

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
(MESTRADO PROFISSIONAL) - PPGSCol**

**ABIGAIL LOPES GARCIA**

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA NO DIABETES  
MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

**CRICIÚMA  
2017**



**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE - UNASAU  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA  
(MESTRADO PROFISSIONAL) - PPGSCol**

**ABIGAIL LOPES GARCIA**

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA NO DIABETES  
MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões

Coorientadora: Profa. Dra. Ingrid Dalira Schweigert Perry

**CRICIÚMA  
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na publicação

G216p Garcia, Abigail Lopes.  
Prevalência de síndrome metabólica no diabetes mellitus  
2 : revisão sistemática e metanálise / Abigail Lopes Garcia. –  
2017.  
178 p. : il. ; 21 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul  
Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva,  
Criciúma, SC, 2017.  
Orientação: Priscyla Waleska Targino de Azevedo  
Simões.  
Coorientação: Ingrid Dalira Schweigert Perry.

1. Diabetes Mellitus Tipo 2. 2. Síndrome metabólica. 3.  
Resistência à insulina. 4. Metanálise. I.. Título.

CDD. 22ª ed. 616.462

**ABIGAIL LOPES GARCIA**

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA NO DIABETES MELLITUS TIPO 2: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Coletiva na área de Área de Concentração de Gestão do Cuidado e Educação em Saúde no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Criciúma, 23 de março de 2017.

**BANCA EXAMINADORA**

Profa. Priscyla Waleska Targino de Azevedo Simões - Doutora –  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - UNESC - Orientadora

Profa. Cristiane Damiani Tomasi - Doutora –  
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva - UNESC

Profa. Maria Marlene de Souza Pires - Doutora –  
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - UFSC



### **Folha Informativa**

As referências da dissertação foram elaboradas seguindo o estilo Vancouver e as citações pelo sistema de chamada numérico da ABNT. Este trabalho foi realizado utilizando a infraestrutura do Laboratório de Tecnologia da Informação e Comunicação na Saúde.



Dedico essa dissertação ao meu  
esposo Michael, e a minha família  
querida.



## AGRADECIMENTOS

Sou imensamente grata a Deus pela permissão da minha frágil existência nesse mundo passageiro, pela força e socorro bem presente na hora da dificuldade, e pelas alegrias inimagináveis ao longo do caminho. Por se fazer presente na minha vida em todos os momentos e me surpreender todos os dias.

À minha mãe, Benta, por sua fé tão sólida e inabalável, pelas orações constantes e estímulo inesgotável para prosseguir na caminhada.

Ao meu pai, Jaime, pelas palavras de reflexão e coragem.

Ao meu marido, Michael, meu amor, amigo e companheiro, por tornar os meus dias mais doces e felizes; estar sempre ao meu lado em todos os momentos; encorajar-me quando eu pensei ter chegado ao limite, e então, finalmente, fazer-me descobrir que sou mais forte do que pensava. Agradeço pela compreensão, empatia, paciência e amor a mim dedicados. Tenhas certeza que a recíproca é verdadeira.

À minha irmã Elisama, e meus irmãos Jeiel e Jaaziel, por me lembrarem sempre que família é a base de tudo e que sempre há alguém com que podemos contar. As palavras de admiração e de carinho, muitas vezes me impulsionaram a continuar para fazer jus.

Ao cunhado Diego e às cunhadas Keila e Aline, pela amizade e parceria nas horas de intensa dedicação, oferecendo um cantinho para estudar ou uma pergunta de preocupação.

À minha cunhada Josy e minha sogra Cirene, que nas minhas idas e vindas me acolheram maravilhosamente, sempre buscando me oferecer carinho e conforto quando a saudade insistia em bater à porta, ou ainda palavras de ânimo para vencer o cansaço.

À minha orientadora e amiga, professora Dr<sup>a</sup> Priscyla, pessoa que muito admiro pela sua capacidade de ensinar e profundidade em conhecer, agradeço por acreditar em mim e propor esse grande desafio. Por me mostrar que é possível realizar um belo trabalho quando todo mundo doa um pouco de si. E por não me deixar vencer pela fadiga.

À minha co-orientadora e também amiga, professora Dr<sup>a</sup> Ingrid, pela parceria incansável na execução desse lindo trabalho. Agradeço por tanto esmero em me ajudar nas leituras cansativas e quase infundas.

Agradeço de forma especial à professora Dr<sup>a</sup> Maria Marlene de Souza Pires e Dr<sup>a</sup> Cristiane Damiani Tomasi na banca final e Dr<sup>a</sup> Luciane Bisognin Ceretta e Dr Marco Antonio da Silva na banca da qualificação. Suas contribuições foram de grande valia para que esse trabalho se tornasse ainda melhor.



Aos colegas do Laboratório de Tecnologia da Informação e Comunicação na Saúde Felipe, Eduardo, Ronaldo e Pedro, muito parceiros, dedicados e comprometidos com os prazos, sem eles, seria impossível realizar esse trabalho em tempo hábil.

À secretária Mari do PPGSCol, que muito me auxiliou quando a distância insistia em dificultar. Sempre acessível e pronta.

Aos meus professores e colegas do Mestrado em Saúde Coletiva, sempre muito ativos e participativos, trocando conhecimentos e fazendo descobertas, mostrando que todos são importantes e encorajando uns aos outros a encarar sempre cada obstáculo, e que o medo faz parte, mas não nos domina.

Agradeço de modo especial ao Programa de Bolsas Universitárias de Santa Catarina, UNIEDU, que proveu os recursos financeiros para que essa pesquisa fosse concretizada. Sou imensamente grata por terem aceitado nosso projeto.

A todos que de alguma forma, grande ou pequena, contribuíram para que esse trabalho se concretizasse e para que eu pudesse conquistar mais essa vitória, aos que ouviram minhas dúvidas e inquietações, meus medos e confissões, a eles, meu sincero Muito Obrigada!



“Ainda que eu tenha o dom de profecia e saiba todos os mistérios e todo o conhecimento, e tenha uma fé capaz de mover montanhas, se não tiver amor, nada serei.”

I Coríntios 13. 2 (Bíblia Sagrada)



## RESUMO

**Introdução:** O Diabetes Mellitus é uma condição de saúde que demanda acompanhamento e requer estratégias que reduzam a ocorrência de múltiplos fatores de risco além do controle da glicemia. É compreendido como epidemia, traduzindo-se em grande desafio para os sistemas de Saúde Pública, pois, sua incidência global aumentou 12 vezes nos últimos 30 anos (sendo mais associada ao tipo 2). Por outro lado, a Síndrome Metabólica é definida como um grupo de fatores de risco relacionados ao sistema cardiovascular e ao Diabetes, e, apesar de recente e ainda pouco diagnosticada na prática clínica, sua prevalência é de 20,0% a 25,0% da população adulta mundial. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 por meio de uma Revisão Sistemática e Metanálise. **Métodos:** Revisão Sistemática e Metanálise de estudos observacionais. A estratégia de busca foi realizada fazendo-se uma pesquisa exaustiva nas bases de dados Medline, Lilacs, Embase (e correlatas), bem como na Literatura Cinza. A metanálise foi desenvolvida no software R 3.1.1. A qualidade dos estudos foi avaliada pelo protocolo Newcastle-Ottawa Scale. Análises de sensibilidade e meta-regressão foram realizadas para identificar as fontes de heterogeneidade. A avaliação do viés de publicação foi realizada por meio do Teste de Begg e gráficos de funil. **Resultados:** Foram incluídos na metanálise 205 estudos primários que totalizaram 181.652 indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2. A prevalência média global foi de 69,39% (IC 95%: 67,31%-71,39%;  $I^2=98,8\%$ ), variando de 12,29% (IC 95%: 10,31%-14,49%) a 96,00% (IC 95%: 79,65%-99,9%). Nas análises de sensibilidade houve diferença na prevalência média por continente, considerada estatisticamente significativa ( $p<0,0001$ ), no entanto, a heterogeneidade se manteve alta. A prevalência média foi menor no continente Africano (62,71%; IC 95%: 52,63%-71,79%;  $I^2=98,1\%$ ) e maior nas Américas (77,90%; IC 95%: 69,57%-84,46%;  $I^2=99,0\%$ ). A análise de meta-regressão não encontrou evidências de que os cofatores analisados representassem a causa da heterogeneidade observada. A distribuição aproximadamente simétrica dos pontos no gráfico de funil sugeriu ausência de viés de publicação que foi confirmada pelo teste de Begg ( $p=0,1299$ ). **Conclusão:** Mediante metanálise apresentada, pode-se concluir que a prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 foi alta, independentemente da localização geográfica e demais cofatores considerados. Houve heterogeneidade entre os estudos e, portanto, recomenda-se que os dados aqui apresentados sejam



interpretados com cautela. Enfatiza-se a importância da padronização dos critérios utilizados na caracterização da Síndrome Metabólica de forma a garantir melhor qualidade metodológica em pesquisas futuras. Considerando os resultados dessa Revisão Sistemática, sugerem-se mais ações de prevenção, diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica associada a outras doenças como o Diabetes Mellitus Tipo 2.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus. Síndrome X Metabólica. Revisão Sistemática. Metanálise. Saúde Baseada em Evidências



## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetes Mellitus is a health condition that needs follow-up and requires strategies to reduce the occurrence of multiple risk factors besides glycemic control. It is understood as an epidemic, which translates into a great challenge for Public Health systems, since its overall incidence has increased 12 times in the last 30 years (more associated with type 2). On the other hand, the Metabolic Syndrome is defined as a group of risk factors related to the cardiovascular system and to Diabetes, and, although recent and still little diagnosed in clinical practice, its prevalence ranges from 20.0% to 25.0% between the world's adult population. **Objective:** To evaluate the prevalence of Metabolic Syndrome in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** Systematic review and meta-analysis of observational studies. The search strategy was carried out by means of an exhaustive search in the databases Medline, Lilacs, Embase (and correlates), as well as in the Gray Literature. To develop the meta-analysis, the software R 3.1.1 was required. The quality of the studies was assessed by the Newcastle-Ottawa Scale protocol. Sensitivity and meta-regression analyzes were performed to identify sources of heterogeneity. The Begg test and funnel graphs were used to perform the evaluation of publication bias. **Results:** At the end, 205 primary studies totaling 181,652 individuals with type 2 diabetes mellitus were included in the meta-analysis. The overall mean prevalence was 69.39% (CI 95%: 67.31% -71.39%,  $I^2 = 98.8\%$ ), ranging from 12.29% (CI 95%: 10.31% -14.49%) to 96.00% (CI 95%: 79.65% - 99.9%). In the sensitivity analyzes there was a difference in mean prevalence per continent, considered statistically significant ( $p < 0.0001$ ), however, heterogeneity remained high. The mean prevalence was lower in the African continent (62.71%, CI 95%: 52.63% -71.79%,  $I^2 = 98.1\%$ ) and higher in the Americas (77.90%, CI 95%: 69.57% - 84.46%,  $I^2 = 99.0\%$ ). Meta-regression analysis found no evidence that the cofactors analyzed represented the cause of observed heterogeneity. The approximately symmetrical distribution of the dots on the funnel graph suggested absence of publication bias that was confirmed by the Begg test ( $p = 0.1299$ ). **Conclusion:** Meta-analysis showed high prevalence of Metabolic Syndrome in individuals with Type 2 Diabetes Mellitus, regardless of geographical location and other cofactors considered. There was heterogeneity between the studies and therefore it is recommended that the data presented here needs to be interpreted with caution. It is emphasized the importance of the standardization of the



criteria used in the characterization of the Metabolic Syndrome in order to guarantee better methodological quality in future researches. Considering the results of this systematic review, it is suggested more actions of prevention, diagnosis and treatment of Metabolic Syndrome associated with other diseases such as Type 2 Diabetes Mellitus.

**Keywords:** Diabetes Mellitus. Metabolic Syndrome. Systematic Review. Meta-analysis. Evidence-Based Health



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1C	Hemoglobina glicada
ADA	American Diabetes Association
AE	Atenção Especializada
AHA	American Heart Association
APS	Atenção Primária à Saúde
BIOSIS	Biological Abstracts
CID	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde
Cochrane	Registro Central Cochrane de Estudos Controlados
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DRD	Doença Renal Diabética
EGIR	European Group for the Study of Insulin Resistance
Embase	Excerpta Medical Database
EUA	Estados Unidos da América
GLUT4	Transportador de glicose tipo 4
HDL-c	High-density lipoprotein cholesterol
IBECS	Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde
IC	Intervalo de Confiança
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
LADA	Latent Autoimmune Diabetes of the Adult
LDL-c	Low-density lipoprotein cholesterol
Lilacs	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MeSH	Medical Subject Headings
MODY	Maturity-Onset Diabetes of the Young
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NIH	National Institute of Health



NOS	Newcastle Ottawa Scale
NPH	Neutral Protamine Hagedorn
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMG	Programa de Automonitoramento Glicêmico
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RASDC	Rede de Atenção à Saúde para pessoas com Doenças Crônicas
RUE	Rede de Atenção às Urgências e Emergências
Scopus	SciVerse Scopus
SUS	Sistema Único de Saúde
TOTG	Teste Oral de Tolerância à Glicose
UBS	Unidade Básica de Saúde



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Critérios para o diagnóstico de diabetes. ....	38
Figura 2. Classificações da hiperglicemia na gestação segundo a OMS. .....	39
Figura 3. Regulação normal do metabolismo da glicose no organismo	41
Figura 4. Definições para Síndrome Metabólica.....	49
Figura 5. Estratégia de busca no Medline .....	63
Figura 6. Estratégia de busca no Embase .....	65
Figura 7 - Processo de seleção dos estudos.....	72
Figura 8 – Análise de sensibilidade por continente – Ásia.....	74
Figura 9 – Análise de sensibilidade por continente – América .....	75
Figura 10 – Análise de sensibilidade por continente – Europa .....	76
Figura 11 – Análise de sensibilidade por continente – África.....	77
Figura 12 – Análise de sensibilidade por continente – Oceania.....	77
Figura 13 – Análise de sensibilidade global por continente.....	78
Figura 14 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – NCEP ATP III.	79
Figura 15 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – NCEP ATP III.....	80
Figura 16 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – NCEP ATP III .....	81
Figura 17 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – NCEP ATP III .....	82
Figura 18 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – NCEP ATP III .....	82
Figura 19 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – NCEP ATP III .....	83
Figura 20 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – IDF.....	84
Figura 21 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – IDF.....	84
Figura 22 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – IDF.....	85
Figura 23 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – IDF.....	85



Figura 24 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – IDF .....	86
Figura 25 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – IDF .....	86
Figura 26 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – OMS.....	87
Figura 27 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – OMS.....	88
Figura 28 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – OMS.....	88
Figura 29 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – OMS.....	89
Figura 30 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – OMS .....	89
Figura 31 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – OMS .....	90
Figura 32 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – AHA/NHLBI...	90
Figura 33 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – AHA/NHLBI.....	91
Figura 34 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – AHA/NHLBI .....	91
Figura 35 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – AHA/NHLBI .....	92
Figura 36 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – AHA/NHLBI	92
Figura 37 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – método Harmonizado.....	93
Figura 38 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – método Harmonizado.....	93
Figura 39 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – método Harmonizado.....	94
Figura 40 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – método Harmonizado.....	94



Figura 41 – Análise da normalidade do cofator “Ano”.....	97
Figura 42 – Análise da normalidade do cofator “Ano” de acordo com o Intervalo de Confiança .....	97
Figura 43 – Influência dos estudos na heterogeneidade de acordo com o cofator “Ano” .....	98
Figura 44 - Gráfico de funil dos estudos incluídos.....	98



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>37</b>
1.1 DIABETES MELLITUS .....	37
<b>1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2</b> .....	<b>40</b>
1.2 FISIOPATOLOGIA DO DIABETES .....	40
1.3 COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS .....	42
1.4 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES .....	43
1.5 SÍNDROME METABÓLICA .....	47
1.6 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA .....	51
1.7 ESTRUTURA DO SERVIÇO DE SAÚDE .....	53
<b>1.7.1 Redes de Atenção à Saúde</b> .....	<b>55</b>
1.8 SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	57
1.9 REVISÃO SISTEMÁTICA .....	58
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>61</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	61
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	61
<b>3 MÉTODOS</b> .....	<b>62</b>
3.1 DELINEAMENTO .....	62
3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	62
<b>3.2.1 Estratégia de Busca no Medline</b> .....	<b>63</b>
<b>3.2.2 Estratégia de busca no Embase</b> .....	<b>65</b>
3.3 TRIAGEM E ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS .....	66
<b>3.3.1 Seleção dos estudos</b> .....	<b>67</b>
<b>3.3.2 Padrão de referência</b> .....	<b>67</b>
3.4 COLETA DE DADOS .....	68
3.5 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	69
3.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA .....	70
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>71</b>
4.1 RESULTADOS OBTIDOS .....	71
<b>4.1.1 Identificação dos estudos e elegibilidade</b> .....	<b>71</b>
<b>4.1.2 Metanálise</b> .....	<b>73</b>
<b>4.1.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos e viés de publicação</b> .....	<b>98</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>100</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>112</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>114</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>150</b>
<b>APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados</b> .....	<b>151</b>
<b>APÊNDICE B – Estudos incluídos na Metanálise – Distribuição geográfica e prevalência</b> .....	<b>153</b>



<b>APÊNDICE C – Estudos incluídos na Metanálise – Características clínicas .....</b>	<b>162</b>
<b>APÊNDICE D – Estudos incluídos na Metanálise – Análise da qualidade metodológica – Escala NOS .....</b>	<b>171</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>176</b>
<b>ANEXO A – Escala de Avaliação da Qualidade Newcastle-Ottawa .....</b>	<b>177</b>



# 1 INTRODUÇÃO

Este capítulo aborda os conceitos de Diabetes Mellitus, Síndrome Metabólica, associação entre as duas morbidades, bem como as classificações e critérios diagnósticos utilizados, complicações ou comorbidades de ambas as situações de saúde. Também estão incluídas informações sobre a estrutura do serviço e do sistema de saúde para absorver essas demandas, bem como dados epidemiológicos dos macro e microespaços, breve descrição da fisiopatologia e possíveis etiologias.

## 1.1 DIABETES MELLITUS

O Diabetes Mellitus é uma condição crônica, que ocorre quando o pâncreas não produz insulina em quantidade suficiente, ou não consegue usá-la adequadamente <sup>1</sup>. A insulina é o hormônio produzido pelo pâncreas, exigido para promover a entrada da glicose nas células, onde servirá como substrato energético. Quando isso não acontece, ocorre a hiperglicemia, que é o acúmulo de glicose circulante na corrente sanguínea <sup>1</sup>. Além disso, o Diabetes Mellitus é umas das maiores emergências globais em saúde deste século <sup>2</sup>, sendo ele e as suas complicações importantes causas de mortalidade em diversos países, o que se traduz em grande desafio para os sistemas de saúde <sup>2,3</sup>.

De acordo com a American Diabetes Association (ADA) <sup>3</sup>, o Diabetes Mellitus é uma situação de saúde que demanda acompanhamento e requer estratégias que reduzam os múltiplos fatores de risco além do controle da glicemia, incluindo a coparticipação do indivíduo na gestão do seu cuidado <sup>3</sup>.

É possível diagnosticar o Diabetes Mellitus tanto pelos critérios de Hemoglobina Glicada (A1C) ou pelos valores plasmáticos de glicose, sejam eles de jejum, pós-prandial (2h) ou após a administração de 75g de glicose (Teste Oral de Tolerância à Glicose – TOTG), conforme ilustra a Figura 1 <sup>4,5</sup>.

Figura 1. Critérios para o diagnóstico de diabetes.

<b>Critério</b>	<b>Observações</b>
A1C $\geq 6,5\%$	O teste deve ser feito em um laboratório certificado pelo National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) e padronizado pelo ensaio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *
Glicemia de jejum $\geq 126$ mg/dL (7,0 mmol/L)	Jejum é definido como nenhuma ingestão calórica durante 8h. *
Glicemia após 2 horas $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) durante um TOTG	O teste deve ser realizado como descrito pela Organização Mundial da Saúde (OMS), usando uma carga de 75g de glicose anidra dissolvida em água. *
Glicemia casual $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L)	Em um paciente com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crises hiperglicêmicas
*Na ausência de hiperglicemia inequívoca, os resultados devem ser confirmados por testes repetidos	

A1C = hemoglobina glicada

Fonte: Adaptado, ADA, 2015 <sup>4</sup>.

De forma geral, o Diabetes Mellitus é classificado em 4 grandes categorias: Tipo 1, Tipo 2, Diabetes Mellitus Gestacional, e tipos específicos de diabetes devido a outras causas. Pelo fato de o diagnóstico considerar as condições clínicas no momento da realização do mesmo, as pessoas às vezes não se encaixam em uma única categoria, podendo variar entre os tipos 1 e 2, ou ainda permanecer sem diagnóstico por um longo período, dependendo do tempo para esclarecê-lo <sup>1,4</sup>.

As características clínicas (glicose e A1C) podem não atingir a classificação para Diabetes Mellitus, mas podem estar mais elevadas que o normal. Tal condição é denominada pré-diabetes <sup>3,6</sup>.

O Diabetes Mellitus tipo 1, anteriormente conhecido como Diabetes Mellitus Insulino-Dependente ou Diabetes Mellitus da Juventude, embora possa surgir em qualquer idade, é mais comum no início da adolescência e resulta da destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina. Esse fato é resultado da ação de autoanticorpos das ilhotas, dos transportadores de zinco, da tirosina fosfatase e da insulina <sup>4</sup>. O próprio sistema imunológico pode limitar ou eliminar completamente a secreção desse

hormônio. A razão porque essa reação ocorre ainda não está totalmente elucidada<sup>1,4</sup>.

Um sinal de hiperglicemia detectado pela primeira vez durante uma gestação pode ser classificado de duas formas: Diabetes Mellitus Gestacional ou Diabetes Mellitus na Gravidez<sup>7</sup>. Apesar da nomenclatura aparentemente sinônima, há diferenças nos critérios diagnósticos de ambas, as quais estão dispostas na Figura 2.

Figura 2. Classificações da hiperglicemia na gestação segundo a OMS.

<b>Diabetes Mellitus Gestacional<sup>1</sup></b>	<b>Diabetes Mellitus na Gravidez<sup>2</sup></b>
A1C $\geq$ 6,5%	
Glicemia de jejum 92-125 mg/dL (5,1-6,9 mmol/L)	Glicemia de jejum $\geq$ 126 mg/dL (7,0 mmol/L)
Glicemia após 2 horas $\geq$ 180 mg/dL (10,0 mmol/L) usando uma carga de 75g de glicose	Glicemia após 2 horas $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) usando uma carga de 75g de glicose
Glicemia casual 153-199 mg/dL (8,5-11 mmol/L) usando uma carga de 75g de glicose	Glicemia casual $\geq$ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) na presença de sintomas de diabetes

<sup>1</sup>Diagnosticado em qualquer período da gestação se um ou mais sintomas forem identificados

<sup>2</sup>Diagnosticado se um ou mais sintomas forem identificados

Fonte: Adaptado, IDF, 2015 e OMS, 2015<sup>2,7</sup>.

Essa condição oferece risco para ambos, mãe e feto, e exige tratamento. Poucas mães continuam com hiperglicemia ou o diagnóstico permanente de Diabetes Mellitus após o parto. Esse tipo de diabetes *per se* é um fator predisponente para desenvolver novamente a doença em gestações futuras ou ainda acarretar obesidade ou Diabetes Mellitus na criança ou na fase adulta da mesma<sup>4,6</sup>.

No entanto, essa condição pode ser controlada durante a gravidez com dieta saudável, exercícios físicos adequados e monitoramento da glicemia. Porém, há casos em que é necessário o uso de hipoglicemiantes orais ou até de insulina<sup>2</sup>.

Há relatos de outros tipos de diabetes menos comuns, atualmente classificados como diabetes monogênico. Um exemplo é o Diabetes do Adulto Iniciado na Juventude (Maturity-Onset Diabetes of the Young - MODY), que é o resultado de uma ou várias mutações genéticas em um único gene<sup>8</sup>.

Outros tipos, como o Diabetes Autoimune Latente em Adultos (Latent Autoimmune Diabetes of the Adult - LADA), apresentam a

reação autoimune às células  $\beta$  pancreáticas mas não exigem uso imediato de insulina devido à sua lenta progressão<sup>9</sup>.

Sobre o Diabetes Mellitus tipo 2, em estudo nesta pesquisa, abordaremos em um tópico específico a seguir.

### **1.1.2 Diabetes Mellitus Tipo 2**

Este tipo de diabetes, previamente conhecido como Diabetes Mellitus Não Insulino-Dependente ou popularmente Diabetes do Adulto, é o tipo mais comum de diabetes e diferencia-se do Diabetes Mellitus tipo 1 pela forma mais leve dos sintomas e por, geralmente, não exigir que a pessoa utilize insulina diariamente<sup>2,4</sup>.

O Diabetes Mellitus tipo 2 pode ser influenciado por diferentes fatores, podendo-se destacar a idade avançada, obesidade, existência de casos prévios de diabetes na família ou no período de gestação, bem como histórico familiar de problemas no metabolismo glicêmico, sedentarismo, e até mesmo influência da descendência ou etnia, sendo, por exemplo, mais frequente nos índios americanos e menos nos brancos não latinos. Grande parte dos indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 são obesos, o que proporciona certa resistência à ação da insulina<sup>10</sup>.

Para que a diferença entre os dois principais tipos de diabetes seja compreendida, é importante elucidar a fisiopatologia de ambos.

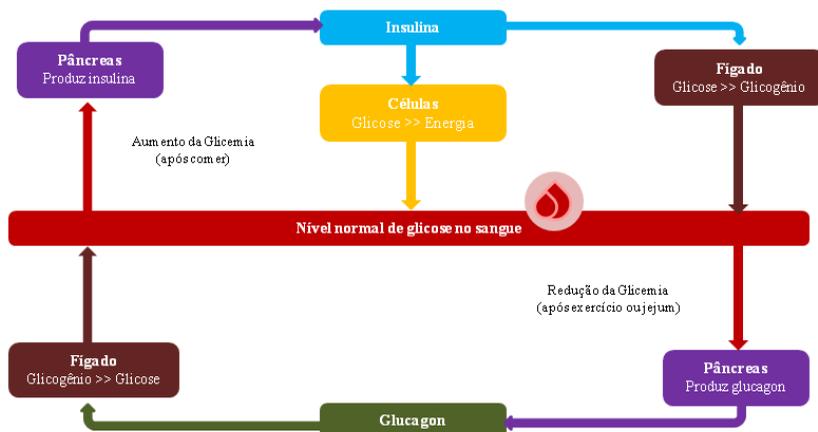
## **1.2 FISIOPATOLOGIA DO DIABETES**

As publicações mais atuais descrevem a fisiopatologia do Diabetes Mellitus como sendo diferente entre o tipo 1 e o tipo 2. Uma revisão de 2013<sup>11</sup> sobre os mecanismos fisiopatológicos e patogênicos do diabetes mostrou achados que evidenciam sutilmente tais diferenças. Outra revisão narrativa sobre a classificação, fisiopatologia, diagnóstico e manejo do Diabetes Mellitus realizada em 2015<sup>12</sup>, também corrobora com essas informações, as quais serão descritas a seguir.

No Diabetes Mellitus tipo 1, o transtorno metabólico aparece em decorrência da destruição autoimune ou idiopática das células  $\beta$  pancreáticas, o que provoca na sequência a deficiência de secreção da insulina; ao passo que há menos hormônio secretado, a função das células  $\alpha$  pancreáticas também se torna anormal e o que acontece é uma secreção excessiva de glucagon, cujo objetivo é o inverso da insulina. À medida que busca promover a entrada de glicose na célula, o glucagon visa liberar a glicose para o lúmen dos vasos sanguíneos e equilibrar a hemodinâmica glicêmica<sup>11,12</sup>.

Normalmente, uma situação de hiperglicemia, que equivale a altos níveis de glicose na corrente sanguínea, leva a redução da secreção de glucagon <sup>11, 12</sup>. No entanto, em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 1, a liberação desse hormônio não é suprimida pela hiperglicemia. Esses níveis inapropriadamente elevados de glucagon tornam exacerbados os prejuízos para o metabolismo devido à deficiência da insulina <sup>11, 12</sup>. A Figura 3 a seguir ilustra a regulação normal do metabolismo da glicose no organismo.

Figura 3. Regulação normal do metabolismo da glicose no organismo



Fonte: Adaptado, IDF, 2015 <sup>2</sup>.

Embora essa deficiência seja tida como defeito primário no Diabetes Mellitus tipo 1, também ocorre um problema na administração da insulina, pois envolve múltiplos mecanismos bioquímicos que contribuem para o aumento da resposta tecidual à insulina, por conseguinte, a deficiência desta leva à lipólise incontrolada, elevação dos níveis de ácidos graxos livres no plasma, suprimindo o metabolismo da glicose nos tecidos periféricos, como por exemplo, o músculo esquelético <sup>11, 12</sup>. Tal dano que associa inutilização da glicose e deficiência insulínica contribui potencialmente para expressão gênica necessária para tecidos alvo na resposta à insulina, como a glicoquinase hepática, e os transportadores de Glicose Tipo 4 (GLUT4) nos adipócitos. Tal desvio metabólico torna os substratos energéticos alvo dos efeitos e danos (carboidratos, lipídios e proteínas) <sup>11, 12</sup>.

Por outro lado, os indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 apresentam níveis detectáveis de insulina circulante. Um teste de

tolerância oral à glicose possibilita uma separação minuciosa das diferentes características metabólicas <sup>11, 12</sup>. Há indivíduos que apresentam tolerância normal à glicose; outros, com tolerância a glicose prejudicada ou diminuída, podem ser estratificados como grupo diabetes químico; aqueles em que a hiperglicemia se detiver a valores menores que 140mg/dl possuem diabetes com hiperglicemia de jejum mínima; e acima desse valor, classificam-se como diabetes mellitus em associação com hiperglicemia de jejum evidente <sup>11, 12</sup>.

Quando se encontra um resultado de tolerância a glicose prejudicada concomitante a altos níveis de insulina plasmática, essa é a clara comprovação bioquímica da resistência à ação da insulina; ao progredir dessa intolerância para o Diabetes Mellitus, o nível de insulina diminui, reforçando a característica de diminuição da secreção desse hormônio no Diabetes Mellitus tipo 2 característica comum na maioria dos indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 <sup>11, 12</sup>. Apesar de a resistência à insulina ser potencialmente visualizada como a principal causa, também pode-se considerar que a deficiência da insulina seja a causa primária, visto que a resistência moderada à insulina não é suficiente para provocar o Diabetes Mellitus tipo 2 de forma concreta <sup>11, 12</sup>; além disso, grande parte das pessoas diagnosticadas convive com ambas as situações <sup>11</sup>.

Por apresentar sintomatologia mais tênue, muitos indivíduos acabam por detectar o Diabetes Mellitus tipo 2 quando as complicações já estão em evidência <sup>1</sup>.

### 1.3 COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS

De modo geral, o diabetes pode resultar em diversas complicações associadas a órgãos e tecidos como coração, vasos sanguíneos, olhos, rins e nervos; são exemplos lesão na retina ou incapacidade física provocada pela amputação de membros inferiores<sup>1, 13</sup>. A presença dessas complicações pode interferir ainda na morbimortalidade dos indivíduos com Diabetes Mellitus, bem como, diminuir sua qualidade de vida <sup>14</sup>.

Uma das complicações associadas ao Diabetes Mellitus é a hipoglicemia, quando o nível glicêmico está abaixo de 70mg/dL; também considerada hipoglicemia severa se a glicemia estiver abaixo de 40mg/dL, ou ainda uma crise de hipoglicemia como a cetoacidose diabética, mais comum no Diabetes Mellitus tipo 1, mas que pode levar à morte <sup>15</sup>.

A retinopatia diabética, comum ao Diabetes Mellitus tipo 1 e 2, também é uma complicação microvascular que frequentemente provoca cegueira em adultos, podendo estar relacionada à duração do Diabetes Mellitus, hipertensão, hiperglicemia e nefropatia<sup>16, 17</sup>.

Outra complicação frequente é a falência renal, cuja associação ao Diabetes Mellitus facilita a evolução do quadro para alguma das modalidades de diálise ou até mesmo transplante<sup>16</sup>. A doença renal diabética (DRD) é o principal fator desencadeante da doença renal crônica terminal. No Diabetes Mellitus tipo 2, o marcador de DRD é a razão albumina/creatinina urinária, que na proporção 3:1 representa um excelente marcador de risco cardiovascular<sup>16</sup>.

As neuropatias diabéticas têm manifestações clínicas diferentes, sendo as mais comuns a neuropatia periférica diabética e a autonômica. Observa-se, no entanto, que pessoas com Diabetes Mellitus tenham neuropatias não diabéticas e nos casos de neuropatia periférica, metade dos casos pode não estar associado a qualquer sintoma, ao passo que a autonômica configura forte risco de morte cardiovascular<sup>16, 17</sup>.

Além dessas complicações destacadas, o diabetes pressupõe o desenvolvimento de diversas doenças como a esteatose hepática não alcoólica, doença periodontal, perda de audição, disfunção erétil, depressão, dificuldade para engravidar ou na gestação, dentre outras<sup>13</sup>.

Mesmo antes do diagnóstico de diabetes, quando no estado de pré-Diabetes a glicose plasmática ou a glicemia de jejum já se encontra alterada, tais condições configuram risco não só para o surgimento do Diabetes Mellitus, mas também, das doenças cardiovasculares<sup>4, 12, 18</sup>.

O Diabetes Mellitus tipo 2 confere maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares a longo prazo<sup>17</sup>. Assim, todo paciente com Diabetes Mellitus apresenta alguns riscos metabólicos que precisam de intervenções, seja o estilo de vida ou a administração de medicamentos. A hiperglicemia no intervalo do diabetes é considerada como um dos cinco critérios associados ao diagnóstico da Síndrome Metabólica tanto pelo National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) quanto pela International Diabetes Federation (IDF). Assim, a maior parte das pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 também se enquadra nos critérios associados a Síndrome Metabólica<sup>17, 19</sup>.

#### 1.4 EPIDEMIOLOGIA DO DIABETES

A prevalência do Diabetes Mellitus tipo 1 em adultos varia entre 5,0% a 10,0% dos casos totais de diabetes e não há uma forma

conhecida de prevenir seu surgimento <sup>20</sup>. Em contrapartida, o Diabetes Mellitus tipo 2 corresponde entre 90,0% e 95,0% dos casos de Diabetes Mellitus, não sendo obrigatório o tratamento com insulina <sup>4</sup>.

Na maioria dos países desenvolvidos, o Diabetes Mellitus é a principal causa associada a doenças cardiovasculares, e outras complicações supracitadas <sup>1</sup>. O número absoluto de casos de diabetes no mundo vem aumentando; em 30 anos a prevalência global de Diabetes Mellitus passou a ser 12 vezes maior, sendo o Diabetes Mellitus tipo 2 o que mais contribuiu para o aumento dos casos <sup>17</sup>.

Nesse contexto, um relatório realizado a partir de 174 estudos originados de 130 países, apresentou uma estimativa de 381,8 milhões de pessoas com diabetes em 219 países e territórios diferentes no ano de 2013 com uma projeção de 591,9 milhões de casos para 2035 <sup>21</sup>.

Já uma atualização do Atlas Mundial de Diabetes da IDF com dados de 220 países e territórios, mostrou que em 2015 a prevalência de Diabetes Mellitus em adultos dos 20 aos 79 anos no mundo foi de aproximadamente 8,8%, correspondendo a cerca de 415 milhões de pessoas. Desse total, apenas 25,0% são de países desenvolvidos, sendo os demais de países emergentes e subdesenvolvidos <sup>2</sup>. Ainda segundo o Atlas, para o ano de 2040, a estimativa é a de que mais de 600 milhões de pessoas ou 1 em cada 10 adultos terão Diabetes Mellitus <sup>2</sup>.

No entanto, tais estatísticas aumentaram em 2015; a prevalência de Diabetes Mellitus na América do Norte e Caribe ajustada para a idade passou a ocupar o primeiro lugar no ranking, equivalendo a 11,5% (9,5%-13,0%); seguido do Oriente Médio e África do Norte (10,7%; 7,4%-14,2%); América Central e do Sul (9,6%; 8,2%-11,5%); Pacífico Ocidental (8,8%; 7,7%-10,8%); Sudeste Asiático (8,8%; 7,3%-10,8%); Europa (7,3%; 5,5%-10,9%); e África (3,8%; 2,6%-7,9%) <sup>2</sup>. As estimativas para 2040 após ajuste pela idade variam de 4,2% (África) até 12,0% (América do Norte e Caribe) <sup>2</sup>.

Na análise transversal de uma coorte realizada na Ásia de novembro de 2007 a dezembro de 2012, com 41.029 participantes de nove diferentes localidades (Hong Kong, Índia, Filipinas, Singapura, Tailândia, China, Coreia do Sul, Taiwan e Vietnã), revelou prevalência de 18,0% de Diabetes Mellitus em indivíduos de 32 a 39 anos <sup>22</sup>. Tal taxa diminuiu para 9,0% quando comparada aos casos diagnosticados em pessoas de 53 a 59 anos <sup>22</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA), estima-se que 9,3% da população viva com Diabetes Mellitus, no entanto, 27,8% dos casos não são diagnosticados <sup>20</sup>. Estatísticas baseadas no censo de 2012 dos EUA mostraram que, para a população acima dos 20 anos, a prevalência de

Diabetes Mellitus foi maior (12,3%) sendo ainda superior no sexo masculino (13,6%) quando comparado ao feminino (11,2%). Tal estudo também sugere uma prevalência de 25,9% para pessoas com 65 anos de idade ou mais <sup>20</sup>.

No Brasil, um estudo descritivo que estimou a prevalência de Diabetes autorreferido em 60.202 brasileiros maiores de 18 anos por meio dos inquéritos domiciliares da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013 <sup>23</sup>, reportou uma prevalência nacional de 6,2% (Intervalo de Confiança (IC) 95,0%: 5,9%-6,6%) da população adulta com diagnóstico de diabetes, sendo maior no sexo feminino (7,0%; IC 95%: 6,5%-7,5%) quando comparada ao masculino (5,4%; IC 95%: 4,8%-5,9%). Destaca-se ainda que nesse estudo a prevalência de diabetes teve crescimento diretamente proporcional ao aumento da idade, principalmente nos grupos etários acima dos 65 anos. Para a população brasileira, a escolaridade se destaca; em pessoas com ensino fundamental incompleto, a prevalência de Diabetes Mellitus é de 9,6% (IC 95,0%: 9,0%-10,2%), o sendo 3 vezes maior quando comparada aquelas com ensino médio completo ou incompleto (3,4%; IC 95%: 3,0%-3,9%) <sup>23</sup>.

Nos EUA, mediante registros nacionais de Diabetes Mellitus aproximadamente 35,0% a 40,0% dos indivíduos com Diabetes Mellitus também tiveram tal condição associada como causa de morte, o que pode sugerir subnotificação do Diabetes Mellitus nos registros de mortalidade por diabetes <sup>20</sup>. A proporção diminuiu para 10,0% a 15,0% se considerados apenas os registros em que o Diabetes Mellitus foi a causa principal de morte por diabetes <sup>20</sup>. No Brasil, 5,3% dos óbitos ocorridos em 2011 foram causados pelo Diabetes Mellitus <sup>23</sup>.

O Diabetes Mellitus foi considerado, em 1980, a sétima causa de morte nos EUA para a população geral, característica essa que se repetiu em 2013, apesar das taxas de mortalidade duplicarem no mesmo período <sup>13</sup>. No entanto, na análise por sexo, o diabetes subiu da décima para a sexta posição na lista das principais causas de mortalidade entre os homens, representando 2,7 vezes mais vítimas; diferentemente, o diabetes caiu da sexta posição em 1980 para o sétima em 2013 entre as mulheres, mesmo com aumento de 74,0% dos óbitos <sup>13</sup>.

A faixa etária na qual o Diabetes Mellitus é mais prevalente no contexto global, é dos 60 aos 79 anos (18,6%), grupo que se espera maior aumento proporcional dos casos. No entanto, quantitativamente, há maior número de casos na faixa etária dos 40 aos 59 anos. Além disso, a maioria dos casos de Diabetes Mellitus ocorre em países de baixa e média renda, nos quais se espera maior aumento proporcional

dos casos, e em sequência crescente ao rendimento econômico, um aumento proporcional inverso, ou seja, quanto menor a renda, maior a prevalência de diabetes <sup>21</sup>.

Nesse sentido, o descontrole glicêmico colabora com os altos valores associados a prevalência, pois, segundo a ADA <sup>24</sup>, 33,0% a 49,0% das pessoas com Diabetes Mellitus não atingem as metas para controle da glicemia, pressão sanguínea e colesterol <sup>24</sup>. Em contrapartida, menos da metade desse percentual atende as recomendações, como a de cessação do tabagismo. Outro dado interessante é o envolvimento das comorbidades, dificuldades sociais e financeiras, dentre outros fatores, como desafios específicos para alcançar os objetivos propostos para o cuidado do Diabetes Mellitus <sup>24</sup>.

Os custos relacionados ao diabetes incluem aumento do uso dos serviços de saúde, bem como a perda da produtividade e certa incapacidade. Tudo isso acaba por provocar um enorme prejuízo econômico tanto a nível pessoal e familiar, quanto a nível de sistemas nacionais de saúde. Esse fato acarreta obstáculos no que tange ao desenvolvimento econômico sustentável de um país <sup>25-30</sup>.

Os gastos com cuidados em saúde chega a ser duas ou três vezes maior para quem tem diabetes, comparado às pessoas sem esse diagnóstico. Estimativas da IDF sugerem que a conta chegou a 11,6% dos gastos em saúde em todo o mundo em 2015. A maioria dos países dedicou cerca de 5,0% a 20,0% do investimento total em saúde para a área específica do diabetes <sup>31</sup>.

O custo mundial para tratamento e prevenção das complicações do diabetes foi estimado entre 673 bilhões de dólares numa análise mais conservadora, ou ainda 1197 bilhões de dólares numa análise mais aberta. Em 2040, esse número está projetado para ultrapassar de 802 a 1425 bilhões de dólares atuais <sup>2</sup>. Em 2015, os EUA ficaram em primeiro lugar, com um gasto de 320 bilhões de dólares, em contrapartida, o Brasil ocupou a quinta posição depois da China (51 bilhões), Alemanha (35 bilhões), e Japão (29 bilhões), com gasto equivalente a 22 bilhões de dólares <sup>2</sup>. As estimativas para 2040 mostram novamente os EUA em primeiro lugar, com 349 bilhões de dólares em gastos de saúde para diabetes; e o Brasil, ocupando a quarta posição, com 36 bilhões de dólares, à frente do Japão <sup>2</sup>.

Além do Diabetes Mellitus tipo 2, nosso estudo envolve também a Síndrome Metabólica. A seguir, são apresentados os conceitos, métodos diagnósticos, epidemiologia e possíveis etiologias.

## 1.5 SÍNDROME METABÓLICA

Uma síndrome é composta por múltiplos fatores que ocorrem com mais frequência juntos do que ao acaso e potencializam o risco de doença cardiovascular, diabetes e morte por qualquer causa <sup>19</sup>. Nesse contexto, a Síndrome Metabólica preenche esse requisito, mas ainda ocorrem dúvidas em como identificá-la, e de que ela seja apenas uma mistura de fenótipos <sup>19, 32</sup>.

A primeira definição formal de Síndrome Metabólica ocorreu durante uma discussão de um grupo de consultores sobre diabetes, da OMS, em 1998. Na ocasião, enfatizou-se a questão da resistência à insulina como principal fator de risco e a necessidade de uma prova clínica da mesma para o diagnóstico <sup>19, 33</sup>.

Em 2001, outro critério diagnóstico foi proposto pelo NCEP ATP III, que diferente da OMS, não exige a comprovação da resistência insulínica; tal critério estabelece cinco fatores de risco, em que a coexistência de três deles já determina o diagnóstico de Síndrome Metabólica <sup>34</sup>. Dentre os fatores considerados estão a obesidade central, hipertrigliceridemia, glicemia de jejum elevada, baixos níveis de lipoproteína de colesterol de alta densidade (High-Density Lipoprotein cholesterol – HDL-c) e pressão sanguínea elevada <sup>34</sup>.

Pouco tempo depois (em 2005), a IDF e a American Heart Association (AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) <sup>35, 36</sup>, apresentaram uma tentativa de consenso dos critérios diagnósticos, no entanto, acabaram mantendo algumas diferenças, como a medida da circunferência da cintura; para a IDF, deixou-se de considerar a resistência à insulina e se manteve a obesidade abdominal (pela circunferência da cintura) além de outros critérios semelhantes ao ATP III <sup>37</sup>. Já para a AHA/NHLBI, ocorreram poucas modificações nos critérios do ATP III, que não incluíram a obesidade central como critério diagnóstico <sup>38</sup>. Em 2006, a IDF publicou o consenso mundial de definição da Síndrome Metabólica, cujo documento a define como um grupo de fatores de risco cardiovasculares e uma nova epidemia <sup>39</sup>.

Os valores estabelecidos por ambas instituições supracitadas (AHA/NHLBI e IDF) <sup>35, 36, 40</sup> se aproximam aos de algumas das definições estabelecidas nas diretrizes de obesidade do National Institute of Health (NIH) de 1998, que estabelece pontos de corte para obesidade baseados no Índice de Massa Corporal (IMC). Essa publicação estabelece uma fórmula não métrica para o cálculo <sup>41</sup>.

Antes da primeira década do século XXI, aconteceram discussões entre a IDF e a AHA/NHLBI na tentativa de dirimir as diferenças entre as definições de Síndrome Metabólica <sup>19</sup>.

A Declaração Científica Conjunta publicada em 2009 sobre Síndrome Metabólica caracterizou-a como um complexo de fatores de risco relacionados ao sistema cardiovascular e ao Diabetes Mellitus. Dentre os fatores estão disglícemia, pressão sanguínea aumentada, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c, e obesidade (principalmente adiposidade central) <sup>19, 42</sup>.

A Figura 4 mostra um resumo dos critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica validados e que podem ser utilizados em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2.

Figura 4. Definições para Síndrome Metabólica

	NCEP ATP III (2001)	NCEP ATP III (revisão 2005 – AHA/NHLBI)	OMS 1998	OMS 1999	IDF (2006)	Harmonizado (2009)
<b>Critério obrigatório</b>	Nenhum	Nenhum	Resistência à insulina* (TGP, GJP, DM2 ou outra evidência de RI)	Resistência à insulina* (TGP, GJP, DM2 ou outra evidência de RI)	Obesidade abdominal (circunferência da cintura)	Nenhum
<b>Classificação</b>	No mínimo 3 critérios	No mínimo 3 critérios	Resistência à insulina ou Diabetes Mellitus e mais 2 critérios	Resistência à insulina ou Diabetes Mellitus e mais 2 critérios	Obesidade, mais 2 critérios	No mínimo 3 critérios
<b>Obesidade</b>	Circunferência da cintura $\geq 102$ cm (M); $\geq 88$ cm (F)	Circunferência da cintura $\geq 102$ cm (M); $\geq 88$ cm (F)***	RCQ $> 0,9$ (M); $> 0,85$ (F) E/OU IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	RCQ $> 0,9$ (M); $> 0,85$ (F) E/OU IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	Circunferência da cintura** $\geq 94$ cm (M); $\geq 80$ cm (F) OU IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup>	Circunferência da cintura** $\geq 94$ cm (M); $\geq 80$ cm (F)
<b>Hiperglicemia</b>	GJ $\geq 110$ mg/dL	GJ $\geq 100$ mg/dL OU uso de medicamento para tratamento da glicemia elevada	TGP, GJP ou DM2*	TGP, GJP ou DM2*	GJ $\geq 100$ mg/dL OU diagnóstico prévio de DM2	$\geq 100$ mg/dL OU uso de medicamento para tratamento da glicemia elevada
<b>Dislipidemia</b>	Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL	Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL OU uso de medicamento para tratamento de triglicerídeos elevados	Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL E/OU Colesterol $< 35$ mg/dL (M); $< 39$ mg/dL (F)	Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL E/OU Colesterol $< 35$ mg/dL (M); $< 39$ mg/dL (F)	Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL OU uso de medicamento para tratamento de triglicerídeos elevados	Triglicerídeos $\geq 150$ mg/dL OU uso de medicamento para tratamento de triglicerídeos elevados
<b>Dislipidemia (segundo critério, separado)</b>	HDL-c $< 40$ mg/dL (M); $< 50$ mg/dL (F)	HDL-c $< 40$ mg/dL (M); $< 50$ mg/dL (F) OU uso de medicamento para			HDL-c $< 40$ mg/dL (M); $< 50$ mg/dL (F) OU uso de medicamento para	HDL-c $< 40$ mg/dL (M); $< 50$ mg/dL (F) OU uso de medicamento para

		tratamento de baixo HDL-c			tratamento de baixo HDL-c	tratamento de baixo HDL-c
<b>Hipertensão</b>	≥130 mm Hg sistólica OU ≥85 mm Hg diastólica	≥130 mm Hg sistólica OU ≥85 mm Hg diastólica OU uso de medicamento anti-hipertensivo OU histórico de hipertensão	≥160/90 mmHg	≥140/90 mmHg	≥130 mm Hg sistólica OU ≥85 mm Hg diastólica OU uso de medicamento anti-hipertensivo para hipertensão previamente diagnosticada	≥130 mm Hg sistólica OU ≥85 mm Hg diastólica OU uso de medicamento anti-hipertensivo OU histórico de hipertensão
<b>Outro critério</b>	-	-	Microalbuminúria: excreção urinária de albumina >20 µg/min OU razão albumina/creatinina ≥20 mg/g	Microalbuminúria: excreção urinária de albumina >20 µg/min OU razão albumina/creatinina ≥30 mg/g	-	-

\*RI: Resistência à insulina; TGP: Tolerância à glicose prejudicada; GJP: Glicemia de jejum prejudicada; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. Valores: TGP = GJ plasma <126 mg/dL e após 2h da carga glicêmica ≥140 mg/dL e < 200 mg/dL. GJP = GJ plasma ≥110 mg/dL e <126 mg/dL. DM2 = GJ ≥126 mg/dL ou após 2h da carga glicêmica ≥200 mg/dL ou ambos.

\*\* Critérios da obesidade abdominal são específicos para cada população, exemplo dado para população europeia, masculino (M) e feminino (F).

\*\*\* Considera viável usar circunferência da cintura para descendentes asiáticos como ≥90 cm (M) e ≥80 cm (F).

RCQ: Relação Cintura (cm)/Quadril (cm).

Fonte: Adaptado, Alberti; Zimmet, 1998; Alberti et al., 2006; Alberti et al., 2009; Grundy et al., 2005 e OMS, 1999<sup>19, 33, 38, 39, 43</sup>.

Apesar das divergências a respeito dos critérios diagnósticos e da terminologia utilizada, o termo Síndrome Metabólica é aceito em casos cujo quadro clínico inclua múltiplos fatores de risco metabólicos para doenças cardiovasculares e diabetes; no entanto, há questionamentos associados à diferenciação étnica <sup>19</sup>.

Pode-se citar que dentre as principais comorbidades conhecidas e associadas à Síndrome Metabólica, grande parte dos indivíduos tem obesidade abdominal e resistência insulínica. Essas duas condições parecem estar fortemente relacionadas ao surgimento de fatores de risco metabólicos <sup>19</sup>.

Nesse sentido, alguns estudos <sup>19, 38, 39</sup> citam a obesidade e resistência à insulina como causas fundamentais dessa síndrome, e destacam ainda que a obesidade central, cuja característica é a concentração de gordura na região do abdome, está mais associada à Síndrome Metabólica. A obesidade central também pode estar envolvida com o desenvolvimento do Diabetes Mellitus tipo 2 e o risco de doenças cardiovasculares. De acordo com o consenso mundial de Síndrome Metabólica, as causas são a resistência à insulina e a obesidade central, entretanto, ambas podem estar associadas a outras condições clínicas como a aterosclerose, excesso de peso e o Diabetes Mellitus tipo 2 <sup>19, 38, 39</sup>.

Nos últimos anos, têm-se cogitado a relação da resistência à insulina, como supracitado, no entanto, ainda não se encontram bem definidos os agentes etiopatogênicos da Síndrome Metabólica, e da mesma forma, ainda há certas diferenças na implementação de critérios diagnósticos <sup>19</sup>.

Por outro lado, a Síndrome Metabólica é considerada uma questão de Saúde Pública devido à sua crescente prevalência, além de ser um problema clínico. Cientistas alertam para a necessidade de atenção ao estilo de vida, a nível de sistema de saúde nacional para todos os países; e no âmbito clínico, o foco é identificar e reduzir os fatores de risco associados à Síndrome Metabólica, incluindo o estilo de vida <sup>19</sup>.

Para que essas questões sejam esclarecidas, é importante conhecer alguns dados epidemiológicos da Síndrome Metabólica.

## 1.6 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Apesar de recente e ainda pouco diagnosticada na prática clínica, a prevalência da Síndrome Metabólica já era estimada em 2006 em 20,0% a 25,0% da população adulta mundial <sup>39</sup>. Também já era

considerada uma das doenças crônicas mais comuns e que ocuparia a quarta ou quinta posição na lista das principais causas de morte no mundo <sup>39</sup>.

Uma revisão narrativa de literatura de 2014 <sup>44</sup> revelou que a prevalência mundial de Síndrome Metabólica variou de 10,0% até 84,0%, influenciada por diversos fatores sócio-econômico-demográficos como também pelo critério diagnóstico utilizado. O IMC e a idade também interferiram na prevalência, podendo variar de 5,0% (eutróficos) a 60,0% (obesos), bem como de 10,0% (20 a 29 anos) a 45,0% (60 a 69 anos) <sup>44</sup>.

A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica reuniu estudos que mostraram que a taxa de mortalidade geral apresentou aumento de 1,5 a 2,5 vezes para pessoas com Síndrome Metabólica, quando comparados a pessoas sem a síndrome <sup>45</sup>. Apesar de baseada no conceito do NCEP ATP III para estabelecer critérios diagnósticos para a população brasileira, uma das dificuldades à época foi a falta de estudos de prevalência da Síndrome Metabólica na população brasileira <sup>45</sup>.

Na América Latina, uma revisão sistemática de 2011 sobre a prevalência de Síndrome Metabólica em adultos de 18 a 65 anos de idade, mostrou prevalência nacional de 24,9%, de acordo com o critério NCEP ATP III de 2001 e sua versão atualizada de 2005 <sup>46</sup>.

A prevalência de Síndrome Metabólica também é alta em regiões desenvolvidas, como os países Europeus. Nesse contexto, um estudo europeu que analisou oito coortes (total de 8200 homens e 9363 mulheres) realizadas nesse continente (as quais investigaram a frequência de Síndrome Metabólica de acordo com os critérios da OMS e depois comparou os dados com uma proposta alternativa de definição da Síndrome Metabólica para indivíduos não diabéticos), mostrou que a prevalência de Síndrome Metabólica variou de 7,0% a 36,0% nos homens de 40 a 55 anos de idade, e de 5,0% a 22,0% para mulheres na mesma faixa etária, com aumento progressivo diretamente proporcional ao aumento da idade para ambos os sexos, sendo maior nos homens do que nas mulheres na maioria das vezes <sup>47</sup>.

Um estudo retrospectivo realizado na Catalunha (Espanha) que investigou a prevalência de Síndrome Metabólica em 1104 indivíduos (18 a 74 anos de idade) nos anos de 2002 a 2003, de acordo com as definições NCEP ATP III e IDF, encontrou uma prevalência de Síndrome Metabólica igual a 28,5% (25,9%-31,2%) de acordo com a IDF, e de 24,8% (22,3%-27,4%) conforme a definição NCEP ATP III <sup>48</sup>. Houve variação quando na análise estratificada pela faixa etária; no

grupo com idade entre 18 e 24 anos, a prevalência foi de 2,5% (igual para IDF e ATP III); já para indivíduos com idade entre 65 a 74 anos, a prevalência aumentou para 51,1% (ATP III) ou 59,7% (IDF) <sup>48</sup>.

Além das doenças cardiovasculares e do Diabetes Mellitus tipo 2, a Síndrome Metabólica é considerada fator de risco para o acidente vascular cerebral e a doença renal <sup>49</sup>. O estudo National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) <sup>50</sup>, realizado nos EUA entre 1999 a 2010, analisou de forma temporal a prevalência de Síndrome Metabólica em adultos e confirmou a hipótese supracitada. Apesar de as análises mostrarem declínio da prevalência de Síndrome Metabólica nos EUA, ocorreram mudanças dos seus componentes entre a população, como foi o caso da obesidade abdominal, cuja tendência mostrou-se crescente em toda a população desde o início do estudo <sup>49</sup>.

Uma revisão sistemática e metanálise que incluiu 36 estudos publicados entre 1994 e 2005 (ensaios clínicos randomizados ou estudos de coorte), cujo objetivo foi comparar o risco de morte e doenças cardiovasculares em relação à Síndrome Metabólica em estudos longitudinais, mostrou que essa associação foi maior em mulheres (RR=2,6) quando comparada aos homens (RR=1,9), no entanto, sem significância estatística ( $p=0,09$ ) <sup>32</sup>.

Outra revisão sistemática publicada em 2013 sobre a prevalência da Síndrome Metabólica no Brasil, com dez publicações do período de 2006 a 2012, revelou que a prevalência média variou de 28,9% e 29,6% devido aos critérios para diagnóstico da Síndrome Metabólica, sendo a taxa mais baixa resultado do uso do critério NCEP ATP III <sup>42</sup>. Quando ajustada para a idade, a média da prevalência foi 22,0%, e aumentou para 41,3% se ajustada também por sexo <sup>42</sup>.

Mediante o exposto, considera-se importante caracterizar a estrutura do serviço de saúde pública ofertado à população brasileira com Diabetes Mellitus e/ou Síndrome Metabólica, bem como, a disposição do cenário de práticas regional.

## 1.7 ESTRUTURA DO SERVIÇO DE SAÚDE

A estrutura do serviço público de saúde é formada basicamente pela Atenção Primária à Saúde (APS), Atenção Especializada (AE), e por outros Sistemas de Apoio, Logística e Governança. Sendo a extremidade muitas vezes mais acessível da rede, a APS é tida como ordenadora e coordenadora do cuidado, a principal porta de entrada e ponto importante de comunicação, como por exemplo, uma Unidade Básica de Saúde (UBS) <sup>51</sup>. Na AE concentram-se as tecnologias que

apoiam de forma complementar a APS, como ambulatórios e hospitais<sup>51,52</sup>.

Na atenção a pessoas com Diabetes Mellitus no Brasil, assim como na regional de saúde de Criciúma, o fluxo padrão é dirigir-se até a UBS de referência, ou seja, que atende a área de abrangência onde vive, e realizar os primeiros atendimentos, como por exemplo, o monitoramento glicêmico. Após confirmação do diagnóstico de diabetes, é realizado o encaminhamento ao médico especialista para início do tratamento, quando viável, como também para outros profissionais como nutricionista, psicólogo, profissional de educação física, entre outros. Existem diversas possibilidades, no entanto, dependem da estrutura do serviço de saúde em cada microespaço<sup>52,53</sup>. A manutenção do paciente no programa pode ser executada por meio da prescrição do médico clínico da respectiva UBS na qual o usuário é atendido<sup>52,53</sup>.

Um exemplo diferenciado é o município de Criciúma, que a partir de 2006 estabeleceu um programa para reforçar o cuidado, tanto na APS quanto na AE, para indivíduos com Diabetes Mellitus, denominado Programa de Automonitoramento Glicêmico Capilar (PAMGC), elaborado pela parceria entre Prefeitura Municipal Criciúma e Universidade do Extremo Sul Catarinense (por meio do Curso de Enfermagem e da Unidade Acadêmica de Ciências da Saúde), localizada na mesma cidade, a partir de uma instrução normativa<sup>53</sup> que direciona o fluxo do atendimento aos indivíduos com Diabetes Mellitus em Criciúma. Uma das principais prerrogativas do PAMG é a Educação em Saúde para o usuário, que busca estabelecer a corresponsabilização do indivíduo em relação ao seu tratamento, favorecendo a autonomia do mesmo e atingindo o objetivo do serviço<sup>53</sup>.

No PAMG, o principal critério de inclusão é possuir diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2 que necessite da administração de insulina, ser morador de Criciúma, cadastrados no Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Cartão SUS e ainda, estar clinicamente estável, podendo procurar o serviço a qualquer momento caso haja uma emergência. O PAMGC oferece ampla atenção desde o cadastramento, fornecimento de glicosímetro (mediante critérios pré-estabelecidos), dispensação de fitas, bem como as insulinas Neutral Protamine Hagedorn (NPH) e regular e fichas para registro do Automonitoramento Glicêmico Capilar (AMGC), consultas mensais com o profissional da enfermagem; consulta médica com o clínico geral da Unidade de Saúde a cada três meses e avaliação com o endocrinologista da Rede Municipal de Saúde semestralmente<sup>53</sup>.

Tanto a Síndrome Metabólica como o Diabetes Mellitus tipo 2 são condições crônicas de saúde, como previamente apresentado. No Brasil, o sistema público de saúde abrange o cuidado a essas condições pelas Redes de Atenção à Saúde (RAS).

### **1.7.1 Redes de Atenção à Saúde**

As RAS se constituem das ações e serviços de saúde com diferentes configurações tecnológicas e missões assistenciais<sup>52</sup>. Estão vinculadas a uma base territorial em caráter complementar, e tem um importante atributo que é a APS como principal porta de entrada do Sistema, com foco em abranger toda a população, integrando e coordenando o cuidado e atendendo as necessidades de saúde da população. A proposta das RAS dá uma nova perspectiva ao SUS, pois busca viabilizar o cuidado integral do indivíduo. Na RAS cada serviço é um ponto que está interligado a outro ponto, tornando possível ao indivíduo transitar entre esses pontos até que o atendimento seja completo; diferente da situação “não rede” em que o indivíduo estaciona em algum lugar isolado e não sabe qual o próximo lugar ao qual deveria ir<sup>51, 52, 54</sup>.

Dentro das diferentes redes, tem-se a RAS para pessoas com Doenças Crônicas, Rede de Atenção à Saúde para pessoas com Doenças Crônicas (RASDC). A portaria nº 483 de 1º de abril de 2014 define doença crônica como doenças que apresentam início gradual, com duração longa ou incerta, normalmente com múltiplas causas, cujo tratamento requer mudanças no estilo de vida, num formato de cuidado contínuo sem necessariamente levar à cura.,<sup>51, 52</sup>. A diretriz da RASDC traz como prerrogativa a mudança do modelo de atenção à saúde, a garantia do cuidado integral às pessoas com doenças crônicas, buscando dessa forma impactar os indicadores de saúde e contribuir para a promoção da saúde<sup>51, 52</sup>.

Nesse sentido, o Diabetes Mellitus é um dos eixos temáticos priorizados na Diretriz da RASDC publicada em 2013, mas a Síndrome Metabólica ainda não é abordada com destaque, pois acaba sendo incluída na visão generalista das doenças crônicas não transmissíveis, mas não é priorizada como o Diabetes Mellitus. Segundo a diretriz do Ministério da Saúde em relação às RAS, muitos caminhos não tem uma sequência no cuidado em saúde, e estão fragmentados<sup>52</sup>, pois em alguns casos, cada problema do indivíduo é visto de forma particular e tratado separadamente, sendo que o organismo é um só. Não só os serviços estão fragmentados, mas também os programas e ações de saúde, as

práticas clínicas de forma geral, que acabam por remeter a uma certa incoerência entre a oferta de serviços e as necessidades de atenção. Isso ocorre por que o modelo de atenção não acompanhou a mudança no perfil epidemiológico da população. Condições agudas, doenças infecciosas e parasitárias antes predominantes, agora, condições crônicas que se agudizam e vice-versa. Por isso, então, a proposta das RAS vem ao encontro da necessidade das situações de saúde atuais<sup>51, 52</sup>.

A efetivação da RADSC está estruturada por meio da organização e operacionalização da linha de cuidado específica, com foco nos agravos de maior magnitude, cuja função inclui definir quais ações e serviços de saúde serão disponibilizados por cada parte constituinte da RADSC<sup>51</sup>.

Também se destacam entre as responsabilidades da linha de cuidado, a obrigação de implementar sistemas de informação a fim de possibilitar o acompanhamento do cuidado, bem como a gestão dos casos, o suporte à tomada de decisões clínicas e a regulação do acesso aos serviços da AE, além de planejamento, monitoramento e avaliação das respectivas ações e serviços<sup>51</sup>.

A linha de cuidado consiste ainda em garantir o manejo dos recursos para tais operacionalizações, o apoio diagnóstico e terapêutico adequado e ainda, definição de indicadores e metas com o objetivo de acompanhar e avaliar a respectiva linha de cuidado<sup>51</sup>.

O Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) no Brasil, 2011-2022, quem tem como responsável a Secretaria de Vigilância em Saúde, e o Ministério da Saúde como principal ator envolvido, no seu Eixo III: Cuidado Integral; aborda a primeira estratégia como definir Linha de Cuidado do indivíduo com DCNT com projeto terapêutico adequado, estabelecendo vínculo com o cuidador e a equipe de saúde, de forma a garantir a integralidade e continuidade do acompanhamento<sup>55</sup>.

Para alcançar tal feito estão entre as ações necessárias preconizadas pelo Plano a garantia do acolhimento e a ampliação do acesso, bem como a integralidade da atenção às pessoas com DCNT<sup>55</sup>.

Outra estratégia é fortalecer e qualificar a gestão dessa rede, tendo como uma das ações intervir no fluxo de organização da Rede e no processo de trabalho em saúde, garantindo inclusive o acesso e atenção às urgências<sup>55</sup>.

Embora tenha havido avanços, ainda é difícil superar a intensa fragmentação das ações e serviços de saúde e estabelecer uma gestão de qualidade nos dias atuais. A portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010 trata das RAS como estratégia de superação da atenção e gestão

fragmentada nas Regiões de Saúde de forma a alcançar a efetividade e excelência que o usuário precisa <sup>56</sup>. Esse documento sugere como solução a inovação do processo organizacional do sistema de saúde, com foco no desenvolvimento da RAS de forma a impactar positivamente indicadores de saúde populacionais.

A literatura afirma que a formação dessas redes como atitude eficaz na resposta aos desafios provenientes da estrutura e epidemiologia do Sistema, impactando positivamente nos indicadores de saúde <sup>57</sup>.

Considerando a situação epidemiológica à época, a RASDC foi então subdividida em eixos temáticos prioritários, os quais são: doenças renocardiovasculares; diabetes; obesidade; doenças respiratórias crônicas e câncer (de mama e colo de útero) <sup>52</sup>.

Uma outra proposta de rede é a Rede de Atenção às Urgências e Emergências (RUE) instituída pela Portaria nº 1600, de 7 de julho de 2011 <sup>58</sup>. A RUE tem basicamente a finalidade de articular e integrar todos os equipamentos de saúde, oferecendo acesso amplo, humanizado, integral e de qualidade às pessoas em situação de urgência e emergência. São componentes da RUE, por exemplo, as unidades de pronto atendimento, hospitalar e atenção domiciliar <sup>58</sup>.

Sobre a Síndrome Metabólica, por ser uma condição ainda pouco elucidada, tem sido omitida dos protocolos, políticas e programas de saúde pública, até o momento.

A literatura científica tem elucidado a relação existente entre a Síndrome Metabólica e o Diabetes Mellitus, e algumas pesquisas tem sugerido que tal relação apresente-se em via bidirecional <sup>59, 60</sup>, como explicitado no item a seguir.

## 1.8 SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES MELLITUS TIPO 2

A Síndrome Metabólica tem sido associada ao Diabetes Mellitus tipo 2 devido à crescente prevalência em todo o mundo também estar relacionada ao aumento da obesidade e estilo de vida sedentário de ambos. Diversos estudos sugerem que indivíduos com Síndrome Metabólica possuem chance cinco vezes maior de desenvolver o Diabetes Mellitus tipo 2 <sup>19, 59, 60</sup>.

É comum coexistirem com o Diabetes Mellitus a hipertensão e a dislipidemia, fatores esses que elevam o risco de doenças cardiovasculares, as quais, por sua vez, elevam o risco de mortalidade em pessoas com diabetes. A hipertensão, outro fator de risco para doença cardiovascular, é a condição mais comum presente no Diabetes

Mellitus tipo 2 e característica que pode levar o indivíduo a desenvolver complicações como nefropatia diabética, que pode evoluir para síndrome nefrótica, que por sua vez contribui para o aumento do risco cardiovascular no diabetes <sup>17, 61</sup>.

A obesidade que se apresenta como característica frequente no diabetes e mais ainda no Diabetes Mellitus tipo 2, é um fator importante para o aumento do risco cardiovascular <sup>17</sup>.

Nesse contexto, uma pesquisa que avaliou o efeito de medicamentos sobre a progressão de pré diabetes ou Síndrome Metabólica para Diabetes Mellitus tipo 2 no período de 2008 e 2010, mencionou que a existência daquelas duas condições adverte para o risco de Diabetes Mellitus tipo 2, característica que sugere via bidirecional, visto que os critérios clínicos para diagnóstico de quaisquer dessas situações de saúde se sobrepõem. À medida que o Diabetes Mellitus tipo 2 e a Síndrome Metabólica coexistem, indivíduos que tem apenas essa última tem um risco significativamente maior de desenvolver o primeiro <sup>6, 59</sup>.

Alguns autores <sup>62, 63</sup> sugerem ainda variação nas estatísticas de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2. Uma coorte que acompanhou 3323 indivíduos durante oito anos revelou diferença associada ao sexo; para os homens com Diabetes Mellitus tipo 2, 26,8% tinham Síndrome Metabólica, para o feminino, a prevalência foi de 16,6% <sup>64</sup>.

## 1.9 REVISÃO SISTEMÁTICA

A revisão sistemática é um tipo de estudo que utiliza critérios de elegibilidade pré-definidos, considerando a validade das informações concluídas por meio da avaliação dos vieses, de forma a reunir evidências para responder uma determinada pergunta de pesquisa <sup>65</sup>. É composta de etapas sistemáticas de forma a reduzir os vieses e proporcionar uma conclusão fidedigna que possa ser usada como base no processo de tomada de decisões <sup>65, 66</sup>.

Para atingir tal objetivo, é necessário ter objetivos bem claros e definidos, uma metodologia capaz de ser reproduzida, critérios de inclusão e exclusão pré-determinados, uma estratégia de busca que identifique todos os estudos elegíveis, uma estratégia que avalie a confiabilidade dos resultados encontrados, como a avaliação do viés, e uma apresentação sistemática e sintética dos achados e estudos participantes <sup>65, 66</sup>.

Os métodos a serem usados numa revisão sistemática precisam ser escolhidos de forma que otimizem a probabilidade de que os achados forneçam a melhor evidência atual para servir de base no processo de tomada de decisões<sup>65, 66</sup>.

Também é importante que o estudo seja realizado por mais de uma pessoa, na seleção dos estudos e extração de dados, de forma independente, buscando com essa organização minimizar os erros. É essencial que a equipe que fará parte do grupo de desenvolvimento da Revisão Sistemática tenha conhecimentos específicos na área estudada ou na metodologia de revisão sistemática<sup>65, 66</sup>.

A revisão sistemática deve seguir as seguintes etapas:

- a) Realizar a pesquisa exaustiva nas bases de dados eletrônicas;
- b) Ler os títulos e resumos das publicações encontradas;
- c) Eliminar publicações que não preenchem os critérios de elegibilidade ou sejam duplicadas;
- d) Proceder a leitura dos artigos na íntegra;
- e) Eliminar publicações que não preenchem os critérios de elegibilidade ou sejam duplicadas após a leitura integral;
- f) Realizar análise da qualidade metodológica dos estudos;
- g) Extrair os dados dos estudos selecionados;
- h) Avaliar o risco de viés nos estudos incluídos;
- i) Proceder a metanálise;
- j) Avaliar a heterogeneidade;
- k) Avaliar o viés de publicação;
- l) Reunir e sintetizar os dados obtidos;
- m) Realizar análise por subgrupo;
- n) Realizar análise de sensibilidade.

A metanálise pode ou não estar incluída numa revisão sistemática, mas não é regra que deva ser incluída, e representa o método estatístico que resume e combina os dados dos estudos independentes, além de fornecer estimativas precisas dos efeitos encontrados. Além disso, possibilita também averiguar a consistência das evidências encontradas e as diferenças entre os estudos<sup>65, 67, 68</sup>.

Metanálises de estudos não randomizados como o apresentado nessa pesquisa devem levar em consideração variáveis de confundimento, o aumento da heterogeneidade como resultado confundente residual e outros possíveis vieses encontrados nos estudos<sup>65, 67, 68</sup>.

Mediante o exposto, já foram realizadas algumas revisões sistemáticas de estudos observacionais sobre Síndrome Metabólica

associada a assuntos como risco cardiovascular <sup>32, 69</sup>, risco de câncer <sup>70</sup>, câncer colorretal <sup>71</sup>, stress crônico <sup>72</sup>, níveis de testosterona <sup>73, 74</sup>, diferença de gênero <sup>75</sup>, doença renal <sup>76</sup>, depressão <sup>77</sup>, psoríase <sup>78</sup>, esteatose hepática não alcoólica <sup>79</sup>, dentre outras.

Por outro lado, outras revisões sistemáticas utilizaram indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 e Síndrome Metabólica, como o estudo de Moran et al. (2010) <sup>80</sup>, que relacionou essas duas condições e a tolerância diminuída à glicose e Síndrome do Ovário Policístico; ou a pesquisa de Cantiello et al. (2015) <sup>81</sup>, que investigou a associação entre Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus e desfechos oncológicos de câncer de bexiga; há também a metanálise de Zaccardi et al. (2015) <sup>82</sup>, que considerou o volume médio, amplitude de distribuição e contagem de plaquetas no Diabetes Mellitus tipo 2, tolerância diminuída à glicose e Síndrome Metabólica; e ainda o estudo de Osborn et al. (2008) <sup>83</sup>, que avaliou o risco relativo de diabetes, dislipidemia, hipertensão e Síndrome Metabólica em pessoas com doença mental severa.

No entanto, não existem revisões sistemáticas de estudos observacionais que avaliaram a prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2. Acredita-se que exista alta prevalência mundial de Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus Tipo 2, que será diferente por região geográfica, e de acordo com as características de cada indivíduo. Buscando quantificar a magnitude dos dados apresentados em estudos observacionais, além de caracterizar questões clínicas, sociais e demográficas sobre a relação da Síndrome Metabólica e o Diabetes Mellitus tipo 2, a Revisão Sistemática apresenta-se como solução.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Determinar a prevalência de Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 por meio de uma Revisão Sistemática e Metanálise.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Os objetivos específicos estudados neste trabalho foram:

- a) Oferecer uma revisão sistemática e posterior metanálise de estudos observacionais;
- b) Determinar a prevalência de Síndrome Metabólica em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 por região geográfica e demais cofatores encontrados.

### 3 MÉTODOS

#### 3.1 DELINEAMENTO

Revisão Sistemática de estudos observacionais.

#### 3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

O enfoque da pesquisa foi a análise epidemiológica por meio da prevalência mundial da Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2.

A estratégia de busca foi realizada por meio de uma pesquisa exaustiva nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) <sup>84</sup> via Pubmed <sup>85</sup>, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) <sup>86</sup>, Excerpta Medical Database (Embase) <sup>87</sup>, SciVerse Scopus (Scopus) <sup>88</sup>, Registro Central Cochrane de Estudos Controlados (Cochrane) <sup>89</sup>, Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS) <sup>90</sup>, Biological Abstracts (BIOSIS), Web of Science <sup>91, 92</sup>.

Também foi pesquisada a Literatura Cinza (que inclui o Google Acadêmico, trabalhos publicados em congressos, relatórios técnicos governamentais, e outros materiais não controlados por editoras científicas).

A pesquisa nos bancos de dados utilizou os descritores apresentados no Medical Subject Headings (MeSH) <sup>93</sup> e incluiu os seguintes termos: “type 2 diabetes mellitus”, “metabolic syndrome”, termos associados ao delineamento de estudos observacionais, e sinônimos.

O símbolo “\*” também foi usado e sua sintaxe apresentou pequenas diferenças em cada banco de dados utilizado, permitindo recuperar todas as variações com sufixos das palavras de origem. Os termos citados foram combinados usando os operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”.

A pesquisa limitou-se aos estudos realizados em humanos, de ambos os sexos, sem restrição de idioma. As listas de referências de todos os estudos primários recuperados foram verificadas, e foi realizado contato com os autores dos artigos que publicaram estudos com informações incompletas por email e pelo Research Gate <sup>94</sup> para resolução das questões pendentes.

Encontra-se descrita a seguir a estratégia de busca que foi realizada no PubMed e Embase. Para as demais bases de dados também

utilizadas, foi considerada a mesma organização lógica de termos especificada a seguir, com pequenas adaptações de sintaxe.

### 3.2.1 Estratégia de Busca no Medline

A estratégia de pesquisa do Medline ilustrada na Figura 5 foi realizada via PubMed pelo site <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Figura 5. Estratégia de busca no Medline

<b>Estratégia</b>
<p>1. “comparative study”[Mesh] OR “comparative study” OR “comparative studies”[Mesh] OR “comparative studies” OR “evaluation studies”[Mesh] OR “evaluation studies” OR “evaluation study”[Mesh] OR “evaluation study” OR “follow up”[Mesh] OR “follow up” OR “follow up studies”[Mesh] OR “follow up studies” OR “follow-up study”[Mesh] OR “follow-up study” OR “studies, follow-up” OR “study, follow-up” OR “followup studies” OR “followup study” OR “studies, followup” OR “study, followup” OR “prospective study”[Mesh] OR “prospective study” OR “prospective studies”[Mesh] OR “prospective studies” OR “studies, prospective” OR “study, prospective”[Mesh] OR “study, prospective” OR “cohort studies”[Mesh] OR “cohort studies” OR “cohort study”[Mesh] OR “cohort study” OR “studies, cohort” OR “study, cohort” OR “concurrent studies” OR “studies, concurrent” OR “concurrent study” OR “study, concurrent” OR “closed cohort studies” OR “cohort studies, closed” OR “closed cohort study” OR “cohort study, closed” OR “study, closed cohort” OR “studies, closed cohort” OR “analysis, cohort”[Mesh] OR “analysis, cohort” OR “cohort analysis”[Mesh] OR “cohort analysis” OR “analyses, cohort” OR “cohort analyses” OR “historical cohort studies” OR “cohort study, historical” OR “historical cohort study” OR “study, historical cohort” OR “studies, historical cohort” OR “cohort studies, historical” OR “incidence studies” OR “incidence study” OR “studies, incidence” OR “study, incidence” OR “incidence” OR “incidence”[Mesh] OR incidence OR “longitudinal study”[Mesh] OR “longitudinal study” OR “longitudinal studies”[Mesh] OR “longitudinal studies” OR “studies, longitudinal” OR “study, longitudinal” OR “longitudinal survey” OR “longitudinal surveys” OR “survey, longitudinal” OR “surveys, longitudinal” OR “longitudinal evaluation”[Mesh] OR “longitudinal evaluation” OR “cross sectional studies”[Mesh] OR “cross sectional studies” OR “cross-sectional study”[Mesh] OR “cross-sectional study” OR “cross-sectional design”[Mesh] OR “cross-sectional design” OR “cross-sectional research”[Mesh] OR “cross-sectional research” OR “studies, cross-sectional” OR “study, cross-sectional” OR “cross sectional analysis” OR “analyses, cross sectional” OR “cross sectional analyses” OR “disease frequency surveys” OR “surveys, disease frequency” OR “disease frequency survey” OR “survey, disease frequency” OR “analysis, cross-sectional” OR “analyses, cross-sectional” OR “analysis, cross sectional” OR “cross-sectional analyses” OR “cross-sectional analysis” OR “cross-sectional survey” OR “cross sectional survey” OR “cross-sectional surveys” OR “survey, cross-sectional” OR “surveys, cross-sectional” OR “prevalence studies” OR “prevalence study”[Mesh] OR “prevalence study” OR “studies, prevalence” OR</p>

“study, prevalence” OR “prevalence” OR “prevalence”[Mesh] OR prevalence

2. “non insulin dependent diabetes mellitus”[Mesh] OR niddm OR “maturity-onset diabetes” OR “diabetes mellitus, noninsulin-dependent” OR “diabetes mellitus, adult-onset” OR “adult-onset diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus, adult onset” OR “diabetes mellitus, ketosis-resistant” OR “diabetes mellitus, ketosis resistant” OR “ketosis-resistant diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus, maturity-onset” OR “diabetes mellitus, maturity onset” OR “diabetes mellitus, non insulin dependent” OR “non-insulin-dependent diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus, noninsulin dependent” OR “diabetes mellitus, slow-onset” OR “diabetes mellitus, slow onset” OR “slow-onset diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus, stable” OR “stable diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus, type ii” OR “maturity-onset diabetes mellitus” OR “maturity onset diabetes mellitus” OR mody OR “noninsulin-dependent diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus, lipoatrophic” OR “insulin-dependent diabetes mellitus 2 ” OR “diabetes mellitus, insulin-dependent, 2” OR “diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 2” OR niddm2 OR “noninsulin-dependent diabetes mellitus 2” OR “adult onset diabetes” OR “adult onset diabetes mellitus” OR “diabetes mellitus type 2” OR “diabetes mellitus type ii” OR “diabetes mellitus, non-insulin-dependent” OR “diabetes mellitus, type 2” OR “diabetes type 2” OR “diabetes type ii” OR “diabetes, adult onset” OR “dm 2” OR “insulin independent diabetes” OR “insulin independent diabetes mellitus” OR “ketosis resistant diabetes mellitus” OR “maturity onset diabetes” OR “maturity onset diabetes of the young” OR “non insulin dependent diabetes” OR “noninsulin dependent diabetes” OR “noninsulin dependent diabetes mellitus” OR “type 2 diabetes” OR “type 2 diabetes mellitus” OR “type ii diabetes”

3. “metabolic syndrome x”[Mesh] OR “insulin resistance syndrome x” OR “syndrome x, metabolic” OR “syndrome x, insulin resistance” OR “metabolic x syndrome” OR “syndrome, metabolic x” OR “x syndrome, metabolic” OR “dysmetabolic syndrome x” OR “syndrome x, dysmetabolic” OR “reaven syndrome x” OR “syndrome x, reaven” OR “metabolic cardiovascular syndrome” OR “cardiovascular syndrome, metabolic” OR “cardiovascular syndromes, metabolic” OR “syndrome, metabolic cardiovascular” OR “metabolic syndrome” OR “syndrome, metabolic” OR “insulin resistance syndrome”

4. “autoimmune diabetes” OR “bariatric surgery”[Mesh] OR “bariatric surgery” OR “stomach bypass”[Mesh] OR “stomach bypass” AND (“pregnancy diabetes mellitus”[Mesh] OR “pregnancy diabetes mellitus”) OR “liver cell carcinoma”[Mesh]OR “liver cell carcinoma” OR “human immunodeficiency virus infection”[Mesh] OR “human immunodeficiency virus infection” OR “new-onset diabetes mellitus after transplantation” OR “nodat nodular disease” OR “oligomenorrhea”[Mesh] OR “oligomenorrhea” OR “ovary polycystic disease”[Mesh] OR “ovary polycystic disease” OR “primary hyperaldosteronism”[Mesh] OR “primary hyperaldosteronism”

5. #1 AND #2 AND #3 NOT #4

Fonte: Do Autor

### 3.2.2 Estratégia de busca no Embase

A estratégia de pesquisa no Embase ilustrada na Figura 6 foi realizada pelo site <http://www.embase.com>.

Figura 6. Estratégia de busca no Embase

<b>Estratégia</b>
<p><b>1.</b> 'comparative study'/exp OR 'comparative study' OR 'comparative studies'/exp OR 'comparative studies' OR 'evaluation studies'/exp OR 'evaluation studies' OR 'evaluation study'/exp OR 'evaluation study' OR 'follow up'/exp OR 'follow up' OR 'follow up studies'/exp OR 'follow up studies' OR 'follow-up study'/exp OR 'follow-up study' OR 'studies, follow-up' OR 'study, follow-up' OR 'followup studies' OR 'followup study' OR 'studies, followup' OR 'study, followup' OR 'prospective study'/exp OR 'prospective study' OR 'prospective studies'/exp OR 'prospective studies' OR 'studies, prospective' OR 'study, prospective'/exp OR 'study, prospective' OR 'cohort studies'/exp OR 'cohort studies' OR 'cohort study'/exp OR 'cohort study' OR 'studies, cohort' OR 'study, cohort' OR 'concurrent studies' OR 'studies, concurrent' OR 'concurrent study' OR 'study, concurrent' OR 'closed cohort studies' OR 'cohort studies, closed' OR 'closed cohort study' OR 'cohort study, closed' OR 'study, closed cohort' OR 'studies, closed cohort' OR 'analysis, cohort'/exp OR 'analysis, cohort' OR 'cohort analysis'/exp OR 'cohort analysis' OR 'analyses, cohort' OR 'cohort analyses' OR 'historical cohort studies' OR 'cohort study, historical' OR 'historical cohort study' OR 'study, historical cohort' OR 'studies, historical cohort' OR 'cohort studies, historical' OR 'incidence studies' OR 'incidence study' OR 'studies, incidence' OR 'study, incidence' OR 'incidence' OR 'incidence'/exp OR incidence OR 'longitudinal study'/exp OR 'longitudinal study' OR 'longitudinal studies'/exp OR 'longitudinal studies' OR 'studies, longitudinal' OR 'study, longitudinal' OR 'longitudinal survey' OR 'longitudinal surveys' OR 'survey, longitudinal' OR 'surveys, longitudinal' OR 'longitudinal evaluation'/exp OR 'longitudinal evaluation' OR 'cross sectional studies'/exp OR 'cross sectional studies' OR 'cross-sectional study'/exp OR 'cross-sectional study' OR 'cross-sectional design'/exp OR 'cross-sectional design' OR 'cross-sectional research'/exp OR 'cross-sectional research' OR 'studies, cross-sectional' OR 'study, cross-sectional' OR 'cross sectional analysis' OR 'analyses, cross sectional' OR 'cross sectional analyses' OR 'disease frequency surveys' OR 'surveys, disease frequency' OR 'disease frequency survey' OR 'survey, disease frequency' OR 'analysis, cross-sectional' OR 'analyses, cross-sectional' OR 'analysis, cross sectional' OR 'cross-sectional analyses' OR 'cross-sectional analysis' OR 'cross-sectional survey' OR 'cross sectional survey' OR 'cross-sectional surveys' OR 'survey, cross-sectional' OR 'surveys, cross-sectional' OR 'prevalence studies' OR 'prevalence study'/exp OR 'prevalence study' OR 'studies, prevalence' OR 'study, prevalence' OR 'prevalence' OR 'prevalence'/exp OR prevalence</p> <p><b>2.</b> 'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR niddm OR 'maturity-onset diabetes' OR 'diabetes mellitus, noninsulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, adult-onset' OR 'adult-onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, adult onset' OR 'diabetes mellitus, ketosis-resistant' OR 'diabetes mellitus, ketosis resistant' OR 'ketosis-resistant diabetes</p>

mellitus' OR 'diabetes mellitus, maturity-onset' OR 'diabetes mellitus, maturity onset' OR 'diabetes mellitus, non insulin dependent' OR 'non-insulin-dependent diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, noninsulin dependent' OR 'diabetes mellitus, slow-onset' OR 'diabetes mellitus, slow onset' OR 'slow-onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, stable' OR 'stable diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, type ii' OR 'maturity-onset diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes mellitus' OR 'mody' OR 'noninsulin-dependent diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus, lipotrophic' OR 'insulin-dependent diabetes mellitus 2' OR 'diabetes mellitus, insulin-dependent, 2' OR 'diabetes mellitus, noninsulin-dependent, 2' OR 'niddm2' OR 'noninsulin-dependent diabetes mellitus 2' OR 'adult onset diabetes' OR 'adult onset diabetes mellitus' OR 'diabetes mellitus type 2' OR 'diabetes mellitus type ii' OR 'diabetes mellitus, non-insulin-dependent' OR 'diabetes mellitus, type 2' OR 'diabetes type 2' OR 'diabetes type ii' OR 'diabetes, adult onset' OR 'dm 2' OR 'insulin independent diabetes' OR 'insulin independent diabetes mellitus' OR 'ketosis resistant diabetes mellitus' OR 'maturity onset diabetes' OR 'maturity onset diabetes of the young' OR 'non insulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes' OR 'noninsulin dependent diabetes mellitus' OR 'type 2 diabetes' OR 'type 2 diabetes mellitus' OR 'type ii diabetes'

3. 'metabolic syndrome x/exp OR 'insulin resistance syndrome x' OR 'syndrome x, metabolic' OR 'syndrome x, insulin resistance' OR 'metabolic x syndrome' OR 'syndrome, metabolic x' OR 'x syndrome, metabolic' OR 'dysmetabolic syndrome x' OR 'syndrome x, dysmetabolic' OR 'reaven syndrome x' OR 'syndrome x, reaven' OR 'metabolic cardiovascular syndrome' OR 'cardiovascular syndrome, metabolic' OR 'cardiovascular syndromes, metabolic' OR 'syndrome, metabolic cardiovascular' OR 'metabolic syndrome' OR 'syndrome, metabolic' OR 'insulin resistance syndrome'

4. 'autoimmune diabetes' OR 'bariatric surgery/exp OR 'bariatric surgery' OR 'stomach bypass/exp OR 'stomach bypass' AND ('pregnancy diabetes mellitus/exp OR 'pregnancy diabetes mellitus') OR 'liver cell carcinoma/exp OR 'liver cell carcinoma' OR 'human immunodeficiency virus infection/exp OR 'human immunodeficiency virus infection' OR 'new-onset diabetes mellitus after transplantation' OR 'nodat nodular disease' OR 'oligomenorrhea/exp OR 'oligomenorrhea' OR 'ovary polycystic disease/exp OR 'ovary polycystic disease' OR 'primary hyperaldosteronism/exp OR 'primary hyperaldosteronism'

5. #1 AND #2 AND #3 NOT #4

Fonte: Do Autor

### 3.3 TRIAGEM E ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS

A parte inicial da pesquisa envolveu a leitura dos resumos e títulos identificados a partir da estratégia de busca nas bases de dados, que foi realizada por dois pesquisadores de forma independente. A avaliação dos artigos em inglês, espanhol ou português foi realizada por dois revisores, e para os artigos publicados em outros idiomas foi feita de forma independente por outro revisor com conhecimento no idioma

requerido, sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à inclusão ou exclusão de cada estudo foram inicialmente resolvidas por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por outro revisor.

### **3.3.1 Seleção dos estudos**

Foram incluídos estudos observacionais retrospectivos, os quais avaliaram a prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2.

Foram excluídos estudos que incluíram pacientes com esteatose hepática não alcoólica, alterações genéticas e polimorfismos, e estudos realizados com crianças e adolescentes.

No caso das crianças e adolescentes, justifica-se a exclusão pela dificuldade imposta em se padronizar medidas e pontos de corte para diagnóstico da Síndrome Metabólica, principalmente quanto ao critério associado à obesidade abdominal, considerado essencial para o diagnóstico da Síndrome Metabólica.

As demais condições e patologias citadas são de relevante importância clínica e diferenciação metabólica, motivo pelo qual foram excluídas, visando minimização de vieses.

### **3.3.2 Padrão de referência**

Foram considerados estudos observacionais que avaliaram a Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 e forneceram uma descrição clara do critério diagnóstico utilizado para ambos.

Para o diagnóstico da Síndrome Metabólica foram utilizados os seguintes critérios: NCEP ATP III de 2001 e a versão modificada pela AHA/NHLBI de 2005; OMS tanto a versão de 1998, quanto a de 1999; e International Diabetes Federation (IDF 2006) e a Definição Harmonizada Conjunta de 2009<sup>33, 38, 60, 95, 96</sup>. As características específicas de cada critério foram descritas detalhadamente na Figura 4.

Os critérios do NCEP ATP III classificam como Síndrome Metabólica a presença de três ou mais dos cinco fatores de risco: circunferência da cintura elevada; nível de triglicerídeos elevado; pressão arterial sistólica ou diastólica alteradas; baixos níveis de colesterol e glicemia de jejum elevada<sup>97</sup>.

Os critérios da OMS para diagnóstico da Síndrome Metabólica incluem marcadores de resistência à insulina somado a outros dois

fatores de risco que podem ser hipertensão, obesidade, hipertrigliceridemia, baixo nível de HDL-c, ou microalbuminúria. Esse critério não exclui pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 do diagnóstico<sup>19</sup>. Os valores definidos pela OMS em 1998 sofreram pequenas mudanças no ano de 1999, como descrito na Figura 4<sup>33, 43</sup>.

Para a IDF, consideram-se os cinco fatores do NCEP ATP III, no entanto, os valores são diferentes para circunferência da cintura, à qual é um critério fixo de partida; e para a glicemia de jejum. Também considera o tratamento medicamentoso para hipertensão, hipertrigliceridemia ou para HDL-c baixo, e o diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus tipo 2 como prova de evidências dos seus respectivos fatores de risco<sup>39, 98</sup>. Os detalhes estão colocados na Figura 4.

O critério NCEP ATP III foi revisado mais tarde pela AHA/NHLBI e sofreu alterações, considerando então o tratamento medicamentoso como confirmação do diagnóstico de alguns critérios, como exposto na Figura 4<sup>38</sup>. Estudos que usaram esse critério foram considerados elegíveis para nossa pesquisa.

A definição harmonizada que uniu a IDF, AHA; NHLBI; OMS; International Atherosclerosis Society (IAS)<sup>99</sup> e International Association for the Study of Obesity (IASO), que são referência na área, também foi considerada válida e apresenta-se como a mais recente definição de Síndrome Metabólica publicada<sup>19</sup>. O uso dessa definição tornou os estudos elegíveis para essa pesquisa (Figura 4)

Foram eliminados os estudos que utilizaram o critério European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)<sup>100</sup> para diagnóstico da Síndrome Metabólica, pois tal critério exclui pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 e exige o diagnóstico diferencial da resistência à insulina (níveis de insulina plasmática acima do percentil 75 conforme os valores de referência)<sup>60</sup>.

Foram incluídos ainda os estudos que consideraram os critérios da IDF ou da ADA para Diabetes Mellitus tipo 2, os quais são compostos pelos mesmos critérios, ou ainda os critérios da OMS<sup>43, 101</sup>. Estudos que utilizaram padrões diagnósticos iguais aos pontos de corte acima referidos sem citar essas referências, ou relataram diagnóstico realizado por profissional ou instituição habilitada para tal, também foram considerados elegíveis para a pesquisa.

### 3.4 COLETA DE DADOS

Como destacado anteriormente, os estudos foram revisados de forma independente por dois investigadores. Os critérios finais de

inclusão e exclusão foram definidos com base em uma lista de verificação de critérios de seleção (APÊNDICE A). A extração de dados dos artigos completos publicados em outros idiomas (diferentes do inglês, espanhol e português) seguiu a mesma lógica da triagem inicial, e foi feita de forma independente por outro revisor sendo a tradução realizada quando necessário. As discordâncias quanto à extração de dados também foram inicialmente resolvidas por consenso, e, quando isso não foi possível, as divergências foram resolvidas de forma arbitrária por outro revisor.

Foram extraídos os dados dos estudos (ano de publicação, delineamento do estudo, país, região geográfica, recrutamento, média de idade ou faixa etária, número de casos total e por gênero de Diabetes Mellitus tipo 2, número total e por gênero de controles saudáveis, número total e por gênero de casos de Síndrome Metabólica na amostra com Diabetes Mellitus tipo 2, número total e por gênero de casos de Síndrome Metabólica no grupo controle, métodos diagnósticos utilizados para ambas as situações, local de origem dos pacientes, média dos dados clínicos, antropométricos e laboratoriais coletados como: IMC, circunferência da cintura, peso, percentual de gordura corporal, HDL-c, lipoproteína de colesterol de baixa densidade (Low-density Lipoprotein Cholesterol - LDL-c), triglicérides, colesterol total, A1C, glicemia de jejum, glicemia pós-prandial, insulina de jejum, pressão arterial sistólica e diastólica geral e para ambos os gêneros tanto para o grupo controle, Diabetes Mellitus tipo 2 ou Síndrome Metabólica), bem como o desfecho, e o tempo de duração do Diabetes Mellitus tipo 2,) por meio de um formulário padronizado (APÊNDICE A).

### 3.5 SÍNTESE DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a metanálise, os dados de prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 foram agrupados pelo modelo de efeitos aleatórios devido à presença de heterogeneidade inerente aos estudos observacionais<sup>66, 102</sup>, a qual foi quantificada pela inconsistência apresentada pelo  $I^2$ <sup>67, 68</sup>, que descreve o percentual de variabilidade causado pela heterogeneidade e não ao acaso<sup>102</sup>.

Considerando a presença de heterogeneidade, análises de sensibilidade foram realizadas para identificar os cofatores associados (como continente), e outros potenciais cofatores também foram analisados pela meta-regressão (ano de publicação, idade, entre outros).

A possibilidade de viés de publicação (tendência de estudos com resultados negativos serem mais dificilmente publicados) foi avaliada por meio do teste de Begg e análise de gráficos de dispersão em funil<sup>103</sup>. Nesses gráficos, cada ponto representa um estudo, sua medida de efeito ou a prevalência, e o erro padrão.

A metanálise foi desenvolvida no software R 3.1.1<sup>104</sup> e a representação gráfica dos resultados por meio dos gráficos de floresta<sup>105-107</sup>.

### 3.6 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A análise da qualidade metodológica dos estudos seguiu as prerrogativas do instrumento Newcastle Ottawa Scale (NOS) que é uma escala para avaliação da qualidade dos estudos não randomizados em metanálises (ANEXO A), a qual foi elaborada pelas Universidades de Newcastle e de Ottawa, a primeira na Austrália e a última no Canadá, no ano de 2000, considerando itens como o desenho do estudo, conteúdo e facilidade de uso, a fim de incorporar as avaliações de qualidade na interpretação dos resultados de metanálise. O estudo é julgado por três grandes aspectos: seleção dos grupos, comparabilidade dos grupos e a averiguação das variáveis da exposição ou desfecho tanto para estudos de caso-controle quanto para estudos de coorte, respectivamente<sup>108</sup>. Os estudos de braço único incluídos nessa pesquisa foram avaliados utilizando a NOS para estudos de coorte, considerando as questões direcionadas aos casos<sup>108</sup>.

## **4 RESULTADOS**

A seguir encontram-se os resultados obtidos nessa pesquisa, que incluem a identificação dos estudos e sua elegibilidade, a avaliação da qualidade metodológica dos mesmos e a metanálise.

A presente Revisão Sistemática encontra-se devidamente registrada na plataforma online Prospero sob o protocolo CRD42016051705.

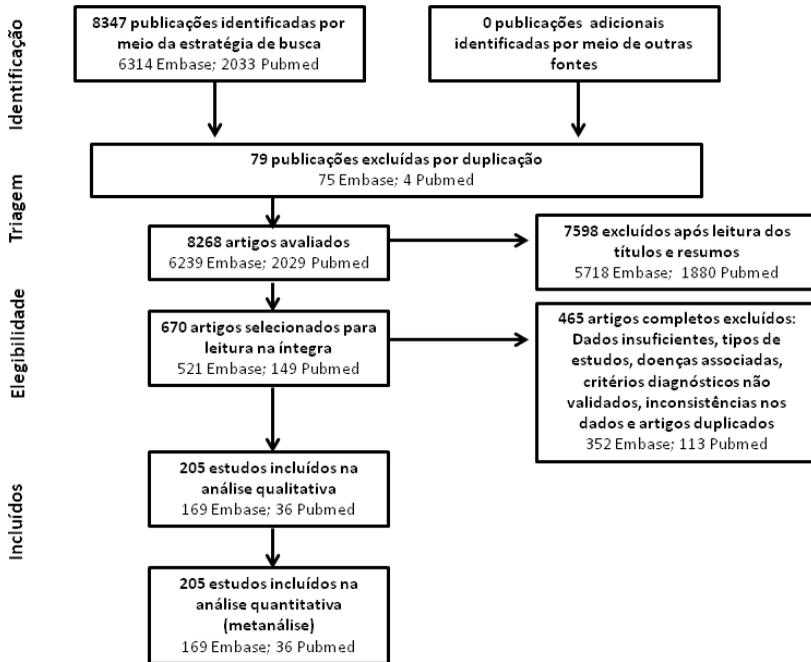
### **4.1 RESULTADOS OBTIDOS**

Foram incluídos na metanálise 205 estudos primários que totalizaram 181.652 pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2, os quais foram avaliados em cada estudo quanto à presença de Síndrome Metabólica simultaneamente ao Diabetes Mellitus tipo 2 segundo as definições validadas, as quais são: NCEP ATP III (2001), sua versão modificada pela AHA/NHLBI (2005); IDF (2006); OMS (1998; 1999) e a definição Harmonizada (2009)<sup>19, 33, 38, 43, 97, 109</sup>

#### **4.1.1 Identificação dos estudos e elegibilidade**

A seleção dos estudos está apresentada na Figura 7. Inicialmente 8347 resumos foram encontrados na estratégia de busca nas bases de dados apresentadas anteriormente. Após a primeira avaliação, que envolveu revisão dos títulos e resumos, 670 artigos foram lidos na íntegra e desses, 205 foram selecionados e incluídos na metanálise.

Figura 7 - Processo de seleção dos estudos



Fonte: Do Autor.

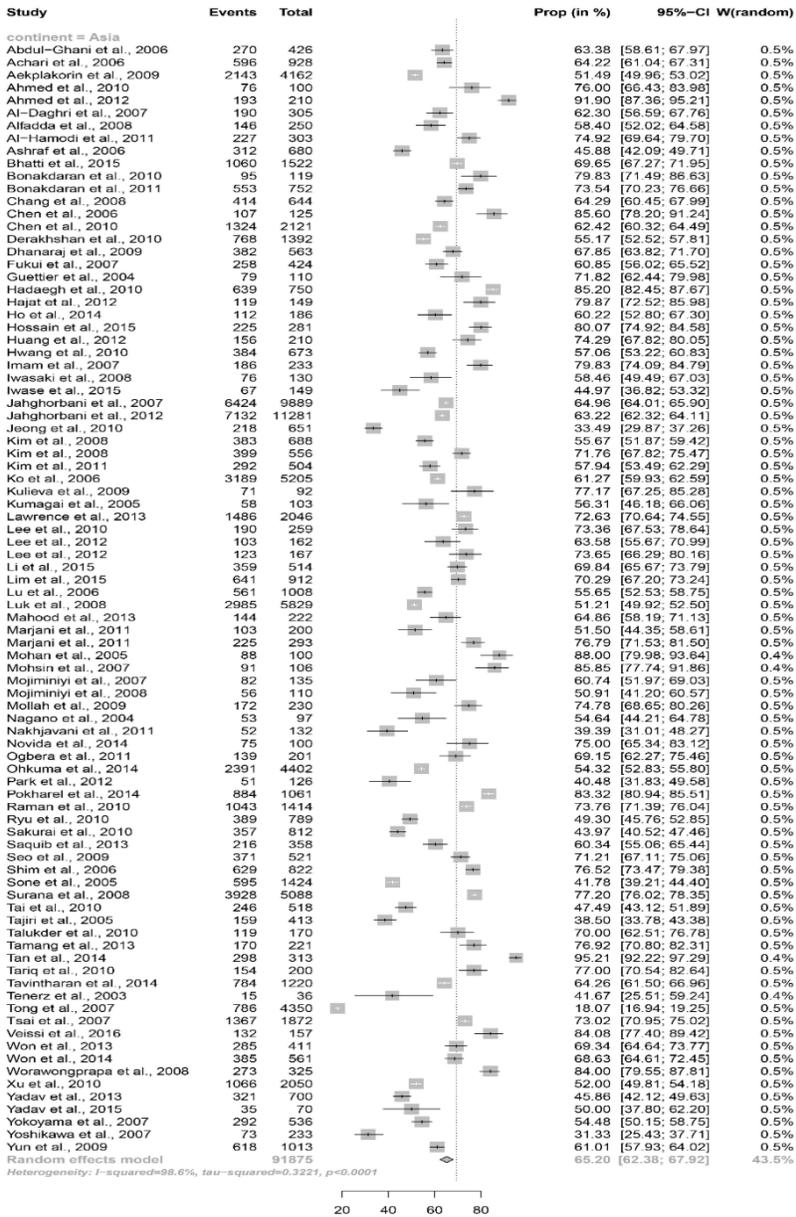
### 4.1.2 Metanálise

A prevalência global de Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 encontrada em nosso estudo variou de 12,29% (IC 95%: 10,31%-14,49%) a 96,00% (IC 95%: 79,65%-99,90%) e a média global foi de 69,39% (IC 95%: 67,31%-71,39%). Para essa análise, a heterogeneidade encontrada foi considerada alta <sup>67</sup> ( $I^2=98,80\%$ ;  $\tau^2=0,4657$ ). A descrição detalhada dos estudos encontra-se apresentada no Apêndice B e Apêndice C.

Buscando compreender e esclarecer a heterogeneidade, foi realizada a análise de sensibilidade por continente: 20 estudos foram realizados na África <sup>110-129</sup>; 24 nas Américas (Central <sup>130-132</sup>, do Norte <sup>133-143</sup> e do Sul <sup>144-152</sup>) tendo um dos estudos origem no subcontinente norte americano, nas Ilhas de Guadalupe <sup>153</sup>; na Ásia se concentrou o maior número de publicações <sup>62, 63, 154-241</sup> (n=88); sucedida pela Europa <sup>242-309</sup>, concentrando 70 estudos; na Oceania <sup>310-312</sup>, ocorreram três estudos. Apenas um dos estudos foi multicêntrico <sup>309</sup> que incluiu amostras de três continentes, sendo eles Oceania, Ásia e Europa. Semelhantemente, outro estudo realizado no Azerbaijão <sup>227</sup> tem sua geografia naturalmente dividida em dois continentes: Ásia e Europa. As prevalências em cada região geográfica também apresentaram diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,0003$ ).

A seguir, a Figura 8 mostra a distribuição da prevalência global na Ásia <sup>62, 63, 154-241</sup> que foi de 65,20% (IC 95%: 62,38%-67,92%;  $I^2=98,60\%$ ;  $\tau^2=0,3221$ ).

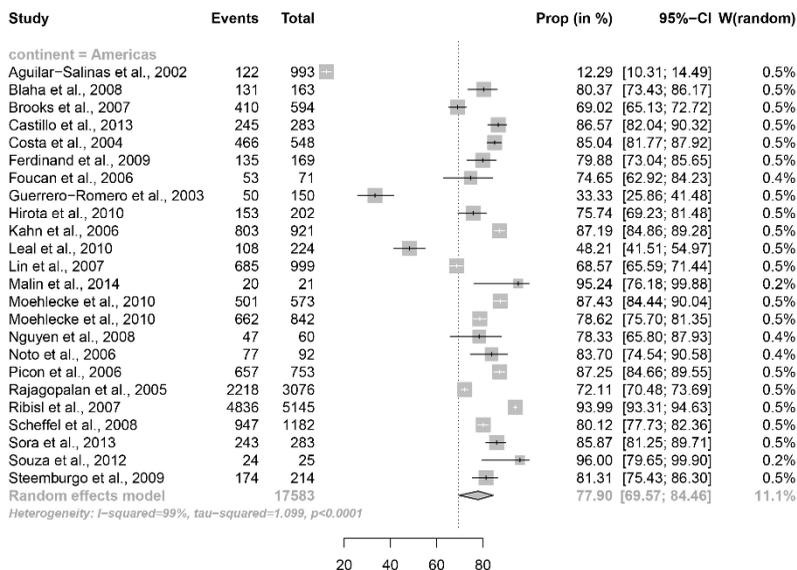
Figura 8 – Análise de sensibilidade por continente – Ásia



Fonte: Do Autor.

Nas Américas<sup>130-132-133-143-144-152</sup> o resultado foi maior comparado aos outros continentes, como ilustra a Figura 9, sendo a prevalência de 77,90% (IC 95%: 69,57%-84,46%;  $I^2=99,00\%$ ;  $\tau^2=1,099$ ) considerando as três subunidades juntas.

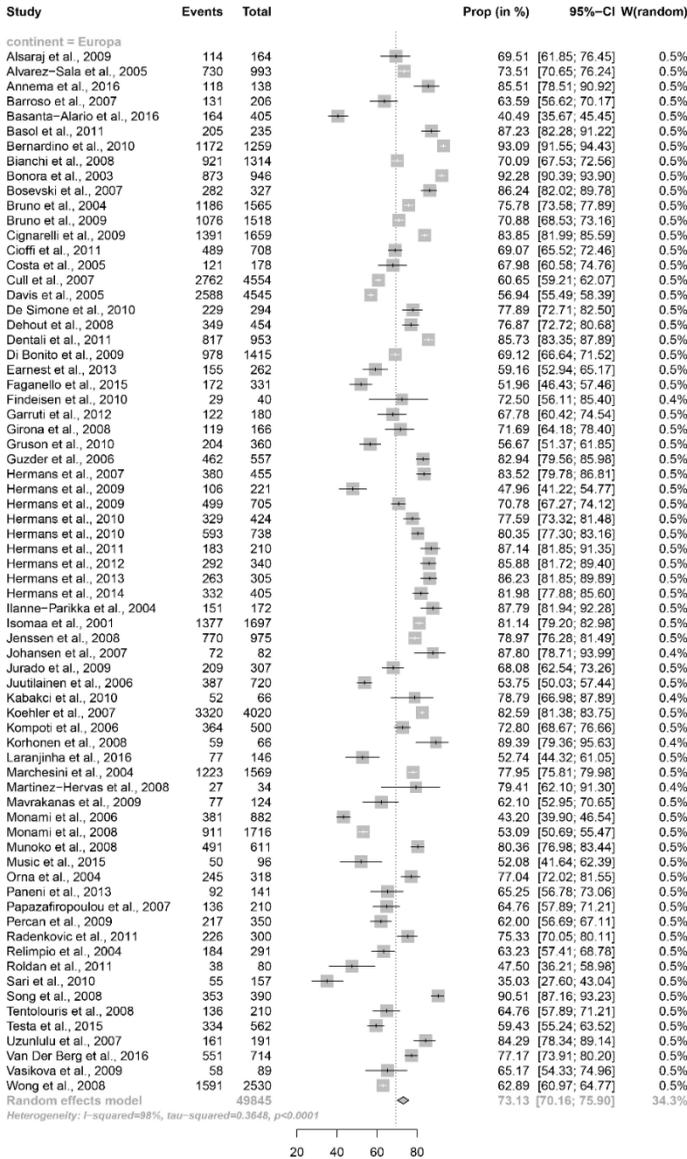
Figura 9 – Análise de sensibilidade por continente – América



Fonte: Do Autor.

Na Europa<sup>242-309</sup>, a prevalência média foi de 73,13% (IC 95%: 70,16%-75,90%;  $I^2=98,00\%$ ;  $\tau^2=0,3648$ ), como ilustra a Figura 10, número relativamente acima da média global e com número considerável de estudos incluídos.

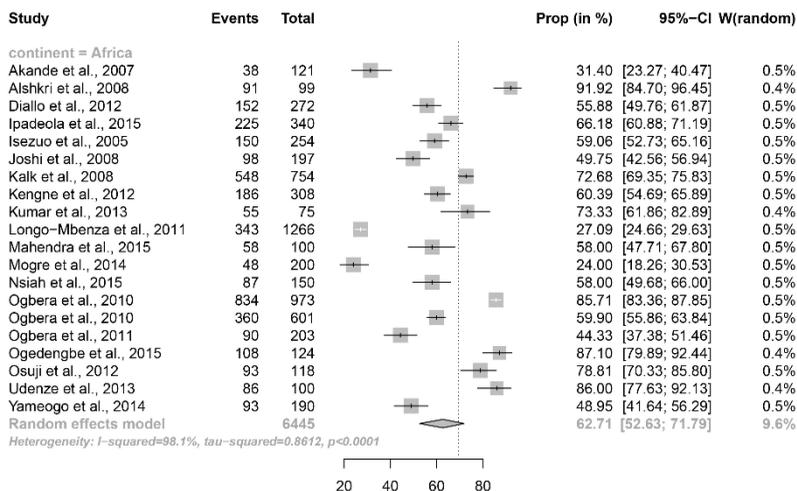
Figura 10 – Análise de sensibilidade por continente – Europa



Fonte: Do Autor.

Na África <sup>110-129</sup>, com resultado muito próximo ao da Ásia, a prevalência foi de 62,71% (IC 95%: 52,63%-71,79%;  $I^2=98,10\%$ ;  $\tau^2=0,8612$ ). Os dados estão detalhadamente apresentados na Figura 11. É possível observar que apesar de incluir um número menor de estudos nesse continente, houve uma variação importante das prevalências, de 24,00% (IC 95%: 18,26%-30,53%) e a 91,92% (IC 95%: 84,70%-96,45%).

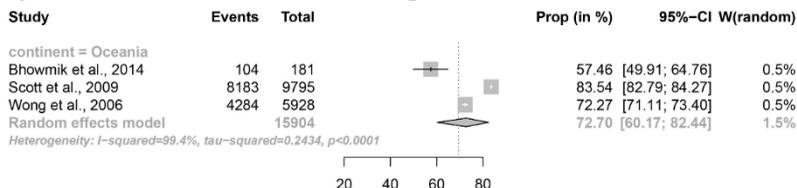
Figura 11 – Análise de sensibilidade por continente – África



Fonte: Do Autor.

Apesar do número minoritário de estudos para representá-la, a Oceania <sup>310-312</sup> apresentou alta prevalência, a qual foi 72,70% (IC 95%: 60,17%-82,44%;  $I^2=99,40\%$ ;  $\tau^2=0,2434$ ). A Figura 12 descreve os três estudos incluídos.

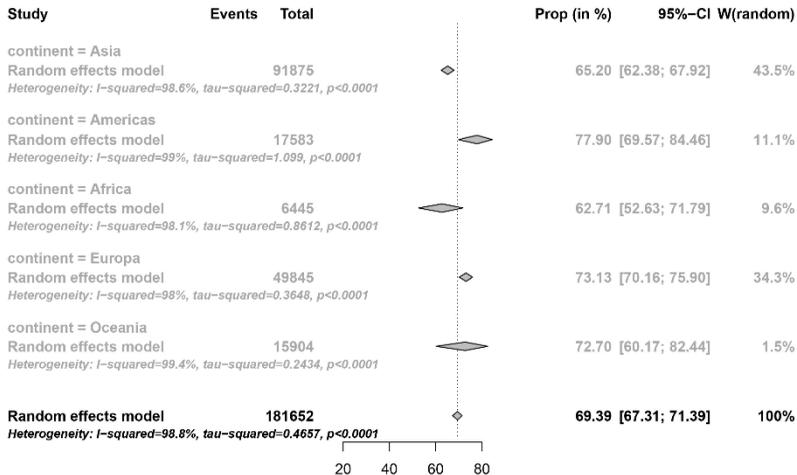
Figura 12 – Análise de sensibilidade por continente – Oceania



Fonte: Do Autor.

A Figura 13 compara as médias globais por continente, que mostrou diferença na prevalência média, considerada estatisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), no entanto, a heterogeneidade se manteve alta entre os continentes. O maior valor encontrado foi no continente Americano (77,90%; IC 95,0%: 69,57%-84,46%;  $I^2 = 99,00\%$ ;  $\tau^2 = 1,0990$ ).

Figura 13 – Análise de sensibilidade global por continente

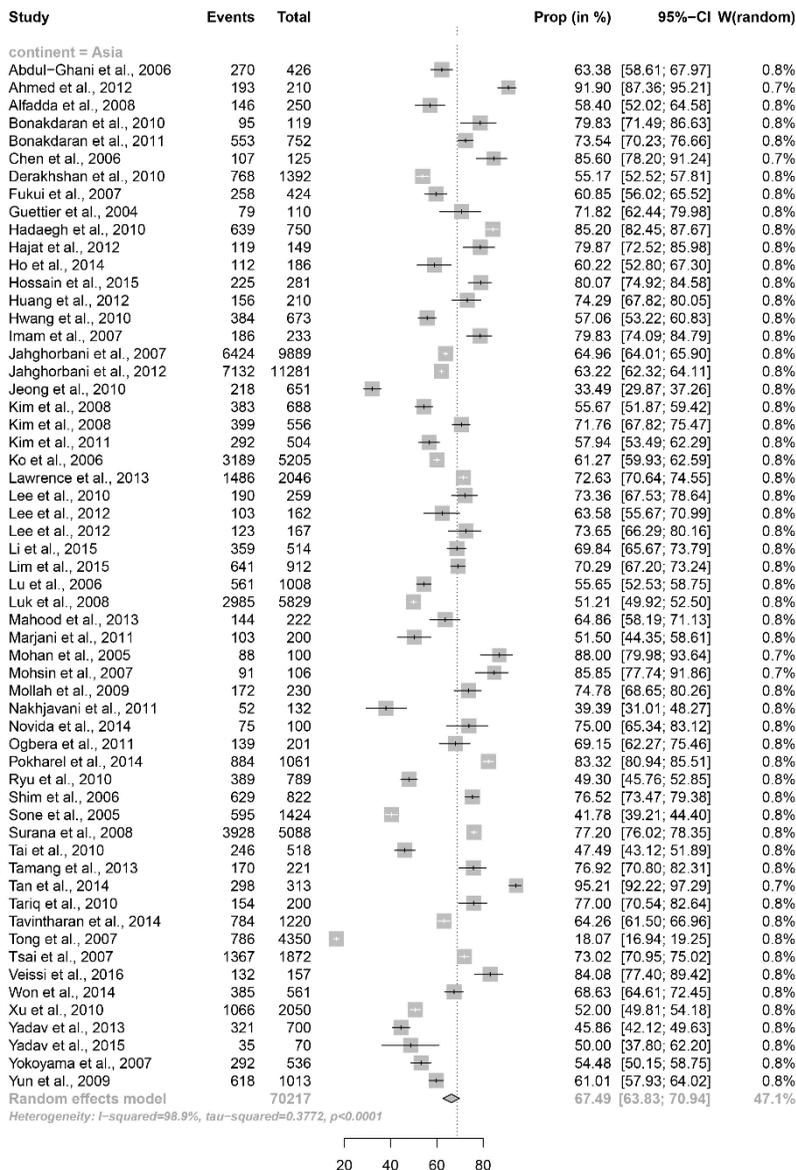


Fonte: Do Autor.

Na análise de sensibilidade por continente considerando cada um dos critérios diagnósticos da Síndrome Metabólica, encontramos 125 estudos que utilizaram o critério do NCEP ATP III (2001); 50 que se basearam na definição da IDF; 45 na OMS, 26 na AHA/NHLBI e 11 no critério Harmonizado (2009).

De acordo com o critério NCEP ATP III (2001), conforme descrito na Figura 14, a Ásia ficou com o menor resultado para esse critério (67,49%; IC 95%: 63,83%-70,94%;  $I^2=98,90\%$ ;  $\tau^2=0,3772$ ). Contudo, ao analisar os estudos da Figura 14, observa-se oscilação na prevalência, que variou de 18,07% (IC 95%: 16,94%-19,25%) a 91,90% (IC 95%: 87,36%-95,21%).

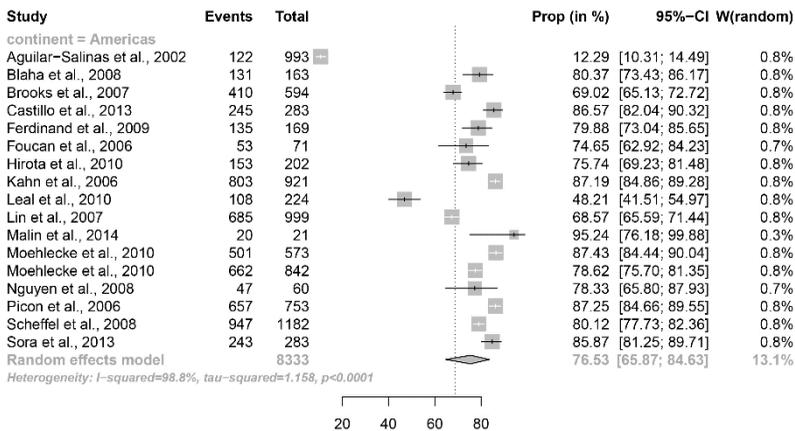
Figura 14 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – NCEP ATP III



Fonte: Do Autor.

Ainda de acordo com critério NCEP ATP III, o segundo lugar foi ocupado pelas Américas que apresentaram prevalência de 76,53% (IC 95%: 65,87%-84,63%;  $I^2=98,80\%$ ;  $\tau^2=1,1580$ ), conforme ilustra a Figura 15. Para esse critério, as prevalências variaram na Ásia de 12,29% (IC 95%: 10,31%-14,49%) a 95,24% (IC 95%: 76,18%-99,88%).

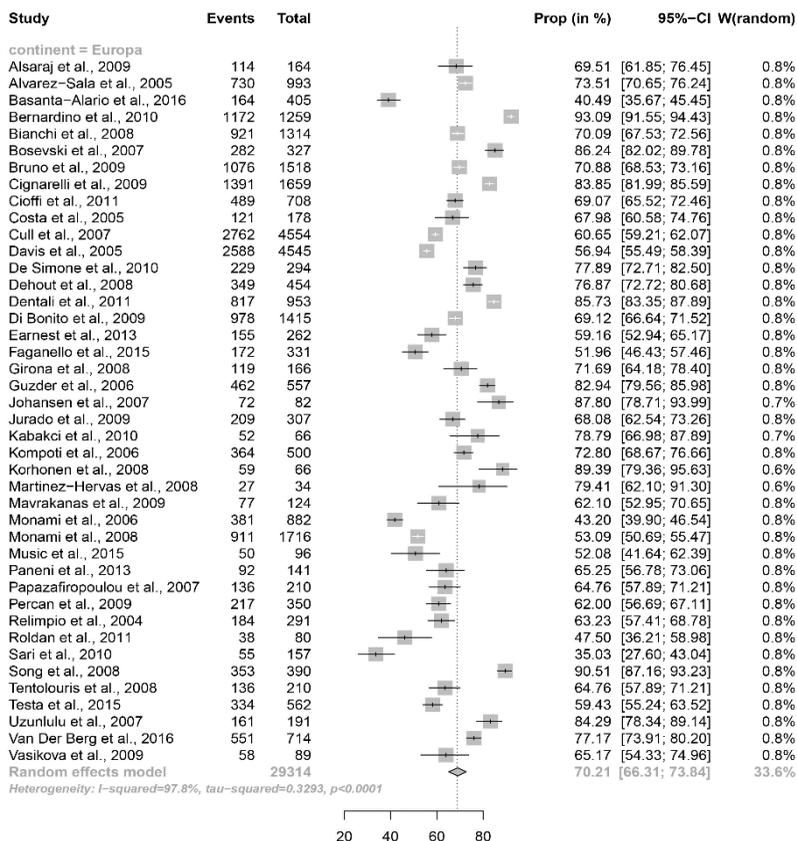
Figura 15 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – NCEP ATP III



Fonte: Do Autor.

Na Europa, como mostra a Figura 16, a média se manteve próxima à média global (69,39%; IC 95%: 67,31%-71,39%;  $I^2=98,80\%$ ;  $\tau^2=0,4657$ ) e levemente inferior à média para o continente Europeu (73,13%; IC 95,0%: 70,16%-75,90%;  $I^2=98,00\%$ ;  $\tau^2=0,3648$ ). Com um número abrangente de estudos incluídos, a maioria dos estudos se manteve com prevalência entre 50,00% e 80,00%.

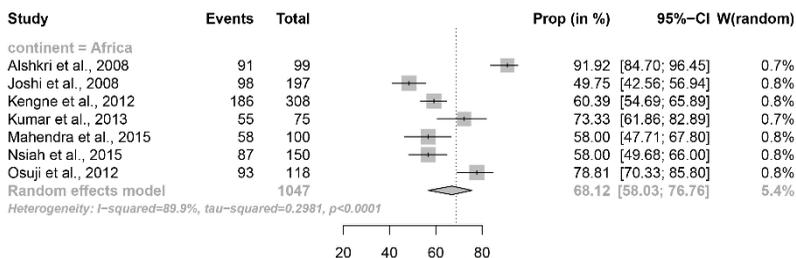
Figura 16 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – NCEP ATP III



Fonte: Do Autor.

Na África, apesar de poucos estudos incluídos para esse critério, a média se manteve próximo à média global (69,39%; IC 95%: 67,31%-71,39%;  $I^2=98,80\%$ ;  $\tau^2=0,4657$ ), e um pouco acima da média para o continente Africano em geral (62,71%; IC 95%: 52,63%-71,79%;  $I^2=98,10\%$ ;  $\tau^2=0,8612$ ). Apenas um estudo apresentou variação maior e diferenciada dos demais (91,92%; IC 95%: 84,70%-96,45%). Os dados estão discriminados na Figura 17.

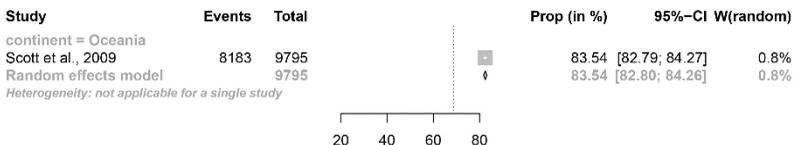
Figura 17 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – NCEP ATP III



Fonte: Do Autor

A Oceania apresentou a maior prevalência média na análise de sensibilidade por continente considerando apenas os estudos que usaram a definição do NCEP ATP III (83,54%; IC 95%: 82,80%-84,26%); como apresentado na Figura 18.

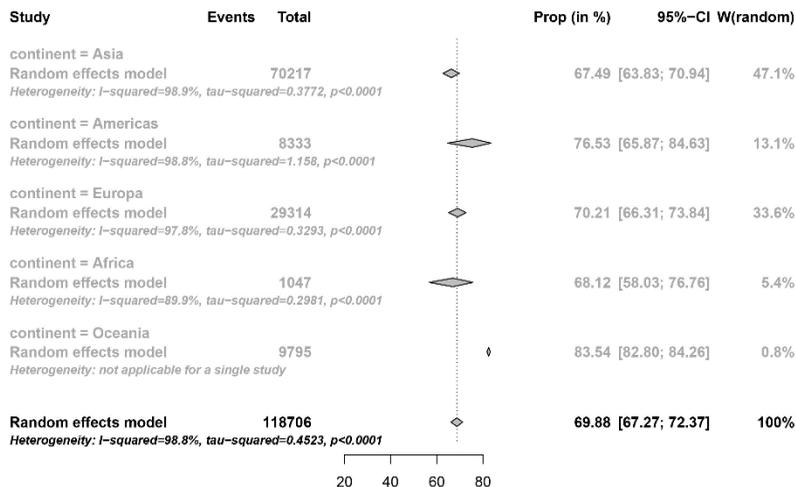
Figura 18 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – NCEP ATP III



Fonte: Do Autor.

Considerando o critério do NCEP ATP III (2001) (n=125), a prevalência média encontrada foi de 69,88% (IC 95%: 67,27%-72,37%;  $I^2=98,80\%$ ;  $\tau^2=0,4523$ ), como apresentado na Figura 19. Semelhantemente à média global, os estudos da Ásia tiveram maior peso que os da Europa, entretanto, a Oceania mostrou maior prevalência (83,54%; IC 95%: 82,80%-84,26%) em relação ao uso do critério supracitado para Síndrome Metabólica. Esse último continente não possibilitou a análise da heterogeneidade. A diferença da prevalência entre os continentes foi estatisticamente significativa (p<0.0001).

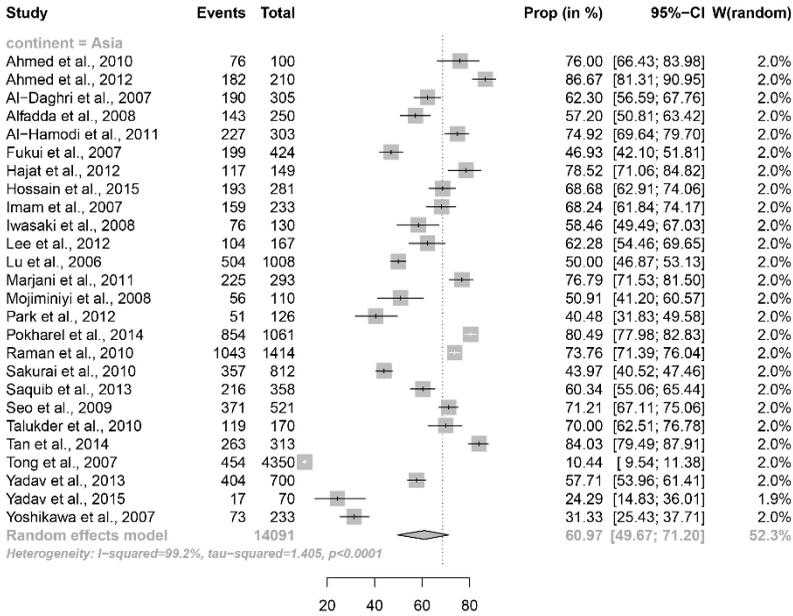
Figura 19 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – NCEP ATP III



Fonte: Do Autor.

De acordo com o IDF a Figura 20 apresenta as prevalências dos estudos que utilizaram o critério da IDF no continente asiático. Observa-se que poucos estudos fogem ao centro do gráfico de floresta mostrando uma proximidade da média global desta análise (60,97%; IC 95%: 49,67%-71,20%).

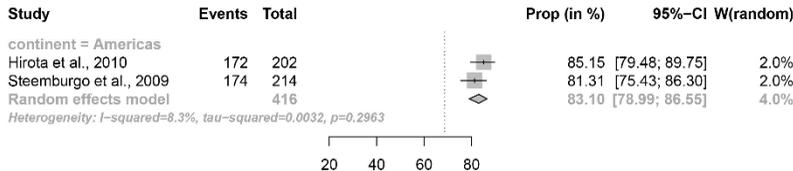
Figura 20 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – IDF



Fonte: Do Autor.

A prevalência média mais alta para o critério IDF foi encontrada nas Américas (83,10%; IC 95%: 78,99%-86,55%;  $I^2=8,30%$ ;  $\tau^2=0,0032$ ). Contudo, os resultados se mantiveram acima da média global encontrada em nossa pesquisa, e da média para o continente americano de forma geral. Os dados estão especificados na Figura 21.

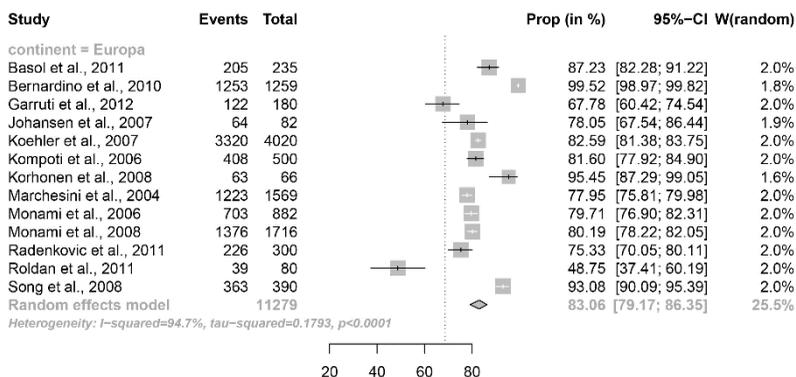
Figura 21 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – IDF



Fonte: Do Autor.

Na Europa (n=13), o método IDF manteve valores altos de prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 na maioria dos estudos, com prevalência geral próxima aos achados do continente americano para esse critério. A média, como exposto na Figura 22, foi de 83,06% (IC 95%: 79,17%-86,35%;  $I^2 = 94,7\%$ ;  $\tau^2 = 0,1793$ ).

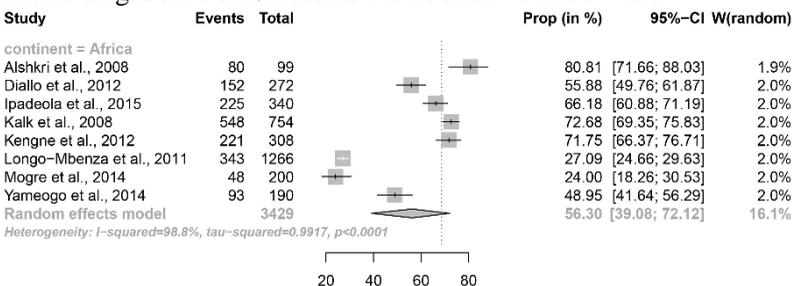
Figura 22 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – IDF



Fonte: Do Autor.

Nesse grupo do critério da IDF, a prevalência mais baixa, embora os resultados da análise de sensibilidade por continente tenham variado, foi encontrada na África (56,30%; IC 95%: 39,08%-72,12%;  $I^2=98,80\%$ ;  $\tau^2=0,9917$ ), como apresentado na Figura 23.

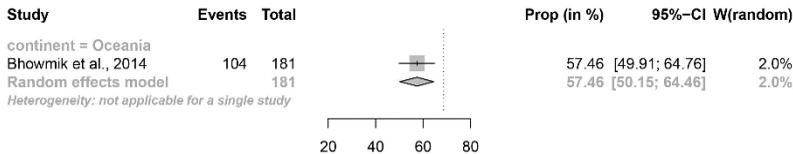
Figura 23 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – IDF



Fonte: Do Autor.

Na Oceania (Figura 24), o critério da IDF foi utilizado apenas um estudo, cuja prevalência foi menor que a média global e que média geral para esse continente (57,46%; IC 95%: 50,15%-64,46%).

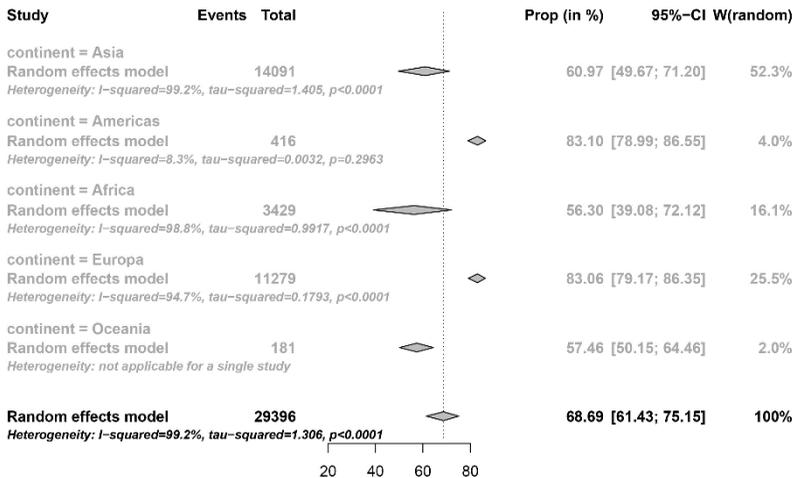
Figura 24 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – IDF



Fonte: Do Autor.

Considerando o critério do IDF (n=50), a prevalência se manteve próxima à média global (68,69%; IC 95%: 61,43%-75,15%;  $I^2=99,20\%$ ;  $\tau^2=1,3063$ ) e houve diferença da prevalência entre os continentes que foi considerada estatisticamente significativa ( $p<0.0001$ ) conforme ilustra a Figura 25.

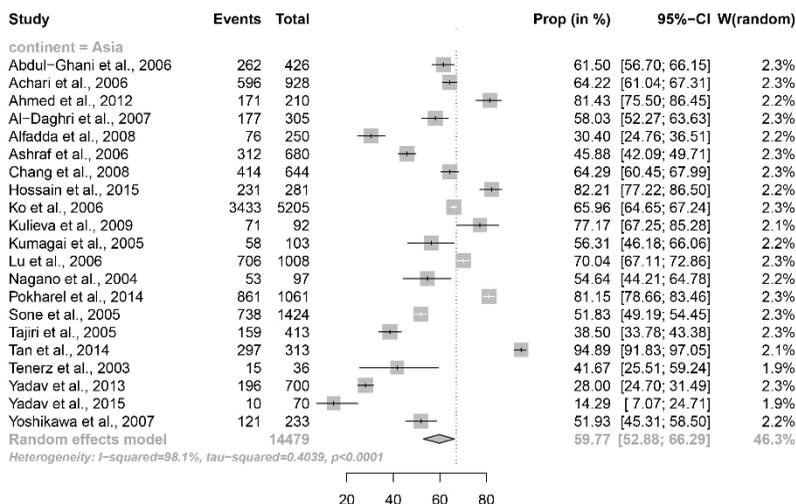
Figura 25 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – IDF



Fonte: Do Autor.

De acordo com o critério da OMS, a menor prevalência média foi observada na Ásia (59,77%; IC 95%: 52,88%-66,29%;  $I^2=98,10\%$ ;  $\tau^2=0,4039$ ), como ilustra a Figura 26, região em que houve maior número de estudos incluídos de acordo com esse critério. No continente asiático, de acordo com o critério da OMS, a prevalência variou de 14,29% (IC 95%: 70,07%-24,71%) a 94,89% (IC 95%: 91,83%-97,05%).

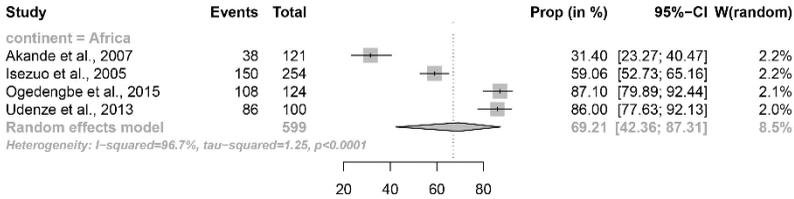
Figura 26 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – OMS



Fonte: Do Autor.

A Figura 27 ilustra os dados dos quatro estudos da África que utilizaram o critério da OMS, resultando em prevalência média de 69,21% (IC 95%: 42,36%-87,31%;  $I^2=96,7\%$ ;  $\tau^2=1,2500$ ).

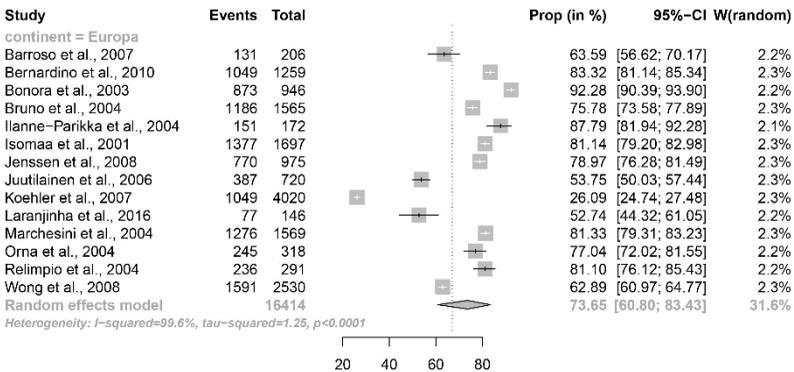
Figura 27 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – OMS



Fonte: Do Autor.

Em contraste com o continente asiático, a Figura 28 mostra a maior prevalência desse critério (OMS), que foi observada na Europa (73,65%; IC 95%: 60,80%-83,43%;  $I^2=99,60\%$ ;  $\tau^2=1,2500$ ).

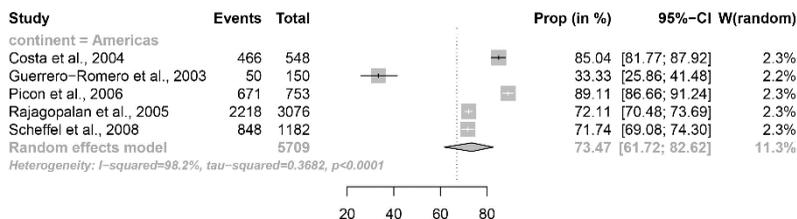
Figura 28 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – OMS



Fonte: Do Autor.

A Figura 29 ilustra a variação das prevalências dos cinco estudos encontrados nas Américas para o critério da OMS. A média foi de 73,47% (IC 95%: 61,72%-82,62%;  $I^2 = 98,2\%$ ;  $\tau^2 = 0,3682$ ), acima da média global.

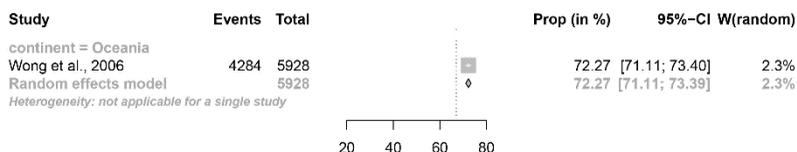
Figura 29 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – OMS



Fonte: Do Autor.

Na Figura 30, estão discriminadas as prevalências do grupo critério OMS para o continente Oceania, com apenas um estudo e média de 72,27% (IC 95%: 71,11%-73,39%), cujo cálculo da heterogeneidade não pode ser viabilizado, nem sua significância estatística.

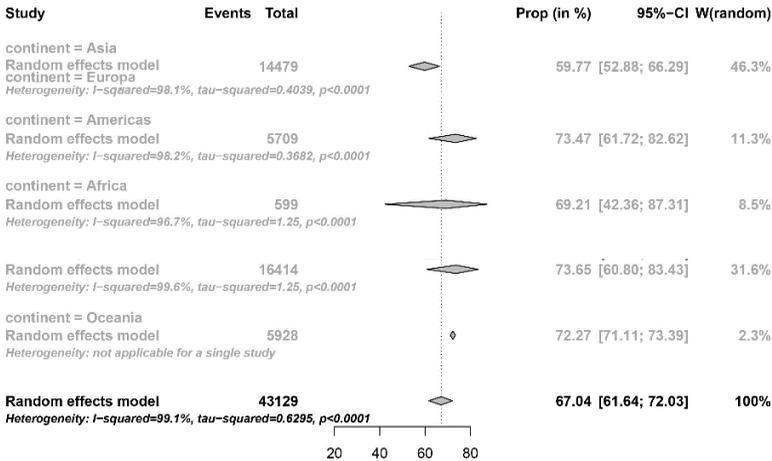
Figura 30 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – OMS



Fonte: Do Autor.

A prevalência média encontrada de acordo com o critério da OMS ( $n=45$ ) foi de 67,04% (IC 95%: 61,64%-72,03%;  $I^2=99,10\%$ ;  $\tau^2=0,6295$ ). Observa-se ainda que houve diferença da prevalência entre os continentes que foi considerada estatisticamente significativa ( $p=0,0046$ ) conforme ilustra a Figura 31.

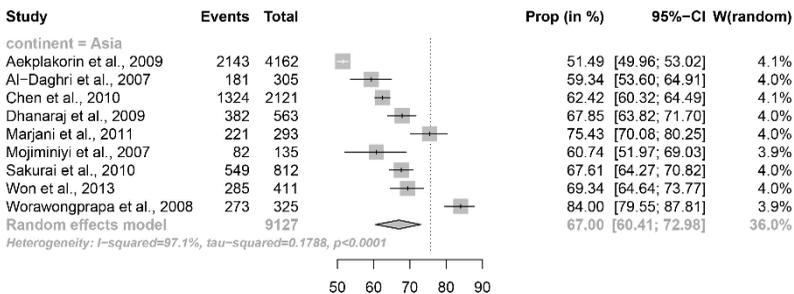
Figura 31 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – OMS



Fonte: Do Autor.

Na análise dos dados obtidos pelo critério AHA/NHLBI, a Figura 32 caracteriza a distribuição das prevalências na Ásia, cujos valores foram menores quando comparados aos outros continentes de acordo com o mesmo critério diagnóstico. A média foi no continente Asiático foi de 67,00% (IC 95%: 60,41%-72,98%;  $I^2=97,10\%$ ;  $\tau^2=0,1788$ ).

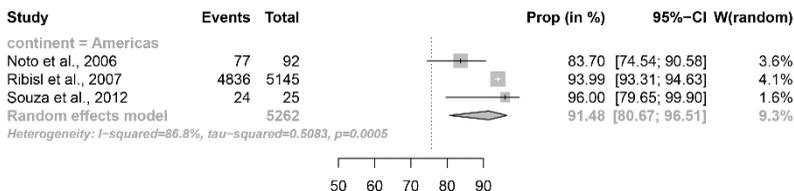
Figura 32 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – AHA/NHLBI



Fonte: Do Autor.

A prevalência mais alta de acordo com o método da AHA/NHLBI foi encontrada nas Américas (91,48%; IC 95%: 80,67%-96,51%;  $I^2=86,80\%$ ;  $\tau^2=0,5083$ ;  $p=0,0005$ ), conforme ilustra a Figura 33.

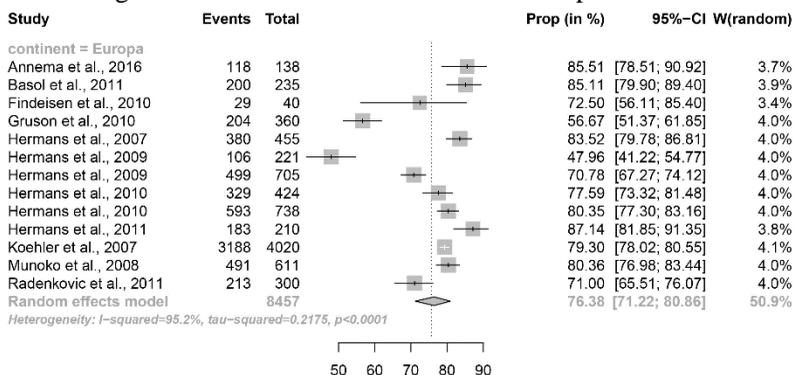
Figura 33 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Américas – AHA/NHLBI



Fonte: Do Autor.

Na Figura 34, são apresentados os estudos que utilizaram o método AHA/NHLBI na Europa, com média de 76,38% (IC 95%: 71,22%-80,86%;  $I^2 = 95,2\%$ ;  $\tau^2 = 0,2175$ ), acima da média global (69,39%; IC 95%: 67,31%-71,39%;  $I^2=98,80\%$ ;  $\tau^2=0,4657$ ).

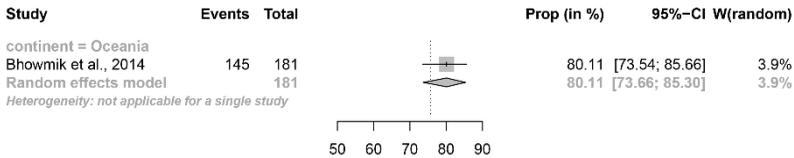
Figura 34 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – AHA/NHLBI



Fonte: Do Autor.

Na Oceania ocorreu apenas um estudo, conforme ilustra a Figura 35.

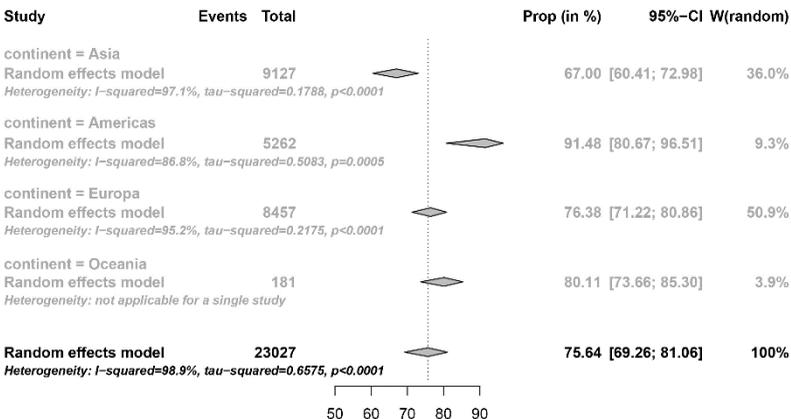
Figura 35 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Oceania – AHA/NHLBI



Fonte: Do Autor.

A prevalência média encontrada de acordo com o critério da AHA/NHLBI (n=26) foi maior que a prevalência global (75,64%; IC 95%: 69,26%-81,06%;  $I^2=98,90\%$ ;  $\tau^2=0,6575$ ). Observa-se, ainda, que houve diferença da prevalência entre os continentes, a qual foi considerada estatisticamente significativa ( $p<0,0001$ ) conforme ilustra a Figura 36. A prevalência se mostrou maior nas Américas (91,48%; IC 95,0%: 80,67%-96,51%;  $I^2=86,80\%$ ;  $\tau^2=0,5083$ ), e menor na Ásia (67,00%; IC 95,0%: 60,41%-72,98%).

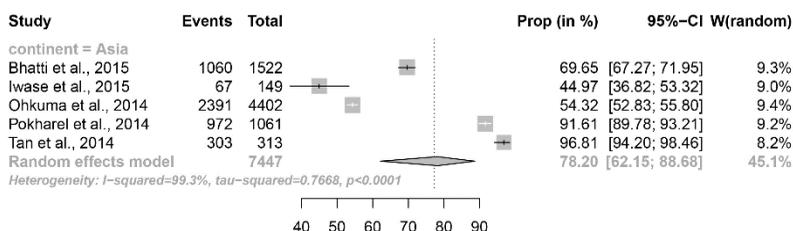
Figura 36 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – AHA/NHLBI



Fonte: Do Autor.

Considerando os estudos que aplicaram o método Harmonizado para definição da Síndrome Metabólica, na Figura 37 tem-se a representação dos dados do continente asiático, que resultou numa prevalência média de 78,20% (IC 95%: 62,15%-88,68%;  $I^2 = 99,3\%$ ;  $\tau^2 = 0,7668$ ).

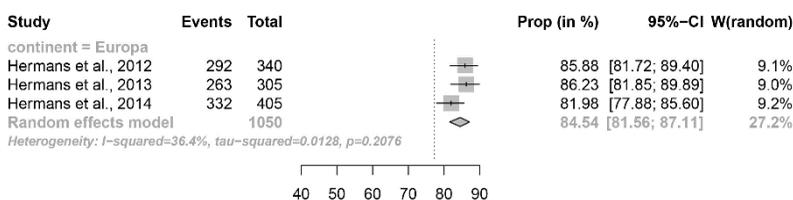
Figura 37 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Ásia – método Harmonizado



Fonte: Do Autor.

A Figura 38 ilustra a maior prevalência associada ao critério Harmonizado, encontrada na Europa (84,54%; IC 95%: 81,56-87,11%;  $I^2=36,40\%$ ;  $\tau^2=0,0128$ ).

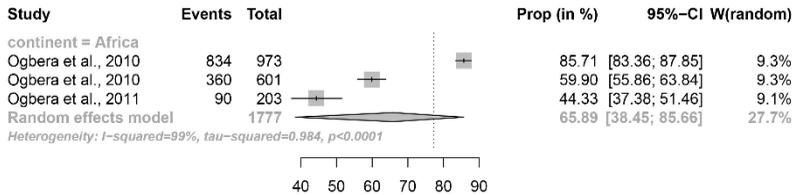
Figura 38 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Europa – método Harmonizado



Fonte: Do Autor.

Em contrapartida, a menor prevalência desse grupo foi observada no continente africano, descrito na Figura 39, cuja média foi 65,89% (IC 95%: 38,45%-85,66%;  $I^2=99,00\%$ ;  $\tau^2=0,9840$ ).

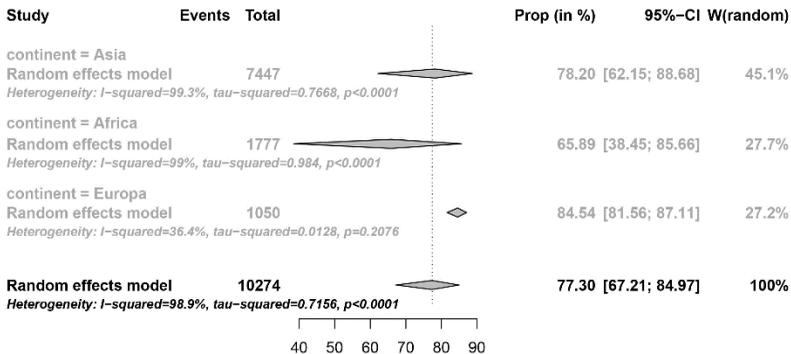
Figura 39 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – África – método Harmonizado



Fonte: Do Autor.

A prevalência média encontrada de acordo com o critério Harmonizado (2009) foi superior à média global (77,30%; IC 95%: 67,21%-84,97%;  $I^2=98,90\%$ ;  $\tau^2=0,7156$ ). Observa-se, ainda, que houve diferença da prevalência entre os continentes a qual foi considerada estatisticamente significativa ( $p<0,0001$ ) conforme ilustra a Figura 40, sendo maior na Europa (84,54%; IC 95,0%: 81,56%-87,11%;  $I^2=36,4\%$ ;  $\tau^2=0,0128$ ), e menor na África (65,89%; IC 95,0%: 38,45%-85,66%;  $I^2=99,00\%$ ;  $\tau^2=0,9840$ ).

Figura 40 – Análise de sensibilidade por continente estratificada por critério diagnóstico da Síndrome Metabólica – Todos – método Harmonizado



Fonte: Do Autor.

Conforme apresenta a Tabela 1, a prevalência global foi menor no continente Africano e maior nas Américas. No entanto, a Tabela 1 também ilustra que, no geral, os métodos OMS (Global, Ásia e Américas) e IDF (África e Oceania) apresentaram as menores taxas de

prevalência; e os métodos AHA (Global, Américas e Oceania) e Harmonizado (Ásia e Europa) apresentaram maiores taxas de prevalência.

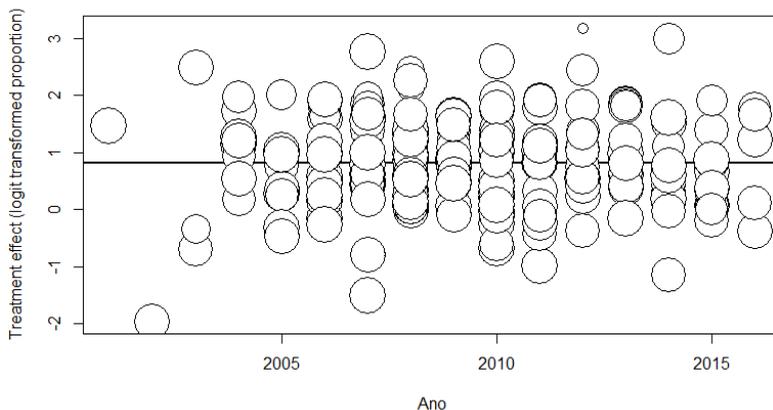
Tabela 1 – Análise de sensibilidade por continente estratificada pelo método de classificação da Síndrome Metabólica

Método	Global	Ásia	Américas	África	Europa	Oceania	p
	n=205	n=88	n=24	n=20	n=70	n=3	
Prevalência (IC 95%; $\bar{P}$ %)							
<b>NCEP</b>	n=125 69,88 (67,27-72,37; 98,8)	n=58 67,49 (63,83-70,94; 98,9)	n=17 76,53 (65,87-84,63; 98,8)	n=7 68,12 (58,03-76,76; 89,9)	n=42 70,21 (66,31-73,84; 97,8)	n=1 83,54 (82,80-84,26; -)	<0,0001
<b>IDF</b>	n=50 68,69 (61,43-75,15; 99,2)	n=26 60,97 (49,67-71,20; 99,2)	n=2 83,10 (78,99-86,55; 8,3)	n=8 56,30 (39,08-72,12; 98,8)	n=13 83,06 (79,17-86,35; 94,7)	n=1 57,46 (50,15-64,46; -)	<0,0001
<b>OMS</b>	n=45 67,04 (61,64-72,03; 99,1)	n=21 59,77 (52,88-66,29; 98,1)	n=5 73,47 (61,72-82,62; 98,2)	n=4 69,21 (42,36-87,31; 96,7)	n=14 73,65 (60,80-83,43; 99,6)	n=1 72,27 (71,11-73,39; -)	0,0046
<b>AHA/NHLBI</b>	n=26 75,64 (69,26-81,06; 98,9)	n=9 67,00 (60,41-72,98; 97,1)	n=3 91,48 (80,67-96,51; 86,8)	n=0 -	n=13 76,38 (71,22-80,86; 95,2)	n=1 80,11 (73,66-85,30; -)	0,0007
<b>Harmonizado</b>	n=11 77,30 (67,21-84,97; 98,9)	n=5 78,20 (62,15-88,68; 99,3)	n=0 -	n=3 65,89 (38,45-85,66; 99,0)	n=3 84,54 (81,56-87,11; 36,4)	n=0 -	0,1336
<b>Geral</b>	<b>69,39 (67,31-71,39; 98,8)</b>	<b>65,20 (62,38-67,92; 98,6)</b>	<b>77,90 (69,57-84,46; 99,0)</b>	<b>62,71 (52,63-71,79; 98,1)</b>	<b>73,13 (70,16-75,90; 98,0)</b>	<b>72,70 (60,17-82,44; 99,4)</b>	<b>0,0003</b>

Fonte: Do Autor.

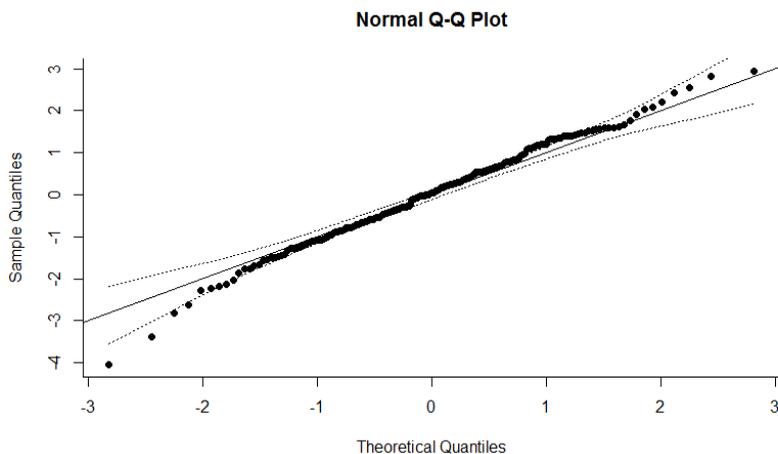
Na análise por meta-regressão, observa-se que os resultados apresentados na Figura 41, Figura 42 e Figura 43 não sugerem que o cofator “Ano” analisado esteja associado à heterogeneidade apresentada ( $R^2= 0.00\%$ ;  $p=0,9156$ ).

Figura 41 – Análise da normalidade do cofator “Ano”



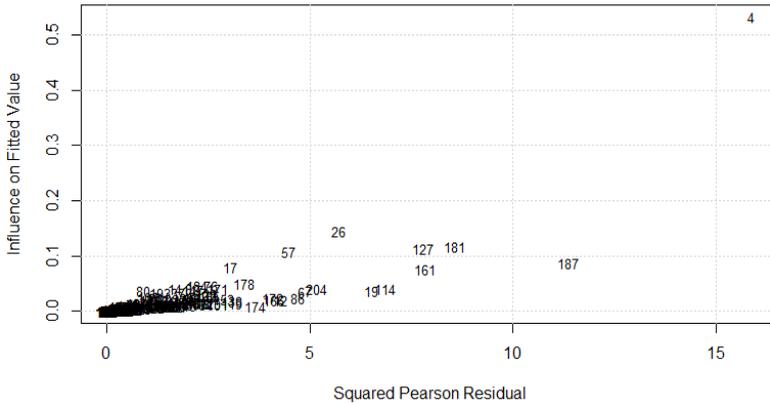
Fonte: Do Autor.

Figura 42 – Análise da normalidade do cofator “Ano” de acordo com o Intervalo de Confiança



Fonte: Do Autor.

Figura 43 – Influência dos estudos na heterogeneidade de acordo com o cofator “Ano”

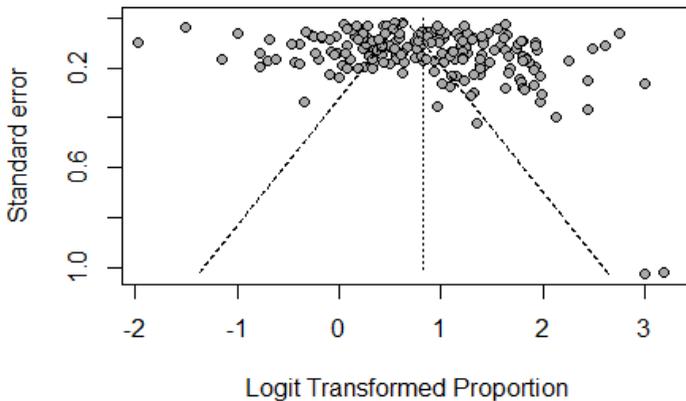


Fonte: Do Autor.

### 4.1.3 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos e viés de publicação

O teste de Begg e o gráfico de funil mostraram que não houve viés de publicação, ou seja, não houve assimetria ( $p=0,1299$ ), como mostra a Figura 44.

Figura 44 - Gráfico de funil dos estudos incluídos



Fonte: Do Autor.

A avaliação da qualidade dos estudos de acordo com a escala NOS mostrou, de forma geral, uma representação amostral “um pouco representativa da média” na comunidade na maioria dos estudos, e numa minoria, uma representatividade mais verdadeira da média da comunidade. Raramente houve ausência de descrição de derivação da amostra.

Não houve estudos que deixaram de descrever a determinação da exposição (diabetes), todos os estudos utilizaram registros clínicos confiáveis, confirmação do diagnóstico ou entrevistas estruturadas para determinar tal característica. Todos os estudos incluídos demonstraram claramente a ausência de diagnóstico prévio do desfecho (Síndrome Metabólica).

De forma geral, a determinação do desfecho foi estabelecida de acordo com registros, e também ocorreram algumas avaliações cegas independentes. A pontuação variou entre 4 e 5 estrelas para os estudos, com raras exceções. Isso por que o fator comparabilidade não foi avaliado nos estudos incluídos nessa pesquisa, subitens dos fatores seleção e desfecho também não puderam ser utilizados, reduzindo a quantidade provável final dessa avaliação para um máximo de 5 estrelas para cada estudo. Os detalhes estão dispostos no Apêndice D.

## 5 DISCUSSÃO

O objetivo principal dessa pesquisa foi determinar a prevalência mundial de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2, por meio de uma revisão sistemática e metanálise, mundialmente inédita.

Os resultados mostraram que a prevalência foi alta (69,39%; IC 95%: 67,31%-71,39%), embora tenha ocorrido heterogeneidade entre os estudos, que não diminuiu nas análises de sensibilidade e meta-regressão. Conforme exposto na seção anterior, a análise de sensibilidade por continente mostrou resultados com média e seu respectivo intervalo de confiança abaixo da média global, como por exemplo, a Ásia; mas destacou-se com maiores frequências de valores acima da média, como nas Américas (77,90%; IC 95%: 69,57%-84,46%), Europa (73,13%; IC 95%: 70,16%-75,90%) e Oceania (72,70%; IC 95%: 60,17%-82,44%).

Uma das principais características que pode explicar as diferenças entre os estudos são as metodologias empregadas em cada um, desde o recrutamento e seleção, confirmação do diagnóstico, entre outros<sup>46</sup>. De acordo com os dados apresentados anteriormente na Tabela 1, considerando as diferentes definições para Síndrome Metabólica incluídas em nossa pesquisa, no mesmo continente, tomemos por exemplo a Ásia, a prevalência variou de 59,77% (IC 95%: 52,88%-66,29%) a 78,20% (IC 95%: 62,15%-88,68%) quando utilizados os critérios da OMS e o método Harmonizado respectivamente. Semelhantemente, para os outros continentes, também se pode observar diferenças percentuais importantes para cada tipo específico de critério diagnóstico utilizado.

Ainda no Apêndice B, podem-se observar diferenças nas prevalências de estudos que utilizaram mais de um critério diagnóstico para a mesma população<sup>63, 157, 158</sup>, o que será discutido posteriormente.

Alguns estudos incluídos nessa pesquisa selecionaram pessoas com diagnóstico recente de Diabetes Mellitus tipo 2, outros só confirmaram o diagnóstico existente em determinada população. Intimamente ligado a isso está o tempo de duração do diabetes, fator que pode facilitar o aparecimento da Síndrome Metabólica devido às várias comorbidades associadas, incluindo problemas cardíacos e vasculares<sup>313</sup>.

Um estudo transversal realizado na Austrália<sup>313</sup> que utilizou registros clínicos de pacientes atendidos num hospital desde a década de 80, comparou a prevalência de complicações em pacientes com Diabetes

Mellitus tipo 2 diagnosticados em duas faixas etárias diferentes, um grupo entre os 15 e 30 anos (DM<sub>2</sub><sub>15-30</sub>) e outro que teve o diagnóstico de entre os 40 e 50 anos (DM<sub>2</sub><sub>40-50</sub>). Tal estudo também padronizou as taxas de mortalidade de acordo com a idade do diagnóstico, nos dois grupos estudados, ocorrendo Síndrome Metabólica em ambos os grupos. O grupo DM<sub>2</sub><sub>15-30</sub> apresentou maior prevalência de albuminúria severa e maiores escores de neuropatia; já o DM<sub>2</sub><sub>40-50</sub>, maior frequência de tratamento para hipertensão e dislipidemias <sup>313</sup>.

Ainda sobre esse último estudo <sup>313</sup>, os autores sugerem relação inversamente proporcional entre a idade do diagnóstico e a mortalidade, pois as taxas de mortalidade padronizadas foram maiores em qualquer idade, na ocorrência de Diabetes Mellitus tipo 2 entre os 15 e 30 anos de idade; já no grupo DM<sub>2</sub><sub>40-50</sub>, tal característica foi similar à população geral; pois mesmo após realizados os ajustes estatísticos, manteve-se forte a relação de efeito da idade do diagnóstico sobre o perfil das complicações do Diabetes Mellitus tipo 2 e a expectativa de vida dessas pessoas <sup>313</sup>.

Mantendo a discussão nesse contexto, um dos principais determinantes para o surgimento das complicações associadas ao diabetes no estudo acima citado <sup>313</sup> é o tempo de duração do mesmo, e não apenas a idade no momento do diagnóstico. Nessa Revisão Sistemática foram encontrados estudos que incluíram indivíduos acima dos 18 anos já diagnosticados com Diabetes Mellitus tipo 2, bem como estudos que incluíram pessoas diagnosticadas acima dos 30 anos e ainda outras publicações com população acima dos 40 ou dos 60 anos. Tal questão contribui no raciocínio de que a diferença da idade em que o diagnóstico ocorre e o tempo de duração do Diabetes Mellitus tipo 2 podem ser facilitadores do aparecimento de complicações, fatores de risco ou ainda do óbito. Por isso, o tempo do diagnóstico e a duração do diabetes podem ter influenciado na heterogeneidade encontrada em nosso estudo <sup>313</sup>.

Uma outra revisão sistemática que abordou a prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos saudáveis (18 a 65 anos), e incluiu 12 estudos transversais previamente realizados em diferentes países latino-americanos, sendo um multicêntrico, encontrou uma prevalência mínima de 18,8%, variando até 43,3% <sup>46</sup>. Os valores foram sutilmente mais elevados em mulheres (25,3%) em relação aos homens (23,7%) e na faixa etária acima dos 50 anos. Os autores sugerem diferenças entre os estudos que não puderam ser explicadas por meio da análise estatística, devido à diferença metodológica entre os estudos <sup>46</sup>. No entanto, os autores <sup>46</sup> destacam ainda que uma possível razão apontada

para essa diferença seja o fator genético, em algum grau, assim como o meio (local) onde se desenvolveram, além dos fatores demográficos pertinentes. Em nossa casuística, não foi abordado o perfil genético das amostras dos estudos incluídos, contudo, pode ter influenciado à heterogeneidade <sup>46</sup>.

Nesse sentido, há que se considerar o meio ou ambiente a que o indivíduo pertence; pode ser seu local de residência, se for um estudo de base populacional, ou ainda, a região geográfica. Há outros ambientes como os hospitais, clínicas ou instituições públicas ou privadas. Agregam-se ao meio, as características que ele pode proporcionar, sejam as condições laborais, alimentares, de higiene, de socialização, entre outras <sup>46, 314-316</sup>. Dessa forma, observamos que a localização territorial possa ter influenciado à heterogeneidade encontrada em nosso estudo, bem como o local de onde vieram os indivíduos que compuseram as amostras dos estudos primários incluídos em nossa Metanálise. Em nossa pesquisa, encontramos estudos que incluíram pacientes hospitalizados, bem como estudos que incluíram pacientes de ambulatorios clínicos, por exemplo <sup>156, 171, 217, 222, 241, 245</sup>. Tal diferença também pode ter influenciado, por exemplo, o surgimento de eventos cardiovasculares ou complicações clínicas (comorbidades) <sup>63, 115, 147, 150, 157, 165, 174, 178, 186, 188, 191, 195, 201, 205, 210, 226, 238, 255, 264, 280-283, 286-288, 303, 310, 317</sup>.

Corroborando com essa linha de raciocínio, observamos os achados de outro estudo transversal sobre a prevalência de Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome Metabólica e doenças cardiovasculares em moradores ciganos e não ciganos da região rural Sul da Eslováquia <sup>314</sup>. Ao final, concluiu-se que a condição socioeconômica, proporcionada pelo meio e modo em que viviam foi um fator de risco para doenças cardiovasculares, questão que se confirmou em estudos prévios com população aborígine do Canadá <sup>318</sup> e população urbana na Suécia <sup>319</sup>.

Considerando que o meio também proporciona a variabilidade entre as raças ou etnias, entende-se que cada uma tem a sua particularidade. Nossa Revisão Sistemática pode ser considerada multiétnica, já que há estudos incluídos com populações europeias <sup>303, 304</sup>, asiáticas <sup>62, 154</sup>, dentre outras <sup>320, 321</sup>, diferença étnico-cultural que traz consigo diferentes perfis de população.

Nesse contexto, um estudo longitudinal que acompanhou 9291 participantes de etnia branca e afro-americana nos EUA, iniciado entre 1987-89 e concluído entre 1996-98, avaliou a severidade de Síndrome Metabólica ao longo do tempo considerando os escores específicos para sexo e raça/etnia, e então, concluiu que o grau de severidade piorou em 76,0% dos indivíduos num período de 10 anos <sup>322</sup>. Nesse intervalo, o

ritmo de progressão da severidade da Síndrome Metabólica foi mais intenso entre o sexo feminino e de etnia afro-americana<sup>322</sup>.

Ainda se tratando dos resultados obtidos no estudo dos EUA<sup>322</sup>, a idade é também considerada um fator predisponente para o agravamento dos fatores de risco que levam à Síndrome Metabólica, mas não é mandatório que a idade avançada esteja associada a maior prevalência ou severidade. Em tal pesquisa, foram observados perfis mais severos de Síndrome Metabólica em pessoas com menos de 50 anos, quando comparados aqueles com idade entre 50 e 60 anos e também acima de 60 anos<sup>322</sup>.

Em revisões sistemáticas anteriores que de alguma forma avaliaram a Síndrome Metabólica, foram utilizados diferentes métodos. Um dos estudos autores<sup>32</sup> classificou hierarquicamente os métodos em grau de importância: primeiro NCEP ATP III (2001), depois a versão modificada de 2005 (AHA/NHLBI), em seguida OMS (1998), e depois sua versão modificada WHO (1999), e outros critérios não especificados no respectivo estudo. Outra revisão<sup>69</sup> preferiu utilizar critérios modificados pontualmente, como as medidas de IMC para asiáticos ao invés de circunferência da cintura, ou ainda com valores modificados (normalmente, IMC 30 kg/m<sup>2</sup> ou variando de 25 a 27 kg/m<sup>2</sup>).

Em nossa pesquisa, os critérios diagnósticos utilizados tanto para o Diabetes Mellitus tipo 2 quanto para Síndrome Metabólica descritos nos estudos primários incluídos possivelmente contribuíram para a alta heterogeneidade encontrada. Na Tabela 1 da seção 4.1.2, podemos observar que apesar de no âmbito global as médias se mostrarem próximas, quando observamos a coluna do continente americano observamos aumento da prevalência, equivalendo a 73,47% (IC 95%: 61,72%-82,62%;  $I^2 = 92,2\%$ ), 76,53% (IC 95%: 65,87%-84,63%;  $I^2 = 98,8\%$ ), 83,10% (IC 95%: 78,99%-86,55%;  $I^2 = 8,3\%$ ), e 91,48% (IC 95%: 80,67%-96,51%;  $I^2 = 86,8\%$ ), para os critérios da OMS, NCEP ATP III, IDF e AHA/NHLBI, respectivamente. Em desacordo, na África, o critério da IDF mostrou menor prevalência (56,30%; IC 95%: 39,08%-72,12%;  $I^2 = 98,8\%$ ) quando comparado ao NCEP ATP III (68,12%; IC 95%: 58,03%-76,76%;  $I^2 = 89,9\%$ ), OMS (69,21%; IC 95%: 42,36%-87,31%;  $I^2 = 96,7\%$ ), e ao critério Harmonizado (65,89%; IC 95%: 38,45%-85,66%;  $I^2 = 99,0\%$ ).

Um exemplo da influência do critério diagnóstico sobre a prevalência de Síndrome Metabólica encontrado na literatura foi um estudo longitudinal, prospectivo, de base populacional, realizado na Holanda entre 1990 e 2012, que investigou a importância clínica da Síndrome Metabólica considerando três diferentes definições (IDF,

AHA/NHLBI e EGIR), numa população predominantemente idosa, em busca de associações da síndrome ao Diabetes Mellitus tipo 2 e outras questões cardiovasculares, como, por exemplo, as causas de mortalidade<sup>323</sup>. A prevalência encontrada foi alta, variando de 19,4% com o critério EGIR, até 42,2% (critério IDF), característica semelhante à apresentada por indivíduos de meia idade ou idosos da Europa<sup>324</sup> e EUA<sup>325, 326</sup>. A variabilidade de resultados e dados sobre prevalência, encontrados na literatura quando são usadas diferentes definições para Síndrome Metabólica, por exemplo, pode ser a razão das diferenças na estimativa de riscos e da prevalência para importantes desfechos clínicos metabólicos e cardiovasculares<sup>323</sup>.

Ainda sobre a análise da heterogeneidade, uma pesquisa transversal, realizada em 2006, cujo principal objetivo foi quantificar a prevalência de Síndrome Metabólica em 274 indivíduos residentes em Mérida (Venezuela), com 18 anos ou mais, utilizando quatro diferentes critérios (NCEP ATP III modificado pela AHA/NHLBI; IDF; Associação Latino-Americana de Diabetes; e critério da Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo), também concluiu que o critério diagnóstico utilizado para caracterizar a Síndrome Metabólica também pode alterar a prevalência<sup>315</sup>. No caso da pesquisa Venezuelana<sup>315</sup>, a variação ocorreu em mais de dez pontos percentuais; mesmo após ajustadas para idade, a prevalência variou de 22,4% (IC 95%; 17,5%-27,3%) para 34,4% (IC 95%; 28,8%-40,0%), sendo que a primeira foi obtida pelo critério original do NCEP ATP III adaptado pela AHA/NHLBI, e a segunda, pelo critério da IDF<sup>315</sup>.

É consenso que a diferença nos pontos de corte dos critérios diagnósticos para Síndrome Metabólica pode influenciar diretamente na prevalência<sup>315, 327</sup>. O item de obesidade abdominal é tido pelos cientistas como principal modificador dos resultados, visto que seus pontos de corte podem sub ou superestimar os resultados obtidos para cada população estudada<sup>315, 327</sup>. Existe uma diferença de 12 centímetros (cm) para o mesmo ponto de corte para obesidade abdominal pela definição da IDF para a NCEP ATP III (102 cm para homens e 88 cm para mulheres), além do fato de que para esse último, não é obrigatório ser classificado com obesidade abdominal, já a definição da IDF exige obesidade abdominal como um item fixo para o diagnóstico da Síndrome Metabólica. Acredita-se que essa possa ser uma das razões para que a prevalência encontrada em estudos que usam o critério IDF seja mais alta, pois com pontos de corte menores, mais indivíduos preencherão os critérios para obesidade abdominal<sup>315</sup>.

Um estudo transversal realizado no Qatar (Ásia), com dados coletados entre abril de 2011 e dezembro de 2012, considerou a história familiar de Síndrome Metabólica e avaliou seu impacto sobre o Diabetes Mellitus tipo 2 entre duas gerações de famílias<sup>327</sup>, e concluiu que a definição utilizada para Síndrome Metabólica levou a resultados diferentes nas prevalências encontradas. Nesse estudo, quando utilizado o critério NCEP ATP III (2005, modificado pela AHA/NHLBI) a prevalência de Síndrome Metabólica foi de 26,6%; já ao usar a definição da IDF, a prevalência aumentou para 36,9% na mesma população. Não é decisivo que um ou outro método possa ser mais seletivo, o fato é que existem diferenças nos perfis de obesidade abdominal para os diferentes povos de acordo com o critério utilizado<sup>327</sup>. Apesar dessa diferença, nesse estudo<sup>327</sup> as análises mostraram que para ambos os critérios, idade avançada e aumento do IMC também colaboraram para a alta prevalência de Síndrome Metabólica; além disso, os resultados mostraram que houve alta proporção de comorbidades estatisticamente significativas em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 associado à Síndrome Metabólica.

Uma pesquisa transversal de base populacional entre 2007 e 2009 investigou a obesidade em 1.819.205 adultos jovens, sua prevalência e suas consequências para esse público, tais como diabetes, dislipidemia, hipertensão, e Síndrome Metabólica, cujas análises demonstraram correlação entre o excesso de peso e a existência de comorbidades<sup>328</sup>. O IMC superior a 40,0 kg/m<sup>2</sup> foi associado à prevalência desproporcionalmente aumentada de complicações relacionadas à obesidade, e, assim, tal característica pode ser uma das razões para a alta heterogeneidade encontrada em nosso estudo<sup>328</sup>.

Dentre os estudos incluídos em nossa metanálise, houve diferença nos valores do IMC utilizados para classificar a obesidade<sup>172-174, 225, 236, 285, 286</sup>. Para alguns estudos, a obesidade abdominal, normalmente aferida pela circunferência da cintura, foi alterada para uma classificação específica de IMC, como  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup> ou, no caso de algumas populações asiáticas,  $\geq 25,0$  kg/m<sup>2</sup>, ambos baseados em estudos internacionais<sup>172-174, 236</sup>.

Ainda sobre esse tema, um estudo que comparou os componentes individuais da Síndrome Metabólica numa amostra de indivíduos com Diabetes Mellitus tipo 2 mostrou que a obesidade foi mais frequente em mulheres que nos homens, bem como a hipertensão, a hiperglicemia não controlada, os triglicérides e o LDL-c elevados, e os baixos níveis de HDL-c<sup>329</sup>. Os autores também relataram que tais alterações aumentam com a idade nesse público, tornando-se um potencial fator para os

fatores de riscos cardiovasculares<sup>329</sup>. É importante ressaltar ainda que a Síndrome Metabólica agrega em seus critérios diagnósticos vários desses fatores, a hipótese de que o perfil lipídico, glicêmico, composição corporal e sexo, e podem ser fatores interferentes na diferença encontrada entre as prevalências dos estudos incluídos em nossas análises se fortalece.

Na Coreia do Sul, uma pesquisa transversal sobre a adiposidade visceral e glicoproteínas séricas associadas ao controle glicêmico de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, cujos dados foram coletados em 2005 e 2006 (de indivíduos com glicemia normal), e em 2009 (de indivíduos com pré Diabetes e Diabetes Mellitus tipo 2), mostrou que a idade e o IMC foram fatores independentemente associados ao risco de Síndrome Metabólica, e que baixos níveis séricos de glicoproteínas específicas do grupo das adipocinas sinalizaram um efeito inflamatório inverso à presença de Síndrome Metabólica no organismo<sup>330</sup>.

Um estudo prospectivo realizado em 2015 em Cincinnati (localizada em Ohio/ EUA), sobre os fatores determinantes do tecido adiposo visceral, avaliou adolescentes e adultos jovens do sexo feminino por meio de imagens de ressonância magnética, e concluiu que esse tecido tem importante papel no desenvolvimento da Síndrome Metabólica, pela forte relação com a resistência à insulina e tolerância diminuída à glicose<sup>331</sup>. Os principais fatores para adolescentes de 14 a 19 anos, associados ao aumento do tecido adiposo visceral, foram a circunferência da cintura aumentada, menarca precoce e pertencer à raça branca; já na fase adulta, mantiveram-se maior circunferência da cintura, maiores níveis de triglicérides, menor HDL-c, e maior resistência à insulina<sup>331</sup>.

Tais achados ajudam a esclarecer as alterações de adiposidade visceral como importante precursor da Síndrome Metabólica em mulheres. No entanto, o papel e influência da resistência à insulina dividem opiniões, e para muitos cientistas, talvez seja o principal fator desencadeante do Diabetes Mellitus e também tenha forte relação com a Síndrome Metabólica<sup>11, 12</sup>.

Uma revisão narrativa de 2015 sobre obesidade, diabetes e o fenótipo asiático caracterizou o aumento do sedentarismo nos países sul asiáticos, além de dieta não balanceada, e consequente aumento da obesidade e Síndrome Metabólica, apesar da média de valores de IMC relativamente baixos, relação que resulta da alta porcentagem de gordura visceral nessa população, que a diferencia das demais<sup>316</sup>.

A migração dentro e fora dos países asiáticos também demonstrou ser um dos fatores associados ao efeito sobre a adiposidade

e o diabetes, pelo estresse que pode gerar para o indivíduo em sua várias nuances, seja socioeconômico, do próprio idioma e os desafios para se manter empregado tendo poucos recursos, principalmente ao mudar de área rurais para urbanas <sup>316</sup>. Os autores dessa revisão sugerem ainda que o fator genético possa influenciar o surgimento da Síndrome Metabólica, bem como do Diabetes Mellitus tipo 2, de dislipidemias e obesidade, incluindo características perinatais, maternas e composição corporal na infância, bem como no seu desenvolvimento <sup>316</sup>.

Já num estudo transversal realizado na região mediterrânea da Turquia, que abordou a prevalência de Síndrome Metabólica, e incluiu dados de residentes de quatro províncias turcas, de 20 a 83 anos obtidos do censo do ano 2000, corrobora com os apresentados na literatura sobre a relevância da escolha das definições de critérios da Síndrome Metabólica e perfis da amostra incluída <sup>332</sup>. A prevalência variou de 34,6% (critério IDF) até 28,8% (critério NCEP ATP III); sendo maior no sexo feminino, residente de áreas rurais; agrega-se ainda, alta prevalência de obesidade abdominal (73,6% das mulheres), a qual é condição essencial para Síndrome Metabólica de acordo com a IDF. Também foi observado aumento gradativo da prevalência de Síndrome Metabólica de acordo com a idade, cujo percentual foi 26,3% para pessoas com mais de 70 anos. Esse estudo também mostrou que os indivíduos obesos apresentaram maior prevalência de todos os componentes da Síndrome Metabólica também na estratificação por IMC <sup>332</sup>.

Corroborando com esses achados, um estudo de caso controle realizado em Pequim (China), realizado em 2006, avaliou os fatores associados à aterosclerose coronariana ou doença arterial coronariana em pessoas de 15 a 40 anos <sup>333</sup>. Ao fim do estudo, encontrou-se uma alta prevalência de componentes do estilo de vida não saudável; dos 217 casos incluídos na pesquisa, mais de 50,0 % teve IMC acima de 24,0 kg/m<sup>2</sup>, preferência por dietas ricas em gorduras e eram tabagistas; ainda, aproximadamente um terço da amostra tinha hipertensão arterial ou alguma hiperlipidemia <sup>333</sup>. Os autores ressaltaram que o tabagismo está mais associado às doenças cardiovasculares do que ao câncer de pulmão, e ainda consideraram a hipertensão foi o fator de risco modificável mais importante para a prevenção dos eventos cardiovasculares <sup>333</sup>. Nesse estudo, o grupo com aterosclerose coronariana teve hipertrigliceridemia, níveis de LDL-c e lipoproteína A elevados, sugerindo relação com a Síndrome Metabólica. Tal compreensão ocorre pela Síndrome Metabólica estar fortemente

associada aos fatores de risco cardiovasculares pró-inflamatórios e pró-trombóticos <sup>333</sup>.

No Brasil, a última revisão sistemática de 2013 sobre prevalência de Síndrome Metabólica no país reuniu dez estudos, resultando numa prevalência nacional média de 29,6%, que variou de 14,9% (em indivíduos da área rural) a 65,3% (em populações indígenas) <sup>42</sup>. Uma das razões apontadas para tal diferença foi a disparidade entre as definições ou critérios utilizados para diagnosticar a Síndrome Metabólica como discutido anteriormente em nossa pesquisa. Entretanto, a mudança de hábitos e do estilo de vida foi destacada pelos autores como importante para a alteração do perfil metabólico da população e posterior aumento da prevalência <sup>42</sup>. Por outro lado, num estudo que avaliou a Síndrome Metabólica em duas populações indígenas do estado do Rio Grande do Sul, a prevalência encontrada foi alta (65,3%), e constatou-se a perda das tradições étnicas e o consumo de alimentos industrializados, resultando no excesso de peso e outras questões como a baixa escolaridade <sup>334</sup>.

A escolaridade é citada como principal fator de interferência nas escolhas nutricionais e da dieta, tornando mais propensos à Síndrome Metabólica as pessoas com menos tempo de estudo <sup>314</sup>. Já o nível de atividade física parece também ter relação inversamente proporcional ao surgimento a Síndrome Metabólica. Num estudo realizado no Brasil, que investigou a prevalência de Síndrome Metabólica em frequentadores de um parque na cidade de Recife (PE) em 2014, resultou numa prevalência de 4,3% de Síndrome Metabólica, mesmo com 70,0% dos participantes relatado prática regular de atividade física <sup>335</sup>. A prevalência mais alarmante foi relatada para a obesidade abdominal (72,0%), seguida de sobrepeso (45,0%), obesidade (25,7%) e hipertensão arterial sistêmica (17,8%). Similares aos relacionados à Síndrome Metabólica, foram os dados de hiperglicemia (8,3%) e Diabetes Mellitus tipo 2 (5,5%). As análises independentes comparando obesos e não obesos mostraram que a Síndrome Metabólica foi mais prevalente no primeiro grupo e aumentou com a idade, concordando com outros dados já descritos <sup>335</sup>.

Por outro lado, os Sistemas de Informação disponibilizados pelo Departamento de Informática do SUS (DATASUS) ainda não oferecem dados consolidados sobre Síndrome Metabólica de forma a nortear pesquisas epidemiológicas, devido às ambiguidades associadas à falta de definição associada à Síndrome Metabólica na 10ª Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10)

Numa minoria, os métodos e critérios diagnósticos foram diferentes, conforme discussão previamente exposta. Nossa Revisão Sistemática pode subsidiar uma base teórica em que os gestores de saúde possam apoiar-se para tomada de decisões e definições de planejamento estratégico de ações associadas à atenção à saúde das pessoas com Diabetes Mellitus e Síndrome Metabólica. Ressalta-se ainda a importância de conhecer e ter um diagnóstico de situação de saúde, bem como investigar a prevalência dessas patologias na população atendida. Nesse sentido, nossa pesquisa mostrou um panorama global, mas também por região, da prevalência de Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2, o que pode servir como ponto de partida para investigações locais e posteriores ações de saúde voltadas para esse assunto.

A literatura ressalta ainda a importância desses achados para a área da Saúde Pública, e que esse tema exige apreciação por todos os atores envolvidos no cenário de práticas da saúde coletiva<sup>329</sup>. Tanto o Diabetes Mellitus quanto a Síndrome Metabólica são condições crônicas de saúde em longo prazo, ou seja, as ações voltadas para esse tema exigem certa cronicidade também.

Além das propostas de mudanças do estilo de vida sugeridas pelas diretrizes para tratamento da Síndrome Metabólica e do Diabetes<sup>19, 45, 51, 52, 109</sup>, entre as tendências mais inovadoras para tratar e também prevenir o avanço da Síndrome Metabólica está a Dieta do Mediterrâneo. Assim, uma revisão narrativa<sup>337</sup> que resumiu evidências científicas de estudos epidemiológicos e ensaios clínicos sobre a relação entre a Dieta do Mediterrâneo, Diabetes Mellitus tipo 2 e Síndrome Metabólica, mostrou a grande quantidade de alimentos ricos em nutrientes saudáveis que compõem esse modelo de dieta a base de plantas, que se caracteriza pelo alto consumo de grãos integrais, verduras e legumes, frutas, oleaginosas (nozes, castanhas, etc.), peixe e azeite de oliva, prevê a sua bioatividade e potencial para influenciar benéficamente vias metabólicas que levam à Síndrome Metabólica, Diabetes Mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e outras condições crônicas também prevalentes<sup>337</sup>.

Os autores dessa revisão reforçam o fator protetor da Dieta do Mediterrâneo na prevenção dessas morbidades, principalmente sobre os fatores de risco da Síndrome Metabólica. Um ponto forte é o alto padrão lipídico da dieta, que é de origem vegetal e insaturada, além de proporcionar fontes de micronutrientes bioativos e fitoquímicos. Uma das sugestões dos autores desse estudo é que se considere uma adaptação desse modelo de dieta em políticas públicas de Saúde<sup>337</sup>.

Outra tendência em destaque que visa auxiliar à redução das taxas de Síndrome Metabólica é o uso de simbióticos, cuja efetividade foi avaliada por meio de um ensaio clínico randomizado triplo cego que incluiu 40 pacientes de ambos os sexos com Síndrome Metabólica <sup>338</sup>. Tal ensaio clínico avaliou os efeitos da suplementação com simbióticos (n=20) e com placebo (n=20) sobre as medidas antropométricas, composição corporal e pressão arterial da amostra estudada; após três meses de intervenção (suplementação com simbióticos associada a uma dieta para perda de peso) o estudo revelou efeitos sinérgicos na melhora da pressão arterial, bem como nas medidas antropométricas dos participantes. O simbiótico ainda mostrou efeito sobre a fase do platô na perda de peso, podendo retardá-la ou prevenir resistência futura à perda ponderal <sup>338</sup>.

Além dessas, uma nova tendência são os estudos utilizando o transplante da microbiota fecal como modulador metabólico e imunológico de problemas relacionados principalmente ao trato gastrointestinal. Esse procedimento, basicamente envolve a transmissão de micro-organismos fecais de um doador saudável, para o trato gastrointestinal do paciente (receptor) <sup>339-341</sup>.

A literatura reforça que em pessoas com diabetes, esse procedimento pode melhorar a glicorregulação. Ratifica ainda que a influência da flora intestinal é um mecanismo futuro de tratamento em potencial para o diabetes <sup>342</sup>. Em pessoas obesas com Diabetes Mellitus tipo 2 pode ocorrer o crescimento da flora bacteriana patogênica intestinal, os quais podem invadir o tecido adiposo e provocar efeitos relacionados ao fígado e à inflamação sistêmica.

A obesidade é um fator finamente relacionado às alterações da microbiota intestinal de um indivíduo. Uma revisão de literatura de 2015 sobre o papel do microbioma na obesidade e no Diabetes Mellitus tipo 2 relatou que o paciente obeso parece ter um microbioma mais eficiente em captar energia proveniente da dieta. Esse estudo encontrou efeitos positivos significativos do transplante de microbiota fecal sobre a sensibilidade à insulina nos pacientes com Síndrome Metabólica associada. Além disso, houve aumento da diversidade microbiana do intestino <sup>343</sup>.

Mediante reflexões apresentadas, entende-se a emergente importância de um olhar direcionado para a gestão do cuidado das pessoas com Síndrome Metabólica, a exemplo do que já é feito para indivíduos com Diabetes Mellitus, independente do subtipo, e para outras doenças crônicas. Da mesma forma que o perfil da população mudou e novos diagnósticos foram descobertos, também é importante

acompanhar tais mudanças aplicando novas tecnologias e práticas no processo de trabalho no serviço de saúde.

Uma possível limitação de nossa Revisão foi o delineamento dos estudos incluídos, como é o caso dos estudos transversais, por exemplo, que não estabelece relação causal. Entende-se com isso que não se pode afirmar se o Diabetes Mellitus tipo 2 é causa ou consequência da Síndrome Metabólica ou vice-versa, visto que um não é pré-requisito para o outro. Contudo, ambos estão presentes em uma frequência alta, com tendência a aumentar, apesar das oscilações bem heterogêneas observadas nos estudos.

Como ponto forte dessa Revisão Sistemática, foram utilizadas as recomendações e diretrizes mais atualizadas, tanto para Síndrome Metabólica<sup>19, 45, 51, 52, 109</sup>, quanto para a elaboração da metodologia do trabalho no formato de Revisão Sistemática<sup>65, 89, 102</sup>. Além disso, essa é a primeira Revisão Sistemática a determinar a prevalência mundial de Síndrome Metabólica em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2, sem restrição de idioma de publicação e, portanto, incluindo estudos de vários idiomas, além de várias regiões geográficas.

## 6 CONCLUSÃO

Mediante metanálise apresentada, pode-se concluir que a prevalência de Síndrome Metabólica em indivíduos com Diabetes Mellitus Tipo 2 foi alta, independentemente da localização geográfica e demais cofatores considerados. Houve heterogeneidade entre os estudos e, portanto, recomendamos que os dados aqui apresentados sejam interpretados com cautela. Enfatiza-se a importância da padronização dos critérios utilizados na caracterização da Síndrome Metabólica de forma a garantir melhor qualidade metodológica em pesquisas futuras.

Observou-se nessa pesquisa que mesmo com a presença da utilização de diferentes critérios e métodos nos estudos primários, a prevalência se manteve alta, bem como a heterogeneidade. Entretanto, apesar dos esforços nas análises e interpretações dos dados obtidos, não foi possível ao fim do estudo sugerir de um método único para diagnóstico da Síndrome Metabólica, considerando que são necessários mais estudos voltados para esse foco, a fim de elucidar essa questão.

Globalmente, tendo em vista esses resultados, observa-se a importância de uma visão integral e não fragmentada no que tange ao fato de não visualizar somente o Diabetes Mellitus, mas também o conjunto de comorbidades que a ele pode estar agregado, inclusive desenhado como a presença de Síndrome Metabólica e sua associação ao Diabetes Mellitus.

Quanto à estrutura do serviço de saúde público instalado no Brasil, há ainda uma escassez de meios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica entre os diversos estratos do SUS. Pode-se considerar a Síndrome Metabólica como item incluso na linha de cuidado das doenças crônicas em geral. Mas, é interessante que seja dada mais ênfase, devido aos dados epidemiológicos apresentados, a fim de proporcionar mais visibilidade a esse diagnóstico e seus fatores de risco.

A partir dos dados apresentados em nossa Revisão Sistemática, à alta prevalência e aos frequentes esforços para controlar essas epidemias de doenças crônicas não transmissíveis, sugere-se disponibilizar no SUS, cujo uso abrange a grande maioria da população brasileira, maiores investimentos e ações a nível primário de prevenção, diagnóstico e tratamento da Síndrome Metabólica, associada ou não a outras doenças como o Diabetes Mellitus Tipo 2, evitando assim, uma progressão exponencial futura de complicações associadas.

Sugere-se ainda o desenvolvimento de estudos longitudinais, como os realizados em países orientais, que apresentam grandes estudos de coorte focados na Síndrome Metabólica como buscando avaliar as

condições de saúde, doenças e epidemias. Também é interessante avaliar as possíveis influências culturais de cada continente e de seus povos sobre a prevalência em estudo nessa pesquisa.

## REFERÊNCIAS

1. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA. International textbook of diabetes mellitus. 1 ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 1997.
2. International Diabetes Federation. 2015 Diabetes Atlas: IDF; 2015 [cited 2015 26 nov]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. Clin diabetes. 2015;33(2):97-111.
4. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes care. 2015;38(Suppl 1):S8-S16.
5. International Diabetes Federation. Global guidelines for type 2 Clinical Guidelines Task Force: IDF; 2012 [23 jun, 2016]. Available from: <https://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>.
6. Goldenberg R, Punthakee Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. Can j diabetes. 2013;37(Suppl 1):S8-11.
7. WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization; 2013.
8. Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, Owen KR. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, cross-sectional study in Oxfordshire, UK. Diabetologia. 2011;54(5):1261-3.
9. Redondo MJ. LADA: time for a new definition. Diabetes. 2013;62(2):339-40.
10. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus[mdash]present and future perspectives. 2012;8(4):228-36.
11. Ozougwu J, Obimba K, Belonwu C, Unakalamba C. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. J physiol pathophysiol. 2013;4(4):46-57.

12. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J diabetes metab.* 2015;6(541):2.
13. National Center for Health S. Health, United States. Health, United States, 2014: With Special Feature on Adults Aged 55-64. Hyattsville (MD): National Center for Health Statistics (US); 2015.
14. Huang YY, Lin KD, Jiang YD, Chang CH, Chung CH, Chuang LM, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of the nationwide data for 2000-2009. *J formos med assoc.* 2012;111(11):637-44.
15. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital, Nursing Home, and Skilled Nursing Facility. *Diabetes care.* 2015;38(Suppl 1):S80-S5.
16. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care. *Diabetes care.* 2015;38(Suppl 1):S58-S66.
17. Leon BM, Maddox TM. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World j diabetes.* 2015;6(13):1246-58.
18. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat rev endocrinol.* 2012;8(4):228-36.
19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
20. US Department of Health and Human Services. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014. CDC. 2014;2014.
21. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes res clin pract.* 2014;103(2):137-49.
22. Yeung RO, Zhang Y, Luk A, Yang W, Sobrepna L, Yoon KH, et al. Metabolic profiles and treatment gaps in young-onset type 2 diabetes

in Asia (the JADE programme): a cross-sectional study of a prospective cohort. *Lancet diabetes endocrinol.* 2014;2(12):935-43.

23. Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS, Szwarcwald CL, Malta DC, Monteiro HODC, et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol serv saúde.* 2015;24(2):305-14.

24. American Diabetes Association. Strategies for Improving Care. *Diabetes care.* 2015;38(Suppl 1):S5-S7.

25. Koster I, von Ferber L, Ihle P, Schubert I, Hauner H. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study. *Diabetologia.* 2006;49(7):1498-504.

26. American Heart Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes care.* 2013;36(4):1033-46.

27. Yang W, Zhao W, Xiao J, Li R, Zhang P, Kissimova-Skarbek K, et al. Medical Care and Payment for Diabetes in China: Enormous Threat and Great Opportunity. *Plos one.* 2012;7(9):e39513.

28. Huber CA, Schwenkglenks M, Rapold R, Reich O. Epidemiology and costs of diabetes mellitus in Switzerland: an analysis of health care claims data, 2006 and 2011. *BMC endocrine disorders.* 2014;14(1):44.

29. Kissimova-Skarbek K, Pach D, Płaczkiewicz E, Szurkowska M, Szybiński Z. Evaluation of the burden of diabetes in Poland. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej.* 2001;106(3):867-73.

30. Chatterjee S, Riewpaiboon A, Piyauthakit P, Riewpaiboon W, Boupajit K, Panpuwong N, et al. Cost of diabetes and its complications in Thailand: a complete picture of economic burden. *Heal soc care community.* 2011;19(3):289-98.

31. OECD. Health at a Glance 2011. *OECD Indicators;* 2011.

32. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J am coll cardiol.* 2007;49(4):403-14.

33. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and

classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet med.* 1998;15(7):539-53.

34. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.

35. American Heart Association. American Heart Association, Inc: AHA; 2016 [17 Nov. 2016]. Available from: <http://www.heart.org>.

36. National Heart Lung and Blood Institute. NHLBI Organization: NHLBI; 2016 [17 Nov. 2016]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov>.

37. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.

38. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.

39. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet med.* 2006;23(5):469-80.

40. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation: IDF; 2016 [19 Nov. 2016]. Available from: <http://www.idf.org>.

41. Pi-Sunyer FX, Becker DM, Bouchard C, Carleton R, Colditz G, Dietz W, et al. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *Am j clin nutr.* 1998;68(4):899-917.

42. Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvado J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC.* 2013;13(1):1.

43. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Geneva: World Health Organization. Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999 [cited 2016

- 11 dez]. Part1:[Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO\\_NCD\\_NCS\\_99.2.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf).
44. Kaur J. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiol res pract.* 2014;2014:21.
45. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq bras cardiol.* 2005;84(Suppl 1):3-28.
46. Marquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Horner D, Fernandez Ballart JD, Salas Salvado J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public health nutr.* 2011;14(10):1702-13.
47. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes metab.* 2002;28(5):364-76.
48. Buckland G, Salas-Salvado J, Roure E, Bullo M, Serra-Majem L. Sociodemographic risk factors associated with metabolic syndrome in a Mediterranean population. *Public health nutr.* 2008;11(12):1372-8.
49. Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J am coll cardiol.* 2013;62(8):697-703.
50. National Health and Nutrition Examination Survey. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People: NHANES; 2016 [23 Nov. 2016]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.
51. Brasil. Portaria nº 483, de 1º de abril de 2014. Redefine a Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e estabelece diretrizes para a organização das suas linhas de cuidado. Brasília: Ministério da Saúde. Diário Oficial da União.; 2014.
52. Brasil. Diretrizes para o cuidado das pessoas com doenças crônicas nas redes de atenção à saúde e nas linhas de cuidado prioritárias. Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica.; 2013.

53. Prefeitura Municipal de Criciúma. Instrução Normativa, de 2011. Criciúma: Programa de Automonitoramento Glicêmico; 2011.
54. Santos RSAF, Bezerra LCA, Carvalho EF, Fontbonne A, Cesse EÁP. Rede de Atenção à Saúde ao portador de Diabetes Mellitus: uma análise da implantação no SUS em Recife (PE). Saude debate. 2015;39:268-82.
55. Malta DC, Silva Jr JB. Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil após três anos de implantação, 2011-2013. Epidemiol serv saúde. 2014;23(3):389-95.
56. Temporão JG. Portaria nº 4.279, de 30 de dezembro de 2010. Estabelece diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde. Diário Oficial da União; 2010.
57. Mendes EV. As redes de atenção à saúde. Rev med Minas Gerais. 2008;18(Suppl 4):3-11.
58. Brasil. Portaria nº. 1.600, de 7 de julho de 2011. Reformula a Política Nacional de Atenção às Urgências e institui a Rede de Atenção às Urgências no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Diário Oficial da União.; 2011. p. 69.
59. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJ, Toplak H, Schwiers M, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. Diabetes care. 2014;37(4):912-21.
60. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis model mech. 2009;2(5-6):231-7.
61. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. Diabetes care. 2015;38(Suppl 1):S49-S57.
62. Abdul-Ghani M, Nawaf G, Nawaf F, Itzhak B, Minuchin O, Vardi P. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome. Isr med assoc j. 2006;8(6):378-82.
63. Ahmed A, Khan TE, Yasmeen T, Awan S, Islam N. Metabolic syndrome in type 2 diabetes: comparison of WHO, modified ATPIII & IDF criteria. J pak med assoc. 2012;62(6):569-74.

64. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066-72.
65. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1. 0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011 [cited 2016 10 Jan]. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>.
66. Egger M, Davey-Smith G, Altman D. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2008.
67. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
68. Huedo-Medina TB, Sanchez-Meca J, Marin-Martinez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol methods*. 2006;11(2):193-206.
69. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J am coll cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
70. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes care*. 2012;35(11):2402-11.
71. Alfa-Wali M, Boniface S, Sharma A, Tekkis P, Hackshaw A, Antoniou A. Metabolic Syndrome (Mets) and Risk of Colorectal Cancer (CRC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *WJSMRO*. 2015;4(7).
72. Bergmann NC, Gyntelberg F, Faber J. Chronic stress and the development of the metabolic syndrome: a systematic review of prospective cohort studies. *Endocr connect*. 2014;EC-14-0031.
73. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int j epidemiol*. 2011;40(1):189-207.
74. Corona G, Monami M, Rastrelli G, Aversa A, Tishova Y, Saad F, et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J sex med*. 2011;8(1):272-83.

75. Mabry RM, Reeves MM, Eakin EG, Owen N. Gender differences in prevalence of the metabolic syndrome in Gulf Cooperation Council Countries: a systematic review. *Diabet med.* 2010;27(5):593-7.
76. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin j am soc nephrol.* 2011;6(10):2364-73.
77. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care.* 2012;35(5):1171-80.
78. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J am acad dermatol.* 2013;68(4):654-62.
79. Baranova A, Tran TP, Bireddinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment pharmacol ther.* 2011;33(7):801-14.
80. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum reprod update.* 2010;16(4):347-63.
81. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, Autorino R, De Nunzio C, Briganti A, et al. Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: a systematic review. *Int j urol.* 2015;22(1):22-32.
82. Zaccardi F, Rocca B, Pitocco D, Tanese L, Rizzi A, Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabetes metab res rev.* 2015;31(4):402-10.
83. Osborn DP, Wright CA, Levy G, King MB, Deo R, Nazareth I. Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry.* 2008;8(1):84.

84. US National Library of Medicine. Medical Literature Analysis and Retrieval System Online: MEDLINE; [10 Dez. 2016]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>.

85. US National Library of Medicine. PubMed US National Library of Medicine: National Institutes of Health; 2016 [10 Dez. 2016]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

86. Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information. LILACS is the most important and comprehensive index of scientific and technical literature of Latin America and the Caribbean: BIREME-PAHO-WHO; 2016 [10 Dez. 2016]. Available from: <http://lilacs.bvsalud.org>.

87. ELSEVIER. Embase improves the discovery of biomedical evidence for these critical life sciences functions, delivering relevant, up-to-date biomedical information via an interface designed with these tasks in mind: ELSEVIER; [10 Dez. 2016]. Available from: <https://embase.elsevier.com>.

88. ELSEVIER. Scopus is the largest abstract and citation database of peer-reviewed literature: scientific journals, books and conference proceedings.: ELSEVIER; [10 Dez. 2016]. Available from: <https://embase.elsevier.com>.

89. Wiley. The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) is the leading resource for systematic reviews in health care. The CDSR includes Cochrane Reviews (the systematic reviews) and protocols for Cochrane Reviews as well as editorials.: John Wiley & Sons, Inc; 2016 [10 Dez. 2016]. Available from: <http://www.cochranelibrary.com>.

90. Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud. LILACS is the most important and comprehensive index of scientific and technical literature of Latin America and the Caribbean: BIREME-PAHO-WHO; 2016 [10 Dez. 2016]. Available from: <http://ibecs.isciii.es>.

91. Clarivate Analytics. Web of Science: Clarivate Analytics; 2016 [10 Dez. 2016]. Available from: <http://clarivate.com/scientific-and-academic-research/research-discovery/web-of-science/>.

92. Thomson Reuters. BIOSIS Previews: Clarivate Analytics; 2016 [10 Dez. 2016]. Available from: <http://login.webofknowledge.com>.

93. US National Library of Medicine. Medical Subject Headings: National Institutes of Health, Health & Human Services; 2016 [10 Dez. 2016]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>.
94. Madisch I, Hofmayer S, Fickenscher H. Advance your research. Discover scientific knowledge, and make your research visible: Research Gate; 2016 [13 Dez. 2016]. Available from: <https://www.researchgate.net>.
95. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet med.* 1999;16(5):442-3.
96. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J atheroscler thromb.* 2005;12(6):295-300.
97. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama.* 2001;285(19):2486-97.
98. Skilton MR, Moulin P, Serusclat A, Nony P, Bonnet F. A comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI metabolic syndrome definitions with relation to early carotid atherosclerosis in subjects with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis.* 2007;190(2):416-22.
99. Aegerion Pharmaceuticals Amgen Inc, Amgen (Europe) GmbH, Daiichi Sankyo Co Ltd, Fondazione Giovanni Lorenzini, OSLA - Oman Society of Lipids and Atherosclerosis, Ono Pharmaceutical Co Ltd, et al. The International Atherosclerosis Society (IAS), incorporated in 1979, promotes, at an international level, the advancement of science, research and teaching in the field of atherosclerosis and related diseases: *Athero*; 2016 [17 Set. 2016]. Available from: <http://www.athero.org/>.
100. EGIR. European Group for the Study of Insulin Resistance: MERCK SERONO; 2016 [13 Set. 2016]. Available from: <http://www.egir.org/>.
101. WHO. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. In: Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus:

abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization; 2011.

102. Deeks J, Bossuyt P, Gatsonis C. Cochrane handbook for systematic reviews of diagnostic test accuracy version 1.0.0. Cochrane. 2009.

103. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-101.

104. The R Project for Statistical Computing. The R Project for Statistical Computing: CRAN; 2016 [16 Nov. 2015]. Available from: <https://cran.r-project.org/>.

105. Langan D, Higgins JP, Gregory W, Sutton AJ. Graphical augmentations to the funnel plot assess the impact of additional evidence on a meta-analysis. *J clin epidemiol*. 2012;65(5):511-9.

106. Sterne JA, Sutton AJ, Ioannidis JP, Terrin N, Jones DR, Lau J, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.

107. Whiting PF, Sterne JA, Westwood ME, Bachmann LM, Harbord R, Egger M, et al. Graphical presentation of diagnostic information. *BMC med res methodol*. 2008;8:20.

108. Wells G, Shea B, O'connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2011. [oxford. asp](http://www.oxford.ashp.org/); 2011.

109. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Grundy SM, Writing Group. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *IDF*. 2006:1-23.

110. Akande AA, Jimoh AK, Akinyinka OA, Olarinoye GO. Serum uric acid level as an independent component of the metabolic syndrome in type 2 diabetic blacks. *Niger j clin pract*. 2007;10(2):137-42.

111. Alshkri M, Elmehdawi R. Metabolic Syndrome among Type-2 Diabetic Patients in Benghazi-Libya: A pilot study. *Libyan j med*. 2008;3(4):177-80.

112. Diallo AM, Diallo MM, Baldé NM, Diakité M, Baldé TA, Bah A, et al. Prévalence et association des différents critères du syndrome

métabolique dans une population de diabétiques de type 2, en Guinée. *Méd mal métab.* 2012;6(6):542-5.

113. Ipadeola A, Adeleye JO. The metabolic syndrome and accurate cardiovascular risk prediction in persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes metab syndr.* 2015;10(1):7-12.

114. Isezuo SA, Ezunu E. Demographic and clinical correlates of metabolic syndrome in Native African type-2 diabetic patients. *J natl med assoc.* 2005;97(4):557-63.

115. Joshi MD, Wala J, Acharya KS, Amayo A. High-sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients with and without the metabolic syndrome. *East afr med j.* 2008;85(4):178-86.

116. Kalk WJ, Joffe BI. The metabolic syndrome, insulin resistance, and its surrogates in African and white subjects with type 2 diabetes in South Africa. *Metab syndr relat disord.* 2008;6(4):247-55.

117. Kengne AP, Limen SN, Sobngwi E, Djouogo CF, Nouedoui C. Metabolic syndrome in type 2 diabetes: comparative prevalence according to two sets of diagnostic criteria in sub-Saharan Africans. *Diabetol metab syndr.* 2012;4(1):22.

118. Kumar SV, Nagesh A, Leena M, Shravani G, Chandrasekar V. Incidence of metabolic syndrome and its characteristics of patients attending a diabetic outpatient clinic in a tertiary care hospital. *J nat sci biol med.* 2013;4(1):57-62.

119. Longo-Mbenza B, Kasiam Lasi On'kin JB, Nge Okwe A, Kangola Kabangu N. The metabolic syndrome in a Congolese population and its implications for metabolic syndrome definitions. *Diabetes metab syndr.* 2011;5(1):17-24.

120. Mahendra JV, Kumar SD, Anuradha TS, Talikoti P, Nagaraj RS, Vishali V. Plasma Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy. *J clin diagn res.* 2015;9(1):Bc18-21.

121. Mogre V, Salifu ZS, Abedandi R. Prevalence, components and associated demographic and lifestyle factors of the metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *J diabetes metab disord.* 2014;13:80.

122. Nsiah K, Shang VO, Boateng KA, Mensah FO. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *Int j appl basic med res.* 2015;5(2):133-8.
123. Ogbera AO. Prevalence and gender distribution of the metabolic syndrome. *Diabetol metab syndr.* 2010;2:1.
124. Ogbera AO. Relationship between serum testosterone levels and features of the metabolic syndrome defining criteria in patients with type 2 diabetes mellitus. *West afr j med.* 2011;30(4):277-81.
125. Ogbera AO, Azenabor AO. Hyperuricaemia and the metabolic syndrome in type 2 DM. *Diabetol metab syndr.* 2010.
126. Ogedengbe OS, Ezeani IU, Chukwuonye II, Anyabolu EN, Ozor II, Eregie A. Evaluating the impact of type 2 diabetes mellitus on cardiovascular risk in persons with metabolic syndrome using the UKPDS risk engine. *Diabetes metab syndr obes.* 2015;8:437-45.
127. Osuji CU, Nzerem BA, Dioka CE, Onwubuya EI. Metabolic syndrome in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATP III, the Nnewi experience. *Niger j clin pract.* 2012;15(4):475-80.
128. Udenze IC, Azinge EC, Arikawe AP, Egbuagha EU, Onyenekwu C, Ayodele O, et al. The prevalence of metabolic syndrome in persons with type 2 diabetes at the Lagos University Teaching Hospital, Lagos, Nigeria. *West afr j med.* 2013;32(2):126-32.
129. Yameogo MT, Issiaka S, Gilberte KC, Nadege R, Macaire OS, Arsene YA, et al. [Diagnosis and prevalence of metabolic syndrome in diabetics followed in a context of limited resources: the case of Burkina Faso]. *Pan afr med j.* 2014;19:364.
130. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gomez-Perez FJ, Garcia E, Valles V, Rios-Torres JM, et al. Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am j med.* 2002;113(7):569-74.
131. Castillo AHC, Cordova Fernandez JA, Ramos Lagunes I, Camara J, Ortiz Solana XE, Vigil Perez CA, et al. [Comparison of glycemic control in diabetic patients with and without metabolic syndrome]. *Rev fac cien med univ nac cordoba.* 2013;70(4):193-200.
132. Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Relation of C-reactive protein to features of the metabolic syndrome in normal glucose

tolerant, impaired glucose tolerant, and newly diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes metab.* 2003;29(1):65-71.

133. Blaha MJ, Gebretsadik T, Shintani A, Elasy TA. Waist circumference, not the metabolic syndrome, predicts glucose deterioration in type 2 diabetes. *Obesity.* 2008;16(4):869-74.

134. Brooks AD, Rihani RS, Derus CL. Pharmacist membership in a medical group's diabetes health management program. *Am j health syst pharm.* 2007;64(6):617-21.

135. Ferdinand KC, Flack JM, Saunders E, Victor R, Watson K, Kursun A, et al. Amlodipine/Atorvastatin single-pill therapy for blood pressure and lipid goals in African Americans: influence of the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J clin hypertens.* 2009;11(10):585-93.

136. Kahn SE, Zinman B, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, et al. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006;55(8):2357-64.

137. Lin SX, Pi-Sunyer EX. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes--a preliminary analysis of the NHANES 1999-2002 data. *Ethn dis.* 2007;17(1):35-9.

138. Malin SK, Finnegan S, Fealy CE, Filion J, Rocco MB, Kirwan JP.  $\beta$ -Cell Dysfunction Is Associated with Metabolic Syndrome Severity in Adults. *Metab syndr relat disord.* 2014;12(2):79-85.

139. Nguyen QM, Srinivasan SR, Xu J-H, Chen W, Berenson GS. Changes in Risk Variables of Metabolic Syndrome Since Childhood in Pre-Diabetic and Type 2 Diabetic Subjects: The Bogalusa Heart Study. *Diabetes care.* 2008;31(10):2044-9.

140. Noto H, Chitkara P, Raskin P. The role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in the metabolic syndrome and diabetes. *J diabetes complicat.* 2006;20(6):343-8.

141. Rajagopalan R, Iyer S, Khan M. Effect of pioglitazone on metabolic syndrome risk factors: results of double-blind, multicenter, randomized clinical trials. *Curr med res opin.* 2005;21(1):163-72.

142. Ribisl PM, Lang W, Jaramillo SA, Jakicic JM, Stewart KJ, Bahnson J, et al. Exercise capacity and cardiovascular/metabolic characteristics of overweight and obese individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD clinical trial. *Diabetes care*. 2007;30(10):2679-84.

143. Sora ND, Marlow NM, Bandyopadhyay D, Leite RS, Slate EH, Fernandes JK. Metabolic syndrome and periodontitis in Gullah African Americans with type 2 diabetes mellitus. *J clin periodontol*. 2013;40(6):599-606.

144. Costa LA, Canani LH, Lisboa HR, Tres GS, Gross JL. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in Type 2 diabetes. *Diabet med*. 2004;21(3):252-5.

145. Hirota AH, Rodrigues CJ, Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Performance of two metabolic syndrome definitions in the estimation of cardiovascular disease among hypertensive patients. *J clin hypertens*. 2010;12(8):588-96.

146. Lea U, Espinoza M, Coccione S, Peñate E. Microalbuminuria: relación con factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2. *Salus*. 2010;14(3):30-6.

147. Moehlecke M, Kramer CK, Leitao CB, Krahe AL, Balbosco I, Azevedo MJ, et al. [ENPP1 K121Q polymorphism and ischemic heart disease in diabetic patients]. *Arq bras cardiol*. 2010;94(2):157-61, 68-73, 9-63.

148. Moehlecke M, Leitao CB, Kramer CK, Rodrigues TC, Nickel C, Silveiro SP, et al. Effect of metabolic syndrome and of its individual components on renal function of patients with type 2 diabetes mellitus. *Braz j med biol res*. 2010;43(7):687-93.

149. Picon PX, Zanatta CM, Gerchman F, Zelmanovitz T, Gross JL, Canani LH. [Analysis of the criteria used for the definition of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Arq bras endocrinol metabol*. 2006;50(2):264-70.

150. Scheffel RS, Kramer CK, Rados DV, Pinto LC, Crispim D, Gross JL, et al. The prevalence of chronic diabetic complications and metabolic syndrome is not associated with maternal type 2 diabetes. *Braz j med biol res*. 2008;41(12):1123-8.

151. Souza CF, Dalzochio MB, Oliveira FJ, Gross JL, Leitaó CB. Glucose tolerance status is a better predictor of diabetes and cardiovascular outcomes than metabolic syndrome: a prospective cohort study. *Diabetol metab syndr*. 2012;4(1):25.
152. Steemburgo T, Dall'Alba V, Almeida JC, Zelmanovitz T, Gross JL, de Azevedo MJ. Intake of soluble fibers has a protective role for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Eur j clin nutr*. 2009;63(1):127-33.
153. Foucan L, Deloumeaux J, Donnet JP, Bangou J, Larifla L, Messerschmitt C, et al. Metabolic syndrome components in Indian migrants with type 2 diabetes. A matched comparative study. *Diabetes & Metabolism Research Review*. 2006;32(4):337-42.
154. Achari V, Thakur A, Sinha AK. The metabolic syndrome-its prevalence and association with coronary artery disease in type 2 diabetes. *JACM*. 2006;7(1):32-8.
155. Aekplakorn W, Srivanichakorn S, Sangwatanaroj S. Microalbuminuria and metabolic risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care setting in Thailand. *Diabetes res clin pract*. 2009;84(1):92-8.
156. Ahmed N, Ahmad T, Hussain SJ, Javed M. Frequency of metabolic syndrome in patients with type-2 diabetes. *J ayub med coll abbotabad*. 2010;22(1):139-42.
157. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Al-Rubeaan K, Sallam R. Adipocytokine profile of type 2 diabetics in metabolic syndrome as defined by various criteria. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2008;24(1):52-8.
158. Alfadda AA, Al-Daghri NM, Malabu UH. Apolipoprotein B/apolipoprotein AI ratio in relation to various definitions of metabolic syndrome among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus. *Saudi med j*. 2008;29(6):821-5.
159. Bhatti GK, Bhadada SK, Vijayvergiya R, Mastana SS, Bhatti JS. Metabolic syndrome and risk of major coronary events among the urban diabetic patients: North Indian Diabetes and Cardiovascular Disease Study-NIDCVD-2. *J diabetes complicat*. 2016;30(1):72-8.

160. Bonakdaran S, Ebrahimzadeh S, Noghabi SH. Cardiovascular disease and risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus in Mashhad, Islamic Republic of Iran. *East mediterr health j.* 2011;17(9):640-6.
161. Bonakdaran S, Varasteh AR. Correlation between serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Saudi med j.* 2009;30(4):509-14.
162. Chen XY, Thomas GN, Chen YK, Chan JC, Wong KS. Atherosclerotic vascular disease rather than metabolic syndrome predicts ischemic stroke in diabetic patients. *Cerebrovasc dis.* 2010;30(4):374-9.
163. Derakhshan R, Balae P. Evaluation of abdominal obesity prevalence in diabetic patients and relation with other factors of metabolic syndrome. *IJEM.* 2010;12(3):208-12.
164. Dhanaraj E, Bhansali A, Jaggi S, Dutta P, Jain S, Tiwari P, et al. Predictors of metabolic syndrome in Asian north Indians with newly detected type 2 diabetes. *Indian j med res.* 2009;129(5):506-14.
165. Fukui M, Ose H, Kitagawa Y, Kamiuchi K, Nakayama I, Ohta M, et al. Metabolic syndrome is not associated with markers of subclinical atherosclerosis, serum adiponectin and endogenous androgen concentrations in Japanese men with Type 2 diabetes. *Diabet med.* 2007;24(8):864-71.
166. Guettier JM, Georgopoulos A, Tsai MY, Radha V, Shanthirani S, Deepa R, et al. Polymorphisms in the fatty acid-binding protein 2 and apolipoprotein C-III genes are associated with the metabolic syndrome and dyslipidemia in a South Indian population. *J clin endocrinol metab.* 2005;90(3):1705-11.
167. Ho CH, Jaw FS, Wu CC, Chen KC, Wang CY, Hsieh JT, et al. The prevalence and the risk factors of testosterone deficiency in newly diagnosed and previously known type 2 diabetic men. *J sex med.* 2015;12(2):389-97.
168. Hossain S, Fatema K, Ahmed KR, Akter J, Chowdhury HA, Shahjahan M, et al. Prevalence and determinants of metabolic syndrome among newly diagnosed type 2 diabetic subjects according to different criteria. *Diabetes metab syndr.* 2015;9(2):120-3.

169. Huang JH, Lu YF, Cheng FC, Lee JN, Tsai LC. Correlation of magnesium intake with metabolic parameters, depression and physical activity in elderly type 2 diabetes patients: a cross-sectional study. *Nutr j.* 2012;11(1):41.
170. Hwang JY, Park JE, Choi YJ, Huh KB, Kim WY. SNP276G>T polymorphism in the adiponectin gene is associated with metabolic syndrome in patients with type II diabetes mellitus in Korea. *Eur j clin nutr.* 2010;64(1):105-7.
171. Iwasaki T, Togashi Y, Ohshige K, Yoneda M, Fujita K, Nakajima A, et al. Neither the presence of metabolic syndrome as defined by the IDF guideline nor an increased waist circumference increased the risk of microvascular or macrovascular complications in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes res clin pract.* 2008;79(3):427-32.
172. Iwase H, Tanaka M, Kobayashi Y, Wada S, Kuwahata M, Kido Y, et al. Lower vegetable protein intake and higher dietary acid load associated with lower carbohydrate intake are risk factors for metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes: Post-hoc analysis of a cross-sectional study. *J diabetes investig.* 2015;6(4):465-72.
173. Janghorbani M, Amini M. Metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus in isfahan, iran: prevalence and risk factors. *Metab syndr relat disord.* 2007;5(3):243-54.
174. Janghorbani M, Amini M. Incidence of Metabolic Syndrome and Its Risk Factors among Type 2 Diabetes Clinic Attenders in Isfahan, Iran. *ISRN.* 2012;2012:167318.
175. Kim ES, Kwon HS, Ahn CW, Lim DJ, Shin JA, Lee SH, et al. Serum uric acid level is associated with metabolic syndrome and microalbuminuria in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *J diabetes complicat.* 2011;25(5):309-13.
176. Kim WY, Kim JE, Choi YJ, Huh KB. Nutritional risk and metabolic syndrome in Korean type 2 diabetes mellitus. *Asia pac j clin nutr.* 2008;17(Suppl 1):47-51.
177. Ko GT, So WY, Chan NN, Chan WB, Tong PC, Li J, et al. Prediction of cardiovascular and total mortality in Chinese type 2 diabetic patients by the WHO definition for the metabolic syndrome. *Diabetes obes metab.* 2006;8(1):94-104.

178. Kumagai S, Kai Y, Nagano M, Zou B, Kishimoto H, Sasaki H. Relative contributions of cardiorespiratory fitness and visceral fat to metabolic syndrome in patients with diabetes mellitus. *Metab syndr relat disord.* 2005;3(3):213-20.
179. Lawrence YR, Morag O, Benderly M, Boyko V, Novikov I, Dicker AP, et al. Association between metabolic syndrome, diabetes mellitus and prostate cancer risk. *Prostate cancer prostatic dis.* 2013;16(2):181-6.
180. Li M-F, Feng Q-M, Li L-X, Tu Y-F, Zhang R, Dong X-H, et al. High-normal urinary albumin-to-creatinine ratio is independently associated with metabolic syndrome in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional community-based study. *J diabetes investig.* 2015;6(3):354-9.
181. Lu B, Yang Y, Song X, Dong X, Zhang Z, Zhou L, et al. An evaluation of the International Diabetes Federation definition of metabolic syndrome in Chinese patients older than 30 years and diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2006;55(8):1088-96.
182. Luk AOY, So W-Y, Ma RCW, Kong APS, Ozaki R, Ng VSW, et al. Metabolic Syndrome Predicts New Onset of Chronic Kidney Disease in 5,829 Patients With Type 2 Diabetes: A 5-year prospective analysis of the Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes care.* 2008;31(12):2357-61.
183. Mahmood IH, Abed MN, Merkhani MM. Effects of blocking of angiotensin system on the prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Pak j med sci.* 2013;29(1):140-3.
184. Marjani A, Mojerloo M. The metabolic syndrome in type 2 diabetic subjects in Gorgan, Iran. *J pak med assoc.* 2011;61(5):458-61.
185. Mohan V, Deepa R, Pradeepa R, Vimalaswaran KS, Mohan A, Velmurugan K, et al. Association of low adiponectin levels with the metabolic syndrome--the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-4). *Metabolism.* 2005;54(4):476-81.
186. Mohsin A, Zafar J, Nisar YB, Imran SM, Zaheer K, Khizar B, et al. Frequency of the metabolic syndrome in adult type2 diabetics presenting to Pakistan Institute of Medical Sciences. *Journal of the Pakistan Medical Association.* 2007;57(5):235.

187. Mojiminiyi OA, Abdella NA, Al Arouj M, Ben Nakhi A. Adiponectin, insulin resistance and clinical expression of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Int j obes.* 2007;31(2):213-20.
188. Mojiminiyi OA, Marouf R, Abdella NA. Body iron stores in relation to the metabolic syndrome, glycemic control and complications in female patients with type 2 diabetes. *Nutr metab cardiovasc dis.* 2008;18(8):559-66.
189. Jesmin S, Islam AMS, Akter S, Islam MM, Sultana SN, Yamaguchi N, et al. Metabolic syndrome among pre- and post-menopausal rural women in Bangladesh: result from a population-based study. *BMC Research Notes.* 2013;6:157-.
190. Nagano M, Sasaki H, Kumagai S. Cardiorespiratory Fitness and Visceral Fat Impact the Relationship between Psychological Fitness and Metabolic Syndrome in Japanese Males with Type 2 Diabetes Mellitus. *Metab syndr relat disord.* 2004;2(3):172-9.
191. Nakhjavani M, Esteghamati A, Tarafdari AM, Nikzamir A, Ashraf H, Abbasi M. Association of plasma leptin levels and insulin resistance in diabetic women: a cross-sectional analysis in an Iranian population with different results in men and women. *Gynecol endocrinol.* 2011;27(1):14-9.
192. Novida H, Tjokroprawiro A, Pranoto A, Sutjahjo A, Murtiwi S, Adi S, et al. PO357 The number of Metabolic Syndrome's components associated with Fibrinogenemia in patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes res clin pract.* 2014;106:S229-S30.
193. Nurmilawati N, Pemayun T, Nugroho KH, Suhartono T, Darmono D. PO115 Clinical features of diabetic patients attending outpatient clinic kardinah distric hospital Tegal, central Java–Indonesia. *Diabetes res clin pract.* 2014;106:S103-S4.
194. Ogbera A, Fasanmade O, Kalra S. Menopausal symptoms and the metabolic syndrome in Nigerian women with type 2 diabetes mellitus. *Climacteric.* 2011;14(1):75-82.
195. Ohkuma T, Fujii H, Iwase M, Ogata-Kaizu S, Ide H, Kikuchi Y, et al. U-shaped association of sleep duration with metabolic syndrome and insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry. *Metabolism.* 2014;63(4):484-91.

196. Raman R, Gupta A, Pal SS, Ganesan S, Venkatesh K, Kulothungan V, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and its influence on microvascular complications in the Indian population with Type 2 Diabetes Mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology And Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 14). *Diabetol metab syndr.* 2010;2(1):67-.
197. Ryu HK, Yu SY, Park JS, Choi YJ, Huh KB, Park JE, et al. Hypoadiponectinemia is strongly associated with metabolic syndrome in Korean type 2 diabetes patients. *J am coll nutr.* 2010;29(3):171-8.
198. Sakurai T, Iimuro S, Araki A, Umegaki H, Ohashi Y, Yokono K, et al. Age-associated increase in abdominal obesity and insulin resistance, and usefulness of AHA/NHLBI definition of metabolic syndrome for predicting cardiovascular disease in Japanese elderly with type 2 diabetes mellitus. *Gerontology.* 2010;56(2):141-9.
199. Saquib N, Khanam MA, Saquib J, Anand S, Chertow GM, Barry M, et al. High prevalence of type 2 diabetes among the urban middle class in Bangladesh. *BMC.* 2013;13:1032.
200. Shim WS, Kim HJ, Kang ES, Ahn CW, Lim SK, Lee HC, et al. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes res clin pract.* 2006;73(3):284-91.
201. Tong PC, Kong AP, So WY, Yang X, Ho CS, Ma RC, et al. The usefulness of the International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2007;30(5):1206-11.
202. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, et al. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes metab res rev.* 2007;23(2):111-8.
203. Won K-B, Chang H-J, Kim H-C, Jeon K, Lee H, Shin S, et al. Differential impact of metabolic syndrome on subclinical atherosclerosis according to the presence of diabetes. *Cardiovasc diabetol.* 2013;12:41-.
204. Won K-B, Chang H-J, Sung J, Shin S, Cho I-J, Shim C-Y, et al. Differential association between metabolic syndrome and coronary

artery disease evaluated with cardiac computed tomography according to the presence of diabetes in a symptomatic Korean population. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14(1):105.

205. Worawongprapa O. Glycemic control in diabetes with metabolic syndrome in community hospital. *J med assoc thai*. 2008;91(5):641-7.

206. Xu H, Song Y, You NC, Zhang ZF, Greenland S, Ford ES, et al. Prevalence and clustering of metabolic risk factors for type 2 diabetes among Chinese adults in Shanghai, China. *BMC*. 2010;10:683.

207. Yadav D, Mahajan S, Subramanian SK, Bisen PS, Chung CH, Prasad GB. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus using NCEP-ATPIII, IDF and WHO definition and its agreement in Gwalior Chambal region of Central India. *Glob j health sci*. 2013;5(6):142-55.

208. Yadav D, Mishra M, Joseph AZ, Subramani SK, Mahajan S, Singh N, et al. Status of antioxidant and lipid peroxidation in type 2 diabetic human subjects diagnosed with and without metabolic syndrome by using NCEP-ATPIII, IDF and WHO criteria. *Obes res clin pract*. 2015;9(2):158-67.

209. Yokoyama H, Kuramitsu M, Kanno S, Tada J, Yokota Y, Kamikawa F. Relationship between metabolic syndrome components and vascular properties in Japanese type 2 diabetic patients without cardiovascular disease or nephropathy. *Diabetes res clin pract*. 2007;75(2):200-6.

210. Yoshikawa R, Wada J, Seiki K, Matsuoka T, Miyamoto S, Takahashi K, et al. Urinary PGDS levels are associated with vascular injury in type 2 diabetes patients. *Diabetes res clin pract*. 2007;76(3):358-67.

211. Yun JE, Sull JW, Lee HY, Park E, Kim S, Jo J, et al. Serum adiponectin as a useful marker for metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes metab res rev*. 2009;25(3):259-65.

212. Al-Hamodi Z, Ismail IS, Saif-Ali R, Ahmed KA, Muniandy S. Association of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator with type 2 diabetes and metabolic syndrome in Malaysian subjects. *Cardiovasc diabetol*. 2011;10:23.

213. Chen L-K, Lin M-H, Chen Z-J, Hwang S-J, Tsai S-T, Chiou S-T. Metabolic characteristics and insulin resistance of impaired fasting glucose among the middle-aged and elderly Taiwanese. *Diabetes res clin pract.* 2006;71(2):170-6.
214. Hadaegh F, Shafiee G, Ghasemi A, Sarbakhsh P, Azizi F. Impact of metabolic syndrome, diabetes and prediabetes on cardiovascular events: Tehran lipid and glucose study. *Diabetes res clin pract.* 2010;87(3):342-7.
215. Hajat C, Shather Z. Prevalence of metabolic syndrome and prediction of diabetes using IDF versus ATP III criteria in a Middle East population. *Diabetes res clin pract.* 2012;98(3):481-6.
216. Imam SK, Shahid SK, Hassan A, Alvi Z. Frequency of the metabolic syndrome in type 2 diabetic subjects attending the diabetes clinic of a tertiary care hospital. *J pak med assoc.* 2007;57(5):239-42.
217. Jeong SU, Kang DG, Lee DH, Lee KW, Lim DM, Kim BJ, et al. Clinical Characteristics of Type 2 Diabetes Patients according to Family History of Diabetes. *Korean diabetes j.* 2010;34(4):222-8.
218. Kim SK, Kim HJ, Ahn CW, Park SW, Cho YW, Lim SK, et al. Hyperleptinemia as a robust risk factor of coronary artery disease and metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Endocr j.* 2008;55(6):1085-92.
219. Marjani A, Shirafkan A. The metabolic syndrome in type 2 diabetic patients in Gorgan: According to NCEP ATP III and IDF definitions. *Diabetes metab syndr.* 2011;5(4):207-10.
220. Park KH, Kim KJ, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee HC. The effect of insulin resistance on postprandial triglycerides in Korean type 2 diabetic patients. *Acta diabetol.* 2014;51(1):15-22.
221. Pokharel DR, Khadka D, Sigdel M, Yadav NK, Acharya S, Kafle RC, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. *J diabetes metab disord.* 2014;13(1):104.
222. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes care.* 2003;26(10):2770-6.

223. Veissi M, Anari R, Amani R, Shahbazian H, Latifi SM. Mediterranean diet and metabolic syndrome prevalence in type 2 diabetes patients in Ahvaz, southwest of Iran. *Diabetes metab syndr.* 2016;10(2 Suppl 1):S26-9.
224. Lim Y-h, Yoo S, Chin S, Lee S, Koh G. Apolipoprotein b is related to metabolic syndrome independently of ldl-cholesterol in patients with type 2 diabetes. *Diabetes res clin pract.* 2014;106:S57.
225. Chang SJ, Hsu SC, Tien KJ, Hsiao JY, Lin SR, Chen HC, et al. Metabolic syndrome associated with toenail onychomycosis in Taiwanese with diabetes mellitus. *Int j dermatol.* 2008;47(5):467-72.
226. Ashraf SS, Ziauddin F, Jahangeer U. Metabolic syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Pak j med sci.* 2006;22(3):295.
227. Kulieva NF. [Lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with and without the metabolic syndrome]. *Georgian Med News.* 2009(166):58-60.
228. Lee SR, Han Y, Kim JW, Park JY, Kim JM, Suh S, et al. Cardio-Metabolic Features of Type 2 Diabetes Subjects Discordant in the Diagnosis of Metabolic Syndrome. *Diabetes metab j.* 2012;36(5):357-63.
229. Lee I-T, Lee W-J, Sheu WH-H. Metabolic syndrome exacerbating ankle-brachial index in asian type 2 diabetic patients. *Angiol.* 2010;61(5):482-6.
230. Lee IT, Wang CY, Huang CN, Fu CC, Sheu WH. High triglyceride-to-HDL cholesterol ratio associated with albuminuria in type 2 diabetic subjects. *J diabetes complicat.* 2013;27(3):243-7.
231. Mollah A, Perveen S. Clustering Of The Components Of Metabolic Syndrome In Type 2 Diabetes Patients: A Study Among The Bangladeshies. *J diabetes.* 2009;1:A111.
232. Seo Y, Shim K, Huh J, Park J, editors. *The Metabolic Syndrome And Uric Acid Nephrolithiasis.* Journal of Endourology; 2009: Mary Ann Liebert Inc.
233. Sone H, Mizuno S, Fujii H, Yoshimura Y, Yamasaki Y, Ishibashi S, et al. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the

Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes care*. 2005;28(6):1463-71.

234. Surana SP, Shah DB, Gala K, Susheja S, Hoskote SS, Gill N, et al. Prevalence of metabolic syndrome in an urban Indian diabetic population using the NCEP ATP III guidelines. *J assoc physicians india*. 2008;56(Nov):865-8.

235. Tai HC, Chung SD, Ho CH, Tai TY, Yang WS, Tseng CH, et al. Metabolic syndrome components worsen lower urinary tract symptoms in women with type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(3):1143-50.

236. Tajiri Y, Mimura K, Umeda F. High-sensitivity C-reactive protein in Japanese patients with type 2 diabetes. *Obes res*. 2005;13(10):1810-6.

237. Talukder SK, Afsana F, Khan SJ. Metabolic syndrome in men with sexual dysfunction. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010;4(3):143-9.

238. Tamang HK, Timilsina U, Thapa S, Singh KP, Shrestha S, Singh P, et al. Prevalence of metabolic syndrome among Nepalese type 2 diabetic patients. *Nepal med coll j*. 2013;15(1):50-5.

239. Tan MC, Wong TW, Ng OC, Joseph A, Hejar AR. Metabolic syndrome components and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients in Malaysia. *Southeast asian j trop med public health*. 2014;45(1):226-35.

240. Tavintharan S, Pek LT, Liu JJ, Ng XW, Yeoh LY, Su Chi L, et al. Osteoprotegerin is independently associated with metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Diab vascul dis res*. 2014;11(5):359-62.

241. Tariq M, Hadi A, Rahman S. Metabolic Syndrome in Type 2 Daibetics: an update on the silent epidemic. *RMJ*. 2010;35(2):201-4.

242. van der Berg JD, Stehouwer CD, Bosma H, van der Velde JH, Willems PJ, Savelberg HH, et al. Associations of total amount and patterns of sedentary behaviour with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: The Maastricht Study. *Diabetologia*. 2016;59(4):709-18.

243. Sari R, Balci MK, Apaydin C. The relationship between plasma leptin levels and chronic complication in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab syndr relat disord*. 2010;8(6):499-503.

244. Paneni F, Gregori M, Tocci G, Palano F, Ciavarella GM, Pignatelli G, et al. Do diabetes, metabolic syndrome or their association equally affect biventricular function? A tissue Doppler study. *Hypertens res.* 2013;36(1):36-42.
245. Music M, Dervisevic A, Pepic E, Lepara O, Fajkic A, Ascic-Buturovic B, et al. Metabolic syndrome and serum liver enzymes level at patients with type 2 diabetes mellitus. *Med arch.* 2015;69(4):251.
246. Laranjinha I, Matias P, Mateus S, Aguiar F, Pereira P, Santos MP, et al. Diabetic kidney disease: Is there a non-albuminuric phenotype in type 2 diabetic patients? *Nefrologia.* 2016;36(5):503-9.
247. Kompoti M, Mariolis A, Alevizos A, Kyriazis I, Protosaltis I, Dimou E, et al. Elevated serum triglycerides is the strongest single indicator for the presence of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc diabetol.* 2006;5(1):21.
248. Gruson D, Rousseau MF, Ketelslegers JM, Hermans MP. Raised plasma urotensin II in type 2 diabetes patients is associated with the metabolic syndrome phenotype. *J clin hypertens.* 2010;12(8):653-60.
249. Cull CA, Jensen CC, Retnakaran R, Holman RR. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. *Circulation.* 2007;116(19):2119-26.
250. Costa B, Cabre J, Martin F, Pinol J, Basora J, Blade J. The Framingham function overestimates stroke risk for diabetes and metabolic syndrome among Spanish population. *Aten primaria.* 2005;35(8):392-8.
251. Bruno G, Fornengo P, Segre O, Novelli G, Panero F, Perotto M, et al. What is the clinical usefulness of the metabolic syndrome? The Casale Monferrato study. *J hypertens.* 2009;27(12):2403-8.
252. Basanta-Alario ML, Ferri J, Civera M, Martínez-Hervás S, Ascaso JF, Real JT. Differences in clinical and biological characteristics and prevalence of chronic complications related to aging in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol nutr.* 2016;63(2):79-86.
253. Annema W, Dikkers A, De Boer JF, Van Greevenbroek MM, Van Der Kallen CJ, Schalkwijk CG, et al. Impaired HDL cholesterol efflux

in metabolic syndrome is unrelated to glucose tolerance status: the CODAM study. *Sci rep.* 2016;6.

254. Vasilkova O, Mokhort T, Sanec I, Bulanov V, Pasmurcev O. The Relationship Between Androgen Deficiency And Metabolic Syndrome. *J diabetes.* 2009;1:A126.

255. Uzunlulu M, Aytekin O. Is metabolic syndrome a condition independent of prediabetes and type 2 diabetes mellitus? A report from Turkey. *Endocr j.* 2007;54(5):745-50.

256. Testa R, Vanhooren V, Bonfigli AR, Boemi M, Olivieri F, Ceriello A, et al. N-glycomic changes in serum proteins in type 2 diabetes mellitus correlate with complications and with metabolic syndrome parameters. *Plos one.* 2015;10(3):e0119983.

257. Tentolouris N, Papazafiropoulou A, Moysakis I, Liatis S, Perrea D, Kostakis M, et al. Metabolic syndrome is not associated with reduction in aortic distensibility in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc diabetol.* 2008;7(1):1.

258. Song S, Hardisty C. Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetes: does it matter? *QJM.* 2008;101(6):487-91.

259. Relimpio F, Martinez-Brocca M, Leal-Cerro A, Losada F, Mangas M, Pumar A, et al. Variability in the presence of the metabolic syndrome in type 2 diabetic patients attending a diabetes clinic: influences of age and gender. *Diabetes res clin pract.* 2004;65(2):135-42.

260. Radenković SP, Kocić RD, Pešić MM, Dimić DN, Golubović M, Radojković DB, et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype and metabolic syndrome by differing criteria in type 2 diabetic patients and their relation to lipids and blood glucose control. *Endokrynol polm.* 2011;62(4):316-23.

261. Percan V, Milenkovic T, Petrovski G, Ahmeti I, Jovanovska MS. Prevalence Of Metabolic Syndrome And Associated Risk Factors In Type 2 Diabetic Patients. *J diabetes.* 2009;1:A102.

262. Papazafiropoulou A, Tentolouris N, Liatis S, Moysakis I, Perrea D, Soldatos RP, et al. Aortic distensibility in nondiabetic and type 2 diabetic subjects with and without metabolic syndrome. *Arch Iatr hetaireon.* 2006;1(24):178-85.

263. Muñoz Roldán IMP, M. B.; Agudo Villa, M. T.; García Andrade, C. R.; Núñez-Cortés, J. M. Cardiovascular risk in patients with diabetes type 2 with or without associated metabolic syndrome. *Clin investig arterioscler.* 2011;3(23):12-118.
264. Munoko TN, Hermans MP. Phenotypic characterization of first generation Maghrebian migrants with type 2 diabetes: a gender-based comparison with a reference North-Caucasian Belgian cohort. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2008;2(2):115-24.
265. Monami M, Marchionni N, Masotti G, Mannucci E. IDF and ATP- III definitions of metabolic syndrome in the prediction of all- cause mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetes, Obesity & Metabolism.* 2007;9(3):350-3.
266. Monami M, Lamanna C, Balzi D, Bartalucci F, Melani C, Masotti G, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular mortality in older type 2 diabetic patients: a longitudinal study. *J gerontol a biol sci med sci.* 2008;63(6):646-9.
267. Mavrakanas T, Frachebois C, Soualah A, Aloui F, Julier I, Bastide D. C-peptide and chronic complications in patients with type-2 diabetes and the metabolic syndrome. *Presse med.* 2009;38(10):1399-403.
268. Martinez-Hervas S, Romero P, Hevilla EB, Real JT, Priego A, Martin-Moreno JM, et al. Classical cardiovascular risk factors according to fasting plasma glucose levels. *Eur j intern med.* 2008;19(3):209-13.
269. Marchesini G, Forlani G, Cerrelli F, Manini R, Natale S, Baraldi L, et al. WHO and ATPIII proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2004;21(4):383-7.
270. Korhonen P, Aarnio P, Saaresranta T, Jaatinen P, Kantola I. Glucose homeostasis in hypertensive subjects. *Hypertension.* 2008;51(4):945-9.
271. Koehler C, Ott P, Benke I, Hanefeld M, Group DS. Comparison of the prevalence of the metabolic syndrome by WHO, AHA/NHLBI, and IDF definitions in a German population with type 2 diabetes: the Diabetes in Germany (DIG) Study. *Horm metab res.* 2007;39(09):632-5.

272. Kabakcı G, Aydın M, Demir I, Kıрма C, Özerkan F. Global cardiometabolic risk profile in patients with hypertension: results from the Turkish arm of the pan-European GOOD survey. *Turk kardiyol dern ars.* 2010;38(5):313-20.

273. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. *Diabetologia.* 2006;49(1):56-65.

274. Jurado J, Ybarra J, Solanas P, Caula J, Gich I, Pou JM, et al. Prevalence of cardiovascular disease and risk factors in a type 2 diabetic population of the North Catalonia diabetes study. *J am acad nurse pract.* 2009;21(3):140-8.

275. Johansen O, Birkeland K, Orvik E, Flesland Ø, Wergeland R, Ueland T, et al. Inflammation and coronary angiography in asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Scand j clin lab invest.* 2007;67(3):306-16.

276. Jenssen TG, Tonstad S, Claudi T, Midthjell K, Cooper J. The gap between guidelines and practice in the treatment of type 2 diabetes: a nationwide survey in Norway. *Diabetes res clin pract.* 2008;80(2):314-20.

277. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care.* 2001;24(4):683-9.

278. Ilanne-Parikka P, Eriksson JG, Lindstrom J, Hamalainen H, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its components: findings from a Finnish general population sample and the Diabetes Prevention Study cohort. *Diabetes care.* 2004;27(9):2135-40.

279. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Parental brevity linked to cardiometabolic risk in diabetic descendants. *J diabetes complicat.* 2014;28(2):141-6.

280. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [log (TG)/HDL-C] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids health dis.* 2012;11(1):132.

281. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Raised natriuretic peptides, Big-endothelin-1 and improved beta-cell function in type 2 diabetic males with hyperuricaemia. *Diab vasc dis res.* 2009;6(3):190-3.
282. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Erectile dysfunction, microangiopathy and UKPDS risk in type 2 diabetes. *Diabetes metab.* 2009;35(6):484-9.
283. Hermans MP, Ahn SA, Mahadeb YP, Rousseau MF. Sleep apnoea syndrome and 10- year cardiovascular risk in females with type 2 diabetes: relationship with insulin secretion and insulin resistance. *Diabetes metab res rev.* 2013;29(3):227-34.
284. Hermans MP, Ahn SA, Gruson D, Rousseau MF. The metabolic syndrome phenotype is associated with raised circulating Big endothelin-1 independently of coronary artery disease in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2007;1(4):229-37.
285. Guzder R, Gatling W, Mullee M, Byrne C. Impact of metabolic syndrome criteria on cardiovascular disease risk in people with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(1):49.
286. Girona J, Manzanares JM, Marimón F, Cabré A, Heras M, Guardiola M, et al. Oxidized to non-oxidized lipoprotein ratios are associated with arteriosclerosis and the metabolic syndrome in diabetic patients. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2008;18(5):380-7.
287. Orna JAG, Arnal LML, Herguedas EM, Julián BB, Córdoba DPP. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev esp cardiol.* 2004;57(6):507-13.
288. Garruti G, Giampetruzzi F, Vita M, Pellegrini F, Lagioia P, Stefanelli G, et al. Links between metabolic syndrome and cardiovascular autonomic dysfunction. *Exp diabetes res.* 2012;2012.
289. Findeisen HM, Weckbach S, Stark RG, Reiser MF, Schoenberg SO, Parhofer KG. Metabolic syndrome predicts vascular changes in whole body magnetic resonance imaging in patients with long standing diabetes mellitus. *Cardiovasc diabetol.* 2010;9(1):44.

290. Faganello G, Cioffi G, Faggiano P, Candido R, Tarantini L, Feo S, et al. Does metabolic syndrome worsen systolic dysfunction in diabetes? The shortwave study. *Acta diabetol.* 2015;52(1):143-51.
291. Earnest CP, Johannsen NM, Swift DL, Gillison FB, Mikus CR, Lucia A, et al. Aerobic and strength training in concomitant metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Med sci sports exerc.* 2014;46(7):1293.
292. Di Bonito P, De Natale C, Salvatore T, Vaccaro O, Armentano V, Adinolfi D, et al. Management of type 2 diabetic patients attending diabetic outpatient clinics compared with those cared for by the general practitioners: an experience of integrated diabetes management. *Ann ist super sanita.* 2008;45(2):162-7.
293. Dentali F, Squizzato A, Caprioli M, Fiore V, Bernasconi M, Paganini E, et al. Prevalence of arterial and venous thromboembolic events in diabetic patients with and without the metabolic syndrome: a cross sectional study. *Thromb res.* 2011;127(4):299-302.
294. Dehout F, Haumont S, Gaham N, Amoussou-Guenou KD, Hermans MP. Metabolic syndrome in Bantu subjects with type 2 diabetes from sub-Saharan extraction: prevalence, gender differences and HOMA hyperbolic product. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2008;2(1):5-11.
295. Simone R, Feo EMP, G., Piscopo MR, P. G. Abdominal obesity: A risk factor for polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus? *GIDM.* 2010;4(30):158-64.
296. Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, Cull CA, Stratton IM, Bottazzo GF, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia.* 2005;48(4):695-702.
297. Cioffi G, Faggiano P, Lucci D, Di Lenarda A, Mureddu GF, Tarantini L, et al. Inappropriately high left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus and no overt cardiac disease. The DYDA study. *J hypertens.* 2011;29(10):1994-2003.
298. Cignarelli M, Lamacchia O, Cardinale G, Rauseo A, Mastroianno S, Gesualdo L, et al. Metabolic syndrome and albuminuria show an additive effect in modulating glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2009;3(3):139-42.

299. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargerò G, Ferrero S, Runzo C, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes care*. 2004;27(11):2689-94.
300. Bosevski M, Borozanov V, Gucev F, Bosevska G, Tosev S, Lj G-I. Prevalence of metabolic syndrome components in the type 2 diabetic population who presented coronary artery disease. *Prilozi*. 2007;28(2):161-9.
301. Bonora E, Targher G, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet med*. 2004;21(1):52-8.
302. Bianchi C, Penno G, Daniele G, Russo E, Giovannitti M, Del Prato S, et al. The metabolic syndrome is related to albuminuria in type 2 diabetes. *Diabet med*. 2008;25(12):1412-8.
303. Basol G, Barutcuoglu B, Cakir Y, Ozmen B, Parildar Z, Kose T, et al. Diagnosing metabolic syndrome in type 2 diabetic Turkish patients: comparison of AHA/NHLBI and IDF definitions. *Bratisl lek listy*. 2010;112(5):253-9.
304. Alvarez-Sala L, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope L, Banegas J, et al. PREVENCAT study: control of cardiovascular risk in primary care. *Med clin*. 2005;124(11):406-10.
305. AlSaraj F, McDermott J, Cawood T, McAteer S, Ali M, Tormey W, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with diabetes mellitus. *Ir j med sci*. 2009;178(3):309-13.
306. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. ENOS [Glu298Asp] polymorphism, erectile function and ocular pressure in type 2 diabetes. *Eur j clin invest*. 2012;42(7):729-37.
307. Rodríguez BA, García PP, Reviriego FJ, Serrano RM. Prevalence of metabolic syndrome and consistency in its diagnosis in type 2 diabetic patients in Spain. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*. 2010;57(2):60-70.
308. Barroso L, Diaz Herrera N, Calvo Hueros JI, Cruces Muro E, Nieto Hernandez T, Buitrago Ramirez F. [Incidence of cardiovascular disease

and validity of equations of coronary risk in diabetic patients with metabolic syndrome]. *Med clin.* 2007;128(14):529-35.

309. Wong J, Molyneaux L, Zhao D, Constantino M, Gray RS, Twigg SM, et al. Rationale and design of the LURIC study - A resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *J diabetes complicat.* 2008;22(6):389-94.

310. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, Twigg S, Yue D. The metabolic syndrome in type 2 diabetes: When does it matter? *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2006;8(6):690-7.

311. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes care.* 2009;32(3):493-8.

312. Bhowmik B, Afsana F, Siddiquee T, Munir SB, Sheikh F, Wright E, et al. Comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its association with diabetes and cardiovascular disease in the rural population of Bangladesh using the modified National Cholesterol Education Program Expert Panel Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation definitions. *J diabetes investig.* 2015;6(3):280-8.

313. Al-Saeed AH, Constantino MI, Molyneaux L, D'Souza M, Limacher-Gisler F, Luo C, et al. An Inverse Relationship Between Age of Type 2 Diabetes Onset and Complication Risk and Mortality: The Impact of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* 2016;39(5):823-9.

314. Vozarova Courten B, Courten M, Hanson RL, Zahorakova A, Egyenes HP, Tataranni PA, et al. Higher prevalence of type 2 diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases in gypsies than in non-gypsies in Slovakia. *Diabetes res clin pract.* 2003;62(2):95-103.

315. Uzcategui E, Valery L, Uzcategui L, Gomez Perez R, Marquina D, Baptista T. Prevalence of the metabolic syndrome, insulin resistance index, leptin and thyroid hormone levels in the general population of Merida (Venezuela). *Invest clin.* 2015;56(2):169-81.

316. Bhardwaj S, Misra A. Obesity, diabetes and the Asian phenotype. *Nutrition for the Primary Care Provider*. 111: Karger Publishers; 2014. p. 116-22.
317. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. eNOS [Glu298Asp] polymorphism, erectile function and ocular pressure in type 2 diabetes. *Eur j clin invest*. 2012;42(7):729-37.
318. Anand SS, Yusuf S, Jacobs R, Davis AD, Yi Q, Gerstein H, et al. Risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease among Aboriginal people in Canada: the Study of Health Assessment and Risk Evaluation in Aboriginal Peoples (SHARE-AP). *Lancet*. 2001;358(9288):1147-53.
319. Engstrom G, Jerntorp I, Pessah-Rasmussen H, Hedblad B, Berglund G, Janzon L. Geographic distribution of stroke incidence within an urban population: relations to socioeconomic circumstances and prevalence of cardiovascular risk factors. *Stroke*. 2001;32(5):1098-103.
320. Libis RA, Isaeva EN. Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk. *Russ j cardiol*. 2014;9(113):48-53.
321. Winkelmann BR, Marz W, Boehm BO, Zotz R, Hager J, Hellstern P, et al. Rationale and design of the LURIC study--a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics*. 2001;2(1 Suppl 1):S1-73.
322. Vishnu A, Gurka MJ, DeBoer MD. 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*. 2015;243(1):278-85.
323. van Herpt TT, Dehghan A, van Hoek M, Ikram MA, Hofman A, Sijbrands EJ, et al. The clinical value of metabolic syndrome and risks of cardiometabolic events and mortality in the elderly: the Rotterdam study. *Cardiovasc diabetol*. 2016;15(1):69.
324. Forti P, Pirazzoli GL, Maltoni B, Bianchi G, Magalotti D, Muscari A, et al. Metabolic syndrome and all-cause mortality in older men and women. *Eur j clin invest*. 2012;42(9):1000-9.

325. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes care*. 2005;28(11):2745-9.
326. Vinluan CM, Zreikat HH, Levy JR, Cheang KI. Comparison of different metabolic syndrome definitions and risks of incident cardiovascular events in the elderly. *Metabolism*. 2012;61(3):302-9.
327. Bener A, Darwish S, Al-Hamaq AO, Yousafzai MT, Nasralla EA. The potential impact of family history of metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes mellitus: In a highly endogamous population. *Indian j endocrinol metab*. 2014;18(2):202-9.
328. Koebnick C, Smith N, Huang K, Martinez MP, Clancy HA, Kushi LH. The prevalence of obesity and obesity-related health conditions in a large, multiethnic cohort of young adults in California. *Ann epidemiol*. 2012;22(9):609-16.
329. Alamgir MA, Javid RA, Hameed A, Mustafa I. Gender difference in components of metabolic syndrome among patients of type 2 diabetes. *Pak j med sci*. 2015;31(4):886-90.
330. Hwang YC, Woo Oh S, Park SW, Park CY. Association of serum C1q/TNF-Related Protein-9 (CTRP9) concentration with visceral adiposity and metabolic syndrome in humans. *Int j obes*. 2014;38(9):1207-12.
331. Glueck CJ, Wang P, Woo JG, Morrison JA, Khoury PR, Daniels SR. Adolescent and young adult female determinants of visceral adipose tissue at ages 26-28 years. *J pediatr*. 2015;166(4):936-46.e1-3.
332. Gundogan K, Bayram F, Capak M, Tanriverdi F, Karaman A, Ozturk A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia. *Metab syndr relat disord*. 2009;7(5):427-34.
333. Yang W-x, Yang Z, Wu Y-j, Qiao S-b, Yang Y-j, Chen J-l. Factors Associated with Coronary Artery Disease in Young Population (Age $\leq$ 40): Analysis with 217 Cases. *Chin med sci j*. 2014;29(1):38-42.
334. Silva RAK, Gonçalves BÂJ, Édison H, Cantarelli MD. Prevalence of metabolic syndrome in indigenous people over 40 years of age in Rio Grande do Sul, Brazil. *Rev pan salud publica*. 2011;29(1):41-5.

335. Souza MDG, Vilar L, Andrade CB, Albuquerque RO, Cordeiro LHO, Campos JM, et al. Obesity prevalence and metabolic syndrome in a park users. *ABCD*. 2015;28(Suppl 1):31-5.
336. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Health Organization; 1993.
337. Salas-Salvado J, Guasch-Ferre M, Lee CH, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective Effects of the Mediterranean Diet on Type 2 Diabetes and Metabolic Syndrome. *J nutr*. 2016.
338. Rabiei S, Shakerhosseini R, Saadat N. The effects of symbiotic therapy on anthropometric measures, body composition and blood pressure in patient with metabolic syndrome: a triple blind RCT. *Med j islamic rep of iran*. 2015;29:213.
339. Lubbert C, Salzberger B, Mossner J. [Fecal microbiota transplantation]. *Der Internist*. 2017.
340. Han JL, Lin HL. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(47):17737-45.
341. He C, Shan Y, Song W. Targeting gut microbiota as a possible therapy for diabetes. *Nutr res*. 2015;35(5):361-7.
342. Svacina S. [The microbial flora in the digestive tract and diabetes]. *Vnitr lek*. 2015;61(4):361-4.
343. Hartstra AV, Bouter KE, Backhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(1):159-65.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A – Instrumento de Coleta de Dados

### Fator em estudo: Prevalência de Síndrome Metabólica no Diabetes Mellitus tipo 2

1. Título do estudo:

2. Autores:

3. Ano de publicação:

#### Elegibilidade

4. Incluído:

Sim     Não

Se excluído, descrever o motivo:

#### Detalhamento do estudo

5. Desenho do estudo:

Coorte prospectiva                       Coorte retrospectiva

Transversal                                       Caso-controle

Outro – Especifique:

Em caso de dúvida, descrever como os dados foram obtidos:

#### Participantes

6. Local (país) e região geográfica onde o estudo foi realizado:

7. Como os pacientes foram recrutados (local de origem)?

8. Quantidade de pacientes (total e em cada grupo):

9. Idade ou faixa etária (média total e em cada grupo):

10. Dados clínicos, antropométricos e laboratoriais (total e em cada grupo):

a) IMC,

b) circunferência da cintura,

c) peso,

d) percentual de gordura corporal,

- e) HDL-c,
- f) LDL-c,
- g) triglicérides,
- h) colesterol total,
- i) hemoglobina glicada,
- j) glicemia de jejum,
- k) glicemia pós-prandial,
- l) insulina de jejum,
- m) pressão arterial sistólica e diastólica.

11. Tempo de duração do diabetes (total e em cada grupo):

12. O critérios da OMS para Diabetes Mellitus e os critérios ATP III, AHA/NHLBI, IDF, OMS e a Definição Harmonizada, ou suas respectivas atualizações para Síndrome Metabólica foram usados em todos os indivíduos?

( ) Sim ( ) Não

13. Quais os critérios de inclusão e exclusão da amostra?

### Desfecho:

14. Resultado da presença de Síndrome Metabólica no Diabetes Mellitus TIPO 2:

Síndrome Metabólica	Descrição	
	Diabetes Mellitus tipo 2	Diabetes Mellitus tipo 2
	+	-
Positivo		
Negativo		

15. Conclusão do estudo:

## APÊNDICE B – Estudos incluídos na Metanálise – Distribuição geográfica e prevalência

Autor/Ano	País	Continente	ATP III	IDF	OMS	AHA/NHLBI	Harmonizado 2009	Prevalência % (95% IC) – Método
Abdul-Ghani et al., 2006	Israel	Ásia	270/426	-	262/426	-	-	63,38 (58,61–67,97) – ATP III
Achari et al., 2006	Índia	Ásia	-	-	569/928	-	-	64,22 (61,04-67,31) – OMS
Aekplakorin et al., 2009	Tailândia	Ásia	-	-	-	2143/4162	-	51,49 (49,96-53,02) – AHA
Aguilar-Salinas et al., 2002	México	América Central	122/993	-	-	-	-	12,29 (10,31-14,49) – ATP III
Ahmed et al., 2010	Paquistão	Ásia	-	76/100	-	-	-	76,00 (66,43-83,98) – IDF
Ahmed et al., 2012	Paquistão	Ásia	193/210	182/210	171/210	-	-	91,90 (87,36-95,21) – ATP III 86,67 (81,31; 90,95) – IDF 81,43 (75,50; 86,45) – OMS
Akande et al., 2007	Nigéria	África	-	-	38/38	-	-	31,40 (23,27-40,47) – OMS
Al-Daghri et al., 2007	Arábia Saudita	Ásia	-	190/305	177/305	181/305	-	62,30 (56,59-67,76) – IDF 58,03 (52,27; 63,63) – OMS 59,34 (53,60; 64,91) – AHA
Alfadda et al., 2008	Arábia Saudita	Ásia	146/250	143/250	76/250	-	-	58,40 (52,02-64,58) – ATP III 57,20 (50,81; 63,42) – IDF 30,40 (24,76; 36,51) – OMS
Al-Hamodi et al., 2011	Malásia	Ásia	-	227/303	-	-	-	74,92 (69,64-79,70) – IDF
Alsaraj et al., 2009	Irlanda	Europa	113,93/164	-	-	-	-	69,51 (61,85-76,45) – ATP III
Alshkri et al., 2008	Líbia	África	91/99	80/99	-	-	-	91,92 (84,70-96,45) – ATP III 80,81 (71,66; 88,03) – IDF
Álvarez-Sala et al., 2005	Espanha	Europa	730/993	-	-	-	-	73,51 (70,65-76,24) – ATP III
Annema et al., 2016	Holanda	Europa	-	-	-	118/138	-	85,51 (78,51-90,92) – AHA
Ashraf et al., 2006	Paquistão	Ásia	-	-	312/680	-	-	45,88 (42,09-49,71) – OMS
Barroso et al., 2007	Espanha	Europa	-	-	131/206	-	-	63,59 (56,62-70,17) – OMS
Basanta-Alario et al., 2016	Espanha	Europa	164/405	-	-	-	-	40,49 (35,67-45,45) – ATP III
Basol et al., 2011	Turquia	Europa	205/235	-	-	200/235	-	87,23 (82,28-91,22) – ATP III 85,11 (79,90; 89,40) – AHA
Bernardino et al., 2010	Espanha	Europa	1172/1259	1253/1259	1049/1259	-	-	93,09 (91,55-94,43) – ATP III 99,52 (98,97; 99,82) – IDF

								83,32 (81,14; 85,34) – OMS
Bhatti et al., 2015	Índia	Ásia	-	-	-	-	1060/1522	69,65 (67,27-71,95) – Harm
Bhowmik et al., 2014	Austrália	Oceania	-	104/181	-	145/181	-	57,46 (49,91-64,76) – IDF 80,11 (73,54; 85,66) – AHA
Bianchi et al., 2008	Itália	Europa	921/1314	-	-	-	-	70,09 (67,53-72,56) – ATP III
Blaha et al., 2008	Estados Unidos	América do Norte	131/163	-	-	-	-	80,37 (73,43-86,17) – ATP III
Bonakdaran et al., 2010	Irã	Ásia	95/119	-	-	-	-	79,83 (71,49-86,63) – ATP III
Bonakdaran et al., 2011	Irã	Ásia	553/752	-	-	-	-	73,54 (70,23-76,66) – ATP III
Bonora et al., 2003	Itália	Europa	-	-	873/946	-	-	92,28 (90,39-93,90) – OMS
Bosevski et al., 2007	Macedónia	Europa	282/327	-	-	-	-	86,24 (82,02-89,78) – ATP III
Brooks et al., 2007	Estados Unidos	América do Norte	410/594	-	-	-	-	69,02 (65,13-72,72) – ATP III
Bruno et al., 2004	Itália	Europa	1565	-	1186/1565	-	-	75,78 (73,58-77,89) – ATP III 0,7578 (0,7358; 0,7789) – OMS
Bruno et al., 2009	Itália	Europa	1076/1518	-	-	-	-	70,88 (68,53-73,16) – ATP III
Castillo et al., 2013	México	América Central	245/283	-	-	-	-	86,57 (82,04-90,32) – ATP III
Chang et al., 2008	Taiwan	Ásia	-	-	414/644	-	-	64,29 (60,45-67,99) – OMS
Chen et al., 2006	Taiwan	Ásia	107/125	-	-	-	-	85,60 (78,20-91,24) – ATP III
Chen et al., 2010	China	Ásia	-	-	-	1324/2121	-	62,42 (60,32-64,49) – AHA
Cignarelli et al., 2009	Itália	Europa	1391/1659	-	-	-	-	83,85 (81,99-85,59) – ATP III
Cioffi et al., 2011	Itália	Europa	489/708	-	-	-	-	69,07 (65,52-72,46) – ATP III
Costa et al., 2004	Brasil	América do Sul	548	-	466/548	-	-	85,04 (81,77-87,92) – ATP III 85,04 (81,77; 87,92) – OMS
Costa et al., 2005	Espanha	Europa	121/178	-	-	-	-	67,98 (60,58-74,76) – ATP III
Cull et al., 2007	Reino Unido	Europa	2762/4554	-	-	-	-	60,65 (59,21-62,07) – ATP III
Davis et al., 2005	Reino Unido	Europa	2588/4545	-	-	-	-	56,94 (55,49-58,39) – ATP III
Dehout et al., 2008	Bélgica	Europa	349/454	-	-	-	-	76,87 (72,72-80,68) – ATP III
Dental et al., 2011	Itália	Europa	817/953	-	-	-	-	85,73 (83,35-87,89) – ATP III
Derakhshan et al., 2010	Irã	Ásia	768/1392	-	-	-	-	55,17 (52,52-57,81) – ATP III
Dhanarak et al., 2009	Índia	Ásia	-	-	-	382/563	-	67,85 (63,82-71,70) – AHA

Di Bonito et al., 2009	Itália	Europa	978/1415	-	-	-	-	69,12 (66,64-71,52) – ATP III
Diallo et al., 2012	República de Guiné	África	-	152/272	-	-	-	55,88 (49,76-61,87) – IDF
Earnest et al., 2013	Reino Unido	Europa	155/262	-	-	-	-	59,16 (52,94-65,17) – ATP III
Faganello et al., 2015	Itália	Europa	172/331	-	-	-	-	51,96 (46,43-57,46) – ATP III
Ferdinand et al., 2009	Estados Unidos	América do Norte	135/169	-	-	-	-	79,88 (73,04-85,65) – ATP III
Findeisen et al., 2010	Alemanha	Europa	-	-	-	29/40	-	72,50 (56,11-85,40) – AHA
Foucan et al., 2006	Ilhas de Guadalupe	Sub e	53/71	-	-	-	-	74,65 (62,92-84,23) – ATP III
Fukui et al., 2007	Japão	Ásia	258/424	199/424	-	-	-	60,85 (56,02-65,52) – ATP III 46,93 (42,10; 51,81) – IDF
Garruti et al., 2012	Itália	Europa	-	122/180	-	-	-	67,78 (60,42-74,54) – IDF
Girona et al., 2008	Espanha	Europa	119/166	-	-	-	-	71,69 (64,18-78,40) – ATP III
Gruson et al., 2010	Bélgica	Europa	-	-	-	204/360	-	56,67 (51,37-61,85) – AHA
Guerrero-Romero et al., 2003	México	América Central	-	-	50/150	-	-	33,33 (25,86-41,48) – OMS
Guettier et al., 2004	Índia	Ásia	79/110	-	-	-	-	71,82 (62,44-79,98) – ATP III
Guzder et al., 2006	Reino Unido	Europa	462/557	-	-	-	-	82,94 (79,56-85,98) – ATP III
Hadaegh et al., 2010	Irã	Ásia	639/750	-	-	-	-	85,20 (82,45-87,67) – ATP III
Hajat et al., 2012	Emirados Árabes Unidos	Ásia	119/149	117/149	-	-	-	79,87 (72,52-85,98) – ATP III 78,52 (71,06; 84,82) – IDF
Hermans et al., 2007	Bélgica	Europa	-	-	-	380/455	-	83,52 (79,78-86,81) – AHA
Hermans et al., 2009	Bélgica	Europa	-	-	-	106/221	-	47,96 (41,22-54,77) – AHA
Hermans et al., 2009	Bélgica	Europa	-	-	-	499/705	-	70,78 (67,27-74,12) – AHA
Hermans et al., 2010	Bélgica	Europa	-	-	-	329/424	-	77,59 (73,32-81,48) – AHA
Hermans et al., 2010	Bélgica	Europa	-	-	-	593/738	-	80,35 (77,30-83,16) – AHA
Hermans et al., 2011	Bélgica	Europa	-	-	-	183/210	-	87,14 (81,85-91,35) – AHA
Hermans et al., 2012	Bélgica	Europa	-	-	-	-	292/340	85,88 (81,72-89,40) – Harm
Hermans et al., 2013	Bélgica	Europa	-	-	-	-	263/305	86,23 (81,85-89,89) – Harm
Hermans et al., 2014	Bélgica	Europa	-	-	-	-	332/405	81,98 (77,88-85,60) – Harm
Hirota et al., 2010	Brasil	América do Sul	153/202	172/202	-	-	-	75,74 (69,23-81,48) – ATP III 85,15 (79,48; 89,75) – IDF

Ho et al., 2014	Taiwan	Ásia	112/186	-	-	-	-	60,22 (52,80-67,30) – ATP III
Hossain et al., 2015	Bangladesh	Ásia	225/281	193/281	231/281	-	-	80,07 (74,92-84,58) – ATP III 68,68 (62,91; 74,06) – IDF 82,21 (77,22; 86,50) – OMS
Huang et al., 2012	Taiwan	Ásia	156/210	-	-	-	-	74,29 (67,82-80,05) – ATP III
Hwang et al., 2010	Coreia (do sul)	Ásia	384/673	-	-	-	-	57,06 (53,22-60,83) – ATP III
Ilanne-Parikka et al., 2004	Finlândia	Europa	-	-	151/172	-	-	87,79 (81,94-92,28) – OMS
Imam et al., 2007	Paquistão	Ásia	186/233	159/233	-	-	-	79,83 (74,09-84,79) – ATP III 68,24 (61,84; 74,17) – IDF
Ipadeola et al., 2015	Nigéria	África	-	225/340	-	-	-	66,18 (60,88-71,19) – IDF
Isezuo et al., 2005	Nigéria	África	-	-	150/254	-	-	59,06 (52,73-65,16) – OMS
Isomaa et al., 2001	Finlândia e Suécia	Europa	-	-	1377/1697	-	-	81,14 (79,20-82,98) – OMS
Iwasaki et al., 2008	Japão	Ásia	-	76/130	-	-	-	58,46 (49,49-67,03) – IDF
Iwase et al., 2015	Japão	Ásia	-	-	-	-	67/149	44,97 (36,82-53,32) – Harm
Jahghorbani et al., 2007	Irã	Ásia	6424/9889	-	-	-	-	64,96 (64,01-65,90) – ATP III
Jahghorbani et al., 2012	Irã	Ásia	7132/11281	-	-	-	-	63,22 (62,32-64,11) – ATP III
Jenssen et al., 2008	Noruega	Europa	-	-	770/975	-	-	78,97 (76,28-81,49) – OMS
Jeong et al., 2010	Coreia do Sul	Ásia	218/651	-	-	-	-	33,49 (29,87-37,26) – ATP III
Johansen et al., 2007	Noruega	Europa	72/82	64/82	-	-	-	87,80 (78,71-93,99) – ATP III 78,05 (67,54; 86,44) – IDF
Joshi et al., 2008	Quênia	África	98/197	-	-	-	-	49,75 (42,56-56,94) – ATP III
Jurado et al., 2009	Espanha	Europa	209/307	-	-	-	-	68,08 (62,54-73,26) – ATP III
Juutilainen et al., 2006	Finlândia	Europa	-	-	387/720	-	-	53,75 (50,03-57,44) – OMS
Kabakci et al., 2010	Turquia	Europa	52/66	-	-	-	-	78,79 (66,98-87,89) – ATP III
Kahn et al., 2006	Estados Unidos	América do Norte	803/921	-	-	-	-	87,19 (84,86-89,28) – ATP III
Kalk et al., 2008	África do Sul	África	-	548/754	-	-	-	72,68 (69,35-75,83) – IDF
Kengne et al., 2012	África do Sul	África	186/308	221/308	-	-	-	60,39 (54,69-65,89) – ATP III 71,75 (66,37; 76,71) – IDF
Kim et al., 2008	Coreia do Sul	Ásia	383/688	-	-	-	-	55,67 (51,87-59,42) – ATP III
Kim et al., 2008	Coreia do Sul	Ásia	399/556	-	-	-	-	71,76 (67,82-75,47) – ATP III

Kim et al., 2011	Coreia do Sul	Ásia	292/504	-	-	-	-	57,94 (53,49-62,29) – ATP III
Ko et al., 2006	China	Ásia	3189/5205	-	-	-	-	61,27 (59,93-62,59) – ATP III
Koehler et al., 2007	Alemanha	Europa	-	3320/4020	1049/4020	3188/4020	-	82,59 (81,38-83,75) – IDF 26,09 (24,74; 27,48) – OMS 79,30 (78,02; 80,55) – AHA
Kompoti et al., 2006	Grécia	Europa	364/500	408/500	-	-	-	72,80 (68,67-76,66) – ATP III 81,60 (77,92; 84,90) – IDF
Korhonen et al., 2008	Finlândia	Europa	59/66	63/66	-	-	-	89,39 (79,36-95,63) – ATP III 95,45 (87,29; 99,05) – IDF
Kulieva et al., 2009	Azerbaijão	Ásia e Europa	-	-	71/92	-	-	77,17 (67,25-85,28) – OMS
Kumagai et al., 2005	Japão	Ásia	-	-	58/103	-	-	56,31 (46,18-66,06) – OMS
Kumar et al., 2013	Índia	África	55/75	-	-	-	-	73,33 (61,86-82,89) – ATP III
Laranjinha et al., 2016	Portugal	Europa	-	-	77/146	-	-	52,74 (44,32-61,05) – OMS
Lawrence et al., 2013	Israel	Ásia	1486/2046	-	-	-	-	72,63 (70,64-74,55) – ATP III
Leal et al., 2010	Venezuela	América do Sul	108/224	-	-	-	-	48,21 (41,51-54,97) – ATP III
Lee et al., 2010	Taiwan	Ásia	190/259	-	-	-	-	73,36 (67,53-78,64) – ATP III
Lee et al., 2012	Taiwan	Ásia	162/103	-	-	-	-	63,58 (55,67-70,99) – ATP III
Lee et al., 2012	Coreia do Sul	Ásia	123/167	104/167	-	-	-	73,65 (66,29-80,16) – ATP III 62,28 (54,46; 69,65) – IDF
Li et al., 2015	China	Ásia	359/514	-	-	-	-	69,84 (65,67-73,79) – ATP III
Lim et al., 2015	Coreia do Sul	Ásia	641/912	-	-	-	-	70,29 (67,20-73,24) – ATP III
Lin et al., 2007	Estados Unidos	América do Norte	685/ 999	-	-	-	-	68,57 (65,59-71,44) – ATP III
Longo-Mbenza et al., 2011	África do Sul	Ásia	-	343/1266	-	-	-	27,09 (24,66-29,63) – IDF 55,65 (52,53-58,75) – ATP III 50,00 (46,87; 53,13) – IDF 70,04 (67,11; 72,86) – OMS
Lu et al., 2006	China	Ásia	561/1008	504/1008	706/1008	-	-	51,21 (49,92-52,50) – ATP III
Luk et al., 2008	China	Ásia	2985/5829	-	-	-	-	58,00 (47,71-67,80) – ATP III
Mahendra et al., 2015	Índia	África	58/100	-	-	-	-	64,86 (58,19-71,13) – ATP III
Mahmood et al., 2013	Iraque	Ásia	144/222	-	-	-	-	95,24 (76,18-99,88) – ATP III
Malin et al., 2014	Estados Unidos	América do Norte	20/21	-	-	-	-	77,95 (75,81-79,98) – IDF 81,33 (79,31; 83,23) – OMS
Marchesini et al., 2004	Itália	Europa	-	1223/1569	1276/1569	-	-	

Marjani et al., 2011	Irã	Ásia	-	225/293	-	221/293	-	76,79 (71,53-81,50) – IDF 75,43 (70,08; 80,25) – AHA
Marjani et al., 2011	Irã	Ásia	103/200	-	-	-	-	51,50 (44,35-58,61) – ATP III
Martinez-Hervas et al., 2008	Espanha	Europa	27/34	-	-	-	-	79,41 (62,10-91,30) – ATP III
Mavrakanas et al., 2009	Grécia	Europa	77/124	-	-	-	-	62,10 (52,95-70,65) – ATP III
Moehlecke et al., 2010	Brasil	América do Sul	501/573	-	-	-	-	87,43 (84,44-90,04) – ATP III
Moehlecke et al., 2010	Brasil	América do Sul	662/842	-	-	-	-	78,62 (75,70-81,35) – ATP III
Mogre et al., 2014	Gana	África	-	48/200	-	-	-	24,00 (18,26-30,53) – IDF
Mohan et al., 2005	Índia	Ásia	88/100	-	-	-	-	88,00 (79,98-93,64) – ATP III
Mohsin et al., 2007	Paquistão	Ásia	91/106	-	-	-	-	85,85 (77,74-91,86) – ATP III
Mojiminiyi et al., 2007	Kuwait	Ásia	-	-	-	-	82/135	60,74 (51,97-69,03) – AHA
Mojiminiyi et al., 2008	Kuwait	Ásia	-	56/110	-	-	-	50,91 (41,20-60,57) – IDF
Mollah et al., 2009	Bangladesh	Ásia	173/230	-	-	-	-	74,78 (68,65-80,26) – ATP III
Monami et al., 2006	Itália	Europa	381/882	703/882	-	-	-	43,20 (39,90-46,54) – ATP III 79,71 (76,90; 82,31) – IDF
Monami et al., 2008	Itália	Europa	911/1716	1376/1716	-	-	-	53,09 (50,69-55,47) – ATP III 80,19 (78,22; 82,05) – IDF
Munoko et al., 2008	Bélgica	Europa	-	-	-	491/611	-	80,36 (76,98-83,44) – AHA
Music et al., 2015	Bósnia e Herzegovina	Europa	50/96	-	-	-	-	52,08 (41,64-62,39) – ATP III
Nagano et al., 2004	Japão	Ásia	-	-	53/97	-	-	54,64 (44,21-64,78) – OMS
Nakhjavani et al., 2011	Irã	Ásia	52/132	-	-	-	-	39,39 (31,01-48,27) – ATP III
Nguyen et al., 2008	Estados Unidos	América do Norte	46,8/60	-	-	-	-	78,33 (65,80-87,93) – ATP III
Noto et al., 2006	Estados Unidos	América do Norte	-	-	-	77/92	-	83,70 (74,54-90,58) – AHA
Novida et al., 2014	Indonésia	Ásia	75/100	-	-	-	-	75,00 (65,34-83,12) – ATP III
Nsiah et al., 2015	Gana	África	87/150	-	-	-	-	58,00 (49,68-66,00) – ATP III
Ogbera et al., 2010	Nigéria	África	-	-	-	-	834/834	85,71 (83,36-87,85) – Harm
Ogbera et al., 2010	Nigéria	África	-	-	-	-	360/601	59,90 (55,86-63,84) – Harm
Ogbera et al., 2011	Nigéria	África	-	-	-	-	90/203	44,33 (37,38-51,46) – Harm
Ogbera et al., 2011	Índia	Ásia	139/201	-	-	-	-	69,15 (62,27-75,46) – ATP III

Ogedengbe et al., 2015	Nigéria	África	-	-	108/124	-	-	87,10 (79,89-92,44) – OMS
Ohkuma et al., 2014	Japão	Ásia	-	-	-	-	2391/4402	54,32 (52,83-55,80) – Harm
Orna et al., 2004	Espanha	Europa	-	-	245	-	-	77,04 (72,02-81,55) – OMS
Osuji et al., 2012	Nigéria	África	93/118	-	-	-	-	78,81 (70,33-85,80) – ATP III
Paneni et al., 2013	Itália	Europa	92/141	-	-	-	-	65,25 (56,78-73,06) – ATP III
Papazafiropoulou et al., 2007	Grécia	Europa	136/210	-	-	-	-	64,76 (57,89-71,21) – ATP III
Park et al., 2012	Coreia do Sul	Ásia	-	51/126	-	-	-	40,48 (31,83-49,58) – IDF
Percan et al., 2009	Macedônia	Europa	217/350	-	-	-	-	62,00 (56,69-67,11) – ATP III
Picon et al., 2006	Brasil	América do Sul	657/753	-	671/753	-	-	87,25 (84,66-89,55) – ATP III 89,11 (86,66; 91,24) – OMS
Pokharel et al., 2014	Nepal	Ásia	884	854	861/1061	-	972/1061	83,32 (80,94-85,51) – ATP III 80,49 (77,98; 82,83) – IDF 81,15 (78,66; 83,46) – OMS 91,61 (89,78; 93,21) – Harm
Radenkovic et al., 2011	Sérvia	Europa	-	226/300	-	213/300	-	75,33 (70,05-80,11) – IDF 71,00 (65,51; 76,07) – AHA
Rajagopalan et al., 2005	Estados Unidos	América do Norte	-	-	2218/3076	-	-	72,11 (70,48-73,69) – OMS
Raman et al., 2010	Índia	Ásia	-	1043/1043	-	-	-	73,76 (71,39-76,04) – IDF
Relimpio et al., 2004	Espanha	Europa	184/291	-	236/291	-	-	63,23 (57,41-68,78) – ATP III 81,10 (76,12; 85,43) – OMS
Ribisl et al., 2007	Estados Unidos	América do Norte	-	-	-	4836/5145	-	93,99 (93,31-94,63) – AHA
Roldán et al., 2011	Espanha	Europa	38/80	39/80	-	-	-	47,50 (36,21-58,98) – ATP III 48,75 (37,41; 60,19) – IDF
Ryu et al., 2010	Coreia (do sul)	Ásia	389/789	-	-	-	-	49,30 (45,76-52,85) – ATP III
Sakurai et al., 2010	Japão	Ásia	-	357/812	-	549/812	-	43,97 (40,52-47,46) – IDF 67,61 (64,27; 70,82) – AHA
Saqub et al., 2013	Bangladesh	Ásia	-	216/358	-	-	-	60,34 (55,06-65,44) – IDF
Sari et al., 2010	Turquia	Ásia	55/157	-	-	-	-	35,03 (27,60-43,04) – ATP III
Scheffel et al., 2008	Brasil	América do Sul	947/1182	-	848/1182	-	-	80,12 (77,73-82,36) – ATP III 71,74 (69,08; 74,30) – OMS
Scott et al., 2009	Austrália, Nova Zelândia e Finlândia	Oceania	8183/9795	-	-	-	-	83,54 (82,79-84,27) – ATP III
Seo et al., 2009	Coreia (do sul)	Ásia	-	371/521	-	-	-	71,21 (67,11-75,06) – IDF
Shim et al., 2006	Coreia (do sul)	Ásia	629/822	-	-	-	-	76,52 (73,47-79,38) – ATP III

Simone et al., 2010	Itália	Europa	229/294	-	-	-	-	77,89 (72,71-82,50) – ATP III
Sone et al., 2005	Japão	Ásia	595/1424	-	738/1424	-	-	41,78 (39,21-44,40) – ATP III 51,83 (49,19; 54,45)– OMS
Song et al., 2008	Reino Unido	Europa	353/390	363/390	-	-	-	90,51 (87,16-93,23) – ATP III 93,08 (90,09; 95,39) – IDF
Sora et al., 2013	Estados Unidos	América do Norte	243/283	-	-	-	-	85,87 (81,25-89,71) – ATP III
Souza et al., 2012	Brasil	América do Sul	-	-	-	24/25	-	96,00 (79,65-99,90) – AHA
Stemburgo et al., 2009	Brasil	América do Sul	-	174/214	-	-	-	81,31 (75,43-86,30) – IDF
Surana et al., 2008	Índia	Ásia	3928/5088	-	-	-	-	77,20 (76,02-78,35) – ATP III
Tai et al., 2010	Taiwan	Ásia	246518	-	-	-	-	47,49 (43,12-51,89) – ATP III
Tajiri et al., 2005	Japão	Ásia	-	-	159/413	-	-	38,50 (33,78-43,38) – OMS
Talukder et al., 2010	Bangladesh	Ásia	-	119/170	-	-	-	70,00 (62,51-76,78) – IDF
Tamang et al., 2013	Nepal	Ásia	170/221	-	-	-	-	76,92 (70,80-82,31) – ATP III
Tan et al., 2014	Malásia	Ásia	298/313	263/313	297/313	-	303/313	95,21 (92,22-97,29) – ATP III 84,03 (79,49; 87,91) – IDF 94,89 (91,83; 97,05) – OMS 96,81 (94,20; 98,46) – Harm
Tariq et al., 2010	Paquistão	Ásia	154/200	-	-	-	-	77,00 (70,54-82,64) – ATP III
Tavintharan et al., 2014	Singapura	Ásia	784/1220	-	-	-	-	64,26 (61,50-66,96) – ATP III
Tenerz et al., 2003	Suécia	Europa	-	-	15/36	-	-	41,67 (25,51-59,24) – OMS
Tentolouris et al., 2008	Grécia	Europa	136/210	-	-	-	-	64,76 (57,89-71,21) – ATP III
Testa et al., 2015	Itália	Europa	334/562	-	-	-	-	59,43 (55,24-63,52) – ATP III
Tong et al., 2007	China	Ásia	786/4350	454/4350	-	-	-	18,07 (16,94-19,25) – ATP III 10,44 (9,54; 11,38) – IDF
Tsai et al., 2007	Taiwan	Ásia	1367/1872	-	-	-	-	73,02 (70,95-75,02) – ATP III
Udenze et al., 2013	Nigéria	África	-	-	86/100	-	-	86,00 (77,63-92,13) – OMS
Uzunlulu et al., 2007	Turquia	Europa	161/191	-	-	-	-	84,29 (78,34-89,14) – ATP III
Van Der Berg et al., 2016	Holanda	Europa	551/714	-	-	-	-	77,17 (73,91-80,20) – ATP III
Vasikova et al., 2009	Bielorrússia	Europa	58/89	-	-	-	-	65,17 (54,33-74,96) – ATP III
Veissi et al., 2016	Irã	Ásia	132/157	-	-	-	-	84,08 (77,40-89,42) – ATP III

Won et al., 2013	Coreia do Sul	Ásia	-	-	-	285/411	-	69,34 (64,64-73,77) – AHA
Won et al., 2014	Coreia do Sul	Ásia	385/561	-	-	-	-	68,63 (64,61-72,45) – ATP III
Wong et al., 2006	Austrália	Oceania	-	-	4284/5928	-	-	72,27 (71,11-73,40) – OMS
Wong et al., 2008	Escócia, Austrália, China	Oceania + Ásia + Europa	-	-	1591/2530	-	-	62,89 (60,97-64,77) – OMS
Worawongprapa et al., 2008	Tailândia	Ásia	-	-	-	273/325	-	84,00 (79,55-87,81) – AHA
Xu et al., 2010	China	Ásia	1066/2050	-	-	-	-	52,00 (49,81-54,18) – ATP III
Yadav et al., 2013	Índia	Ásia	321/700	404/700	196/700	-	-	45,86 (42,12-49,63) – ATP III 57,71 (53,96; 61,41) – IDF 28,00 (24,70; 31,49) – OMS
Yadav et al., 2015	Coreia do Sul	Ásia	35/70	17/70	10/70	-	-	50,00 (37,80-62,20) – ATP III 24,29 (14,83; 36,01) – IDF 14,29 (7,07; 24,71) – OMS
Yameogo et al., 2014	Burquina Faso	África	-	93/190	-	-	-	48,95 (41,64-56,29) – IDF
Yokoyama et al., 2007	Japão	Ásia	292/536	-	-	-	-	54,48 (50,15-58,75) – ATP III
Yoshikawa et al., 2007	Japão	Ásia	-	73/233	121/233	-	-	31,33 (25,43-37,71) – IDF 51,93 (45,31; 58,50) – OMS
Yun et al., 2009	Coreia do Sul	Ásia	618/1013	-	-	-	-	61,01 (57,93-64,02) – ATP III

## APÊNDICE C – Estudos incluídos na Metanálise – Características clínicas

Autor/Ano	Método DM	Método SM	Origem dos dados (pacientes)	Duração (anos) do diagnóstico de DM2	Duração (anos) do diagnóstico de Síndrome Metabólica
Abdul-Ghani et al., 2006	Clínico	ATP III + WHO	Atenção primária		8,94
Achari et al., 2006	Clínico	WHO 1998	Ambulatório ou clínica de DM de hospital	8,51	
Aekplakorin et al., 2009	Clínico	AHA/NHLBI (NCEP ATP III modificado)	Hospitais gerais, hospitais comunitários e atenção primária.	6,43	
Aguilar-Salinas et al., 2002	Expert Committee	NCEP ATP III	Base populacional		
Ahmed et al., 2010	Clínico	IDF	Hospitalizados		
Ahmed et al., 2012	Clínico	ATP III + WHO + IDF	Ambulatório de hospital	8,48	
Akande et al., 2007	Clínico	WHO	Clínica de DM de hospital escola		
Al-Daghri et al., 2017	Clínico	ATP III + WHO + IDF	Ambulatório		
Alfadda et al., 2008	Clínico	ATP III + WHO + IDF	Centro de DM de hospital		
Al-Hamodi et al., 2011	Clínico	IDF	Centro médico de universidade		
Alsaraj et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Centro DM hospital		
Alshkri et al., 2008	Clínico	AHA/ NHLBI (ATP III modificado) + IDF	Centro de DM de universidade	9,4	10,1
Álvarez-Sala et al., 2005	Clínico	NCEP ATP III	Atenção primária		
Annema et al., 2016	Clínico	AHA/NHLBI	Coorte CODAM		
Ashraf et al., 2006	Clínico	WHO	Ambulatório de hospital		
Barroso et al., 2007	Clínico	WHO	Dados <i>baseline</i> de uma coorte retrospectiva		
Basanta-Alario et al., 2016	WHO	NCEP ATP III	Unidade de DM de centros de saúde	12,67	
Basol et al., 2011	Clínico	IDF + AHA/NHLBI	Ambulatório	6,6	6,8
Bernardino et al., 2010	ADA	ATP III + WHO + IDF	Atenção primária	6,9	
Bhatti et al., 2015	Clínico	Harmonizado AHA/NHLBI (NCEP modificado) + IDF	Estudo NIDCVD		
Bhowmk et al., 2014	WHO		Base populacional		
Bianchi et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Clínica de DM de hospital universitário	11,5	11

Blaha et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		5
Bonakdaran et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Amostra por conveniência de unidade de DM de hospital		
Bonakdaran et al., 2011	WHO	NCEP ATP III	Centro de pesquisa sobre metabolismo e endocrinologia	7,9	
Bonora et al., 2003	Clínico	WHO 1999	Estudo <i>Verona Diabetes Complications</i>	9,2	
Bosevski et al., 2007	Clínico	NCEP ATP III	Base populacional	8,8	
Brooks et al., 2007	ADA	NCEP ATP III	Não especificado		
Bruno et al., 2004	Clínico	WHO	Banco de dados nacional de DM	10,8	
Bruno et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Base populacional		
Castillo et al., 2013	ADA	NCEP ATP III	Visita a laboratório de hospital		
Chang et al., 2008	Clínico	WHO	Clínica de hospital		
Chen et al., 2006	ADA	NCEP ATP III	Resgate de exames anuais feito pela agencia nacional de seguro de saúde		
Chen et al., 2010	Expert Committee	AHA/NHLBI	Clínica de DM de hospital		
Cignarelli et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Unidade de endocrinologia de instituto científico e de universidade	11,9	
Cioffi et al., 2011	WHO	NCEP ATP III	Estudo DYDA.. Indivíduos não institucionalizados	6	
Costa et al., 2004	Clínico	WHO	Clínicas de endocrinologia de hospitais universitários		
Costa et al., 2005	WHO	ATP III	Não especificado.		
Cull et al., 2007	Clínico	IDF + WHO + ATP III	Estudo UKPDS		
Davis et al., 2005	Clínico	NCEP ATP III	Dados <i>baseline</i> de ECR		
Dehout et al., 2008	Expert Committee	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital		
Dental et al., 2011	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado	11,1	10,8
Derakhshan et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Dhanarak et al., 2009	Clínico	AHA/NHLBI	Ambulatório de endocrinologia de hospital		
Di Bonito et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de DM e de clínicas generalistas		
Diallo et al., 2012	Clínico	IDF	Ambulatório de hospital universitário		
Earnest et al., 2013	Clínico	NCEP ATP III	Estudo HART-D (ECR)	7,1	

Faganello et al., 2015	WHO	NCEP ATP III	Pacientes não institucionalizados, estudo SHORTWAVE.	5,1	5
Ferdinand et al., 2009	Clínico	AHA/NHLBI	Base populacional		
Findeisen et al., 2010	Clínico	AHA/ NHLBI	Não especificado		
Foucan et al., 2006	Clínico	NCEP ATP III	Base populacional		
Fukui et al., 2007	Expert Committee	IDF + ATP III	Ambulatório de universidade e de hospital	10	10
Garruti et al., 2012	Clínico	IDF	Unidade de endocrinologia de hospital		
Girona et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de DM de hospital		
Gruson et al., 2010	Expert Committee	AHA/NHLBI	Clinicas universitárias		
Guerrero-Romero et al., 2003	ADA	WHO 1998 (HAS 160 mmHg)	Base populacional		
Guettier et al., 2004	WHO	NCEP ATP III	Base populacional		
Guzder et al., 2006	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Hadaegh et al., 2010	ADA	NCEP ATP III	Base populacional		
Hajat et al., 2012	WHO	IDF + ATP III	Cadastrados no programa Weqaya, dados populacionais		
Hermans et al., 2007	Expert Committee	AHA/ NHLBI	Ambulatório de cardiologia ou de DM		
Hermans et al., 2009	Clínico	AHA/ NHLBI	Ambulatório de hospital		
Hermans et al., 2009	Expert Committee	AHA/ NHLBI	Ambulatório hospital	10	
Hermans et al., 2010	Expert Committee	AHA/ NHLBI	Base populacional		13
Hermans et al., 2010	Expert Committee	AHA/ NHLBI	Ambulatório de DM de hospital		
Hermans et al., 2011	Expert Committee	AHA/ NHLBI	Ambulatório de hospital		
Hermans et al., 2012	Clínico	Harmonizado	Ambulatório de DM	15	
Hermans et al., 2013	Expert Committee	Harmonizado	Ambulatório de hospital	15	
Hermans et al., 2014	Clínico	Harmonizado	Base populacional	15	
Hirota et al., 2010	Clínico	IDF + ATP III	Ambulatório de universidade		
Ho et al., 2014	ADA	NCEP ATP III	Cadastrados em banco de dados de centro de saúde		
Hossain et al., 2015	Clínico	ATP III + IDF + WHO	Não especificado		
Huang et al., 2012	ADA	NCEP ATP III	Clinica de DM	10,9	

Hwang et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Clínicas de DM	8,98
Ilanne-Parikka et al., 2004	WHO	WHO	Base populacional	
Imam et al., 2007	Clínico	IDF + ATP III	Clínica de DM de hospital	
Ipadeola et al., 2015	Clínico	IDF	Hospital universitário	
Isezuo et al., 2005	WHO	WHO	Ambulatório ou internados em hospital	6,1
Isomaa et al., 2001	ADA	WHO	Estudo Botnia	
Iwasaki et al., 2008	Clínico	IDF	Hospitalizados para controle da glicemia	12,5
Iwase et al., 2015	Clínico	Harmonizado	Ambulatório de universidade	
Jahghorbani et al., 2007	Clínico	NCEP ATP III	Dados de sistema de informação de centro de pesquisa de endocrinologia e metabolismo	6,3
Jahghorbani et al., 2012	ADA	NCEP ATP III	Ambulatório de centro de pesquisa	
Jenssen et al., 2008	Clínico	WHO	Não especificado	
Jeong et al., 2010	Clínico	IDF	Hospitalizados	8,4
Johansen et al., 2007	Clínico	ATP III + IDF	Clínicas gerais ou ambulatório de hospital	
Joshi et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital	6,32
Jurado et al., 2009	WHO	NCEP ATP III	Atenção primária	8,5
Juutilainen et al., 2006	Clínico	WHO modificado	Base populacional	
Kabakci et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Pacientes atendidos por clínicos gerais ou cardiologistas	
Kahn et al., 2006	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado	
Kalk et al., 2008	WHO	IDF	Hospital	
Kengne et al., 2012	Clínico	IDF + ATP III	Clínica de endocrinologia de centro de obesidade de hospital	3
Kim et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Visitas a ambulatório para controle glicêmico	
Kim et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado	
Kim et al., 2011	Clínico	NCEP ATP III	Visitas a hospital	9,6
Ko et al., 2006	Clínico	WHO + ATP III	Clínica de DM de hospital	6
Koehler et al., 2007	Clínico	WHO + AHA/NHLBI	Consultório	8,4
Kompoti et al., 2006	Clínico	IDF + ATP III	Ambulatório DM	12,7

Korhonen et al., 2008	WHO	NCEP ATP III + IDF	Base populacional		
Kulieva et al., 2009	Clínico	WHO	Não especificado		
Kumagai et al., 2005	WHO	WHO	Ambulatório de hospital		
Kumar et al., 2013	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital		6,52
Laranjinha et al., 2016	Clínico	WHO	Ambulatório de DM de hospital	16	
Lawrence et al., 2013	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Leal et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Lee et al., 2010	ADA	NCEP ATP III	Divisão de endocrinologia de hospital		
Lee et al., 2012	Clínico	IDF + ATP III	Centro de DM		8
Lee et al., 2012	Clínico	NCEP ATP III	Base populacional		
Li et al., 2015	ADA	NCEP ATP III	Base populacional		
Lim et al., 2015	Clínico	NCEP ATP III	Hospitalizados		9,6
Lin et al., 2007	Clínico	NCEP ATP III	Estudo NHANES		
Longo-Mbenza et al., 2011	WHO	IDF	Centro médico		
Lu et al., 2006	Clínico	IDF + ATP III + WHO	Base populacional		7,67
Luk et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Clínicas comunitárias e hospital		6,5
Mahendra et al., 2015	Clínico	NCEP ATP III	Hospital escola.	7,86	
Mahmood et al., 2013	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Malin et al., 2014	Clínico	ATP III	Base populacional/ comunidade local		
Marchesini et al., 2004	WHO	WHO + ATP III	Ambulatório		
Marjani et al., 2011	Clínico	IDF + AHA/NHLBI	Ambulatório de DM de hospital	9,72	9,8
Marjani et al., 2011	Clínico	NCEP ATP III	Centro de DM de hospital	5,96	7,7
Martinez-Hervas et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Atenção primaria		
Mavrakas et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Hospitalizados		12,8
Moehlecke et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Moehlecke et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital		

Mogre et al., 2014	WHO	IDF	Ambulatório de hospital	5,23
Mohan et al., 2005	ADA	NCEP ATP III	Não especificado	
Mohsin et al., 2007	WHO	NCEP ATP III	Ambulatório de DM	
Mojiminiyi et al., 2007	Clínico	AHA/ NHLBI	Hospital geral escola	
Mojiminiyi et al., 2008	WHO	IDF	Ambulatório de hospital	
Mollah et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Clínicas especializadas em DM	
Monami et al., 2006	WHO	ATP III + IDF	Ambulatório	13,1
Monami et al., 2008	Clínico	ATP III + IDF	Ambulatório de universidade	11,9
Munoko et al., 2008	Expert Committee	AHA/ NHLBI	Ambulatório de hospital	
Music et al., 2015	Clínico	NCEP ATP III	Hospitalizados	
Nagano et al., 2004	Clínico	WHO	Não especificado	
Nakhjavani et al., 2011	ADA	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital	
Nguyen et al., 2008	ADA	NCEP ATP III	Não especificado	
Noto et al., 2006	ADA	AHA/ NHLBI	Centro de DM de hospital	
Novida et al., 2014	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado	
Nsiah et al., 2015	Clínico	NCEP ATP III	Centro de DM de hospital	
Ogbera et al., 2010	Clínico	Harmonizado	Hospital	7
Ogbera et al., 2010	Clínico	Harmonizado	Hospital	6,9
Ogbera et al., 2011	Clínico	Harmonizado	Hospitalizados	
Ogbera et al., 2011	WHO	NCEP ATP III	clínica de DM de hospital geral	8,1
Ogedengbe et al., 2015	WHO	WHO	clínica de DM de hospital escola	
Ohkuma et al., 2014	Clínico	Harmonizado	Ambulatório de hospital. Estudo FUKUOKA	
Orna et al., 2004	WHO	WHO 1998	Ambulatório de hospital	10,8
Osuji et al., 2012	Clínico	NCEP ATP III	Hospital privado	
Paneni et al., 2013	Clínico	NCEP ATP III	Unidade de hipertensão de divisão de cardiologia de hospital	4,6
Papazafropoulou et al., 2007	ADA	NCEP ATP III	Centro de DM de hospital	11,53

Park et al., 2012	ADA	IDF	Centro de DM		
Percan et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Picon et al., 2006	Clínico	ATP III + WHO	Não especificado		
Pokharel et al., 2014	WHO	IDF + WHO + ATP III + HARMONIZADO (JIS)	Ambulatórios de hospital escola	6	6,3
Radenkovic et al., 2011	Clínico	IDF + AHA/NHLBI	Clínica de endocrinologia, diabetes e doenças do metabolismo		
Rajagopalan et al., 2005	Clínico	WHO	Não especificado		
Raman et al., 2010	ADA	IDF	Base populacional		5,1
Relimpio et al., 2004	Clínico	ATP III + WHO	Clínica de DM		
Ribisl et al., 2007	Clínico	AHA/NHLBI	Estudo LOOK AHEAD (ECR)		
Roldán et al., 2011	Clínico	ATP III + IDF	Atenção primária		
Ryu et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Centros de DM		
Sakurai et al., 2010	Clínico	IDF + AHA/NHLBI	Estudo Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial	16,2	13,6
Saqib et al., 2013	Clínico	IDF	Base populacional		
Sari et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Scheffel et al., 2008	WHO	WHO + ATP III	Ambulatório de hospital	12,8	
Scott et al., 2009	Clínico	ATP III	Estudo FIELD		
Seo et al., 2009	Clínico	IDF	Ambulatório de endocrinologia		
Shim et al., 2006	Clínico	NCEP ATP III	Visita ao centro de diabetes de hospital	5,7	
Simone et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de neuropatia diabética		
Sone et al., 2005	Clínico	WHO + ATP III	Base populacional		
Song et al., 2008	Clínico	IDF + ATP III	Clínica de DM de hospital escola		10,8
Sora et al., 2013	Clínico	NCEP ATP III	Base populacional		
Souza et al., 2012	ADA	AHA/ NHLBI	Ambulatório de hospital		
Steemburgo et al., 2009	Clínico	IDF	Ambulatório de hospital		11,6
Surana et al., 2008	Clínico	NCEP ATP III	Base populacional	8,53	8,44
Tai et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital universitário		11,4

Tajiri et al., 2005	ADA	WHO	Ambulatório de hospital		
Talukder et al., 2010	Clínico	IDF	Departamento de endocrinologia de instituto de pesquisa e reabilitação		
Tamang et al., 2013	Clínico	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital		
Tan et al., 2014	Clínico	ATP III + IDF + JIS + WHO	Ambulatório de hospitais	10,1	
Tariq et al., 2010	Clínico	NCEP ATP III	Hospitalizados para controle da glicemia, hospital escola	4,5	
Tavintharan et al., 2014	Clínico	NCEP ATP III	Visita a hospital	11,2	
Tenerz et al., 2003	WHO	WHO	Hospitalizados por IAM		
Tentolouris et al., 2008	ADA	NCEP ATP III	Ambulatório de DM de hospital		11,53
Testa et al., 2015	ADA	NCEP ATP III	Base populacional		
Tong et al., 2007	Clínico	IDF + ATP III	Ambulatório de hospital		7,1
Tsai et al., 2007	WHO	NCEP ATP III	Clínica de DM de hospital		
Udenze et al., 2013	WHO	WHO	Clínica de DM de hospital escola universitário		
Uzunlulu et al., 2007	Expert Committee	NCEP ATP III	Ambulatório de hospital		
Van Der Berg et al., 2016	Clínico	Harmonizado	Base populacional	6	
Vasikova et al., 2009	Clínico	NCEP ATP III	Não especificado		
Veissi et al., 2016	ADA	IDF	Ambulatório de DM de hospital		
Won et al., 2013	Clínico	AHA/ NHLBI	Dados <i>baseline</i> de uma coorte prospectiva	9,75	9,16
Won et al., 2014	Clínico	NCEP ATP III	Visita a hospital	11	10
Wong et al., 2006	Clínico	WHO	Ambulatório de DM de hospital		3,8
Wong et al., 2008	Clínico	WHO + IDF (p/ chineses)	Clínica de hospital		
Worawongprapa et al., 2008	Clínico	AHA/ NHLBI	Ambulatório de DM de hospital		7
Xu et al., 2010	WHO	NCEP ATP III	Base populacional		
Yadav et al., 2013	Clínico	ATP III + IDF + WHO	Ambulatório de universidade		6,1
Yadav et al., 2015	Clínico	ATP III + IDF + WHO	Ambulatório de universidade		5,6
Yameogo et al., 2014	Clínico	IDF	Hospital universitário		
Yokoyama et al., 2007	Clínico	NCEP ATP III	Clínica		8

Yoshikawa et al., 2007	WHO	IDF	Ambulatório de hospital	
Yun et al., 2009	ADA	NCEP ATP III	Atenção primária	8,8

Legenda: DM: Diabetes Mellitus; SM: Síndrome Metabólica; DM2; Diabetes Mellitus Tipo 2; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; IAM: Infarto Agudo do Miocárdio.

## APÊNDICE D – Estudos incluídos na Metanálise – Análise da qualidade metodológica – Escala NOS

Autor/ Ano	Seleção dos indivíduos	Avaliação do desfecho de interesse
Abdul-Ghani et al., 2006	***	**
Achari et al., 2006	**	**
Aekplakorin et al., 2009	***	**
Aguilar-Salinas et al., 2002	***	**
Ahmed et al., 2010	**	**
Ahmed et al., 2012	**	**
Akande et al., 2007	**	**
Al-Daghri et al., 2008	**	**
Alfadda et al., 2008	**	**
Al-Hamodi et al., 2011	**	**
Alsaraj et al., 2009	**	**
Alshkri et al., 2008	**	**
Álvarez-Sala et al., 2005	***	**
Annema et al., 2016	***	**
Ashraf et al., 2006	**	**
Barroso et al., 2007	***	**
Basanta-Alario et al., 2016	***	**
Basol et al., 2011	**	**
Bernardino et al., 2010	***	**
Bhatti et al., 2015	***	**
Bhowmk et al., 2014	***	**
Bianchi et al., 2008	***	**
Blaha et al., 2008	**	**
Bonakdaran et al., 2010	**	**
Bonakdaran et al., 2011	***	**
Bonora et al., 2003	***	**
Bosevski et al., 2007	**	**
Brooks et al., 2007	***	**
Bruno et al., 2004	***	**
Bruno et al., 2009	***	**
Castillo et al., 2013	***	**
Chang et al., 2008	**	**
Chen et al., 2006	***	**
Chen et al., 2010	***	**
Cignarelli et al., 2009	**	**
Cioffi et al., 2011	***	**
Costa et al., 2004	**	**
Costa et al., 2005	***	**
Cull et al., 2007	***	**

Davis et al., 2005	***	**
Dehout et al., 2008	**	**
Dental et al., 2011	**	**
Derakhshan et al., 2010	**	**
Dhanarak et al., 2009	**	**
Di Bonito et al., 2009	**	**
Diallo et al., 2012	**	**
Earnest et al., 2013	**	**
Faganello et al., 2015	***	**
Ferdinand et al., 2009	***	**
Findeisen et al., 2010	**	**
Foucan et al., 2006	**	**
Fukui et al., 2007	**	**
Garruti et al., 2012	**	**
Girona et al., 2008	**	**
Gruson et al., 2010	**	**
Guerrero-Romero et al., 2003	***	**
Guettier et al., 2004	***	**
Guzder et al., 2006	***	**
Hadaegh et al., 2010	***	**
Hajat et al., 2012	***	**
Hermans et al., 2007	**	**
Hermans et al., 2009	**	**
Hermans et al., 2009	**	**
Hermans et al., 2010	**	**
Hermans et al., 2010	**	**
Hermans et al., 2011	**	**
Hermans et al., 2012	**	**
Hermans et al., 2013	**	**
Hermans et al., 2014	**	**
Hirota et al., 2010	**	**
Ho et al., 2014	**	**
Hossain et al., 2015	**	**
Huang et al., 2012	**	**
Hwang et al., 2010	**	**
Ilanne-Parikka et al., 2004	***	**
Imam et al., 2007	**	**
Ipadeola et al., 2015	**	**
Isezuo et al., 2005	**	**
Isomaa et al., 2001	***	**
Iwasaki et al., 2008	**	**
Iwase et al., 2015	**	**
Jahghorbani et al., 2007	**	**

Jahghorbani et al., 2012	**	**
Jenssen et al., 2008	***	**
Jeong et al., 2010	**	**
Johansen et al., 2007	**	**
Joshi et al., 2008	**	**
Jurado et al., 2009	***	**
Juutilainen et al., 2006	***	**
Kabakci et al., 2010	***	**
Kahn et al., 2006	***	**
Kalk et al., 2008	**	**
Kengne et al., 2012	**	**
Kim et al., 2008	**	**
Kim et al., 2008	**	**
Kim et al., 2011	**	**
Ko et al., 2006	***	**
Koehler et al., 2007	***	**
Kompoti et al., 2006	**	**
Korhonen et al., 2008	**	**
Kulieva et al., 2009	**	**
Kumagai et al., 2005	**	**
Kumar et al., 2013	**	**
Laranjinha et al., 2016	***	**
Lawrence et al., 2013	***	**
Leal et al., 2010	**	**
Lee et al., 2010	**	**
Lee et al., 2012	***	**
Lee et al., 2012	**	**
Li et al., 2015	***	**
Lim et al., 2015	**	**
Lin et al., 2007	***	**
Longo-Mbenza et al., 2011	***	**
Lu et al., 2006	***	**
Luk et al., 2008	***	**
Mahendra et al., 2015	**	**
Mahmood et al., 2013	**	**
Malin et al., 2014	***	**
Marchesini et al., 2004	**	**
Marjani et al., 2011	**	**
Marjani et al., 2011	***	**
Martinez-Hervas et al., 2008	**	**
Mavranakas et al., 2009	**	**
Moehlecke et al., 2010	***	**
Moehlecke et al., 2010	***	**

Mogre et al., 2014	**	**
Mohan et al., 2005	***	**
Mohsin et al., 2007	**	**
Mojiminiyi et al., 2007	**	**
Mojiminiyi et al., 2008	**	**
Mollah et al., 2009	**	**
Monami et al., 2006	***	**
Monami et al., 2008	***	**
Munoko et al., 2008	**	**
Music et al., 2015	**	**
Nagano et al., 2004	**	**
Nakhjavani et al., 2011	**	**
Nguyen et al., 2008	***	**
Noto et al., 2006	**	**
Novida et al., 2014	*	**
Nsiah et al., 2015	**	**
Ogbera et al., 2010	**	**
Ogbera et al., 2010	**	**
Ogbera et al., 2011	**	**
Ogbera et al., 2011	**	**
Ogedengbe et al., 2015	***	**
Ohkuma et al., 2014	***	**
Orna et al., 2004	**	**
Osuji et al., 2012	**	**
Paneni et al., 2013	**	**
Papazafropoulou et al., 2007	**	**
Park et al., 2012	***	**
Percan et al., 2009	**	**
Picon et al., 2006	***	**
Pokharel et al., 2014	***	**
Radenkovic et al., 2011	**	**
Rajagopalan et al., 2005	***	**
Raman et al., 2010	***	**
Relimpio et al., 2004	**	**
Ribisl et al., 2007	***	**
Roldán et al., 2011	**	**
Ryu et al., 2010	**	**
Sakurai et al., 2010	***	**
Saqib et al., 2013	***	**
Sari et al., 2010	**	**
Scheffel et al., 2008	***	**
Scott et al., 2009	***	**
Seo et al., 2009	**	*

Shim et al., 2006	**	**
Simone et al., 2010	**	**
Sone et al., 2005	***	**
Song et al., 2008	**	**
Sora et al., 2013	***	**
Souza et al., 2012	**	**
Steemburgo et al., 2009	**	**
Surana et al., 2008	***	**
Tai et al., 2010	**	**
Tajiri et al., 2005	**	**
Talukder et al., 2010	***	**
Tamang et al., 2013	**	**
Tan et al., 2014	**	**
Tariq et al., 2010	**	**
Tavintharan et al., 2014	**	**
Tenerz et al., 2003	**	**
Tentolouris et al., 2008	**	**
Testa et al., 2015	***	**
Tong et al., 2007	***	**
Tsai et al., 2007	**	**
Udenze et al., 2013	**	**
Uzunlulu et al., 2007	**	**
Van Der Berg et al., 2016	***	**
Vasikova et al., 2009	**	**
Veissi et al., 2016	**	**
Won et al., 2013	***	**
Won et al., 2014	***	**
Wong et al., 2006	***	**
Wong et al., 2008	***	**
Worawongprapa et al., 2008	**	**
Xu et al., 2010	***	**
Yadav et al., 2013	***	**
Yadav et al., 2015	**	**
Yameogo et al., 2014	**	**
Yokoyama et al., 2007	**	**
Yoshikawa et al., 2007	***	**
Yun et al., 2009	***	**

**ANEXO**

## ANEXO A – Escala de Avaliação da Qualidade Newcastle-Ottawa

### ESTUDOS DE COORTE

**Nota:** Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (\*) para cada item numerado dentro das categorias **Seleção e Desfecho**. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria **Comparabilidade**.

#### Seleção

##### 1) Representatividade da Coorte exposta

- a) verdadeiramente representativa da média \_\_\_\_\_ (descrever) na comunidade \*
- b) um pouco representativa da média \_\_\_\_\_ na comunidade \*
- c) grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários
- d) não há descrição de derivação da coorte

##### 2) Seleção da Coorte não exposta

- a) selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta \*
- b) selecionada a partir de uma fonte diferente
- c) não há descrição de derivação da coorte não exposta

##### 3) Determinação da exposição

- a) registro seguro (p.ex., registros cirúrgicos) \*
- b) entrevistas estruturadas \*
- c) autorrelato escrito
- d) sem descrição

##### 4) Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo.

- a) sim \*
- b) não

## **Comparabilidade**

### 1) Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise

- a) controles do estudo para \_\_\_\_\_ (Selecione o fator mais importante) \*
- b) controles do estudo para qualquer fator adicional \* (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

## **Desfecho**

### 1) Determinação do desfecho

- a) avaliação cega independente \*
- b) registro acoplado \*
- c) autorrelato
- d) sem descrição

### 2) O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?

- a) sim (escolha um período adequado de seguimento para o desfecho de interesse) \*
- b) não

### 3) Adequação de acompanhamento das coortes

- a) seguimento completo – todos os indivíduos \*
- b) perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido - > \_\_\_\_\_% (selecione % adequado de seguimento, ou descrição fornecida daqueles perdidos) \*
- c) taxa de seguimento < \_\_\_\_\_% (selecione % adequado) e sem descrição das perdas
- d) nenhuma declaração