

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

RENATA VARGAS SINATORA

**RELAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
PARA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA**

MARILIA

2022

RENATA VARGAS SINATORA

**RELAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS
PARA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Coorientadora: Prof. Dr. Eduardo F. Baisi Chagas

MARÍLIA

2022

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: Renata Vargas Sinatora

Sinatora, Renata Vargas

S615r Relação de marcadores inflamatórios e critérios diagnósticos para síndrome metabólica em mulheres pós-menopausa / Renata Vargas Sinatora - Marília: UNIMAR, 2022.

46f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2022.

Orientação: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

1. Critérios Diagnósticos 2. Marcadores Inflamatórios 3. Pós-menopausa 4. Síndrome Metabólica

I. Sinatora, Renata Vargas

CDD –

618.175

FOLHA DE APROVAÇÃO

RENATA VARGAS SINATORA

RELAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

Aprovado em: ____/____/____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

“Onde vá

Onde quer que vá

Leva o coração feliz

Toca a flauta da alegria

Como doce menestrel

Onde vá

Onde quer que vá

Vou estar de olho atento

À tua menor tristeza

Por o teu sorriso o mel

Onde vá

Vá para ser estrela

As coisas se transformam

E isto não é bom nem mal

E onde quer que eu esteja

Vou ver o teu sinal”

(Por Brilho- Oswaldo Montenegro)

Como foi fácil “voar” tendo vocês com os olhos sempre atentos.

Aos meus pais Fátima e Pedro, exemplos de amor incondicional, este trabalho é dedicado a vocês!

AGRADECIMENTOS

“Viver é deixar Viver” (Barão Vermelho)

Ao meu Amor Paulo, que privilégio o meu, nos deixar viver nessa jornada. Que seja infinito enquanto dure e que dure todos os nossos reencontros.

Aos meus Filhos Pedro e Fernando. “De toda a minha literatura vocês são a minha melhor página” (Martha Medeiros). Amo vocês mais que tudo nessa vida.

As minhas meninas, Beatriz e Júlia, o grande presente que a vida me deu.

“Não devemos permitir que alguém saia da nossa presença sem se sentir melhor e mais feliz” (Madre Tereza)

À minha orientadora, Prof. Dra. Sandra Maria Barbalho, o maior exemplo de gentileza e competência. Impossível sair da sua presença sem se sentir melhor e mais feliz. Por mais pessoas como você no mundo.

Ao meu amado irmão André e aos amigos de coração e alma que tenho a honra de caminharem ao meu lado; Suzi, Erika, Lari, Paula, Amélia, Lais, Vanessinha e os caçulas Milena e Cris.

“Viver é sempre dizer aos outros que eles são importantes” (Chico Xavier)

Betinho, meu amigo, meu irmão, você faz parte de toda e qualquer conquista na minha vida.

“Vive de tal forma que deixes pegadas luminosas no caminho percorrido, como estrelas apontando o rumo da felicidade” (Joanna de Ângelis)

Ao meu querido Roberto; Quanta Luz você deixou..... quantas saudades meu amigo.

À Prof. Dra. Ellen, ao Prof. Dr. Eduardo, gratidão por dividirem tanto conhecimento e atenção

Ao Prof. Dr. Adriano Cressoni Araújo, Coordenador do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais da UNIMAR, obrigada pela organização e dedicação. O exemplo de vocês nos inspira.

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antonio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Dr. Carlos Henrique Bertoni Reis, Diretor técnico do Hospital Beneficente UNIMAR;

A Profa. Dra. Maria Elizabeth da Silva Hernandes Correa, Diretora de Ensino e Pesquisa do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao Prof. Dr. José Pedro Trevisan Novaretti, Diretor Clínico do Hospital Beneficente UNIMAR;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

As secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio;

a todos meus sinceros agradecimentos!

RELAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES PÓS-MENOPAUSA

RESUMO A síndrome metabólica (SM) é uma condição multifatorial atualmente considerada um dos principais problemas de saúde pública no mundo. O diagnóstico de SM inclui normalmente três de cinco fatores de risco: hiperglicemia, circunferência abdominal elevada, triglicérides aumentados, níveis séricos de HDL-c diminuídos e hipertensão. Vários estudos mostraram que mulheres na pós-menopausa são mais vulneráveis a apresentar SM. O aumento da deposição de gordura visceral no período pós-menopausa aumenta a produção de citocinas inflamatórias gerando um estado inflamatório de baixo grau. Há aumento na liberação do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) e Interleucina-6 (IL-6) e diminuição nos níveis de IL-10. O objetivo deste estudo foi investigar a relação de biomarcadores inflamatórios e SM em mulheres na pós-menopausa considerando os critérios diagnósticos NCEP-III, Harmonizado e IDF. Tratou-se de um estudo transversal observacional aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (conforme protocolo 364/2011) e pelo COMAP (Comitê Municipal de Avaliação e Pesquisa) (processo 476/11 -WL). O estudo foi realizado em Unidade de Saúde da Família da cidade de Marília - São Paulo onde apenas 70 mulheres atenderam aos critérios de inclusão (ausência de menstruação por pelo menos cinco anos; presença de obesidade e sem estar em terapia de reposição hormonal). Foram avaliados os seguintes parâmetros: composição corporal, presença de comorbidades, tempo sem menstruação, uso de medicamentos e valores de IL-6, IL-10 e TNF- α . ANOVA, Kruskal-Wallis, Levene, CurvaROC e Odds ratio foram utilizados para analisar os dados. Em relação à presença de comorbidades, a de maior prevalência foi a dislipidemia e, embora as pacientes avaliadas pelos métodos Harmonizado e da IDF tenham apresentado maior prevalência de SM em relação ao método diagnóstico da NCEP-III, a análises dos intervalos de confiança de 95% indicam que não há diferença estatisticamente significativa entre os métodos. O método da NCEP-III apresentou maior prevalência de circunferência de cintura aumentada em relação aos métodos Harmonizado e IDF. Valores mais altos da razão IL-10 / TNF- α no grupo SM sugerem que concentrações mais altas de IL-10 podem estar contribuindo para a redução do TNF- α no grupo SM. Além disso, a relação IL-10 / TNF- α apresentou acurácia significativa para discriminar pacientes com SM de acordo com os critérios do NCEP.

Palavras-chave: Menopausa; Gordura visceral; Inflamação; IL-6; IL10; TNF- α

RELATIONSHIP OF INFLAMMATORY MARKERS AND DIAGNOSTIC CRITERIA
FOR METABOLIC SYNDROME IN POST-MENOPAUSE WOMEN

ABSTRACT: Metabolic syndrome (MS) is a multifactorial metabolic condition currently considered one of the main public health problems in the world. The diagnosis of MS typically includes three out of five risk factors which are hyperglycemia, increased waist circumference, increased triglycerides, decreased serum HDL-c levels, and hypertension. Several studies have shown that postmenopausal women are more vulnerable to having MS. The increase in visceral fat deposition in the postmenopausal period increases the production of inflammatory cytokines leading to a low-grade inflammatory state and increased release of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Interleukin-6 (IL-6), and decrease in IL-10 levels. The aim of this study was to investigate the relationship between inflammatory biomarkers and MS in postmenopausal women considering different diagnostic criteria. This was an observational cross-sectional study approved by the Research Ethics Committee (according to protocol 364/2011) and by COMAP (Municipal Research and Evaluation Committee) (process 476/11 -WL). The study was carried out at a Family Health Unit in the city of Marília - São Paulo, where only 70 women met the inclusion criteria (absence of menstruation for at least five years; presence of obesity and not being on hormone replacement therapy). The following parameters were evaluated: body composition, presence of comorbidities, time without menstruation, medication use and IL-6, IL-10 and TNF- α values. ANOVA, Kruskal-Wallis, Levene, ROC and Odds ratio were used to analyze the data. Regarding the presence of comorbidities, dyslipidemia was the most prevalent and, although the patients evaluated by the Harmonized and IDF methods showed a higher prevalence of MS in relation to the NCEP-III diagnostic method, the analysis of the 95% confidence intervals % indicate that there is no statistically significant difference between the methods. The NCEP-III method showed a higher prevalence of increased waist circumference compared to the Harmonized and IDF methods. Higher values of the IL-10 / TNF- α ratio in the SM group suggest that higher concentrations of IL-10 may be contributing to the reduction of TNF- α in the SM group. In addition, the IL-10 / TNF- α ratio showed significant accuracy to discriminate patients with MS according to the NCEP criteria.

Keywords: Menopause; Visceral fat; Inflammation; IL-6; IL10; TNF- α

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Estatística descritiva das variáveis que caracterizam a amostra (n=70).
..... 21
- Tabela 2** - Distribuição de frequência (%) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da presença dos critérios diagnósticos e da Síndrome Metabólica (SM) por método.22
- Tabela 3:** Análise do desempenho dos pontos de corte de IL-10, IL-6, TNF- α e suas razões para o diagnóstico de Síndrome Metabólica utilizando diferentes métodos. 23
- Tabela 4:** Comparação da média dos intervalos de confiança de 95% (IC95%) da circunferência da cintura (cm), gordura corporal (%) e marcadores inflamatórios entre sujeitos com e sem Síndrome Metabólica (SM) para os três métodos diagnósticos 25
-

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO	16
3. MÉTODOS.....	18
4. RESULTADOS	21
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41



1. INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é uma condição multifatorial atualmente considerada um dos principais problemas de saúde pública em mulheres e homens em todo o mundo, com taxas de acometimento de 30% em algumas populações (20-25% nos países ocidentais). Existem algumas definições e consensos de diagnóstico para SM, como NCEP ATP-III, IDF e critérios harmonizados. Os critérios harmonizados foram criados para trazer harmonia entre as várias definições existentes da SM [1-6]. Esses critérios incluem fatores de risco cardiometabólicos, como dislipidemia, hiperglicemia, obesidade e hipertensão. Esses fatores de risco estão relacionados a um estilo de vida sedentário, alto teor de açúcar e gordura, hábitos alimentares e estresse, levando a um estado pró-inflamatório e pró-oxidativo [7-10].

As taxas de incidência de SM aumentam significativamente com a idade, principalmente em pessoas com mais de 50 anos (40-45%). Além disso, modificações na homeostase das citocinas insulínótropas e antiinflamatórias devido ao aumento da deposição de gordura visceral podem resultar em resistência à insulina, que é um dos componentes da definição da SM. Além disso, vários estudos mostram que mulheres na pós-menopausa são mais vulneráveis a apresentar SM [11-14].

Na pós-menopausa, é comumente observado ganho de peso e acúmulo de gordura central principalmente devido ao desequilíbrio na sinalização de estradiol levando a dislipidemia, resistência à insulina / diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão e doença cardiovascular (DCV). O aumento da deposição de gordura visceral aumenta a produção de citocinas inflamatórias gerando um estado inflamatório de baixo grau e a liberação do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), e Interleucina-6 (IL-6) e, diminuição da IL-10, que é considerado um biomarcador anti-inflamatório [15-22].

A disfunção dos adipócitos, uma característica comum da SM, está associada ao aumento da população de macrófagos M1 no tecido adiposo. Esse cenário pode resultar em aumento da secreção de IL-6 e TNF- α que podem contribuir para os diversos processos patológicos associados à SM, justamente por sua ação sistêmica. A IL-10 por sua vez, desempenha um papel na modulação da inflamação sistêmica e uma de suas funções é auxiliar a promover a remodelação normal do tecido após uma resposta inflamatória. Ao antagonizar as ações pró-inflamatórias da IL-6 e TNF- α , a IL-10 parece exercer um efeito protetor contra o aumento dessas citocinas [23-25].

De outro lado, a disfunção ovariana na pós-menopausa pode contribuir para o aumento das citocinas pró-inflamatórias. Alguns, como o TNF- α , parecem agravar a hipertensão associada à hiperglicemia, obesidade visceral e dislipidemia para contribuir com o cenário da SM [26-30].



2. OBJETIVO



2. OBJETIVO

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre biomarcadores inflamatórios e SM em mulheres na pós-menopausa considerando diferentes critérios diagnósticos. Além disso, também pretendemos analisar o desempenho dos pontos de corte para IL-10, IL6 e TNF- α no diagnóstico da SM.



3. MÉTODOS



3. MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo e Pacientes Incluídos

Tratou-se de um estudo transversal observacional realizado com base nas recomendações do STROBE [31] que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (conforme protocolo 364/2011) e pelo COMAP (Comitê Municipal de Avaliação e Pesquisa) (processo 476/11 -WL). O estudo foi realizado em Unidade de Saúde da Família da cidade de Marília - São Paulo que possui 786 mulheres entre 50 a 79 anos em seu registro. Inicialmente, 140 mulheres foram selecionadas probabilisticamente para visitas domiciliares e um convite para participar do estudo. Após visita domiciliar e convite para participação, 94 mulheres concordaram em participar, mas após avaliação inicial, somente 70 atenderam aos critérios de inclusão (a) ausência de menstruação por pelo menos cinco anos; b) diagnóstico de obesidade; c) não estar em terapia de reposição hormonal; d) percentual de gordura corporal (GC%); e) Ter realizado menos de 150 minutos por semana de exercícios.

O período de coleta de dados foi de dezembro de 2011 a março de 2012. Foram coletados dados referentes aos critérios diagnósticos para SM, composição corporal, comorbidades, tempo sem menstruação, uso de medicamentos e valores séricos de IL-6, IL-10 e TNF- α . Os dados foram coletados em três seções: 1º dia: visita domiciliar e convite para participação na pesquisa; 2º dia: avaliação inicial e identificação dos critérios de inclusão; 3º dia: coleta de sangue para análise bioquímica. Três diferentes critérios diagnósticos para SM foram considerados: os critérios da NCEP-ATP-III [3]; IDF [5] e o critério Harmonizado [1,4].

O tamanho mínimo da amostra foi estimado em 52 elementos para uma margem de erro tipo I de 1%, poder do estudo de 80% e grande tamanho do efeito de 0,80 [32] para comparação de médias entre grupos independentes.

3.2. Avaliações Antropométricas

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso pela altura ao quadrado (kg / m^2). A circunferência da cintura (CC) foi obtida para avaliar a presença de obesidade abdominal. A massa corporal magra e a gordura corporal foram calculadas por análise de impedância bioelétrica (e com equações específicas para mulheres na pós-menopausa). Valores de porcentagem de gordura $\geq 35\%$ foram considerados obesidade [33, 34].

3.3 Avaliações Bioquímicas

Os parâmetros bioquímicos incluíram a avaliação da glicemia de jejum (GJ), triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), lipoproteína de alta densidade (HDL -c), TNF- α , IL-6 e IL-10. As participantes foram orientadas a jejuar, não realizar atividade física nas últimas 12 horas e não ingerir bebidas alcoólicas nas últimas 72 horas.

A avaliação dos níveis de citocinas foi obtida com o kit Enzyme-Linked Immuno-Sorbant Assay (ELISA) (BD Biosciences) com limite de detecção de 2,0 pg / mL para IL-10 e TNF- α e 2,2 pg / mL para IL-6. As razões entre IL-10 e TNF- α (IL-10 / TNF- α) e IL-10 e IL-6 (IL-10 / IL-6) foram avaliadas para investigar a taxa de síntese entre os biomarcadores anti e pró-inflamatórios [35] e para comparação dos valores de IL-6-, IL-10 e TNF- α .

3.4 Critérios diagnóstico da Síndrome Metabólica (SM)

A presença de SM foi avaliada de acordo com o NCEP ATP - III [3]; IDF (International Diabetes Federation) e critérios harmonizados. NCEP ATP-III que inclui a presença de quaisquer três das seguintes circunstâncias: hiperglicemia (glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL); circunferência da cintura ≥ 102 cm em homens e ≥ 88 cm em mulheres; HDL-c sérico ≤ 40 mg em homens e ≤ 50 mg/dL em mulheres; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL; e pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg. Os critérios da IDF consideram a presença de obesidade abdominal e quaisquer dois dos seguintes: circunferência da cintura > 90 cm em homens e > 80 cm em mulheres; pressão arterial $> 130/85$ mmHg; glicemia > 100 mg/dL; triglicerídeos > 150 mg/dL; HDL-c < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres. Os critérios Harmonizados indicam a presença de SM em um paciente com qualquer um dos três fatores de risco: circunferência da cintura > 90 cm em homens e > 80 cm em mulheres; pressão arterial $> 130/85$ mmHg; glicemia > 100 mg/dL; triglicerídeos > 150 mg/dL; HDL-c < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres [1-3, 36, 37].

3.5 Morbidades

Os dados sobre a presença de doenças crônicas foram obtidos por meio de anamnese na avaliação inicial e confirmados em prontuário.

3.6 Análises estatísticas

As variáveis quantitativas são descritas como média e desvio padrão (DP) ou intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As variáveis qualitativas são descritas pela distribuição de frequência absoluta (f) e relativa (%). A normalidade foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e a homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene. As associações entre variáveis qualitativas foram analisadas por meio do teste do qui-quadrado. As médias nos três critérios diagnósticos foram comparadas usando ANOVA-one-way ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. As análises post-hoc foram realizadas com o teste de Bonferroni. Os valores Eta^2 determinaram o tamanho do efeito para ANOVA. Os valores de Eta^2 foram interpretados como: 0,10 pequeno; 0,25 meio; e 0,40 grande [38]. A curva *Receiver Operating Characteristic* (curva ROC) foi utilizada para identificar a sensibilidade e especificidade dos pontos de corte para marcadores inflamatórios na determinação do diagnóstico de SM. Foram realizadas as áreas sob a curva e o IC95%, sendo que o IC95% não incluiu o valor de 0,50. A partir dos pontos de corte estabelecidos, as variáveis quantitativas (marcadores inflamatórios) foram categorizadas e dicotomizadas para análise de associação por meio do teste do qui-quadrado e estimativa do *odds ratio* (Odds) para SM. A significância estabelecida foi de 5% (p-valor $\leq 0,05$), e as análises foram realizadas no software SPSS, versão 24.0 para Windows.



4. RESULTADOS



4. RESULTADOS

A tabela 1 apresenta os dados descritivos de idade, tempo sem menstruação (TSM), composição corporal, pressão arterial, glicemia, perfil lipídico e marcadores inflamatórios que caracterizam a amostra. Em relação às morbidades a de maior prevalência foi a dislipidemia.

Tabela 1: Estatística descritiva das variáveis que caracterizam a amostra (n=70).

Variáveis	Média	DP
Idade (anos)	60,54	6,74
Tempo sem menstruação (meses)	160,94	100,18
IMC (kg/m ²)	31,78	5,21
Circunferência de cintura (cm)	95,69	12,29
Massa magra (kg)	35,22	5,51
Gordura (%)	54,88	3,18
Pressão arterial sistólica	128,66	13,15
Pressão arterial diastólica	81,94	8,95
Glicemia (mg/dL)	95,97	18,39
Colesterol total (mg/dL)	209,84	32,96
Triglicerídeos (mg/dL)	147,27	64,32
HDL-c (mg/dL)	53,57	11,82
LDL-c (mg/dL)	129,04	30,31
VLDL-c (mg/dL)	29,46	12,86
nHDL-c (mg/dL)	156,27	33,34
IL-6 (pg/mL)	3,95	2,72
TNF-alfa (pg/mL)	9,03	4,65
IL-10 (pg/mL)	12,30	4,44
Razão IL10-IL6 (pg/mL)	4,20	2,54
Razão IL10-TNF (pg/mL)	2,22	2,19
	N	%
Dislipidemia	46	65,7
Hipertensão	43	61,4
Diabetes Mellitus	12	17,1
Osteoporose	9	12,9
Artrite	13	18,6
Artrose	21	30,0

LDL: Lipoproteína de Densidade Baixa; HDL: Lipoproteína de Densidade Alta; VLDL: Lipoproteína de Densidade Muito Baixa; IL: Interleucina; TNF- α : Fator de necrose tumoral Factor- α .

Nota: desvio-padrão (DP); frequência absoluta (N); frequência relativa.

A tabela 2 apresenta as prevalências dos critérios diagnósticos para SM e do diagnóstico da SM pelo método. O método da NCEP-III apresentou maior prevalência de circunferência de cintura aumentada em relação aos métodos Harmonizado e IDF. Embora os métodos Harmonizado e da IDF tenham apresentado maior prevalência de SM em relação ao método diagnóstico da NCEP-III, a análises dos intervalos de confiança de 95% indicam que não há diferença estatisticamente significativa entre os métodos.

Tabela 2: Distribuição de frequência (%) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da presença dos critérios diagnósticos e da Síndrome Metabólica (SM) por método.

	Harmonizado			IDF			NCEP-III		
	%	IC 95%		%	IC 95%		%	IC 95%	
		LI	LS		LI	LS		LI	LS
CC	94,2 ^a	86,2	97,8	94,2 ^a	86,2	97,8	67,1 ^b	55,5	77,0
PA (mmHg)	22,9	14,6	34,0	22,9	14,6	34,0	22,9	14,6	34,0
GL (mg/dL)	25,7	16,9	37,0	25,7	16,9	37,0	18,6	11,2	29,2
TG (mg/dL)	37,1	26,8	48,9	37,1	26,8	48,9	37,1	26,8	48,9
HDL (mg/dL)	44,3	33,2	55,9	44,3	33,2	55,9	44,3	33,2	55,9
SM	38,6	28,0	50,3	37,1	26,8	48,9	25,7	16,9	37,0

CC: circunferência de cintura; PA: Pressão arterial; GL: glicemia; TG: triacilglicerídeos; HDL: Lipoproteína de Densidade Baixa; SM: Síndrome Metabólica; LI: Limite inferior; LS: Limite superior.

Nota: Letras diferentes sobrescritas indicam diferença significativa na prevalência entre os métodos baseado na análise do IC95%. Limite inferior (LI); Limite superior (LS).

A tabela 3 apresenta a análise do desempenho dos pontos de corte dos marcadores inflamatórios e suas razões para identificar a presença da SM pelos diferentes métodos de diagnóstico. A análise da área sob a curva (AUC) aponta que os marcadores inflamatórios analisados não apresentam capacidade de identificar os sujeitos que tem SM, com exceção da razão de IL-10/TNF- α para o método do NCEP-III, que apresentou sensibilidade de 72,2% e especificidade de 63,4%.

Na tabela 4 foi realizada a comparação dos valores dos marcadores inflamatórios e suas razões entre os sujeitos com e sem SM para os diferentes métodos diagnósticos. Não foi observada diferença significativa entre os métodos e nem interação entre método e presença de SM. Porém para os valores de gordura corporal (%), TNF- α e razão IL-10/ TNF- α foi observado efeito significativo da presença de SM. Nos sujeitos com SM foi verificado valores inferiores

de gordura corporal (%) e TNF- α e valores maiores da razão IL-10/ TNF- α . Os valores de TNF- α inferiores nos sujeitos com SM podem estar relacionados com valores de gordura corpora (%) inferiores. Embora não significativo, os sujeitos com SM apresentaram valores de IL-10 e IL-6 superiores e razão de IL-10/IL-6 inferiores. Apesar de a IL-10 ser apontada como um marcador anti-inflamatório, os sujeitos com SM apresentaram valores mais elevados, o que pode estar relacionado com um ao estado inflamatório mais elevado associado aos valores mais elevados de IL-6 nos sujeitos do SM. Por outro lado, valores de TNF- α menores nos sujeitos com SM podem estar relacionados com valores mais elevados de IL-10.

Tabela 3: Análise do desempenho de pontos de corte da IL-10, IL-6, TNF- α e suas razões para o diagnóstico da Síndrome Metabólica (SM) a partir de diferentes métodos.

Método	Variável	Pontos de corte para SM	AUC (IC95%)	p-valor	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)
Harmonizado	IL-10 (pg/mL)	>12,23	0,56 (0,44 - 0,68)	0,34	59,2 (38,8 - 77,6)	60,4 (44,4 - 75,0)
IDF		>12,23	0,56 (0,43 - 0,67)	0,40	57,6 (36,9 - 76,6)	59,0 (43,2 - 73,7)
NCEP-II		>12,23	0,61 (0,48 - 0,72)	0,13	72,2 (46,5 - 90,3)	61,5 (47,0 - 74,7)
Harmonizado	IL-6 (pg/mL)	>2,17	0,55 (0,42 - 0,67)	0,45	85,1 (66,3 - 95,8)	41,8 (27,0 - 57,9)
IDF		>2,17	0,53 (0,41 - 0,65)	0,62	84,6 (65,1 - 95,6)	40,9 (26,3 - 56,8)
NCEP-II		>2,56	0,57 (0,45 - 0,69)	0,35	72,2 (46,5 - 90,3)	48,0 (34,0 - 62,4)
Harmonizado	TNF-alfa (pg/mL)	\leq 6,39	0,60 (0,47 - 0,71)	0,15	44,4 (25,5 - 64,7)	79,0 (64,0 - 90,0)
IDF		\leq 6,39	0,60 (0,47 - 0,71)	0,16	46,1 (26,6 - 66,6)	79,5 (64,7 - 90,2)
NCEP-II		\leq 5,24	0,63 (0,50 - 0,74)	0,09	50,0 (26,0 - 74,0)	80,7 (67,5 - 90,4)
Harmonizado	IL-10/IL-6 (pg/mL)	>7,68	0,51 (0,39 - 0,63)	0,83	3,7 (0,09 - 19,0)	86,0 (72,1 - 94,7)
IDF		>3,43	0,53 (0,40 - 0,65)	0,66	61,5 (40,6 - 79,8)	54,5 (38,8 - 69,6)
NCEP-II		>6,51	0,51 (0,38 - 0,63)	0,91	27,7 (9,7 - 53,5)	88,4 (76,6 - 95,6)
Harmonizado	IL-10/TNF- α (pg/mL)	>1,41	0,61 (0,49 - 0,73)	0,09	59,2 (38,8 - 77,6)	62,7 (46,7 - 77,0)
IDF		>4,26	0,61 (0,49 - 0,73)	0,10	30,7 (14,3 - 51,8)	88,6 (75,4 - 96,2)
NCEP-II		>1,41	0,67 (0,54 - 0,78)	0,01*	72,2 (46,5 - 90,3)	63,4 (49,0 - 76,4)

IDF: International Diabetes Federation; NCEP-ATP III The National Cholesterol Education Program ATP III criteria; IL: Interleucina; SM: Síndrome Metabólica; TNF- α : Fator de necrose tumoral Factor- α .

Nota: Área sob a curva (AUC); intervalo de confiança de 95% (IC95%); * indica efeito significativo do ponto de corte para o diagnóstico da SM; o ponto de corte foi estabelecido pelo intervalo de confiança do índice de Youden.

Tabela 4: Comparação de média de intervalo de confiança de 95% (IC95%) da gordura corporal (%) e marcadores inflamatórios entre sujeitos com e sem Síndrome Metabólica (SM) para os três métodos diagnósticos.

Variáveis	SM	Método									Anova-two-way		
		Harmonizado			IDF			NCEP-III			SM	Método	Interação
		Média	IC95%		Média	IC95%		Média	IC95%		p-valor	p-valor	p-valor
			LI	LS		LI	LS		LI	LS			
Gordura (%)	Sem	55,41	54,47	56,34	55,44	54,53	56,35	54,97	54,11	55,83	0,023*	0,983	0,569
	Com	54,05	52,75	55,35	53,95	52,61	55,28	54,63	52,88	56,37			
IL-6 (pg/mL)	Sem	3,90	3,03	4,77	3,95	3,10	4,81	3,78	3,04	4,51	0,520	0,939	0,779
	Com	4,02	3,00	5,05	3,94	2,89	5,00	4,45	2,96	5,93			
TNF-alfa (pg/mL)	Sem	9,70	8,31	11,09	9,69	8,33	11,04	9,60	8,32	10,87	0,005*	0,909	0,953
	Com	7,96	6,08	9,85	7,91	5,96	9,87	7,38	5,10	9,66			
IL-10 (pg/mL)	Sem	12,00	10,56	13,44	12,02	10,62	13,43	11,92	10,67	13,17	0,127	0,934	0,886
	Com	12,79	11,18	14,40	12,77	11,10	14,45	13,40	11,30	15,50			
Razão IL10-IL6 (pg/mL)	Sem	4,29	3,42	5,17	4,25	3,39	5,11	4,22	3,49	4,94	0,739	0,999	0,979
	Com	4,06	3,28	4,85	4,14	3,33	4,94	4,17	2,98	5,37			
Razão IL10-TNF (pg/mL)	Sem	1,88	1,30	2,46	1,87	1,30	2,44	2,00	1,40	2,60	0,005*	0,959	0,994
	Com	2,77	1,77	3,77	2,82	1,79	3,86	2,87	1,76	3,98			

IDF: International Diabetes Federation; NCEP-ATP III The National Cholesterol Education Program ATP III criteria; Limite inferior (LI); LS: Limite superior; IL: Interleucina; SM: Síndrome Metabólica; TNF- α : Fator de necrose tumoral Factor- α .

Nota: para comparação das médias foi realizada uma Anova-two-way considerando o método e a SM. * indica diferença significativa entre sujeitos com e sem SM pelo teste Anova-two-way para p-valor $\leq 0,05$.



5. DISCUSSÃO



5. DISCUSSÃO

De acordo com a atualização da *American Heart Association / National Heart, Lung, Blood Institute* - ATP III [3] e da IDF [4], o objetivo principal para diagnosticar a presença de SM é identificar indivíduos com alto risco a longo prazo de desenvolver Doenças Cardiovasculares e Diabetes Mellitus 2. Com base no diagnóstico é possível realizar terapias adequadas para reduzir esses fatores de risco [36]. Devido ao aumento da expectativa de vida, identificar a presença de SM em mulheres na pós-menopausa pode garantir uma melhor qualidade de vida e menor risco de complicações cardiovasculares.

Assman et al [1] investigaram a prevalência de SM usando o NCEP ATP - III e os critérios da IDF em duas populações americanas e uma alemã e descobriram que, quando os primeiros critérios foram usados, a prevalência de SM foi maior em homens e mulheres nos Estados Unidos do que nas amostras alemãs, mas, quando eles usaram os critérios da IDF, ocorreu o contrário. Em nossa amostra, não observamos diferenças em mulheres na pós-menopausa com esses critérios (25,7% quando o NCEP ATP-III foi usado e 37,1 quando o IDF foi usado) e com os critérios harmonizados (38,6%). No entanto, é relevante mencionar que a prevalência de SM na população estudada é elevada em qualquer um dos três critérios (principalmente para o Harmonizado). Embora não seja significativo, o critério do NCEP apresentou menor prevalência de SM, o que está relacionado a diferenças no ponto de corte da circunferência da cintura.

Pokharel et al [5] também compararam a prevalência de SM usando as definições NCEP ATP-III, IDF e Harmonizado em pacientes nepaleses com DM2 e encontraram taxas de 73,9%, 66,8% e 80,3%. Além disso, segundo esses autores, a definição do NCEP ATP-III poderia identificar menos pacientes com obesidade central na amostra de um sujeito diabético devido aos pontos de corte muito altos da CC. Em nosso estudo, a maior prevalência de SM em mulheres na pós-menopausa foi encontrada na definição harmonizada (38,6%) e a menor foi observada no NCEP ATP-III (25,7%) (Tabela 2).

Outro estudo [37] também investigou os três critérios mencionados acima para investigar a presença de SM em pacientes diabéticos e encontrou 72,7, 50,2 e 53,9%, respectivamente, nos critérios harmonizados, NCEP ATP-III e IDF. Os autores concluíram que índice de massa corporal elevado, dislipidemia e hipertensão foram os fatores de risco

preditivos mais relevantes para SM. Além disso, a prevalência máxima de SM foi observada quando o critério Harmonizado foi utilizado.

O uso do critério Harmonizado e IDF parecem ser mais adequados para mulheres na pós-menopausa devido aos valores de corte da CC mais baixos. No presente estudo, ao considerar os critérios do NCEP para este parâmetro, 32,9% não apresentavam obesidade abdominal, mas os percentuais de gordura eram elevados (> 35%). Índice de massa corporal elevado, dislipidemia e hipertensão, além das modificações hormonais observadas na pós-menopausa, estão associados ao aumento do tecido adiposo branco. Essas alterações metabólicas estão relacionadas ao aumento da liberação de marcadores inflamatórios levando a um estado inflamatório de baixo grau promovido pelo aumento dos níveis séricos de IL-6 e TNF- α e redução da IL-10 [23-27,38]. Um estado inflamatório crônico de baixo grau é evidente em mulheres na pós-menopausa e o controle dessa condição pode ser relevante para a prevenção das doenças mais comuns em mulheres [39].

TNF- α e IL-6 são importantes biomarcadores inflamatórios secretados por linfócitos e macrófagos. Além da diminuição do estrogênio em mulheres na pós-menopausa, sua elevação está associada a doenças crônicas como dislipidemia, hipertensão e DCV. Além disso, o estrogênio estimula a síntese de IL-6 e TNF- α [40-42]. Zannas et al [43], defendendo que os riscos cardiometabólicos são aumentados devido à exposição ao estresse psicossocial e durante a transição da menopausa em mulheres, investigaram o papel da IL-6 na predição de desfechos cardiometabólicos longitudinais em mulheres na peri-menopausa. Os achados desses autores mostraram que níveis mais elevados de IL-6 podem prever elevação longitudinal desses riscos metabólicos em mulheres na peri-menopausa e também evidenciar uma ligação entre inflamação sistêmica com EM. Em nosso estudo, não podemos afirmar que IL-6, TNF- α e IL-10 podem identificar indivíduos com SM, exceto para a relação IL-10 / TNF. Embora sem significância, os valores de IL-6 são sensíveis para identificar SM nos três critérios diferentes (Harmonizado, NCEP ATP-III e IDF).

Santos-Marcos et al [44] mostraram níveis mais elevados de IL-6 e TNF- α em mulheres na pós-menopausa saudáveis em comparação com o estado pré-menopausa. Nossos resultados não mostraram diferença significativa entre os métodos e a presença de SM, mas foi observado efeito significativo para os valores de CC, percentual de gordura corporal, TNF- α e relação IL-10 / TNF- α . Em indivíduos com SM, também foram observados menores valores de percentual de gordura corporal e TNF- α e maiores valores da relação IL-10 / TNF- α . Valores mais baixos

de TNF- α em indivíduos com SM pode estar relacionado à gordura corporal inferior. Embora não seja significativo, os indivíduos com SM apresentaram valores mais altos de IL-10 e IL-6 e uma razão IL-10 / IL-6 mais baixa. Nossa hipótese é que, embora a IL-10 seja identificada como um marcador anti-inflamatório, os indivíduos com SM apresentaram valores aumentados, o que pode estar relacionado a um estado inflamatório mais elevado associado a valores mais elevados de IL-6 nesses indivíduos. Por outro lado, valores mais baixos de TNF- α em indivíduos com SM podem estar relacionados a valores mais altos de IL-10. Ressalta-se que embora o grupo com SM apresentasse percentual de gordura significativamente menor do que o grupo sem SM, os valores médios do percentual de gordura no grupo com SM são elevados (> 50% de gordura), o que contribui fortemente para altos valores de IL-6. A interação entre estrogênio-progesterona e biomarcadores de inflamação pode explicar o maior processo de inflamação observado durante os períodos de flutuação hormonal. Assim, a redução dos níveis de IL-6 induzidos pela progesterona pode diminuir o inibidor tecidual das metaloproteinases e aumentar a atividade de enzimas proteolíticas e níveis elevados de TNF- α , levando à inflamação e manifestações clínicas [45].

Uma conquista relevante da medicina é o aumento da expectativa de vida das mulheres. No entanto, as comorbidades da pós-menopausa e o aumento do envelhecimento têm impactado os sistemas econômicos. O desafio dos pesquisadores, médicos e do governo é melhorar a extensão da saúde, a qualidade de vida e reduzir a carga para os sistemas de saúde. Por esses motivos, o conhecimento a respeito da prevenção da SM e DCV é de suma importância.

Até onde sabemos este é o primeiro estudo que compara as definições da IDF, NCEP ATP-III e Critério Harmonizado para SM em mulheres pós-menopausa. Além disso, este é o primeiro estudo que mostra o papel da IL-6, TNF- α e IL-10 nesses diferentes critérios de identificação da SM. Embora apenas a relação IL-10 / TNF- α tenha apresentado acurácia significativa considerando os critérios de sensibilidade e especificidade, a IL-6 apresentou boa sensibilidade para diagnosticar SM e o TNF- α apresentou boa especificidade para identificar aqueles que não têm SM. Esses resultados abrem uma perspectiva importante para novos estudos em mulheres na pós-menopausa que investiguem o potencial de diferentes marcadores inflamatórios na fisiopatologia desta condição.



6. CONCLUSÃO



6. CONCLUSÃO

Embora não tenham sido observadas diferenças significativas na prevalência de SM entre os diferentes critérios avaliados, o critério do NCEP tende a ter menor prevalência devido ao maior ponto de corte adotado para a circunferência da cintura. O percentual de gordura e os menores valores de TNF- α nos grupos com SM destacam a relação entre essas variáveis. Valores mais altos da razão IL-10 / TNF- α no grupo SM sugerem que concentrações mais altas de IL-10 podem estar contribuindo para a redução do TNF- α no grupo com SM. Além disso, a relação IL-10 / TNF- α apresentou acurácia significativa para discriminar pacientes com SM de acordo com os critérios do NCEP.



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Assmann, G.; Guerra, R.; Fox, G.; Cullen, P.; Schulte, H.; Willett, D.; Grundy, S.M.J.T.A.j.o.c. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. **2007**, *99*, 541-548.
 2. Subramani, S.K.; Mahajan, S.; Chauhan, P.; Yadav, D.; Mishra, M.; Pakkirisamy, U.; Prasad, G.J.D.; Research, M.S.C.; Reviews. Prevalence of metabolic syndrome in Gwalior region of Central India: A comparative study using NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. **2019**, *13*, 816-821.
 3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **2002**, *106*, 3143-3421.
 4. Alberti, K.G.; Zimmet, P.; Shaw, J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* **2006**, *23*, 469-480, doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
 5. Pokharel, D.R.; Khadka, D.; Sigdel, M.; Yadav, N.K.; Acharya, S.; Kafle, R.C.; Shukla, P.S. Prevalence of metabolic syndrome in Nepalese type 2 diabetic patients according to WHO, NCEP ATP III, IDF and Harmonized criteria. *Journal of diabetes and metabolic disorders* **2014**, *13*, 104, doi:10.1186/s40200-014-0104-3.
 6. Silveira Rossi, J.L.; Barbalho, S.M.; Reverete de Araujo, R.; Bechara, M.D.; Portero Sloan, K.; Sloan, L.A. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases: Going Beyond Traditional Risk Factors. *Diabetes/metabolism research and reviews* **2021**, 10.1002/dmrr.3502, e3502, doi:10.1002/dmrr.3502.
 7. de Oliveira Dos Santos, A.R.; de Oliveira Zanuso, B.; Miola, V.F.B.; Barbalho, S.M.; Santos Bueno, P.C.; Flato, U.A.P.; Detregiachi, C.R.P.; Buchaim, D.V.; Buchaim, R.L.; Tofano, R.J., et al. Adipokines, Myokines, and Hepatokines: Crosstalk and Metabolic Repercussions. *International journal of molecular sciences* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22052639.
-

-
8. Barbalho, S.M.; Bechara, M.D.; Quesada, K.; Gabaldi, M.R.; Goulart, R.d.A.; Tofano, R.J.; Gasparini, R.G.J.J.v.b. Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável? **2015**, *14*, 319-327.
 9. Tofano, R.J.; Pescinni-Salzedas, L.M.; Chagas, E.F.B.; Detregiachi, C.R.P.; Guiguer, E.L.; Araujo, A.C.; Bechara, M.D.; Rubira, C.J.; Barbalho, S.M.J.D., Metabolic Syndrome; Targets, O., et al. Association of Metabolic Syndrome and Hyperferritinemia in Patients at Cardiovascular Risk. **2020**, *13*, 3239.
 10. Ning, J.; Zhang, Y.; Hu, H.; Hu, W.; Li, L.; Pang, Y.; Ma, S.; Niu, Y.; Zhang, R. Association between ambient particulate matter exposure and metabolic syndrome risk: A systematic review and meta-analysis. *The Science of the total environment* **2021**, 782, 146855, doi:10.1016/j.scitotenv.2021.146855.
 11. Buono, G.; Crispo, A.; Giuliano, M.; De Angelis, C.; Schettini, F.; Forestieri, V.; Lauria, R.; De Laurentiis, M.; De Placido, P.; Rea, C.G., et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast cancer research and treatment* **2020**, *182*, 401-409, doi:10.1007/s10549-020-05701-7.
 12. Hauner, D.; Hauner, H. Metabolic syndrome and breast cancer: is there a link? *Breast care (Basel, Switzerland)* **2014**, *9*, 277-281, doi:10.1159/000365951.
 13. Dong, S.; Wang, Z.; Shen, K.; Chen, X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Frontiers in oncology* **2021**, *11*, 629666, doi:10.3389/fonc.2021.629666.
 14. Tabatabaei-Malazy, O.; Djalalinia, S.; Asayesh, H.; Shakori, Y.; Esmaeili Abdar, M.; Mansourian, M.; Mahdavi Gorabi, A.; Noroozi, M.; Qorbani, M. Menopause and metabolic syndrome in the Middle East countries; a systematic review and meta-analysis study. *Journal of diabetes and metabolic disorders* **2018**, *17*, 357-364, doi:10.1007/s40200-018-0375-1.
 15. Mehta, J.; Kling, J.M.; Manson, J.E. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Frontiers in endocrinology* **2021**, *12*, 564781, doi:10.3389/fendo.2021.564781.
 16. Kapoor, E.; Collazo-Clavell, M.L.; Faubion, S.S. Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clinic proceedings* **2017**, *92*, 1552-1558, doi:10.1016/j.mayocp.2017.08.004.
-

-
-
17. Van Pelt, R.E.; Gavin, K.M.; Kohrt, W.M. Regulation of Body Composition and Bioenergetics by Estrogens. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* **2015**, *44*, 663-676, doi:10.1016/j.ecl.2015.05.011.
 18. Huan, L.; Deng, X.; He, M.; Chen, S.; Niu, W. Meta-analysis: Early Age at Natural Menopause and Risk for All-Cause and Cardiovascular Mortality. *BioMed research international* **2021**, *2021*, 6636856, doi:10.1155/2021/6636856.
 19. Gianos, E.; Karalis, D.G.; Gaballa, D.; Paparodis, R.; Mintz, G.L.; Balakrishnan, M.; Myerson, M.; Brinton, E.A.; Wild, R.A. Managing cardiometabolic risk factors across a woman's lifespan: A lipidologist's perspective. *Journal of clinical lipidology* **2021**, 10.1016/j.jacl.2021.03.005, doi:10.1016/j.jacl.2021.03.005.
 20. Chen, L.R.; Chen, K.H. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *International journal of molecular sciences* **2021**, *22*, doi:10.3390/ijms22063212.
 21. Rodriguez-San Nicolas, A.; MA, S.A.-R.; Zacarias-Flores, M.; Correa-Munoz, E.; Mendoza-Nunez, V.M. [Relationship between central obesity and oxidative stress in premenopausal versus postmenopausal women]. *Nutr Hosp* **2020**, 10.20960/nh.02552, doi:10.20960/nh.02552.
 22. Varghese, M.; Griffin, C.; McKernan, K.; Eter, L.; Abrishami, S.; Singer, K. Female adipose tissue has improved adaptability and metabolic health compared to males in aged obesity. *Aging* **2020**, *12*, 1725-1746, doi:10.18632/aging.102709.
 23. Musialik, K. The influence of chosen adipocytokines on blood pressure values in patients with metabolic syndrome. *Kardiologia polska* **2012**, *70*, 1237-1242.
 24. Aroor, A.R.; McKarns, S.; Demarco, V.G.; Jia, G.; Sowers, J.R. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism: clinical and experimental* **2013**, *62*, 1543-1552, doi:10.1016/j.metabol.2013.07.001.
 25. Kim, H.J.; Higashimori, T.; Park, S.Y.; Choi, H.; Dong, J.; Kim, Y.J.; Noh, H.L.; Cho, Y.R.; Cline, G.; Kim, Y.B., et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes* **2004**, *53*, 1060-1067, doi:10.2337/diabetes.53.4.1060.
 26. Nimrouzi, M.; Abolghasemi, J.; Sharifi, M.H.; Nasiri, K.; Akbari, A. Thyme oxymel by improving of inflammation, oxidative stress, dyslipidemia and homeostasis of some trace elements ameliorates obesity induced by high-fructose/fat diet in male rat.
-

-
- Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* **2020**, *126*, 110079, doi:10.1016/j.biopha.2020.110079.
27. Almeida, C.D.G.; Viana, E.C.; Moreira, A.V.B.; Miguel, G.P.S.; Pedra, F.S.G.; Oliveira, F.E.; Quimquim, T.N.; Bissoli, N.S.; Alves, R.D.M.; Bressan, J. The fatty acid profile of adipose tissue as a predictor of the ponderal and inflammatory response in adult women six years after bariatric surgery. *Lipids in health and disease* **2020**, *19*, 45, doi:10.1186/s12944-020-01229-3.
28. Orostica, L.; Poblete, C.; Romero, C.; Vega, M. Pro-Inflammatory Markers Negatively Regulate IRS1 in Endometrial Cells and Endometrium from Women with Obesity and PCOS. *Reprod Sci* **2020**, *27*, 290-300, doi:10.1007/s43032-019-00026-3.
29. Perry, C.D.; Alekel, D.L.; Ritland, L.M.; Bhupathiraju, S.N.; Stewart, J.W.; Hanson, L.N.; Matvienko, O.A.; Kohut, M.L.; Reddy, M.B.; Van Loan, M.D., et al. Centrally located body fat is related to inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)* **2008**, *15*, 619-627, doi:10.1097/gme.0b013e318159f1a2.
30. Arsenault, B.J.; Cote, M.; Cartier, A.; Lemieux, I.; Despres, J.P.; Ross, R.; Earnest, C.P.; Blair, S.N.; Church, T.S. Effect of exercise training on cardiometabolic risk markers among sedentary, but metabolically healthy overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure. *Atherosclerosis* **2009**, *207*, 530-533, doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.05.009.
31. Moher, D.; Hopewell, S.; Schulz, K.F.; Montori, V.; Gøtzsche, P.C.; Devereaux, P.J.; Elbourne, D.; Egger, M.; Altman, D.G. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International journal of surgery (London, England)* **2012**, *10*, 28-55, doi:10.1016/j.ijssu.2011.10.001.
32. Szkup, M.; Chelmecka, E.; Lubkowska, A.; Owczarek, A.J.; Grochans, E.J.A. The influence of the TNF α rs1800629 polymorphism on some inflammatory biomarkers in 45-60-year-old women with metabolic syndrome. **2018**, *10*, 2935.
33. van Dijk, S.B.; Takken, T.; Prinsen, E.C.; Wittink, H. Different anthropometric adiposity measures and their association with cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* **2012**, *20*, 208-218, doi:10.1007/s12471-011-0237-7.
34. Kanellakis, S.; Kourlaba, G.; Moschonis, G.; Vandorou, A.; Manios, Y. Development and validation of two equations estimating body composition for overweight and obese
-

-
-
- postmenopausal women. *Maturitas* **2010**, 65, 64-68, doi:10.1016/j.maturitas.2009.10.012.
35. Batista, M.L., Jr.; Rosa, J.C.; Lopes, R.D.; Lira, F.S.; Martins, E., Jr.; Yamashita, A.S.; Brum, P.C.; Lancha, A.H., Jr.; Lopes, A.C.; Seelaender, M. Exercise training changes IL-10/TNF-alpha ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. *Cytokine* **2010**, 49, 102-108, doi:10.1016/j.cyto.2009.10.007.
36. Gotto, A.M.J.A.J.M.C. NCEP ATP III guidelines incorporate global risk assessment. **2003**, 1.
37. Santos, C.E.; Schrank, Y.; Kupfer, R.J.A.b.d.e.e.m. Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteria for metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes mellitus. **2009**, 53, 1096-1102.
38. Espírito Santo, H.; Daniel, F.J.P.J.o.B.; Research, S. Calcular e apresentar tamanhos do efeito em trabalhos científicos (2): Guia para reportar a força das relações [Calculating and reporting effect sizes on scientific papers (2): Guide to report the strength of relationships]. **2017**, 3, 53-64.
39. Biteli, P.; Barbalho, S.M.; Detregiachi, C.R.P.; Dos Santos Haber, J.F.; Chagas, E.F.B. Dyslipidemia influences the effect of physical exercise on inflammatory markers on obese women in post-menopause: A randomized clinical trial. *Experimental gerontology* **2021**, 150, 111355, doi:10.1016/j.exger.2021.111355.
40. Furman, D.; Campisi, J.; Verdin, E.; Carrera-Bastos, P.; Targ, S.; Franceschi, C.; Ferrucci, L.; Gilroy, D.W.; Fasano, A.; Miller, G.W., et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine* **2019**, 25, 1822-1832, doi:10.1038/s41591-019-0675-0.
41. Nishida, M.; Moriyama, T.; Sugita, Y.; Yamauchi-Takahara, K. Interleukin-10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* **2007**, 71, 1234-1238, doi:10.1253/circj.71.1234.
42. Chedraui, P.; Escobar, G.S.; Pérez-López, F.R.; Palla, G.; Montt-Guevara, M.; Cecchi, E.; Genazzani, A.R.; Simoncini, T. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas* **2014**, 77, 370-374, doi:10.1016/j.maturitas.2014.01.014.
43. Zannas, A.S.; Gordon, J.L.; Hinderliter, A.L.; Girdler, S.S.; Rubinow, D.R. IL-6 Response to Psychosocial Stress Predicts 12-month Changes in Cardiometabolic
-

-
- Biomarkers in Perimenopausal Women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **2020**, *105*, e3757-3765, doi:10.1210/clinem/dgaa476.
44. Santos-Marcos, J.A.; Rangel-Zuñiga, O.A.; Jimenez-Lucena, R.; Quintana-Navarro, G.M.; Garcia-Carpintero, S.; Malagon, M.M.; Landa, B.B.; Tena-Sempere, M.; Perez-Martinez, P.; Lopez-Miranda, J., et al. Influence of gender and menopausal status on gut microbiota. *Maturitas* **2018**, *116*, 43-53, doi:10.1016/j.maturitas.2018.07.008.
45. Arias-Herrera, S.; Bascones-Ilundian, C.; Bascones-Martínez, A. Difference in the expression of inflammatory mediators in gingival crevicular fluid in postmenopausal patients with chronic periodontitis with and without menopausal hormone therapy. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X* **2019**, *3*, 100021, doi:10.1016/j.eurox.2019.100021.
-