

## Associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios em idosos residentes na comunidade

Association of metabolic syndrome with inflammatory markers in a sample of community-dwelling older adults

Asociación entre síndrome metabólico y marcadores inflamatorios en ancianos residentes en comunidades

Cristiane Vilas Boas Neves <sup>1</sup>  
Juliana Vaz de Melo Mambrini <sup>1</sup>  
Karen Cecilia Lima Torres <sup>1</sup>  
Andréa Teixeira-Carvalho <sup>1</sup>  
Olindo Assis Martins-Filho <sup>1</sup>  
Maria Fernanda Lima-Costa <sup>1</sup>  
Sérgio Viana Peixoto <sup>1,2</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00129918

### Resumo

O objetivo do trabalho foi identificar os pontos de corte dos marcadores inflamatórios que melhor discriminassem a ocorrência da síndrome metabólica entre idosos residentes na comunidade. Foram utilizados os dados da linha de base da coorte de idosos conduzida na cidade de Bambuí, Minas Gerais, Brasil. A exposição de interesse foi a presença da síndrome metabólica, definida pelo critério Adult Treatment Panel III, e os desfechos incluíram os seguintes marcadores inflamatórios: citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 e TNF), quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CCL2, CXCL10 e CCL5) e proteína C-reativa (PCR). A definição dos pontos de corte dos marcadores inflamatórios foi baseada no método Classification and Regression Tree (CART). As associações entre esses marcadores e a síndrome metabólica foram estimadas por modelos de regressão logística, obtendo-se odds ratio e intervalos de 95% de confiança (IC95%), considerando o ajustamento por fatores de confusão. A prevalência da síndrome metabólica foi de 49,1%, e os níveis de IL-1 $\beta$ , IL-12 e TNF não se mostraram associados a essa exposição. Após ajustamento, a presença da síndrome metabólica foi associada a maiores valores de IL-6 e PCR e a menores valores de CXCL8 e CCL5. Associações significativas ainda foram observadas com níveis séricos intermediários de CXCL9 e CXCL10. Além disso, a combinação dos marcadores apresentou associação significativa e consistente com a síndrome metabólica. Além de demonstrar associação entre síndrome metabólica e uma ampla gama de biomarcadores, alguns ainda não descritos na literatura, os resultados ressaltam que essa associação ocorre em níveis muito inferiores aos já demonstrados, sugerindo que a síndrome metabólica desempenha importante papel no perfil inflamatório dos idosos.

Síndrome Metabólica; Inflamação; Biomarcadores; Saúde do Idoso

### Correspondência

S. V. Peixoto  
Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento,  
Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz,  
Av. Augusto de Lima 1715, Belo Horizonte, MG  
30190-009, Brasil.  
sergio@minas.fiocruz.br

<sup>1</sup> Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, Brasil.

<sup>2</sup> Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.



## Introdução

A síndrome metabólica caracteriza-se por algumas disfunções no metabolismo do indivíduo, tais como hiperglicemia, obesidade visceral, dislipidemia, hipertensão, estado pró-inflamatório e pró-trombótico<sup>1,2,3</sup>. Ainda que se utilize o mesmo critério diagnóstico, a prevalência da síndrome metabólica apresenta ampla variação entre populações idosas (entre 25% e 60%), o que pode ser explicada por diferenças na composição das populações em relação a sexo, faixa etária, etnia, fatores ambientais, entre outros<sup>4,5,6,7,8,9</sup>. Entre norte-americanos sem histórico de doença cardiovascular, a prevalência de síndrome metabólica atingiu 32,2% na faixa de 50 a 69 anos e 34,6% entre aqueles com 70 anos ou mais de idade<sup>9</sup>, enquanto, entre idosos de um município italiano, a prevalência foi de 27%<sup>7</sup>. Em países de menor renda, maiores valores foram observados, atingindo 36% entre idosos do México<sup>8</sup>, 45% a 50% em algumas cidades brasileiras<sup>5,6</sup> e 58,1% na China<sup>4</sup>. Cabe ressaltar ainda que a prevalência da síndrome metabólica apresenta progressivo aumento ao longo do tempo, sobretudo em populações residentes em países de baixa e média renda e entre idosos<sup>5,10,11</sup>.

Dessa forma, e diante do acelerado aumento da população idosa observado no Brasil e no mundo<sup>12</sup>, além da ocorrência do fenômeno conhecido como *inflammaging*<sup>13</sup>, ou seja, do maior grau de inflamação observado na população idosa, fica evidente a importância de se conhecer o papel do estado inflamatório como componente do fenótipo da síndrome metabólica nesse grupo. Esse perfil inflamatório apresenta-se comumente associado a diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e a seus fatores de risco, comuns na população idosa, como os próprios componentes da síndrome metabólica (obesidade, dislipidemia, hipertensão e diabetes)<sup>14,15,16,17,18,19,20</sup>. No entanto, ainda não há consenso na escolha de qual marcador inflamatório, ou combinação de marcadores, apresenta-se mais consistentemente associado à síndrome metabólica nesse segmento populacional<sup>14,21,22,23</sup>. Estudos prévios entre idosos reportaram associação positiva apenas entre a presença da síndrome metabólica e maiores níveis de interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (PCR)<sup>22,24,25,26</sup>, mas essas associações não foram descritas em outras populações<sup>27,28</sup>.

Essa falta de consenso nos resultados sobre a associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios pode ser explicada, pelo menos em parte, pelos diferentes critérios diagnósticos usados para a definição da síndrome<sup>3,29</sup> e/ou pelas diferentes formas de tratamento dos marcadores inflamatórios nas análises estatísticas, utilizando-se medidas contínuas (geralmente com transformação logarítmica) ou categorizadas (usando mediana, tercis, quartis etc.)<sup>16,17,19,20,30,31,32,33,34</sup>, o que dificulta a identificação de um ponto de corte a partir do qual se possa evidenciar alterações significativas na prevalência dos desfechos estudados.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo identificar os pontos de corte de uma ampla gama de marcadores inflamatórios que melhor discriminem a ocorrência da síndrome metabólica entre idosos vivendo na comunidade. Adicionalmente, foi estimada a associação entre os marcadores inflamatórios estudados, utilizando os pontos de corte definidos neste estudo, e a presença da síndrome metabólica, considerando o ajustamento pelos potenciais fatores de confusão.

## Metodologia

### População de estudo e coleta de dados

A *Coorte de Idosos de Bambuí* é um estudo prospectivo de base populacional, conduzido na cidade de Bambuí, localizada no sudoeste de Minas Gerais, a 215km de Belo Horizonte, Brasil. A linha de base desse estudo foi estabelecida em 1997, quando toda a população com idade igual ou superior a 60 anos (n = 1.742), residente na cidade, foi identificada por um censo e convidada a participar da pesquisa.

Os dados foram obtidos por entrevistas, exame físico e coleta de sangue para a realização de testes laboratoriais. As entrevistas foram realizadas na residência dos participantes, por entrevistadores treinados e utilizando-se questionário padronizado. O exame físico e a coleta de sangue foram realizados na clínica de campo do projeto (Posto de Estudos Avançados Emmanuel Dias), por examinadores treinados e utilizando-se instrumentos padronizados, exceto quando o idoso estava impossibilitado de se locomover, quando esses procedimentos eram realizados no domicílio do participante<sup>35</sup>.

A linha de base da coorte foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz, e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para participarem da pesquisa.

### **Desfechos estudados: marcadores inflamatórios**

Para as dosagens dos biomarcadores, foram colhidos 5mL de sangue por punção venosa pelo sistema de coleta a vácuo (Vacutainer, Becton Dickinson, Estados Unidos) em um frasco contendo heparina sódica. Os participantes foram orientados a realizarem jejum de 12 horas, e as amostras de sangue foram centrifugadas, refrigeradas e, posteriormente, encaminhadas ao Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, tendo sido estocadas em *freezer* a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

Posteriormente, foram então avaliadas as dosagens séricas de interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, fator de necrose tumoral – TNF), quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CCL2, CXCL10 e CCL5) e proteína C-reativa ultrasensível (PCR-us). A citometria de fluxo em ensaios multiplex (*kit* de imunensaio CBA, Becton Dickinson, Estados Unidos) foi utilizada para a determinação quantitativa das citocinas (*kit* inflamatório humano) e quimiocinas (*kit* de quimiocinas humanas). O *kit* inflamatório CBA compreende microesferas acopladas ao anticorpo monoclonal (MoAb) contra as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-12 e IL-10, e o *kit* CBA de quimiocinas detecta CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL2 e CCL5. Foram utilizados anticorpos anti-citocinas, marcados com ficoeritrina para indicar a intensidade média de fluorescência (MFI). Os dados de MFI foram obtidos usando citômetro de fluxo FACS-Verse flow cytometer (Becton Dickinson, Estados Unidos), e os resultados de concentração, em pg/mL, foram calculados por meio do software BD FCAP Array 3.0 (Becton Dickinson, Estados Unidos), baseados em curvas-padrão de concentrações expressas em pg/mL. O coeficiente de variação intra e inter ensaios foram 5-10% e 7-12%, respectivamente<sup>36</sup>. A PCR foi obtida de forma automática pelo método imunofelométrico e foi expressa em mg/L (BNII, Dade Behring, Alemanha).

### **Variável explicativa: síndrome metabólica**

A síndrome metabólica foi definida baseando-se nos critérios estabelecidos pelo *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII) e recomendados pela *I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica* (I-DBSM). Segundo esses critérios, a síndrome metabólica foi definida pela presença de, pelo menos, três alterações, entre cinco componentes a saber: (a) glicemia de jejum  $\geq 110\text{mg/dL}$ ; (b) pressão arterial  $\geq 130/85\text{mmHg}$ ; (c) triglicérides  $\geq 150\text{mg/dL}$ ; (d) HDL-colesterol  $< 40\text{mg/dL}$  para homens e  $< 50\text{mg/dL}$  para mulheres; (e) circunferência da cintura  $> 102\text{cm}$  para homens e  $> 88\text{cm}$  para mulheres. Adicionalmente, considerou-se também o tratamento com uso de medicamentos para controle de lipídeos, glicemia e pressão arterial<sup>2,3</sup>.

A circunferência da cintura foi obtida utilizando-se uma fita métrica flexível e inelástica, com o entrevistado de pé, considerando o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca<sup>37</sup>. Os níveis séricos de glicemia de jejum, colesterol HDL e triglicérides foram determinados após recomendação de jejum de 12 horas, utilizando um analisador automático (Eclipse Vitalab, Merck, Holanda). A pressão arterial foi aferida utilizando esfigmomanômetros de mercúrio (Tyco's 5097-30, Estados Unidos) e estetoscópio (Littman's Cardiology II, Estados Unidos), tendo sido coletadas três medidas, com intervalos de dois minutos, 30 minutos ou mais depois da última ingestão de cafeína ou uso de cigarro, tendo sido considerada a média das duas últimas medidas<sup>38</sup>.

### **Potenciais variáveis de confusão**

Como potenciais variáveis de confusão, foram incluídas características que apresentaram associação com os marcadores inflamatórios e com a síndrome metabólica em estudos anteriores<sup>19,22,25,28,34,39,40</sup>. Esses fatores incluíram: características sociodemográficas (sexo, idade e escolaridade), comportamentos em saúde (tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e prática de atividade física), condições de saúde (artrite, acidente vascular encefálico – AVE, infarto agudo do miocárdio, sintomas depressivos e comprometimento cognitivo, sorologia para *Trypanosoma cruzi*) e uso de anti-inflamatórios.

Foram classificados como tabagistas atuais aqueles que relataram ter fumado, pelo menos, 100 cigarros no decorrer da vida e continuavam fumando no momento da entrevista. Em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, considerou-se o consumo semanal de sete doses ou mais, nos 12 meses anteriores à entrevista <sup>41</sup>. Para a avaliação das doses, foram apresentados cartões demonstrando a quantidade de líquido correspondente a uma dose de cerveja, vinho ou aguardente. A prática de atividade física foi avaliada pelo relato de 23 atividades desenvolvidas nos últimos 90 dias, em todos os domínios, que foram convertidas em gasto energético (taxa de equivalentes metabólicos – MET). A prática insuficiente de atividade física foi definida como o gasto energético inferior a 450MET minuto/semana <sup>42</sup>.

A presença de infarto agudo do miocárdio e artrite foi definida pelo relato do diagnóstico médico anterior dessas condições, e a ocorrência de acidente vascular encefálico foi avaliada por protocolo específico (*Plan and Operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994*). A presença de sintomas depressivos foi avaliada por um escore maior ou igual a cinco no *General Health Questionnaire* (GHQ-12), conforme recomendado para essa população <sup>43</sup>. O comprometimento cognitivo foi avaliado pelo *Mini-Exame do Estado Mental* (MEEM), considerando um escore abaixo de 22, que corresponde ao quartil inferior para a população idosa de Bambuí <sup>44</sup>. Foi também incluído o uso de medicamentos anti-inflamatórios, nos 90 dias anteriores à entrevista, avaliado pela observação da embalagem ou prescrição médica, tendo sido codificado pela *Anatomical Therapeutic Chemical – ATC* (World Health Organization Collaborating Center for Drugs Statistics Methodology. ATC/DDD index. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](https://www.whocc.no/atc_ddd_index)).

Tendo em vista que Bambuí foi uma área endêmica para a doença de Chagas, a infecção pelo *T. cruzi* foi considerada como potencial variável de confusão nesta análise. Para avaliação da infecção, foram realizados três diferentes testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Merieux S.A., Brasil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories, Inc., Estados Unidos; Wiener Laboratories, Argentina). A infecção foi definida pela sorologia positiva em todos os três exames, e a ausência de infecção, quando todos os resultados foram negativos.

### **Análises dos dados**

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

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

O método envolve a segregação da amostra por meio de divisões binárias progressivas, a fim de se obter subgrupos os mais homogêneos possíveis internamente, e heterogêneos entre eles. Neste estudo, ele foi utilizado para a definição de pontos de corte de cada um dos marcadores inflamatórios visando à composição de grupos homogêneos em relação à presença de síndrome metabólica, e, portanto, discriminando a população com e sem essa característica. Na implementação do método, foi utilizada, como condições de interrupção do processo de partição do conjunto de dados, a formação de um número máximo de três grupos, cada um constituído por, no mínimo, 30 participantes.

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

e o número de biomarcadores com associação positiva e o número de biomarcadores com associação negativa, entre aqueles com associação significativa na análise anterior, utilizando-se o modelo de regressão logística multinomial, sem ajuste e ajustado por todos os confundidores considerados neste estudo.

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software Stata, versão 13.0 (<https://www.stata.com>), exceto para a determinação dos pontos de corte para os marcadores inflamatórios pelo método CART, que foi realizada usando o pacote *rpart* no ambiente R (<http://www.r-project.org>). Em todos os testes estatísticos, foi considerado um nível de significância de 5%.

## Resultados

Dos 1.742 idosos residentes na cidade de Bambuí e convidados a participarem da linha de base da coorte, 1.606 (92,2%) foram entrevistados, e 1.333 (83%) possuíam todas as informações utilizadas no presente estudo e foram incluídos nessa análise. Desses, 654 (49,1%) apresentavam síndrome metabólica, segundo critérios do NCEP-ATPIII.

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

A Tabela 2 descreve a distribuição dos marcadores inflamatórios utilizando os pontos de corte definidos no estudo pelo método CART, segundo o diagnóstico de síndrome metabólica. Esse método demonstrou que a melhor discriminação entre a população com e sem síndrome metabólica ocorreu com dois pontos de corte para três marcadores (IL-6, CXCL9 e CXCL10), gerando três grupos, e

**Tabela 1**

Características da população de estudo, segundo diagnóstico de síndrome metabólica. Linha de base da *Coorte de Idosos de Bambuí*, Minas Gerais, Brasil.

| Variáveis   | Total (%) *<br>[N = 1.333] | Síndrome metabólica (%) * |               | Valor de p ** |
|---|----------------------------|---------------------------|---------------|---------------|
|   |                            | Não [n = 679]             | Sim [n = 654] |               |
| Idade em anos [média (DP)]                                | 68,8 (6,9)                 | 69,2 (7,1)                | 68,3 (6,7)    | 0,017         |
| Sexo feminino   | 61,4                       | 46,7                      | 76,6          | 0,001         |
| Escolaridade < 4 anos                                     | 63,2                       | 67,2                      | 59,0          | 0,002         |
| Tabagismo atual   | 17,5                       | 22,2                      | 12,5          | < 0,001       |
| Consumo de 7 ou mais doses de bebida alcoólica por semana | 5,3                        | 7,7                       | 2,9           | < 0,001       |
| Prática insuficiente de atividade física                  | 26,6                       | 22,4                      | 30,9          | < 0,001       |
| Sorologia positiva para <i>T. cruzi</i>                   | 37,2                       | 39,8                      | 34,6          | 0,049         |
| História médica de infarto                                | 4,7                        | 3,7                       | 5,8           | 0,067         |
| Acidente vascular encefálico                              | 3,2                        | 3,7                       | 2,7           | 0,337         |
| História médica de artrite/reumatismo                     | 26,1                       | 21,3                      | 31,0          | < 0,001       |
| Sintomas depressivos (escore GHQ > 5)                     | 37,4                       | 33,9                      | 41,1          | 0,006         |
| Comprometimento cognitivo (escore MEEM < 22)              | 17,8                       | 22,2                      | 13,3          | < 0,001       |
| Uso de anti-inflamatórios não esteroides                  | 16,4                       | 12,2                      | 20,8          | < 0,001       |

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

\* Exceto quando especificado;

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

**Tabela 2**

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

| Biomarcadores  | Total (%) | Síndrome metabólica (%) |      | Valor de p * |
|----------------|-----------|-------------------------|------|--------------|
|                |           | Não                     | Sim  |              |
| IL-6 (pg/mL)   |           |                         |      |              |
| ≤ 0,035        | 6,4       | 9,0                     | 3,7  | < 0,001      |
| 0,036-0,365    | 16,0      | 17,5                    | 14,4 |              |
| ≥ 0,365        | 77,6      | 73,5                    | 82,0 |              |
| IL-10 (pg/mL)  |           |                         |      |              |
| < 0,235        | 81,9      | 79,2                    | 84,6 | 0,012        |
| ≥ 0,235        | 18,1      | 20,8                    | 15,4 |              |
| CXCL8 (pg/mL)  |           |                         |      |              |
| < 4,99         | 72,3      | 68,5                    | 76,3 | 0,001        |
| ≥ 4,99         | 27,7      | 31,5                    | 23,7 |              |
| CXCL9 (pg/mL)  |           |                         |      |              |
| < 2,861        | 59,0      | 57,4                    | 60,7 | 0,043        |
| 2,861-7,807    | 29,1      | 32,0                    | 26,1 |              |
| ≥ 7,807        | 11,9      | 10,6                    | 13,2 |              |
| CXCL10 (pg/mL) |           |                         |      |              |
| < 2,980        | 48,8      | 53,3                    | 44,2 | 0,001        |
| 2,980-5,982    | 34,7      | 29,9                    | 39,8 |              |
| ≥ 5,982        | 16,4      | 16,8                    | 16,0 |              |
| CCL2 (pg/mL)   |           |                         |      |              |
| < 25,13        | 24,5      | 21,9                    | 27,2 | 0,025        |
| ≥ 25,13        | 75,5      | 78,1                    | 72,8 |              |
| CCL5 (pg/mL)   |           |                         |      |              |
| < 1,682        | 75,6      | 72,0                    | 79,4 | 0,002        |
| ≥ 1,682        | 24,4      | 28,0                    | 20,6 |              |
| PCR (mg/L)     |           |                         |      |              |
| < 2,435        | 41,6      | 52,6                    | 30,3 | < 0,001      |
| ≥ 2,435        | 58,4      | 47,4                    | 69,7 |              |

\* Teste do qui-quadrado de Pearson.

apenas um ponto de corte para os demais, gerando duas categorias para essas variáveis (IL-10, CXCL8, CCL2, CCL5 e PCR). Todos os marcadores apresentaram associação significativa ( $p < 0,05$ ) com a síndrome metabólica, sem considerar o ajustamento pelos fatores de confusão. De maneira geral, níveis elevados de IL-6 e PCR, bem como níveis intermediários de CXCL10, foram mais frequentes entre indivíduos com síndrome metabólica. Por outro lado, o grupo com síndrome metabólica apresentou níveis mais baixos de IL-10, CXCL8, CCL2 e CCL5, além de níveis intermediários para CXCL9.

Para IL-1 $\beta$ , IL-12 e TNF, o método CART não foi capaz de obter pontos de corte que discriminassem os grupos com e sem síndrome metabólica, indicando uma falta de associação significativa entre essas variáveis.

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

**Tabela 3**

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

| Biomarcadores  | Modelo bruto<br>OR (IC95%) | Modelo 1<br>OR (IC95%) | Modelo 2<br>OR (IC95%) |
|----------------|----------------------------|------------------------|------------------------|
| IL-6 (pg/mL)   |                            |                        |                        |
| ≤ 0,035        | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| 0,036-0,365    | 2,01 (1,16-3,46)           | 2,07 (1,17-3,67)       | 2,25 (1,26-4,05)       |
| ≥ 0,365        | 2,73 (1,68-4,45)           | 2,95 (1,77-4,94)       | 3,15 (1,86-5,35)       |
| IL-10 (pg/mL)  |                            |                        |                        |
| < 0,235        | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| ≥ 0,235        | 0,70 (0,53-0,92)           | 0,74 (0,55-0,99)       | 0,75 (0,55-1,02)       |
| CXCL8 (pg/mL)  |                            |                        |                        |
| < 4,99         | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| ≥ 4,99         | 0,67 (0,53-0,86)           | 0,73 (0,56-0,94)       | 0,71 (0,55-0,93)       |
| CXCL9 (pg/mL)  |                            |                        |                        |
| < 2,861        | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| 2,861-7,807    | 0,77 (0,61-0,99)           | 0,75 (0,57-0,98)       | 0,75 (0,57-0,99)       |
| ≥ 7,807        | 1,17 (0,83-1,65)           | 1,24 (0,85-1,81)       | 1,35 (0,90-2,01)       |
| CXCL10 (pg/mL) |                            |                        |                        |
| < 2,980        | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| 2,980-5,982    | 1,60 (1,26-2,04)           | 1,49 (1,15-1,92)       | 1,53 (1,17-1,98)       |
| ≥ 5,982        | 1,15 (0,85-1,57)           | 1,05 (0,75-1,46)       | 1,08 (0,76-1,53)       |
| CCL2 (pg/mL)   |                            |                        |                        |
| < 25,13        | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| ≥ 25,13        | 0,75 (0,59-0,97)           | 0,77 (0,59-1,01)       | 0,77 (0,59-1,02)       |
| CCL5 (pg/mL)   |                            |                        |                        |
| < 1,682        | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| ≥ 1,682        | 0,67 (0,52-0,86)           | 0,74 (0,56-0,96)       | 0,69 (0,52-0,91)       |
| PCR (mg/L)     |                            |                        |                        |
| < 2,435        | 1,00                       | 1,00                   | 1,00                   |
| ≥ 2,435        | 2,55 (2,04-3,20)           | 2,50 (1,97-3,17)       | 2,49 (1,95-3,17)       |

IC95%: intervalo de 95% de confiança OR: *odds ratio*.

Notas: OR (IC95%) estimados por regressão logística binária (IL-10, CCL2, CCL5, CXCL8 e PCR) ou multinomial (IL-6, CXCL9 e CXCL10), incluindo síndrome metabólica como variável de exposição. Modelo 1: ajustado por sexo, idade (contínua) e escolaridade; modelo 2: ajustado pelas variáveis do modelo anterior, além de tabagismo atual, consumo de álcool, prática de atividade física, sorologia para *T. cruzi*, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, artrite, sintomas depressivos, comprometimento cognitivo e uso de anti-inflamatórios.

0,93), CCL5 (OR = 0,69; IC95%: 0,52-0,91) e ao nível intermediário de CXCL9 (OR = 0,75; IC95%: 0,57-0,99).

A Tabela 4 mostra a associação entre síndrome metabólica e o número de biomarcadores alterados (acima dos pontos de corte estabelecidos) entre aqueles com associação positiva e negativa com a SM na análise anterior. Após ajustamento por todos os fatores incluídos no estudo, a síndrome metabólica apresentou-se significativamente associada ao maior número de marcadores alterados, tanto no grupo com associação positiva quanto no grupo com associação negativa. Entre os marcadores com associação positiva (IL-6, CXCL10 e PCR), o diagnóstico da síndrome metabólica aumenta a chance, em cerca de quatro vezes (OR = 4,42; IC95%: 1,25-15,62), de existência de um marcador acima do ponto de corte definido, oito vezes (OR = 8,46; IC95%: 2,42-29,54) da presença de dois marcadores alterados e quase 14 vezes (OR = 13,84; IC95%: 3,93-48,74) da presença de três marcadores acima dos níveis definidos. Já para o grupo de marcadores com associação negativa (CXCL8, CCL5 e CXCL9),

**Tabela 4**

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

| Número de biomarcadores    | %    | Modelo bruto<br>OR (IC95%) | Modelo ajustado<br>OR (IC95%) |
|----------------------------|------|----------------------------|-------------------------------|
| Com associação positiva *  |      |                            |                               |
| 0                          | 2,1  | 1,00                       | 1,00                          |
| 1                          | 23,3 | 4,31 (1,27-14,6)           | 4,42 (1,25-15,62)             |
| 2                          | 43,9 | 8,19 (2,45-27,43)          | 8,46 (2,42-29,54)             |
| 3                          | 30,7 | 13,80 (4,10-46,46)         | 13,84 (3,93-48,74)            |
| Com associação negativa ** |      |                            |                               |
| 0                          | 38,0 | 1,00                       | 1,00                          |
| 1                          | 36,6 | 0,84 (0,65-1,08)           | 0,80 (0,61-1,05)              |
| 2                          | 19,9 | 0,62 (0,46-0,84)           | 0,65 (0,47-0,91)              |
| 3                          | 5,5  | 0,49 (0,30-0,81)           | 0,50 (0,29-0,88)              |

IC95%: intervalo de 95% de confiança OR: *odds ratio*.

Notas: OR (IC95%) estimados por regressão logística multinomial, incluindo síndrome metabólica como variável de exposição. Modelo ajustado: inclui sexo, idade (contínua), escolaridade, tabagismo atual, consumo de álcool, prática de atividade física, sorologia para *T. cruzi*, infarto, acidente vascular encefálico, artrite, sintomas depressivos, comprometimento cognitivo e uso de anti-inflamatórios.

\* IL-6 ( $\geq 0,036$ pg/mL), CXCL10 ( $\geq 2.980$ pg/mL) e PCR ( $\geq 2,435$ mg/L);

\*\* CCL5 ( $\geq 1,682$ pg/mL), CXCL8 ( $\geq 4,99$ pg/mL), CXCL9 ( $\geq 2,861$ pg/mL).

foi possível observar que a presença da síndrome metabólica reduz significativamente a chance de se observar dois (OR = 0,65; IC95%: 0,47-0,91) ou três (OR = 0,50; IC95%: 0,29-0,88) marcadores inflamatórios acima dos limites definidos no estudo.

## Discussão

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

Cabe destacar a dificuldade em se comparar os resultados de estudos prévios entre os idosos sobre a associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios, pois, ainda que o critério usado para definição da síndrome metabólica tenha sido o mesmo descrito na presente investigação (NCEP-ATPIII), os marcadores são tratados de diferentes maneiras, sobretudo em percentis da distribuição<sup>24,25</sup>. Sobre esse aspecto, alguns autores sugerem a substituição dessa categorização aleatória das variáveis contínuas por outros métodos para melhor testar a hipótese da associação entre exposição e desfecho<sup>45</sup>, o que permitiria o estudo mais apurado da distribuição dessas variáveis nos diferentes grupos a serem comparados.

Nesse sentido, o presente estudo acrescenta ao conhecimento já produzido por utilizar um método de categorização (CART) que possibilitou a identificação dos pontos de corte para os marcadores inflamatórios, que apresentaram maior poder de discriminação da população com e sem síndrome

metabólica. De maneira geral, os valores referentes aos níveis dos marcadores obtidos entre os idosos de Bambuí são inferiores aqueles já reportados na literatura para algumas desordens metabólicas, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo II, entre outras<sup>16,19,46,47</sup>. Esses resultados sugerem que os eventos metabólicos podem se apresentar associados a níveis muito inferiores desses marcadores inflamatórios, como observado em Bambuí, que deveriam ser considerados nas investigações epidemiológicas sobre essas associações e na eventual aplicação desse conhecimento para detecção precoce da síndrome metabólica na prática clínica.

A PCR e a IL-6, com síntese hepática, vascular, em adipócitos e músculos, são biomarcadores relacionados ao processo inflamatório agudo sistêmico, podendo ativar os receptores de insulina, metabolismo da glicose, causar resistência insulínica e disfunção endotelial, como aterosclerose, infecção e dano tecidual sistêmico<sup>48,49,50,51</sup>. Maiores concentrações plasmáticas desses marcadores já foram associadas a numerosas condições clínicas, incluindo fenótipos de risco metabólico, como obesidade, hipertensão, diabetes tipo II, a doenças cardiovasculares<sup>19,20,22,48,52,53,54,55,56,57,58,59</sup> e à própria síndrome metabólica<sup>20,39,58,60,61</sup>. No entanto, vale ressaltar que os resultados descritos em Bambuí mostram que essa associação foi evidenciada já em baixos níveis desses marcadores (acima de 0,035pg/mL para IL-6 e de 2,435mg/L para PCR), ao contrário de relatos anteriores. Valores entre 3 e 48,5mg/L pra PCR<sup>19,20,22,25,26,39,62</sup> e 1,24 a 36,9pg/mL para IL-6<sup>19,25,26,28,63</sup> já foram descritos em diversas populações, estando sempre acima dos pontos de corte observados no presente estudo. Pode-se sugerir, portanto, que a utilização de pontos de corte baseados na distribuição amostral, como os percentis da distribuição, que foi a estratégia adotada pela maioria dos estudos mencionados acima, pode não demonstrar adequadamente os níveis dos biomarcadores a partir dos quais a síndrome metabólica passa a ser mais frequente na população.

Além dos marcadores classicamente descritos na literatura, o presente estudo mostrou que a presença da síndrome metabólica esteve associada a menores níveis de CCL5, CXCL8 e CXCL9, além de maiores níveis de CXCL10, embora esses últimos dois marcadores mostraram-se associados de forma significativa apenas nos níveis intermediários. Apesar de essas associações ainda não terem sido descritas na literatura, esses resultados reforçam a hipótese de que a síndrome metabólica é acompanhada pelo *status* inflamatório<sup>40</sup>, contribuindo para ampliar o entendimento das alterações do perfil inflamatório observado na presença da síndrome metabólica. Durante o envelhecimento, ocorre uma redistribuição da gordura, especialmente na região abdominal, o que poderia contribuir para mudanças no *status* inflamatório, principalmente em decorrência da produção de moléculas pró-inflamatórias por adipócitos e macrófagos no tecido adiposo, determinando uma disfunção metabólica e modificação do perfil inflamatório desfavorável<sup>28,60,62</sup>, o que poderia levar a uma associação entre a síndrome metabólica e esses marcadores.

A função dos marcadores CCL5, CXCL8 e CXCL9 é similar no que concerne à redução dos monócitos/macrófagos no vaso lesionado, regulação quimiotática do extravasamento de linfócitos T e recrutamento para tecido adiposo, pâncreas, músculos e fígado, que são órgãos alvo para o início e manutenção de distúrbios característicos da síndrome metabólica. Esses resultados são consistentes com o surgimento da patogênese da diabetes, aterosclerose e falência cardíaca<sup>30,47,49,62,63,64,65</sup>. Dessa forma, os resultados descritos entre os idosos de Bambuí parecem contribuir para o conhecimento mais aprofundado das alterações inflamatórias presentes na síndrome metabólica, sendo coerentes com o papel biológico desses marcadores, que ainda não haviam sido descritos na literatura associados à síndrome metabólica.

Por outro lado, a quimiocina CXCL10 possui ação quimioatrativa para linfócitos Th1, que, por sua vez, secreta interferon gama (IFN- $\gamma$ )<sup>66</sup>, tendendo a promover uma ativação e migração dos monócitos e macrófagos na parede endotelial, ocasionando uma disfunção e proliferação de células musculares lisas e maior permeabilidade vascular, determinando um agravamento da hipertensão ou complicações como aterosclerose, hipertensão cardiopática e nefrosclerose hipertensiva<sup>67</sup>. De igual modo, há evidências de interação entre a CXCL10 e o receptor CXCR3, determinante para a destruição seletiva das células  $\beta$  pancreáticas e o desenvolvimento do diabetes<sup>68</sup>. Portanto, essas evidências também sugerem coerência na associação descrita neste estudo sobre a associação entre síndrome metabólica e maiores níveis de CXCL10, embora ainda se faz necessário entender o motivo dessa associação não se manter em níveis muito elevados (> 5.982pg/mL).

Além dos marcadores mencionados anteriormente, outros estudos também já demonstraram associações significativas, embora menos consistentes, entre a síndrome metabólica ou elementos que a compõem, sobretudo resistência à insulina e obesidade visceral, e os níveis de IL-10<sup>18,68</sup>, TNF<sup>51,69</sup> e CCL2<sup>70,71</sup>. No entanto, em algumas populações, de forma semelhante ao observado entre idosos de Bambuí, essas associações também não foram observadas ou apresentaram resultados controversos<sup>22,55,67,68,69,70,71</sup>. Essas evidências parecem sugerir uma falta de consistência para a associação entre síndrome metabólica e esses biomarcadores, como reportado na população idosa de Bambuí.

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

Portanto, nossos resultados ressaltam que, embora os idosos apresentem importantes alterações no perfil inflamatório, ocasionadas pelo próprio aumento da idade<sup>36,72</sup>, a presença da síndrome metabólica, mesmo após ajuste por diversos fatores de confusão, foi significativamente associada a alterações de diversos biomarcadores, sugerindo que essa síndrome possa representar um importante componente do processo inflamatório nessa população. Ademais, além de marcadores já classicamente descritos na literatura, os resultados apresentados nessa investigação apontaram outros biomarcadores associados à presença da síndrome metabólica, inclusive em níveis mais baixos do que aqueles já reportados na literatura.

## Colaboradores

C. V. B. Neves, J. V. M. Mambrini e S. V. Peixoto colaboraram na concepção do estudo, análise e interpretação dos dados e elaboração do artigo. K. C. L. Torres, A. Teixeira-Carvalho, O. A. Martins-Filho e M. F. Lima-Costa contribuíram na interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito.

## Informações adicionais

ORCID: Cristiane Vilas Boas Neves (0000-0003-1735-6321); Juliana Vaz de Melo Mambrini (0000-0002-0420-3062); Karen Cecília Lima Torres (0000-0002-2943-4350); Andréa Teixeira-Carvalho (0000-0003-2814-5183); Olindo Assis Martins-Filho (0000-0002-5494-4889); Maria Fernanda Lima-Costa (0000-0002-3474-2980); Sérgio Viana Peixoto (0000-0001-9431-2280).

## Agradecimentos

Aos Ministério da Saúde (DECIT) e Ministério da Ciência e Tecnologia (CNPq e FINEP) pelo apoio ao projeto. A. Teixeira-Carvalho, O. A. Martins-Filho, M. F. Lima-Costa e S. V. Peixoto são bolsistas de produtividade do CNPq.

## Referências

1. Eckel RH, Alberti K, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375:181-3.
2. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 Suppl 1:3-28.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *JAMA* 2001; 285:2486-97.
4. Liu M, Wang J, Jiang B, Sun D, Wu L, Yang S, et al. Increasing prevalence of metabolic syndrome in a Chinese elderly population: 2001-2010. *PLoS One* 2013; 8:e66233.
5. Rigo JC, Vieira JL, Dalacorte RR, Reichert CL. Prevalence of metabolic syndrome in an elderly community: comparison between three diagnostic methods. *Arq Bras Cardiol* 2009; 93:85-91.
6. Saad MA, Cardoso GP, Martins WA, Velarde GC, Cruz Filho RA. Prevalence of metabolic syndrome in elderly and agreement among four diagnostic criteria. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102:263-9.

7. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Bastagli L, Chiappelli M, Montesi F, et al. Metabolic syndrome prevalence and prediction of mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2006; 29:2471-6.
8. Aleman-Mateo H, López Teros MJ, Urquidez-Romero R, Huesca L. Prevalence of metabolic syndrome and its determinants in older Mexican non-diabetic adults. *Nutr Hosp* 2018; 35:294-304.
9. Sumner AD, Sardi GL, Reed 3rd JF. Components of the metabolic syndrome differ between young and old adults in the US population. *J Clin Hypertens* 2012; 14:502-6.
10. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26:364-73.
11. Botosaneanu A, Ambrosius WT, Beavers DP, de Rekeneire N, Anton S, Church T, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its association with physical capacity, disability, and self-rated health in Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study participants. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63:222-32.
12. World Health Organization. World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2015.
13. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69 Suppl 1:S4-9.
14. Kwaśniewska M, Kozińska J, Dziańkowska-Zaborszczyk E, Kostka T, Jegier A, Rębowska E, et al. The impact of long-term changes in metabolic status on cardiovascular biomarkers and microvascular endothelial function in middle-aged men: a 25-year prospective study. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7:81.
15. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol* 2014; 220:T47-59.
16. Chedraui P, Escobar GS, Pérez-López FR, Palla G, Montt-Guevara M, Cecchi E, et al. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas* 2014; 77:370-4.
17. Chen L, Yang Z, Lu B, Li Q, Ye Z, He M, et al. Serum CXC ligand 5 is a new marker of sub-clinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:766-70.
18. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, Kim HY, Seo JA, Kim SG, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75:235-40.
19. Fernández-Bergés D, Consuegra-Sánchez L, Peñafiel J, Cabrera de León A, Vila J, Félix-Rondono FJ, et al. Metabolic and inflammatory profiles of biomarkers in obesity, metabolic syndrome, and diabetes in a Mediterranean population. DARIOS Inflammatory study. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67:624-31.
20. Anuurad E, Mirsoian A, Enkhmaa B, Zhang W, Beckett LA, Murphy WJ, et al. Attenuated age-impact on systemic inflammatory markers in the presence of a metabolic burden. *PLoS One* 2015; 10:e0121947.
21. Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: a panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian population. *Int J Med Sci* 2016; 13:25-38.
22. Mirhafez SR, Pasdar A, Avan A, Esmaily H, Moezzi A, Mohebati M, et al. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2015; 113:1911-9.
23. Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. *J Cardiol* 2009; 53:317-33.
24. Christiana UI, Casimir AE, Nicholas AA, Christian MC, Obiefuna AI. Plasma levels of inflammatory cytokines in adult Nigerians with the metabolic syndrome. *Niger Med J* 2016; 57:64-8.
25. Stenholm S, Koster A, Alley DE, Visser M, Maggio M, Harris TB, et al. Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity: the InCHIANTI study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73:55-65.
26. Samaras K, Crawford J, Baune BT, Campbell LV, Smith E, Lux O, et al. The value of the metabolic syndrome concept in elderly adults: is it worth less than the sum of its parts? *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1734-41.
27. Silva AO, Tibana RA, Karnikowski MGO, Funghetto SS, Prestes J. Inflammatory status in older women with and without metabolic syndrome: is there a correlation with risk factors? *Clin Interv Aging* 2013; 8:361-7.
28. Ostan R, Bucci L, Cevenini E, Palmas MG, Pini E, Scurti A, et al. Metabolic syndrome in the offspring of centenarians: focus on prevalence, components, and adipokines. *Age (Dordr)* 2013; 35:1995-2007.
29. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23:469-80.
30. Herder C, Haastert B, Müller-Scholze S, Koenig W, Thorand B, Holle R, et al. Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). *Diabetes* 2005; 54 Suppl 2:S11-7.
31. Ahonen TM, Saltevo JT, Kautiainen HJ, Kumpusalo EA, Vanhala MJ. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:285-91.
32. Assunção LGS, Eloi-Santos SM, Peixoto SV. High sensitivity C-reactive protein distribution in the elderly: the Bambuí Cohort Study, Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45:1284-6.
33. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14:232-44.

34. Wu H, Qi Q, Yu Z, Sun Q, Wang J, Franco OH, et al. Independent and opposite associations of trunk and leg fat depots with adipokines, inflammatory markers, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4389-98.
35. Lima-Costa MF, Firmo JO, Uchoa E. Cohort profile: The Bambuí (Brazil) Cohort Study of Ageing. *Int J Epidemiol* 2011; 40:862-7.
36. Torres KCL, Rezende VB, Lima-Silva ML, Santos LJS, Costa CG, Mambrini JVM, et al. Immune senescence and biomarkers profile of Bambuí aged population based cohort. *Exp Gerontol* 2018; 103:47-56.
37. Jelliffe DB. The assessment of nutrition states of the community. Geneva: World Health Organization; 1996.
38. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153:154-83.
39. Wang Z, Shen X-H, Feng W-M, Qiu W. Mast cell specific immunological biomarkers and metabolic syndrome among middle-aged and older Chinese adults. *Endocr J* 2017; 64:245-53.
40. Dallmeier D, Larson MG, Wang N, Fontes JD, Benjamin EJ, Fox CS. Addition of inflammatory biomarkers did not improve diabetes prediction in the community: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2012; 1:e000869.
41. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Older adults. <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/special-populations-co-occurring-disorders/older-adults> (acessado em Jun/2018).
42. Ramalho JRO, Lima-Costa MF, Firmo JOA, Peixoto SV. Energy expenditure through physical activity in a population of community-dwelling Brazilian elderly: cross-sectional evidences from the Bambuí Cohort Study of Aging. *Cad Saúde Pública* 2011; 27 Suppl 3:S399-408.
43. Costa E, Barreto SM, Uchoa E, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Prince M. Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in elderly people in the community? The Bambuí Health Aging Study (BHAS). *Int Psychogeriatr* 2006; 18:493-503.
44. Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Carvalhais S, Firmo JOA, Uchoa E. Factors associated with depressive symptoms measured by the 12-item General Health Questionnaire in Community-Dwelling Older Adults (The Bambuí Health Aging Study). *Rev Bras Psiquiatr* 2008; 30:104-9.
45. Bennette C, Vickers A. Against quantiles: categorization of continuous variables in epidemiologic research, and its discontents. *BMC Med Res Methodol* 2012; 12:21-5.
46. Lubrano C, Valacchi G, Specchia P, Gnessi L, Rubanenko EP, Shuginina EA, et al. Integrated haematological profiles of redox status, lipid, and inflammatory protein biomarkers in benign obesity and unhealthy obesity with metabolic syndrome. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015:490613.
47. Kanbak G, Akalin A, Dokumacioglu A, Ozcelik E, Bal C. Cardiovascular risk assessment in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: role of biomarkers. *Diabetes Metab Syndr* 2011; 5:7-11.
48. Cohen MC, Cohen S. Cytokine function: a study in biologic diversity. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:589-98.
49. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol* 2001; 115:3-12.
50. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805-12.
51. Singh T, Newman AB. Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev* 2011; 10:319-29.
52. Ahonen TM, Saltevo JT, Kautiainen HJ, Kumpusalo EA, Vanhala MJ. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22:285-91.
53. Timpson NJ, Nordestgaard BG, Harbord RM, Zacho J, Frayling TM, Tybjærg-Hansen A, et al. C-reactive protein levels and body mass index: Elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35:300-8.
54. Haffner SM. The metabolic syndrome: inflammation, diabetes mellitus, and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97:3A-11A.
55. Scuteri A, Orru' M, Morrell C, Piras MG, Taub D, Schlessinger D, et al. Independent and additive effects of cytokine patterns on the metabolic syndrome on arterial aging in the Scardinia Study. *Atherosclerosis* 2011; 215:459-64.
56. Froulich M, Imhof A, Berg G, Hutchinson WL, Pepys MB, Boeing H, et al. Association between c-reactive protein and features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2000; 23:1835-9.
57. Funghetto SS, Silva AO, de Sousa NMF, Stival MM, Tibana RA, Pereira LC, et al. Comparison of percentage body fat and body mass index for the prediction of inflammatory and atherogenic lipid risk profiles in elderly women. *Clin Interv Aging* 2015; 10:247-53.
58. Silva B, Camões M, Simões M, Bezerra P. Obesity, physical fitness and inflammation in the elderly. *Geriatrics* 2017; 2:2040030.
59. Collins KH, Herzog W, MacDonald GZ, Reimer RA, Rios JL, Smith IC, et al. Obesity, metabolic syndrome, and musculoskeletal disease: common inflammatory pathways suggest a central role for loss of muscle integrity. *Front Physiol* 2018; 9:112.

60. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11:85-97.
61. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:678159.
62. Ueba T, Nomura S, Inami N, Yokoi T, Inoue T. Elevated RANTES level is associated with metabolic syndrome and correlated with activated platelets associated markers in healthy younger men. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20:813-8.
63. Shin MJ, Lee KH, Chung JH, Park YK, Choi MK, Oh J, et al. Circulating IL-8 levels in heart failure patients with and without metabolic syndrome. *Clin Chim Acta* 2009; 405:139-42.
64. Zychowska M, Rojewska E, Pilat D, Mika J. The role of some chemokines from the CXC subfamily in a mouse model of diabetic neuropathy. *J Diabetes Res* 2015; 2015:750182.
65. Buraczynska M, Zukowski P, Wacinski P, Berger-Smyka B, Dragan M, Mozul S. Chemotactic cytokine receptor 5 gene polymorphism: relevance to microvascular complications in type 2 diabetes. *Cytokine* 2012; 58:213-7.
66. Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, Romagnani P, Ferrari SM, Ferrannini E, et al. Age-dependent changes in cxc chemokine ligand 10 serum levels in euthyroid subjects. *J Interferon Cytokine Res* 2005; 25:547-52.
67. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med* 2014; 23:319-25.
68. Uno S, Imagawa A, Saisho K, Okita K, Iwahashi H, Hanafusa T, et al. Expression of chemokines, CXC chemokine ligand 10 (CXCL10) and CXCR3 in the inflamed islets of patients with recent-onset autoimmune type 1 diabetes. *Endocr J* 2010; 57:991-6.
69. Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism* 2013; 62:1543-52.
70. Kim SH, Lee JW, Im JA, Hwang HJ. Monocyte chemoattractant protein-1 is related to metabolic syndrome and homocysteine in subjects without clinically significant atherosclerotic cardiovascular disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2011; 71:1-6.
71. Ghazarian M, Luck H, Revelo XS, Winer S, Winer DA. Immunopathology of adipose tissue during metabolic syndrome. *Turk Patoloji Derg* 2015; 31 Suppl 1:172-80.
72. Vassileva V, Piquette-Miller M. Inflammation: the dynamic force of health and disease. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96:401-5.

## Abstract

The study aimed to identify the cutoff points for inflammatory markers that best discriminate the occurrence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. Baseline data were used from the elderly cohort in the city of Bambuí, Minas Gerais State, Brazil. The target exposure was presence of metabolic syndrome, defined according to the Adult Treatment Panel III criterion, and the outcomes included the following inflammatory markers: cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 e TNF), chemokines (CXCL8, CXCL9, CCL2, CXCL10, and CCL5), and C-reactive protein (CRP). Definition of the cutoff points for the inflammatory markers was based on the Classification and Regression Tree (CART) method. The associations between these markers and metabolic syndrome were estimated by logistic regression models, obtaining odds ratios and 95% confidence intervals, considering adjustment for confounding factors. Prevalence of metabolic syndrome was 49.1%, and IL-1 $\beta$ , IL-12, and TNF levels were not associated statistically with this exposure. After adjustment, presence of metabolic syndrome was associated with higher IL-6 and CRP levels and lower CXCL8 and CCL5. Significant associations were also observed with intermediate serum CXCL9 and CXCL10 levels. The combination of markers also showed a significant and consistent association with metabolic syndrome. In addition to demonstrating an association between metabolic syndrome and a wide range of biomarkers (some not previously described in the literature), the results highlight that this association occurs at much lower levels than previously demonstrated, suggesting that metabolic syndrome plays an important role in the inflammatory profile of the older adults.

Metabolic Syndrome; Inflammation; Biomarkers; Health of the Elderly

## Resumen

El objetivo del trabajo fue identificar los puntos de corte de los marcadores inflamatorios que mejor discriminaran la ocurrencia del síndrome metabólico entre ancianos residentes en comunidades. Se utilizaron datos de referencia de una cohorte de ancianos, realizada en la ciudad de Bambuí, Minas Gerais, Brasil. La exposición de interés fue la presencia del síndrome metabólico, definida por el criterio Adult Treatment Panel III, y los desenlaces incluyeron los siguientes marcadores inflamatorios: citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12 e TNF), quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CCL2, CXCL10 y CCL5) y proteína C-reactiva (PCR). La definición de los puntos de corte de los marcadores inflamatorios se basó en el método Classification and Regression Tree (CART). Las asociaciones entre esos marcadores y el síndrome metabólico se estimaron mediante modelos de regresión logística, obteniéndose odds ratio e intervalos con 95% de confianza, considerando el ajuste por factores de confusión. La prevalencia del síndrome metabólico fue de 49,1%, y los niveles de IL-1 $\beta$ , IL12 y TNF no se mostraron asociados a esa exposición. Tras el ajuste, la presencia del síndrome metabólico se asoció a mayores valores de IL-6 y PCR y a menores valores de CXCL8 y CCL5. Las asociaciones significativas se observaron incluso con niveles séricos intermedios de CXCL9 y CXCL10. Asimismo, la combinación de los marcadores presentó una asociación significativa y consistente con el síndrome metabólico. Además de demostrar asociación entre el síndrome metabólico y una amplia gama de biomarcadores, algunos todavía no descritos en la literatura, los resultados resaltan que esa asociación ocurre en niveles muy inferiores a los ya demostrados, sugiriendo que el síndrome metabólico desempeña un importante papel en el perfil inflamatorio de los ancianos.

Síndrome Metabólico; Inflamación; Biomarcadores; Salud del Anciano

---

Recebido em 01/Jul/2018  
Versão final reapresentada em 13/Set/2018  
Aprovado em 27/Set/2018