, D. V. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science* (New York, N.Y.), v. 296, n. 5573, p. 1634–1635, 31 maio 2002.

CHEN, L. *et al.* Serum CXC ligand 5 is a new marker of subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes: Subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clinical Endocrinology*, v. 75, n. 6, p. 766–770, dez. 2011.

CHOI, J.; JOSEPH, L.; PILOTE, L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 14, n. 3, p. 232–244, mar. 2013.

CHOI, K. M. *et al.* Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 75, n. 2, p. 235–240, fev. 2007.

CHRISTIANA, U. I. *et al.* Plasma levels of inflammatory cytokines in adult Nigerians with the metabolic syndrome. *Nigerian Medical Journal: Journal of the Nigeria Medical Association*, v. 57, n. 1, p. 64–68, 2016.

CHUANG, S-Y. *et al.* Abdominal Obesity and low skeletal muscle mass jointly predict total mortality and cardiovascular mortality in an Elderly Asian Population. *Journal of Gerontology A. Biol. Med. Sci.*, v.00, n.00, p. 1-7, 2015

COELHO, A. L.; HOGABOAM, C. M.; KUNKEL, S. L. Chemokines provide the sustained inflammatory bridge between innate and acquired immunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, v. 16, n. 6, p. 553–560, dez. 2005.

COHEN, M. C.; COHEN, S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 105, n. 5, p. 589–598, maio 1996.

CONSTANTINESCU, C. S. *et al.* Murine macrophages stimulated with central and peripheral nervous system myelin or purified myelin proteins release inflammatory products. *Neuroscience Letters*, v. 287, n. 3, p. 171–174, 2000.

COSTA, E. *et al.* Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in elderly people in the community? The Bambui Health Aging Study (BHAS). *International Psychogeriatrics*, v. 18, n. 3, p. 493–503, set. 2006.

COSTA, M. F. F. L. E *et al.* The Bambuí health and ageing study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 2, p. 126–135, 2000.

CROWN, J.; JAKUBOWSKI, A.; GABRILOVE, J. Interleukin-1: Biological Effects in Human Hematopoiesis. *Leukemia & Lymphoma*, v. 9, n. 6, p. 433–440, jan. 1993.

DALLMEIER, D. *et al.* Addition of Inflammatory Biomarkers Did Not Improve Diabetes Prediction in the Community: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*, v. 1, n. 4, p. e000869, 2012.

DE LUCA, C.; OLEFSKY, J. M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS letters*, v. 582, n. 1, p. 97–105, 2008.

DEO, R. *et al.* Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 44, n. 9, p. 1812–1818, nov. 2004.

DEVARAJ, S. *et al.* Role of C-Reactive Protein in Contributing to Increased Cardiovascular Risk in Metabolic Syndrome. *Current Atherosclerosis Reports*, v. 12, n. 2, p. 110–118, mar. 2010.

DINARELLO, C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*, v. 27, p. 519–550, 2009.

DINARELLO, C. A.; RENFER, L.; WOLFF, S. M. Human leukocytic pyrogen: purification and development of a radioimmunoassay. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 74, n. 10, p. 4624–4627, out. 1977.

DOMINGUEZ, L. J.; BARBAGALLO, M. The biology of the metabolic syndrome and aging: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 19, n. 1, p. 5–11, jan. 2016.

DUPUY, A. M. *et al.* Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology*, v. 53, n. 6, p. 329–339, 2007.

ECKEL, R. H. *et al.* The metabolic syndrome. *Lancet* (London, England), v. 375, n. 9710, p. 181–183, 16 jan. 2010.

ESPÓSITO, R. C. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome according to different criteria in the male population during the Blue November Campaign in Natal, RN, Northeastern Brazil. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v. 11, p. 401–408, 2018.

FERNÁNDEZ-BERGÉS, D. *et al.* Metabolic and inflammatory profiles of biomarkers in obesity, metabolic syndrome, and diabetes in a Mediterranean population. DARIOS Inflammatory study. *Revista Espanola De Cardiologia* (English Ed.), v. 67, n. 8, p. 624–631, ago. 2014.

FERREIRA, S. H. *et al.* Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent antagonized by a tripeptide analogue. *Nature*, v. 334, n. 6184, p. 698–700, 25 ago. 1988.

FORD ES, LI CY, PEARSON WS, MOKDAD AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med*, v.169, p.572-278, 2009.

FORD, E. S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes care*, v. 28, n. 11, p. 2745–2749, 2005.

FORD, E. S.; LI, C.; ZHAO, G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *Journal of Diabetes*, v. 2, n. 3, p. 180–193, set. 2010.

FORTI, P. *et al.* Metabolic syndrome and all-cause mortality in older men and women. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 42, n. 9, p. 1000–1009, set. 2012.

FOX, CS. *et al.* et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments - association with metabolic risk factors in the Framingham heart study. *Circulation*, v.116, p.39-48, 2007.

FRANCESCHI, C. *et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 908, p. 244–254, jun. 2000.

FRANCESCHI, C.; CAMPISI, J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 69 Suppl 1, p. S4-9, jun. 2014.

FRANCESCHI, Claudio; BONAFÈ, Massimiliano. Centenarians as a model for healthy aging. *Biochemical Society Transactions*, v. 31, n.2, p. 457-461, 2003

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. *Clin Chim Acta*, v. 369, p. 1–16, 2006.

FROULICH, M. *et al.* Association Between C-Reactive Protein and Features of the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, v. 23, p. 1835–1839, 2000.

FUNGHETTO, S. S. *et al.* Comparison of percentage body fat and body mass index for the prediction of inflammatory and atherogenic lipid risk profiles in elderly women. *Clinical Interventions in Aging*, v. 10, p. 247–253, 2015.

GHAEM MARALANI, H. *et al.* Metabolic syndrome and mortality in the elderly: a time-dependent association. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 99, n. 2, p. 209–216, fev. 2013.

GHAZARIAN, M. *et al.* Immunopathology of Adipose Tissue during Metabolic Syndrome. *Turk Patoloji Dergisi*, v. 31 Suppl 1, p. 172–180, 2015.

GORDON, S.; TAYLOR, P. R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews. Immunology*, v. 5, n. 12, p. 953–964, dez. 2005.

GORONZY, J. J.; WEYAND, C. M. Aging, autoimmunity and arthritis: T-cell senescence and contraction of T-cell repertoire diversity - catalysts of autoimmunity and chronic inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, v. 5, n. 5, p. 225–234, 2003.

GRANGER, J. P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, v. 290, n. 3, p. H923-924, mar. 2006.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, v. 112, n. 17, p. 2735–2752, 25 out. 2005.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, v. 26, n. 4, p. 364–373, maio 2016.

GRUNDY, S. M. Metabolic Syndrome: A Multiplex Cardiovascular Risk Factor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 92, n. 2, p. 399–404, fev. 2007.

HAFFNER, S. M. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*, v. 97, n. 2A, p. 3A–11A, 16 jan. 2006.

HE, Y. *et al.* Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to cardiovascular disease in an elderly Chinese population. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 47, n. 8, p. 1588–1594, 18 abr. 2006.

HERDER, C. *et al.* Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). *Diabetes*, v. 54 Suppl 2, p. S11–17, dez. 2005.

HILDRUM, B. *et al.* Metabolic syndrome and risk of mortality in middle-aged versus elderly individuals: the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *Diabetologia*, v. 52, n. 4, p. 583–590, abr. 2009.

HOLMES, W. E. *et al.* Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. *Science* (New York, N.Y.), v. 253, n. 5025, p. 1278–1280, 13 set. 1991.

HOSSEINZADEH-ATTAR, M. J. *et al.* The relationship between visfatin and serum concentrations of C-reactive protein, interleukin 6 in patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*, p. 1–6, 2016.

HOTAMISLIGIL, G. S. Foundations of Immunometabolism and Implications for Metabolic Health and Disease. *Immunity*, v. 47, n. 3, p. 406–420, 19 2017.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, v. 2, n. 5–6, p. 231–237, 1 maio 2009.

INDULEKHA, K.; SURENDAR, J.; MOHAN, V. High Sensitivity C-Reactive Protein, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-6, and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Levels in Asian Indians with Metabolic Syndrome and Insulin Resistance (CURES-105). *Journal of Diabetes Science and Technology*, v. 5, n. 4, p. 982–988, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). *Síntese de Indicadores Sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira* 2008.

JELLIFFE DB. The assessment of nutrition states of the community. Geneva: World Health Organization; 1996.

JU, S.-Y.; LEE, J.-Y.; KIM, D.-H. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*, v. 96, n. 45, p. e8491, nov. 2017.

KANBAK, G. *et al.* Cardiovascular risk assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: Role of biomarkers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 5, n. 1, p. 7–11, jan. 2011.

KANDA, H. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *Journal of Clinical Investigation*, v. 116, n. 6, p. 1494–1505, 1 jun. 2006.

KASSI, E. *et al.* Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC medicine*, v. 9, n. 1, p. 48, 2011.

KAUR, J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*, v. 2014, p. 1–21, 2014.

KAWADA, T. *et al.* Biological markers, lifestyles and metabolic syndrome in workers. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 9, n. 2, p. 71–73, abr. 2015.

KAWADA, T. Inflammatory and anti-inflammatory indicators as predictive biomarkers of metabolic syndrome. *International Journal of Cardiology*, v. 155, n. 2, p. 285–286, mar. 2012.

KERR, R.; STIRLING, D.; LUDLAM, C. A. Interleukin 6 and haemostasis. *British Journal of Haematology*, v. 115, n. 1, p. 3–12, out. 2001.

KIM, H.-J. *et al.* Differential effects of interleukin-6 and-10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes*, v. 53, n. 4, p. 1060–1067, 2004.

KIM, J. –. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*, v. 113, n. 15, p. 1888–1904, 18 abr. 2006.

KIM, J. A.; CHOI, C. J.; YUM, K. S. Cut-off values of visceral fat area and waist circumference: Diagnostic criteria for abdominal obesity in a Korean population. *Journal of Korean Medical Science*, v. 21, p. 1048–1053, 2006.

KIM, S. *et al.* Relationship between deep subcutaneous abdominal adipose tissue and metabolic syndrome: a case control study. *Diabetol Metab Syndr*, p. 8–10, 2016.

KIM, S.-H. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 is related to metabolic syndrome and homocysteine in subjects without clinically significant atherosclerotic cardiovascular disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, v. 71, n. 1, p. 1–6, fev. 2011.



KITLER, M. Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment. *Am J Cardiol*, v. 70, n. 11, p. 1077–1080, 1992.

KOWALL, B. *et al.* Categories of glucose tolerance and continuous glycemic measures and mortality. *Eur J Epidemiol*, v.26, p.637-645, 2011.

KUK, J. L.; ARDERN, C. I. Age and sex differences in the clustering of metabolic syndrome factors: association with mortality risk. *Diabetes Care*, v. 33, n. 11, p. 2457–2461, nov. 2010.

KUOPPAMÄKI, M. *et al.* High sensitive C-reactive protein (hsCRP), cardiovascular events and mortality in the aged: A prospective 9-year follow-up study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, v. 60, n. 1, p. 112–117, jan. 2015.

KUSCHE-VIHROG, K. *et al.* C-Reactive Protein Makes Human Endothelium Stiff and Tight. *Hypertension*, v. 57, n. 2, p. 231–237, 1 fev. 2011.

LARSEN, C. M. *et al.* Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine*, v. 356, n. 15, p. 1517–1526, 12 abr. 2007.

LEE, J. S. W. *et al.* Obesity Can Benefit Survival—A 9-Year Prospective Study in 1614 Chinese Nursing Home Residents. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 15, n. 5, p. 342–348, 1 maio 2014.

LEE, J. S. W. *et al.* Survival benefit of abdominal adiposity: a 6-year follow-up study with Dual X-ray absorptiometry in 3,978 older adults. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, v. 34, n. 3, p. 597–608, jun. 2012.

LIMA-COSTA, M. F. *et al.* Predictive value of multiple cytokines and chemokines for mortality in an admixed population: 15-year follow-up of the Bambuí-Epigen (Brazil) cohort study of aging. *Experimental Gerontology*, v. 98, p. 47–53, 2017.

LIMA-COSTA, M. F.; FIRMO, J. O.; UCHOA, E. Cohort Profile: The Bambuí (Brazil) Cohort Study of Ageing. *International Journal of Epidemiology*, v. 40, n. 4, p. 862–867, 1 ago. 2011.

LIONAKIS N. *et al.* Hypertension in the elderly. *World J Cardiol*, 4:135–47, 2012.

LISTENBERGER L.L. *et al.* Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.100, p. 3077-3082, 2003.

LIU, J. *et al.* Effects of blood triglycerides on cardiovascular and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of 61 prospective studies. *Lipids in Health Disease*, v.12, p.159-169, 2013.

LIU, M. *et al.* Increasing Prevalence of Metabolic Syndrome in a Chinese Elderly Population: 2001-2010. *PloS One*, v. 8, n. 6, p. e66233, 2013.

LIU, T. F. *et al.* Fueling the flame: bioenergy couples metabolism and inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 92, n. 3, p. 499–507, 1 set. 2012.

LUBRANO, V. *et al.* Usefulness of high-sensitivity IL-6 measurement for clinical characterization of patients with coronary artery disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 19, n. 3, p. 110–114, 2005.

MABRY, R. M. *et al.* Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries: a systematic review. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, v. 27, n. 5, p. 593–597, maio 2010.

MADESHIYA, A. K. *et al.* Monocyte chemoattractant protein-1 gene polymorphism and its serum level have an impact on anthropometric and biochemical risk factors of metabolic syndrome in Indian population. *International Journal of Immunogenetics*, v. 42, n. 2, p. 78–86, abr. 2015.

MALARKEY, W. B.; ZVARA, B. J. Interleukin-1 $\beta$  and Other Cytokines Stimulate Adrenocorticotropin Release from Cultured Pituitary Cells of Patients with Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 69, n. 1, p. 196–199, jul. 1989.

MANNUCCI, E. *et al.* National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation diagnostic criteria for metabolic syndrome in an Italian cohort: Results from the FIBAR Study. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 30, n. 11, p. 925–930, 1 dez. 2007.

MANTOVANI, A. *et al.* Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends in Immunology*, v. 23, n. 11, p. 549–555, nov. 2002.

MANTOVANI, A.; BONECCHI, R.; LOCATI, M. Tuning inflammation and immunity by chemokine sequestration: decoys and more. *Nature Reviews. Immunology*, v. 6, n. 12, p. 907–918, dez. 2006.

MARQUEZINE, G. F. *et al.* Metabolic syndrome determinants in an urban population from Brazil: social class and gender-specific interaction. *International Journal of Cardiology*, v. 129, n. 2, p. 259–265, 26 set. 2008.

MARTYNOWICZ, H. *et al.* The role of chemokines in hypertension. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, v. 23, n. 3, p. 319–325, 2014.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *Plos Medicine*, v. 3, n. 11, p. e442, nov. 2006.

MATSUSHIMA, K. *et al.* Molecular cloning of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor (MDNCF) and the induction of MDNCF mRNA by interleukin 1 and tumor necrosis factor. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 167, n. 6, p. 1883–1893, 1 jun. 1988.

McCRACKEN, E.; MONAGHAN, M.; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, v. 36, n. 1, p. 14–20, fev. 2018.

MINCIULLO, P. L. *et al.* Inflammaging and anti-inflammaging: The role of cytokines in extreme longevity. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, v. 64, n. 2, p. 111–126, 2016.

MIRHAFEZ, S. R. *et al.* Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *The British Journal of Nutrition*, v. 113, n. 12, p. 1911–1919, 28 jun. 2015.

MONTGOMERY, R. R.; SHAW, A. C. Paradoxical changes in innate immunity in aging: recent progress and new directions. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 98, n. 6, p. 937–943, dez. 2015.

MOOIJART, S. P. *et al.* C-Reactive Protein and Genetic Variants and Cognitive Decline in Old Age: The PROSPER Study. *PLoS ONE*, v. 6, n. 9, p. e23890, 7 set. 2011.

MORA, S.; RIDKER, P. M. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)—Can C-Reactive Protein Be Used to Target Statin Therapy in Primary Prevention? *The American Journal of Cardiology*, v. 97, n. 2, p. 33–41, jan. 2006.

MOREIRA, M. C. DOS S. *et al.* Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? *Frontiers in Physiology*, v. 6, 25 ago. 2015.

MOSCA, L. *et al.* Cardiovascular disease in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, v. 96, p. 2468–2482, 1997.

MOZAFFARIAN, D. *et al.* Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Archives of Internal Medicine*, v. 168, n. 9, p. 969–978, 12 maio 2008.

MÜLLER, M. *et al.* Review: The chemokine receptor CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11 in neuroimmunity--a tale of conflict and conundrum. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, v. 36, n. 5, p. 368–387, ago. 2010.

MUSIALIK, K. The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiologia Polska*, v. 70, n. 12, p. 1237–1242, 2012.

National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (2016). Older adults. Retrieved from: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/special-populations-co-occurring-disorders/older-adults>.

NOALE, M. *et al.* Lipid risk factors among elderly with normal fasting glucose, impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. The Italian longitudinal study on aging. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, v.22, p.220-226, 2013.

OREOPOULOS, A. *et al.* The obesity paradox in the elderly: potential mechanisms

and clinical implications. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 25, n. 4, p. 643–659, viii, nov. 2009.

OROZCO-BELTRAN, D. *et al.* Lipid profile, cardiovascular disease and mortality in a Mediterranean high-risk population: The ESCARVAL-RISK study. *PLoS ONE*, v.12, n.10, p: e0186-e196,2017.

OSTAN, R. *et al.* Metabolic syndrome in the offspring of centenarians: focus on prevalence, components, and adipokines. *AGE*, v. 35, p. 1995–2007, 2013.

OTA, T. Chemokine Systems Link Obesity to Insulin Resistance. *Diabetes & Metabolism Journal*, v. 37, n. 3, p. 165, 2013.

OUCHI, N. *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews. Immunology*, v. 11, n. 2, p. 85–97, fev. 2011.

OUYANG, W. *et al.* Regulation and Functions of the IL-10 Family of Cytokines in Inflammation and Disease. *Annual Review of Immunology*, v. 29, n. 1, p. 71–109, 23 abr. 2011.

PALMER, C. *et al.* The effect of obesity on intrahepatic cytokine and chemokine expression in chronic hepatitis C infection. *Gut*, v. 59, n. 3, p. 397–404, mar. 2010.

PALMERI, M. *et al.* Cytokine serum profile in a group of Sicilian nonagenarians. *Journal of Immunoassay & Immunochemistry*, v. 33, n. 1, p. 82–90, jan. 2012.

PASCERI, V. *et al.* Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*, v. 103, p. 2531–4, 2001.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 12, p. 1805–1812, jun. 2003.

PEREIRA, R. S. F.; FRANCESCHINI, S. DO C. C. Comparação de diferentes critérios de definição para diagnóstico de síndrome metabólica em idosas. *Cardiol*, v. 95, n. 3, p. 346–353, 2010.

PETTIGREW, K. A. *et al.* Resequencing of the CCL5 and CCR5 genes and investigation of variants for association with diabetic nephropathy. *Journal of human genetics*, v. 55, n. 4, p. 248–251, 2010.

PIKHART, H *et al.* Association Between Fasting Plasma Triglycerides, All-Cause and Cardiovascular Mortality in Czech Population. Results From the HAPIEE Study. *Physiol. Res*, v.64, n.3, p.S355-S361, 2015

PIRKLE, C. M. *et al.* Model-based recursive partitioning to identify risk clusters for metabolic syndrome and its components: findings from the International Mobility in Aging Study. *BMJ Open*, v. 8, n. 3, p. e018680, mar. 2018.

POST HOSPERS, G. *et al.* Relation between blood pressure and mortality risk in an older population: role of chronological and biological age. *Journal of Internal Medicine*, v.277, p.488-497, 2015.

PROUDFOOT, A. E. I. Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets. *Nature Reviews. Immunology*, v. 2, n. 2, p. 106–115, fev. 2002.

R CORE TEAM. A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria; 2016. Disponível em: <https://www.R-project.org/>.

RAFFAITIN, C. *et al.* Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study. *Neurology*, v. 76, n. 6, p. 518–525, 8 fev. 2011.

RAMALHO, J. R. DE O. *et al.* Energy expenditure through physical activity in a population of community-dwelling Brazilian elderly: cross-sectional evidences from the Bambuí cohort study of aging. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 27, p. s399–s408, 2011.

RAVAGLIA, G. *et al.* Metabolic Syndrome: Prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care*, v. 29, n. 11, p. 2471–2476, 1 nov. 2006.

RAY, D.; YUNG, R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical Immunology* (Orlando, Fla.), v. 196, p. 59–63, nov. 2018.

REA, I. M. *et al.* Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 586, 2018.

REAVEN, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1988.

REIS, J. P. *et al.* Comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality. *Obesity* (Silver Spring, Md.), v. 17, n. 6, p. 1232–1239, jun. 2009.

RIDKER, P. M. C-Reactive Protein, Inflammation, and Cardiovascular Disease: Clinical Update. *Current Issues in Cardiology*, v. 32, n. 3, p. 384–386, 2005.

RIGO, J. C. *et al.* Prevalência de síndrome metabólica em idosos de uma comunidade: comparação entre três métodos diagnósticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 93, n. 2, p. 85–91, ago. 2009.

RISHNAN, E. Interaction of inflammation, hyperuricemia, and the prevalence of hypertension among adults free of metabolic syndrome: NHANES 2009–2010. *Journal of the American Heart Association*, v. 3, n. 2, p. e000157, 2014.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H. *et al.* Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *International Journal of Endocrinology*, v. 2013, p. 678159, 2013.

RORIZ, A K C. et al. Imaging assessment of visceral adipose tissue area and its correlations with metabolic alterations. *Arq Bras. Cardiol*, v.95, n.6, p. 698-704, 2010.

SAAD, M. A. N. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 102, n. 3, p. 263–269, mar. 2014.

SALAZAR, M. R. et al. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. *Diabetes and Vascular Disease Research*, v. 8, n. 2, p. 109–116, 1 abr. 2011.

SAMADI, S. et al. Hypertriglyceridemic waist: The point of divergence for prediction of CVD vs. mortality: Tehran Lipid and Glucose Study. *International Journal of Cardiology*, v.165, p.260–265, 2013.

SAMARAS, K. et al. The value of the metabolic syndrome concept in elderly adults: is it worth less than the sum of its parts? *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 60, n. 9, p. 1734–1741, set. 2012.

SANTOS, A.-C. et al. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *International Journal of Obesity*, v. 29, n. 12, p. 1452–1456, dez. 2005.

SAXENA, A. et al. Interleukin-10 paradox: A potent immunoregulatory cytokine that has been difficult to harness for immunotherapy. *Cytokine*, v. 74, n. 1, p. 27–34, jul. 2015.

SCAGLIONE, R. et al. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? *Internal and Emergency Medicine*, v. 5, n. 2, p. 111–119, abr. 2010.

SCHETT, G.; DAYER, J.-M.; MANGER, B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 12, n. 1, p. 14–24, 10 dez. 2015.

SCHMIDT, M.I., et al. Chronic noncommunicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*; v. 377, n.9781, p.1949-61, 2011.

SCHRAGE, A. et al. Enhanced T cell transmigration across the murine liver sinusoidal endothelium is mediated by transcytosis and surface presentation of chemokines. *Hepatology* (Baltimore, Md.), v. 48, n. 4, p. 1262–1272, out. 2008.

SCUTERI, A. et al. Independent and additive effects of cytokine patterns and the metabolic syndrome on arterial aging in the Sardinia Study. *Atherosclerosis*, v. 215, n. 2, p. 459–464, abr. 2011.

SEMENKOVICH, C. F. Insulin resistance and atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation*, v. 116, n. 7, p. 1813–1822, 3 jul. 2006.

SEO, J. A. *et al.* The cutoff values of visceral fat area and waist circumference for identifying subjects at risk for metabolic syndrome in elderly Korean: Ansan Geriatric (AGE) cohort study. *BMC Public Health*, v. 9, n. 1, p. 443, 2009.

SHANKAR, A. *et al.* The association between circulating white blood cell count, triglyceride level and cardiovascular and all-cause mortality: Population-based cohort study. *Atherosclerosis*, v. 192, p. 177–183, 2007.

SHAW, A. C.; GOLDSTEIN, D. R.; MONTGOMERY, R. R. Age-dependent dysregulation of innate immunity. *Nature Reviews. Immunology*, v. 13, n. 12, p. 875–887, dez. 2013.

SHIN, J.-A. *et al.* Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *Journal of Diabetes Investigation*, v. 4, n. 4, p. 334–343, jul. 2013.

SHIN, M. J. *et al.* Circulating IL-8 levels in heart failure patients with and without metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*, v. 405, n. 1–2, p. 139–142, 2009.

SHIWAKU, K. *et al.* Predictive values of anthropometric measurements for multiple metabolic disorders in Asian populations. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v. 69, n. 1, p. 52–62, jul. 2005.

SILVA, B. *et al.* Obesity, Physical Fitness and Inflammation in the Elderly. *Geriatrics*, v. 2, n. 4, p. 30, 21 set. 2017.

SINGH, T.; NEWMAN, A. B. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Research Reviews*, v. 10, n. 3, p. 319–329, jul. 2011.

SINGH-MANOUX, A. *et al.* Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology*, v. 83, n. 6, p. 486–493, 5 ago. 2014.

SMITH, S. C. Current and Future Directions of Cardiovascular Risk Prediction. *The American Journal of Cardiology*, v. 97, n. 2, p. 28–32, jan. 2006.

SO, E. S.; YOO, K. S. Waist Circumference Cutoff Points for Central Obesity in the Korean Elderly Population. *Journal of Applied Gerontology*, v. 34, n. 1, p. 102–117, 1 fev. 2015.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*, 84:3–28, 2005.

SRIKANTHAN, K. *et al.* Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers: A Panel for Early Detection, Management, and Risk Stratification in the West Virginian Population. *International Journal of Medical Sciences*, v. 13, n. 1, p. 25–38, 2016.

STENHOLM, S. *et al.* Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity: the InCHIANTI study. *Clinical Endocrinology*, v. 73, n. 1, p. 55–65, jul. 2010.

STRAZZULLO, P. *et al.* Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism: Clinical and Experimental*, v. 57, n. 3, p. 355–361, mar. 2008.

SUMNER, A. D.; SARDI, G. L.; REED, J. F. Components of the metabolic syndrome differ between young and old adults in the US population. *Journal of Clinical Hypertension* (Greenwich, Conn.), v. 14, n. 8, p. 502–506, ago. 2012.

SUZUKI, T. *et al.* Metabolic syndrome, C-reactive protein, and mortality in U.S. Blacks and Whites: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Diabetes Care*, v. 37, n. 8, p. 2284–2290, ago. 2014.

The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Archives of Internal Medicine*, v. 153, n. 2, p. 154–183, 25 jan. 1993.

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*, p. 3143–3421, 2002.

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. *JAMA*, 16;285(19):2486-97, 2001.

THOMAS, F. *et al.* The impact of the metabolic syndrome--but not of hypertension--on all-cause mortality disappears in the elderly. *Journal of Hypertension*, v. 29, n. 4, p. 663–668, abr. 2011.

TIMPSON, N. J. *et al.* C-reactive protein and its role in metabolic syndrome: mendelian randomisation study. *The Lancet*, v. 366, n. 9501, p. 1954–1959, 2005.

TIMPSON, N. J. *et al.* C-reactive protein levels and body mass index: Elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization. *International Journal of Obesity* (2005), v. 35, n. 2, p. 300–308, fev. 2011.

TORRES, K. C. L. *et al.* Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population based cohort. *Experimental Gerontology*, v. 103, p. 47–56, 2018.

TORZEWSKI, M. *et al.* C-reactive protein in the arterial intima role of C-reactive protein receptor–dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 20, n. 9, p. 2094–2099, 2000.

UEBA, T. *et al.* Elevated RANTES Level Is Associated With Metabolic Syndrome and Correlated With Activated Platelets Associated Markers in Healthy Younger Men. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, v. 20, n. 8, p. 813–818, 1 nov. 2014.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World population prospects: the 2015 revision. New York; 2015.



UNO, S. *et al.* Expression of chemokines, CXC chemokine ligand 10 (CXCL10) and CXCR3 in the inflamed islets of patients with recent-onset autoimmune type 1 diabetes. *Endocrine Journal*, v. 57, n. 11, p. 991–996, 2010.

VAN EXEL, E. *et al.* Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes : the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, v. 51, n. 4, p. 1088–1092, abr. 2002.

VANHALA, M.; KAUTIAINEN, H. J.; KUMPUSALO, K. Proinflammation and hypertension: A population-based study. *Mediators of Inflammation*, p. 1–7, 2008.

VASSILEVA, V.; PIQUETTE-MILLER, M. Inflammation: the dynamic force of health and disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 96, n. 4, p. 401–405, out. 2014.

VERONESE, N. *et al.* Inverse relationship between body mass index and mortality in older nursing home residents: a meta-analysis of 19,538 elderly subjects. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 16, n. 11, p. 1001–1015, nov. 2015.

VISHNU, A.; GURKA, M. J.; DEBOER, M. D. The severity of the metabolic syndrome increases over time within individuals, independent of baseline metabolic syndrome status and medication use: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Atherosclerosis*, v. 243, n. 1, p. 278–285, nov. 2015.

VOLP, A. C. P. *et al.* Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 52, n. 3, p. 537–549, 2008.

WACHHOLZ, P. A.; MASUDA, P. Y. Caracterização e prevalência de síndrome metabólica em idosos segundo dois critérios diagnósticos diferentes. *Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento*, v. 14, n. 1, 24 jul. 2009.

WALTHER, G. *et al.* Metabolic Syndrome Individuals With and Without Type 2 Diabetes Mellitus Present Generalized Vascular Dysfunction Cross-Sectional Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 35, n. 4, p. 1022–1029, 2015.

WANG, C.-H. C-Reactive Protein Upregulates Angiotensin Type 1 Receptors in Vascular Smooth Muscle. *Circulation*, v. 107, n. 13, p. 1783–1790, 8 abr. 2003.

WANG, Z. *et al.* Mast cell specific immunological biomarkers and metabolic syndrome among middle-aged and older Chinese adults. *Endocrine Journal*, v. 64, n. 3, p. 245–253, 31 mar. 2017.

WASMUTH, H. E. *et al.* Antifibrotic effects of CXCL9 and its receptors CXCR3 in livers of mice and humans. *Gastroenterology*, v. 137, n. 1, p. 309–319, jul. 2009.

WEISBERG, S. P. *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, 15 dez.

2003.

WEISS, T. W.; ARNESEN, H.; SELJEFLOT, I. Components of the Interleukin-6 transsignalling system are associated with the metabolic syndrome, endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Metabolism*, v. 62, n. 7, p. 1008–1013, jul. 2013.

WHO. World Health Organization. World report on ageing and health, 2015.

WOLF, J.; ROSE-JOHN, S.; GARBERS, C. Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*, v. 70, n. 1, p. 11–20, nov. 2014.

World Health Organization Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology. ATC/DDD. Index [Internet]. Who; 2011. Disponível em: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2012). *Active ageing: A policy framework*. Madrid, Spain.

WU, H. et al. Independent and Opposite Associations of Trunk and Leg Fat Depots with Adipokines, Inflammatory Markers, and Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older Chinese Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 95, n. 9, p. 4389–4398, set. 2010a.

WU, J. T.; WU, L. L. Linking inflammation and atherogenesis: Soluble markers identified for the detection of risk factors and for early risk assessment. *Clinica Chimica Acta*, v. 366, n. 1–2, p. 74–80, abr. 2006.

WU, S. H. et al. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, v. 25, n. 6, p. 375–384, jun. 2010b.

XIA, S. *et al.* An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Journal of Immunology Research*, v. 2016, 2016.

XIA, T-I. *et al.* The triglyceride paradox in the mortality of coronary artery disease. *Lipids in Health and Disease*, v.18, p.21, 2019.

XU, L. *et al.* Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules*, v. 5, n. 3, p. 1563–1579, 21 jul. 2015.

YAMAMOTO, J. *et al.* Differential expression of the chemokine receptors by the Th1- and Th2-type effector populations within circulating CD4+ T cells. *Journal of Leukocyte Biology*, v. 68, n. 4, p. 568–574, out. 2000.

YAO, L. et al. Roles of the Chemokine System in Development of Obesity, Insulin Resistance, and Cardiovascular Disease. *Journal of Immunology Research*, v. 2014, p. 1–11, 2014.

YEH, E. T. H. High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clinical Cardiology*, v. 28, n. 9, p. 408–412, set. 2005.

YEN, Y.-F. *et al.* Associations of Metabolic Syndrome and its Components With Mortality in the Elderly: A Cohort Study of 73,547 Taiwanese Adults. *Medicine*, v. 94, n. 23, p. e956, jun. 2015.

YOON, S. *et al.* Insulin resistance: regression and clustering. *PloS one*, v. 9, n. 6, p. e94129, 2014.

YOSHIMURA, T. *et al.* Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 84, n. 24, p. 9233–9237, dez. 1987.

ZAKYNTHINOS, E.; PAPPA, N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *Journal of Cardiology*, v. 53, n. 3, p. 317–333, jun. 2009.

ZAMBON, S. *et al.* Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. *Diabetes Care*, v. 32, n. 1, p. 153–159, jan. 2009.

ZANNI, F. *et al.* Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Experimental Gerontology*, v. 38, n. 9, p. 981–987, set. 2003.

ZHAO, G. *et al.* Waist circumference, abdominal obesity, and depression among overweight and obese U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *BMC Psychiatry*, v. 11, p. 130, 11 ago. 2011.

ZIPRIS, D. *et al.* Cytokine gene expression in islets and thyroids of BB rats. IFN-gamma and IL-12p40 mRNA increase with age in both diabetic and insulin-treated nondiabetic BB rats. *The Journal of Immunology*, v. 156, n. 3, p. 1315–1321, 1996.

ZOZULINSKA, D. *et al.* Serum interleukin-8 level is increased in diabetic patients. *Diabetologia*, v. 42, n. 1, p. 117–118, 1999.

ZULIANI, G. *et al.* Insulin resistance and systemic inflammation, but not metabolic syndrome phenotype, predict 9 years mortality in older adults. *Atherosclerosis*, v. 235, n. 2, p. 538–545, ago. 2014.

ZWAKA, T. P.; HOMBACH, V.; TORZEWSKI, J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis. *Circulation*, v. 103, n. 9, p. 1194–1197, 2001.

ZYCHOWSKA, M. *et al.* The Role of Some Chemokines from the CXC Subfamily in a Mouse Model of Diabetic Neuropathy. *Journal of Diabetes Research*, v. 2015, p. 1–13, 2015.

## 10 APÊNDICE

**CSP** CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA  
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

Rio de Janeiro, 27 de setembro de 2018.

Ilmo(a) Sr(a). Sérgio Viana Peixoto:

Em nome do Conselho Editorial de Cadernos de Saúde Pública, comunicamos que o artigo de sua autoria, em colaboração com Cristiane Vilas Boas Neves, Juliana Vaz de Melo Mambrini, Karen Cecília Lima Torres, Andréa Teixeira-Carvalho, Olindo Assis Martins-Filho, Maria Fernanda Lima-Costa, intitulado "Associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios em idosos resi-dentes na comunidade", foi aprovado quanto ao seu mérito científico.

A conclusão do processo editorial de seu artigo dependerá da avaliação técnico-editorial com vistas a detectar dúvidas de formatação, referências bibliográficas, figuras e/ou tabelas. Comunicação nesse sentido lhe será enviada oportunamente.

Atenciosamente,

Marília Sá Carvalho

Cláudia Medica Ceeli

Luciana Dias de Lima  
Editoras