

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Acurácia Diagnóstica de Diferentes Critérios para Síndrome
Metabólica e Análise de Características Associadas em Pacientes
Epilépticos Adultos

Orientando: Lucas Scotta Cabral

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Acurácia Diagnóstica de Diferentes Critérios para Síndrome
Metabólica e Análise de Características Associadas em Pacientes
Epilépticos Adultos

Orientando: Lucas Scotta Cabral

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2011

CIP - Catalogação na Publicação

Cabral, Lucas Scotta

Acurácia Diagnóstica de Diferentes Critérios Para
Síndrome Metabólica e Análise de Características
Associadas em Pacientes Epilépticos / Lucas Scotta
Cabral. -- 2011.

144 f.

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2011.

1. Epilepsia. 2. Síndrome metabólica. 3.
Sensibilidade. 4. Especificidade. I. Bianchin,
Marino Muxfeldt, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Antonio e Sara, por sempre terem me incentivado a valorizar e a buscar o conhecimento científico;

À minha irmã Alexandra, por sempre me receber pelas lições de motivação;

À Ana Lucia Dalmolin, minha querida companheira de todas as horas, pelo carinho e apoio incondicionais;

Ao Prof. Marino Muxfeldt Bianchin, orientador e amigo, pelos incontáveis ensinamentos, pelo exemplo como cientista e por ter me proporcionado a experiência da pós-graduação;

Aos professores Luis Henrique Canani, Carlos Rieder e Michele Figuera por sua disposição e pelos valiosos comentários referentes a este trabalho;

À Dra. Sheila Cristina Ouriques Martins e à Dra. Rosane Brondani, orientadoras e amigas, pela iniciação na ciência da Neurologia Vascular, carinho e apoio;

Ao Dr. José Augusto Bragatti e à Dra. Carolina Machado Torres, por sua receptividade, ensinamentos e apoio no ambulatório de Epilepsia;

À Profa. Lidia Rosi Medeiros, orientadora e amiga incondicional, por seu carinho, dedicação, e por ter me proporcionado a iniciação em epidemiologia;

Ao Prof. Afonso Luís Barth, estimado colega, pela inigualável competência e
didática na arte de ensinar;

Ao Dr. José Marcus Verri, estimado colega, por seus exemplos de seriedade,
ética e postura profissional;

Aos colegas Pedro Abrahim Cherubini e Marina de Oliveira do Amaral, sem os
quais o presente trabalho não seria viável;

À Prof. Marcia Lorena Fagundes Chaves, por ter sido sempre receptiva e me
proporcionado a experiência da Residência Médica no Serviço de Neurologia do
HCPA;

À Sra. Vera Susana Vargas Ribeiro, por sua gentileza e presteza nos assuntos da
Pós-Graduação;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS),
pelos incentivos dispensados;

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ao Programa de Pós-Graduação
em Ciências Médicas e ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por me
proporcionarem a experiência acadêmica e terem viabilizado a realização do
presente trabalho.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais volta ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	11
RESUMO	15
ABSTRACT	17
INTRODUÇÃO	19
1. REVISÃO DA LITERATURA	
1.1. Epilepsia	23
1.1.1. Aspectos históricos e primórdios do termo epilepsia	23
1.1.2. Definição de epilepsia	23
1.1.3. Descritores clínicos e bases da classificação	24
1.1.4. Epidemiologia	26
1.1.5. Etiologias	28
1.1.6. Classificação das crises e das síndromes epiléticas	28
1.1.6.1. Propostas originais da <i>International League Against Epilepsy</i>	28
1.1.6.2 Sistema multiaxial de classificação de indivíduos com fenômenos epiléticos	32
1.1.6.3. Atualizações de conceitos e classificações de 2005 e 2010	34
1.1.7. Comorbidades em pacientes com epilepsia	36
1.1.8. Mortalidade em pacientes com epilepsia	37
1.1.8.1. Causas de mortalidade relacionadas ao distúrbio epilético	38

1.2. Síndrome metabólica	40
1.2.1. Definição geral de síndrome metabólica	40
1.2.2. Relevância clínica, valor preditivo e condições de saúde associadas	41
1.2.3. Entidades componentes da síndrome metabólica	42
1.2.3.1. Dislipidemia aterogênica	43
1.2.3.2. Hipertensão	43
1.2.3.3. Disglicemia	44
1.2.3.4. Estado pró-inflamatório	44
1.2.3.5. Estado pró-trombótico	44
1.2.3.6. Interação entre os componentes	45
1.2.4. Fisiopatologia	47
1.2.4.1. Considerações iniciais e fatores gerais	47
1.2.4.2. Obesidade como evento primário	48
1.2.4.2.1. Ênfase na obesidade e variabilidade interindividual	48
1.2.4.2.2. Obesidade e risco cardiovascular	49
1.2.4.2.3. O adipócito como unidade funcional na fisiopatologia	51
1.2.4.3. Resistência à insulina como evento primário	52
1.2.4.3.1. Independência entre resistência à insulina e obesidade	52
1.2.4.3.2. Estudo da resposta muscular à insulina como modelo de resistência primária	53
1.2.4.3.3. Estudo da resposta hepática à insulina como modelo de resistência primária	55
1.2.4.4. Interação entre os modelos de resistência à insulina	56
1.2.5. Critérios propostos para o diagnóstico de síndrome metabólica	57
1.2.5.1. Critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999)	59

1.2.5.2. Critérios do <i>National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III</i> (NCEP ATP III, 2002)	61
1.2.5.3. Critérios da <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> (AAACE, 2003)	62
1.2.5.4. Critérios da <i>American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute</i> (AHA / NHLBI, 2005)	64
1.2.5.5. Critérios da <i>International Diabetes Federation</i> (IDF, 2005)	65
1.2.5.6. Critérios harmonizados (IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO,2009)	67
1.3. Eventos cardiovasculares em pacientes epiléticos	70
1.4. Ocorrência de síndrome metabólica em pacientes epiléticos	71
2. JUSTIFICATIVA	75
3. OBJETIVOS	77
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
5. ARTIGO ORIGINAL	99
6. COMPLEMENTOS	129
7. PERSPECTIVAS E CONCLUSÕES	141

LISTA DE ABREVIATURAS

AACE – *American Association of Clinical Endocrinologists*

AGJ – Alteração da glicemia de jejum

AGNE – Ácidos graxos não esterificados

AHA – *American Heart Association*

Alb/Cr – Albuminúria / creatininúria

Apo – Apolipoproteína

ARIC – *Atherosclerosis Risk in Communities Study*

DAC – Doença arterial coronariana

DACV – Doença aterosclerótica cardiovascular

DM2 – Diabetes mérito tipo 2

FDA – *Food and Drug Administration*

FHS – *Framingham Heart Study*

FR – Fatores de risco

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HDL-C – Colesterol de lipoproteínas de alta densidade

HRQOL – *Health-Related Quality of Life*

IAS – *International Atherosclerosis Society*

IASO – *International Association for the Study of Obesity*

IBE – *International Bureau for Epilepsy*

IC 95% - Intervalo de confiança de 95%

ICIDH-2 – *International Classification of Impairment, Disability and Handicap 2*

IDF – *International Diabetes Federation*

ILAE – *International League Against Epilepsy*

IMC – Índice de massa corporal

IRS-2 – Substrato 2 de resistência à insulina

ITG – Intolerância à glicose

JNK – c-Jun N-terminal proteína quinase

LDL-C – Colesterol de lipoproteínas de baixa densidade

NCEP ATP3 - *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*

NHLBI – *National Heart, Lung and Blood Institute*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – *Odds ratio*

PA – Pressão arterial

PAI-1 – Inibidor 1 do ativador do plasminogênio tecidual

RC – Razão de chances

RC/Q – Relação cintura quadril

SBREP-1C - Fator de transcrição proteína ligadora 1C do elemento regulador de esteroide

SDMET – Síndrome metabólica

SRI – Síndrome de resistência à insulina

SUDEP – Morte súbita inesperada na epilepsia

SuRI – Substratos de resistência à insulina

TG – Triglicerídeos

UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

VLDL-C – Colesterol de lipoproteínas de muito baixa densidade

WHF – *World Heart Federation*

RESUMO

As doenças cardiovasculares ateroscleróticas (DACV) não só têm apresentado prevalência crescente em portadores de epilepsia, mas também acarretam prognóstico menos favorável do que nas populações de controle. A busca pelos critérios para definir de síndrome metabólica (SDMET) padroniza a avaliação de fatores de risco (FR) metabólicos de especial interesse, e conseqüentemente, ajuda na avaliação do risco cardiovascular.

Neste trabalho, buscamos desenhar um estudo transversal para avaliar e comparar a acurácia diagnóstica de diferentes critérios de SDMET entre adultos epiléticos em risco de eventos cardiovasculares. Também objetivamos analisar as associações entre fatores clínicos / neurológicos e a ocorrência de SDMET. Noventa e cinco pacientes foram recrutados e avaliados de acordo com os critérios *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP3), *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE), *International Diabetes Federation* (IDF), *American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) e *International Diabetes Federation / National Heart, Lung and Blood Institute / American Heart Association / International Atherosclerosis Society / International Association for the Study of Obesity* (IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO.)

Os adultos com epilepsia tiveram prevalência elevada de SDMET (34,8-49,4%), se comparados com referenciais históricos. Os critérios IDF demonstraram a maior sensibilidade [S = 95,5% (IC 95% 84,5-99,4)]. Os critérios AAACE demonstraram o menor valor preditivo negativo [VPN = 75,4% (IC 95% 68,5-77,7)]. A obesidade foi o distúrbio metabólico mais frequente (53,9-79,8%), e

a dislipidemia foi o que teve melhor concordância com o diagnóstico da síndrome ($\kappa = 0,391$ a $0,691$, $p < 0,001$). Regressão logística binária reafirmou a associação entre SDMET e idade [RC = 1,03 (IC 95% 1,001-1,06)], comorbidade psiquiátricas [RC = 2,57 (IC 95% 1,01-6,51)] e não ter história de *status epilepticus* [RC = 3,69 (IC 95% 1,15-11,87)].

Este estudo sugere que epiléticos adultos, investigados neste estudo, estão em risco particularmente elevado para eventos cardiovasculares. Neste contexto, uma correta avaliação pode melhorar as taxas de detecção de SDMET e incentivar medidas de prevenção primária. Dessa forma, sugerimos que uma avaliação estruturada de risco cardiovascular desses pacientes deveria ser incorporada na prática rotineira dos cuidados aos pacientes com epilepsia.

Palavras-chave: epilepsia, síndrome metabólica, sensibilidade, especificidade

ABSTRACT

Cardiovascular atherosclerotic diseases not only are increased in prevalence among epileptic patients but also portend them a worse prognosis. Searching for criteria to fulfill metabolic syndrome definition helps in estimating cardiovascular risk in a standardized fashion.

We designed a cross-sectional study to assess and compare the diagnostic accuracy of different metabolic syndrome criteria among adults at risk for cardiovascular events. We also sought to analyze associations between clinical / neurological factors and metabolic syndrome occurrence. Ninety-five patients were enrolled and evaluated according to the ATP3, AACE, IDF, AHA / NHLBI and the IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO criteria.

Epileptics had high metabolic syndrome prevalence (34.8-49.4%) when compared to historic references. IDF criteria showed the highest sensitivity [S = 95.5% (CI 95% 84.5-99.4)]. AACE criteria showed the lowest negative predictive value [NPV = 75.4% (CI 95% 68.5-77.7)]. Obesity was the most frequent metabolic disturbance (23.9-79.8%), and dyslipidemia showed the greatest concordance with the syndrome ($\kappa = 0.391$ to 0.691 , $p < 0.001$). Binary logistic regression supported an association of metabolic syndrome and age [OR = 1.03 (95% CI 1.001-1.06)], psychiatric comorbidities [OR = 2.57 (95% CI 1.01-6.51)] and not having a history of status epilepticus [OR = 3.69 (95% CI 1.15-11.87)].

This study adds evidence that adult epileptics are at especially high risk for cardiovascular events. Correct assessment can improve metabolic syndrome

detection rates and foster primary prevention. Structured cardiovascular risk assessment should be incorporated in routine epilepsy care.

Keywords: epilepsy, metabolic syndrome, sensitivity, specificity

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma das condições neurológicas mais frequentes no Brasil. A pluralidade étnica, econômica, religiosa e cultural de nossa sociedade resulta em uma realidade singular, tornando indispensável a abordagem individualizada do problema¹. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (HRQOL) de pacientes epiléticos está ligada a aspectos como nível educacional, políticas de saúde pública e eficácia do tratamento². Uma vez controladas as crises epiléticas, é de fundamental importância a avaliação e o tratamento de comorbidades médicas gerais³.

As doenças cardiovasculares ocupam a primeira posição como causa de morte em nossa sociedade⁴. A transição demográfica que vivemos contribui para o aumento de sua ocorrência e importância entre os brasileiros. Estudos mais recentes apontam que os indivíduos com epilepsia não só têm maior risco de desenvolver DACV, como também evoluem menos favoravelmente quando ela ocorre - se comparados com controles sem epilepsia⁵.

O conceito de SDMET engloba a ideia de aglomeração variável de FR cardiovascular⁶. Sabemos que indivíduos que recebem esse diagnóstico apresentam maior risco de desenvolver diabetes mérito tipo 2 (DM2) e eventos aterotrombóticos^{7,8}. A definição adequada da síndrome pode auxiliar na estratificação de risco cardiovascular de indivíduos candidatos a estratégias de prevenção primária e secundária⁹.

Diversas sociedades internacionais e nacionais têm publicado desde 1998 grupos de critérios diagnósticos na tentativa de caracterizar a SDMET. Em nosso país, as recomendações atuais estão de acordo com o preconizado pelo NCEP ATP3¹⁰. Dúvidas e dificuldades têm surgido no uso dos diferentes critérios, especialmente no tange à ambiguidade das definições e pontos de corte, à racionalidade da inclusão de certos componentes, e eventualmente até mesmo ao valor real do diagnóstico da entidade. No ano de 2009, em um esforço conjunto de diversas sociedades internacionais, foi publicado novo quadro de critérios na tentativa de desambiguar os questionamentos existentes. Ainda são poucas as comparações estruturadas entre a nova e as antigas definições⁹.

Por se tratarem de duas condições muito prevalentes na população em geral, é esperado que se encontre com relativa facilidade doença cardiovascular em pacientes com epilepsia, e vice-versa. A independência ou a causalidade entre as mesmas são de difícil aferição, o que motivou estudiosos a declarar que mesmo com grandes estudos epidemiológicos tais questões não serão esclarecidas¹¹.

Em contraste a isso, é plausível considerar que uma adequada avaliação das comorbidades cardiovasculares, seguida de intervenções específicas, possa vir a beneficiar a população de epiléticos. O conhecimento de que as doenças aterotrombóticas podem evoluir de forma diferente em indivíduos com epilepsia reforça a ideia de que necessitamos conhecer e caracterizar melhor essa população.

Há relativa ausência de estudos sobre SDMET em indivíduos epiléticos. Apesar de diversas publicações descreverem o comportamento de marcadores de risco cardiovascular^{12,13}, poucas caracterizaram a prevalência da SDMET na população de interesse¹⁴⁻¹⁶. O fato de a caracterização da SDMET exigir uma série de ações padronizadas nos parece atrativo, uma vez que pode otimizar a avaliação entre os não especialistas.

Assim, delineamos um estudo para caracterizar a prevalência desta condição e a acurácia diagnóstica de seus critérios, em uma população de adultos epiléticos que ainda não tivessem apresentado seu primeiro evento cardiovascular aterotrombótico.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1. Epilepsia

1.1.1. Aspectos históricos e primórdios do termo epilepsia

As primeiras referências aos fenômenos epileptiformes datam da antiguidade. Descrições clínicas precisas da condição são encontradas em textos babilônicos com mais de três mil anos de existência¹⁷. A palavra epilepsia é derivada do verbo grego *epilamvanein* (“submeter-se”, “ser dominado”). De fato, desde a Grécia antiga era corrente entre a população a ideia de “estar sendo atacado” ou mesmo “possuído” por deuses ou espíritos malignos, geralmente como uma forma de punição. Apenas no século V a.C., iniciou-se a associação gradual da terminologia com o conceito atual¹⁸. Os livros de história creditam a Hipócrates o mérito, em 400 a.C., de tentar desmistificar a condição, através da afirmação de que a epilepsia é uma doença do cérebro, devendo, pois, ser abordada de forma científica¹⁹. Os conceitos modernos são atribuídos a Avicena, em meados de 1000 d.C.²⁰.

1.1.2. Definição de epilepsia

O correto entendimento da epilepsia passa pela apreciação de que ela não é uma entidade única, e sim uma coletânea de distúrbios heterogêneos que têm em comum a ocorrência de crises epilépticas.²¹ Muitos desses distúrbios, a exemplo das crises atônicas, ainda são pobremente entendidos e é possível que

tenham mecanismos fisiopatogênicos diferentes dos processos classicamente considerados como “epileptiformes”²².

Recentemente, a *International League Against Epilepsy* (ILAE) e o *International Bureau for Epilepsy* (IBE) propuseram definição mais pragmática para as crises epiléticas: “uma ocorrência passageira de sinais e/ou sintomas devido à atividade neuronal cerebral excessivamente anormal ou sincrônica”²³. Essa proposta está de acordo com a incorporação do conhecimento sobre novas inter-relações entre circuitos neuronais e inibição fásica mediada pelo ácido gama aminobutírico²⁴. Ainda, denota a consideração de que os fenômenos epileptiformes podem ser respostas transitórias de um encéfalo normal a insultos da função - e não obrigatoriamente uma evidência de epilepsia²⁵. De acordo com a ILAE / IBE , poder-se-ia definir epilepsia como “distúrbio cerebral caracterizado por persistente predisposição à geração de crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição”²³.

1.1.3. Descritores clínicos e bases da classificação

O grande número de condições sob o título de epilepsia tem sido categorizado de acordo com as manifestações epiléticas que se podem observar e com as condições clínicas associadas. Assim, um número definido de *síndromes epiléticas* pode ser individualizado através das características verificadas durante a crise, através do padrão de recorrência dos episódios ictais,

através da idade do início dos sintomas, dos traçados eletroencefalográficos, da história familiar e da evolução clínica da condição²⁶.

Convencionou-se dividir as síndromes epiléticas entre idiopáticas (recentemente genéticas) e sintomáticas²⁷. As epilepsias idiopáticas (de causa desconhecida) mais comumente apresentam curso clínico menos agressivo, ao passo que mais raramente se associam com lesões estruturais do encéfalo, com manifestações neurológicas outras que as crises, com alterações do desenvolvimento e a performance intelectual. Há tendência a se verificar curso autolimitado e excelente resposta às drogas antiepiléticas. Por sua vez, as epilepsias sintomáticas são aquelas em que as crises são consequência de um insulto cerebral identificável ou de etiologias físicas e metabólicas demonstráveis^{28,29}.

Quando clinicamente se presume que a epilepsia seja sintomática, mas não se consegue demonstrar a causa associada, usa-se o termo “epilepsia criptogênica”, ou mais recentemente, “de causa desconhecida”²⁷. Como a capacidade de determinar as causas varia amplamente de acordo com a disponibilidade dos métodos em diferentes sistemas de saúde e também porque as pesquisas epidemiológicas costumam usar o termo criptogênico para incluir crises de origem incerta, a ILAE sugeriu recentemente o uso do termo “provavelmente sintomática” no lugar de “criptogênica”²⁶.

1.1.4. Epidemiologia

A epilepsia é um distúrbio neurológico relativamente comum. Há variabilidade significativa de prevalência e incidência nos estudos disponíveis. Em parte, atribui-se isso a problemas com a definição dos casos, com os critérios de exclusão, com o delineamento dos estudos disponíveis, com as taxas de utilização de exames complementares e com a variabilidade inerente às populações estudadas³⁰.

Em países desenvolvidos, a incidência varia entre 40 a 70 casos por 100.000 habitantes, ao passo que nos países em desenvolvimento as taxas são maiores e variam entre 100 e 190 casos por 100.000 habitantes³¹. A prevalência de epilepsia em atividade, definida como epilepsia em indivíduos que fazem uso de drogas antiepilépticas ou que tiveram pelo menos uma crise nos últimos 5 anos, varia de 4 a 10 por 10.000 nos países desenvolvidos e de 20 a 57 por 10.000 nos países em desenvolvimento.

Ao contrário do ensinamento clássico, estudos mais recentes têm apontado que 1,5% a 5% dos indivíduos de uma dada população apresentarão algum tipo de crise ao longo de suas vidas³¹. As crises parciais, com ou sem generalização tônico-clônica secundária, aparecem como as mais frequentes, seguidas pelas crises tônico-clônicas generalizadas. Os outros tipos de crises – como as de ausência, tônicas, atônicas, mioclônicas – são relativamente menos frequentes²¹. A maior prevalência e incidência da epilepsia nos países em desenvolvimento têm sido estudada de forma sistematizada por diversos grupos.

Aponta-se uma série de fatores como contribuintes para essa disparidade. Entre eles, destacam-se o acesso limitado aos recursos de saúde, em especial para os problemas decorrentes dos traumatismos cranianos, do período periparto e das infecções do sistema nervoso central³². Essas últimas se correlacionam com a menor adesão aos cuidados de higiene³³, assim como com a baixa condição econômica. A maior ocorrência de analfabetismo se associa com maior ocorrência de etilismo e abuso de substância ilícitas¹. Por fim, a limitada percepção local do problema, a falta de políticas públicas de saúde e a pouca disponibilidade de drogas antiepilépticas também contribuem para as desigualdades regionais³¹.

Quando o pico de incidência das crises epilépticas é estratificado pela idade, observa-se comportamento bimodal³⁴. As taxas são elevadas na primeira década de vida, especialmente no primeiro ano, e apresentam declínio gradual até os 20-30 anos. Um segundo pico ocorre após os 60 anos, e verifica-se aumento significativo com o avançar da idade³⁵. Entretanto, nos países em desenvolvimento, essa distinção bimodal não está tão bem estabelecida. De fato, a incidência de epilepsia específica por idade continua elevada durante toda a vida adulta, em grande parte devido a crises remotas relacionadas com a ocorrência de traumatismo crânio-encefálicos e infecções do sistema nervoso central^{32,36}.

1.1.5. Etiologias

Os estudos hospitalares, ambulatoriais e populacionais têm demonstrado que a etiologia da epilepsia é definitivamente identificável em apenas um quarto a um terço de todos os casos³⁷. Em centros de referência no tratamento da epilepsia, essa porcentagem pode ser maior³⁸. Entre os transtornos definitivamente associados com maior risco de epilepsia, citam-se: transtornos perinatais³⁹, retardo mental³⁹, paralisia cerebral³⁹, traumatismo crânio-encefálico^{40,41}, infecções do sistema nervoso central⁴², doenças cerebrovasculares^{43,44}, tumores cerebrais^{45,46}, doenças degenerativas⁴⁷, abuso do álcool e outras substâncias neurotóxicas^{48,49}.

1.1.6. Classificação das crises e das síndromes epiléticas

1.1.6.1. Propostas originais da *International League Against Epilepsy*

Em um esforço para organizar os diversos tipos de crises e síndromes epiléticas, uma força-tarefa composta de painel de especialistas representando a ILAE produziu duas classificações amplamente reconhecidas: a Classificação Clínica e Eletroencefalográfica das Crises Epiléticas, introduzida em 1981²⁷ (Tabela 1), e a Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epiléticas, publicada em 1989⁵⁰ (Tabela 2). Elas substituíram a classificação anatômica, elétrica e clínica de Gastaut e marcaram a entrada da epileptologia na neurologia em uma era de métodos complementares modernos⁵¹.

O uso e entendimento de tais classificações trouxeram o conceito de que a categorização das crises e síndromes epilépticas deve obedecer a um sistema de terminologias padronizadas. Essas convenções devem ser suficientemente flexíveis para respeitar os aspectos práticos e dinâmicos do diagnóstico e tratamento da epilepsia. Por isso, os redatores da ILAE assumem que alguns pacientes não terão diagnóstico sindrômico conhecido⁵².

TABELA 1. Classificação das Crises Epiléticas da ILAE (1981)*

I. Crises parciais (focais, locais)

- A. Crises parciais simples (sem alteração da consciência)
 - 1. Com sintomas motores
 - 2. Com sintomas somatossensitivos ou sintomas sensitivos especiais
 - 3. Com sintomas autonômicos
 - 4. Com sintomas psíquicos
- B. Crises parciais complexas (com alteração da consciência)
 - 1. Início como crise parcial simples e progressão para alteração da consciência
 - 2. Sem nenhuma outra característica
 - 3. Com características como nas crises parciais simples
 - 4. Com automatismos
- C. Com alteração da consciência no início
 - 1. Sem outras características
 - 2. Com características como nas crises parciais simples
 - 3. Com automatismos
- D. Crises parciais com evolução para secundariamente generalizada
 - 1. Crise parcial simples com evolução para secundariamente generalizada
 - 2. Crise parcial complexa com evolução para secundariamente generalizada
 - 3. Crise parcial simples com evolução para parcial complexa com evolução para secundariamente generalizada

II. Crises generalizadas (convulsivas ou não convulsivas)

- A. Crises de ausência
 - 1. Crises de ausência
 - 2. Crises de ausência atípica
- B. Crises mioclônicas
- C. Crises clônicas
- D. Crises tônicas
- E. Crises tônico-clônicas
- F. Crises atônicas (astáticas)

III. Crises epiléticas não classificadas (incluem todas as crises que não podem ser classificadas devido a dados incompletos ou inadequados, ou dados que gerem dúvidas quanto às classificações anteriores). Exemplos: crises neonatais, crises mastigatórias.

* Adaptado de: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.

TABELA 2. Classificação das Epilepsias e Síndromes Epiléticas da ILAE (1989)*

- I. Epilepsias e síndromes relacionadas à localização (focais, locais, parciais)
- A. Idiopáticas
 - 1. Epilepsia benigna da infância com pontas centrotemporais
 - 2. Epilepsia da infância com paroxismos occipitais
 - B. Sintomáticas
- II. Epilepsias e síndromes generalizadas
- A. Idiopáticas
 - 1. Convulsões neonatais benignas familiares
 - 2. Convulsões neonatais benignas
 - 3. Epilepsia mioclônica benigna da infância
 - 4. Epilepsia de ausência da infância (picnolepsia, pequeno mal)
 - 5. Epilepsia de ausência juvenil
 - 6. Epilepsia mioclônica juvenil (pequeno mal impulsivo)
 - 7. Epilepsia tônico-clônica do despertar
 - B. Idiopáticas, sintomáticas ou ambas
 - 1. Síndrome de West (espasmos infantis)
 - 2. Síndrome de Lennox-Gastaut
 - 3. Epilepsia com crises mioclônico-astáticas
 - 4. Epilepsia com ausências mioclônicas
 - C. Sintomática
 - 1. Causa inespecífica – encefalopatia mioclônica precoce
 - 2. Síndromes específicas
- III. Epilepsias e síndromes indeterminadas quanto a focal ou generalizada
- A. Com crises generalizadas e focais
 - 1. Crises neonatais
 - 2. Epilepsia mioclônica severa da infância
 - 3. Epilepsia com pontas e ondas contínuas durante sono de ondas lentas
 - 4. Afasia epilética adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
 - B. Sem características generalizadas ou focais inequívocas
- IV. Síndromes especiais
- A. Crises relacionadas a situações específicas (*Gelegenhitsanfalle*)
 - 1. Convulsões febris
 - 2. Crises relacionadas a outras situações
 - B. Eventos epiléticos isolados, aparentemente não provocados
 - C. Epilepsias caracterizadas por modos específicos de precipitação
 - D. Epilepsia parcial contínua crônica progressiva
-

*Adaptado de: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.

Da mesma forma, a classificação para um dado paciente pode mudar com a obtenção de novos dados clínicos e com a descrição minuciosa da fenomenologia ictal – que nem sempre estão disponíveis²⁷. É indispensável que os esquemas de classificação sejam contextualizados e alterados de acordo com suas finalidades (por exemplo, para ensaios clínicos, para seleção de candidatos para cirurgia da epilepsia, para pesquisas em genética).

1.1.6.2. Sistema multiaxial de classificação de indivíduos com fenômenos epiléticos

As limitações das classificações originais foram de encontro ao surgimento e maior utilização de métodos como o videoeletroencefalograma e a ressonância magnética de encéfalo. Ambos motivaram uma nova força-tarefa de classificação e terminologia a revisar e propor, em 2001, um esquema de avaliação multiaxial para a descrição de pacientes com epilepsia²⁶ (Tabela 3).

TABELA 3. Esquema diagnóstico multiaxial para indivíduos com crises epiléticas e epilepsia (2001)*

Eixo 1: Fenomenologia ictal

Eixo 2: Tipo de crise

Eixo 3: Síndrome

Eixo 4: Etiologia

Eixo 5: Incapacidade

*Adaptado de Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(6):796-803.

Essa nova proposta tentou incorporar conceitos mais recentes, como a base genética dos distúrbios epiléticos e o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes.

O Eixo 1 refere-se à descrição fenomenológica dos eventos ictais através do Glossário de Termos Descritivos. Já o Eixo 2 reconhece os tipos de crises com base em aspectos patofisiológicos e anatômicos e dá substratos para determinação etiológica, terapêutica e prognóstica. É de fundamental importância quando não se consegue determinar uma síndrome epilética específica para um dado paciente. O Eixo 3 consiste nas síndromes epiléticas já conhecidas, que constam na Lista de Síndromes Epiléticas. Ele trabalha com o conceito de impossibilidade de diagnóstico sindrômico em certos casos. Por sua vez, o Eixo 4 dedica-se à etiologia através da descrição de mutações conhecidas e lesões cerebrais adquiridas, como o traumatismo crânio-encefálico. Finalmente, o Eixo 5 é uma adaptação da *International Classification of Impairment, Disability and Handicap 2* (ICIDH-2) da Organização Mundial da Saúde (OMS), e tenta quantificar o impacto relacionado à epilepsia⁵³.

De fundamental importância, junto com a classificação multiaxial de 2001, foi introduzido o conceito diagnóstico de que crises compõem entidades diagnósticas discretas. Essa concepção teve sua aceitação estimulada pelos extraordinários avanços no diagnóstico e tratamento da epilepsia do lobo temporal⁵⁴. Passou-se também a dividir as crises em isoladas, contínuas e reflexas.

1.1.6.3. Atualizações de conceitos e classificações de 2005 e 2010

No ano de 2005, em um esforço conjunto da ILAE e da IBE, foi proposta nova atualização da classificação das crises e síndromes epiléptica²³. Dessa atualização provêm os conceitos modernos de epilepsia e crise epiléptica (acima descritos). Enfatizou-se a necessidade de pelo menos uma crise epiléptica para que se realize o diagnóstico de epilepsia – um conceito não tão explícito nos esquemas de classificação anteriores⁵⁵.

Durante o ano de 2010 a Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE propôs uma nova revisão de terminologia e conceito de organização, que foi publicada no periódico *Epilepsia*⁵⁶. Conforme já destacado, o termo “criptogênico” deu lugar a “de causa desconhecida”, o termo “idiopático” a “genético” e o termo “sintomático” a “estrutural e metabólico”. Reafirmou-se a diferença entre a doença epilepsia e síndromes eletroclínicas, através do reconhecimento de que nem todo paciente epiléptico será individualizado por suas manifestações físicas e eletrofisiológicas. Redefiniu-se como crise generalizada aquela que ocorre dentro de redes neuronais bilaterais, e como crise focal aquela que ocorre em redes neuronais limitadas a um hemisfério ou de localização discreta. Finalmente, houve proposta de simplificação da classificação das crises epilépticas, em especial as generalizadas. (Tabela 4)

TABELA 4. Proposta de classificação de crises epiléticas da ILAE (2010)*

Crises generalizadas
Tônico-clônicas (em qualquer combinação)
Ausência
Típica
Atípica
Ausência com características especiais
Ausência mioclônica
Mioclonias palpebrais
Mioclônicas
Mioclônicas
Mioclônicas atônicas
Mioclônicas tônicas
Clônicas
Tônicas
Atônicas
Crises focais
Desconhecido
Espasmos epiléticos

*Adaptado de Berg AT et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-685.

1.1.7. Comorbidades em pacientes com epilepsia

A busca do controle de crises é o objetivo final do estudo e do tratamento de pessoas com epilepsia⁵⁷. Entretanto, os indivíduos com a condição passam a maior parte de suas vidas no período entre as crises, conhecido como interictal. Assim é lógico considerar que outras condições e afecções possam vir a ocorrer, e por sua vez influenciar a qualidade de vida de um indivíduo³. Em suporte a tal ideia, figura o difundido conceito de que a correta avaliação e investigação das condições comórbidas não só auxilia a identificar opções mais adequadas de

tratamento para as crises, mas também a formular estratégias para otimizar cuidados de saúde de pessoas com epilepsia⁵⁸.

Entre os aspectos psicossociais, citam-se como exemplos o estigma social, a empregabilidade, a condição de guiar veículos automotores e as condições médicas comórbidas⁵⁹.

As doenças crônicas contribuem de forma significativa para a baixa HRQOL². Dois estudos populacionais canadenses (o *National Population Health Survey*⁶⁰, que arrolou 40.060 indivíduos, e o *Community Health Survey*,⁶¹ que incluiu 130.822 indivíduos) demonstraram uma maior prevalência de DM2, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial sistêmica, cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular, osteoartrite e câncer em pessoas com história de epilepsia⁶². Um dos maiores estudos britânicos sobre o assunto – o *General Practice Database* –, que investigou quase 1,1 milhão de indivíduos com epilepsia, demonstrou elevadas taxas de comorbidades somáticas e psiquiátricas⁸.

Há concordância entre a comunidade científica de que os distúrbios psiquiátricos figuram entre as comorbidades mais frequentes. De fato, a ocorrência de distúrbios psiquiátricos é mais comum em epiléticos do que na população geral e em pacientes com outras condições médicas crônicas⁶³. É interessante notar que as características dos distúrbios psiquiátricos relacionados à epilepsia são relativamente reproduzíveis em diferentes culturas, gêneros e idades.⁶⁴ A prevalência de psicopatologia varia de 20 a 70%, na dependência dos

instrumentos de aferição utilizados⁶³. Os diagnósticos predominantes são os transtornos do humor, os transtornos de ansiedade e os transtornos psicóticos⁶⁵.

Por fim, o interesse pela redução da densidade mineral óssea em pacientes com epilepsia surgiu na década de 1970, mas só ganhou maior destaque recentemente⁶⁶. A osteoporose é um problema de saúde pública, afeta grande parcela da população geral (até 40% das mulheres) e é um fator intrinsecamente ligado às fraturas ósseas e à redução da qualidade de vida⁶⁷. Estudos populacionais apontam a redução de densidade mineral óssea relacionada com o uso de drogas antiepilépticas⁶⁸ e uma incidência duas vezes maior de fraturas de quadril em mulheres usuárias crônicas de tais drogas⁶⁹.

1.1.8. Mortalidade em pacientes com epilepsia

Diversos estudos recentes têm demonstrado que indivíduos epiléticos apresentam um maior risco de mortalidade relacionada ao câncer, às doenças cerebrovasculares e às doenças respiratórias, quando comparadas com populações sem epilepsia³⁻⁵.

Os indivíduos com epilepsia apresentam menor expectativa de vida que as populações de controle³. A taxa de mortalidade padronizada parece ser maior nos primeiros anos após o diagnóstico de epilepsia, especialmente nos primeiros 10 anos.⁷⁰ Os estudos atuais, entretanto, não permitem excluir um aumento de mortalidade a longo prazo. Mesmo com os avanços científicos, tais taxas permaneceram pouco alteradas nas últimas décadas.

1.1.8.1. Causas de mortalidade relacionadas ao distúrbio epiléptico

Atualmente a comunidade científica e a mídia leiga têm dedicado maior atenção às mortes prematuras em pacientes com epilepsia. Elas poderiam ser atribuídas aos suicídios, aos traumatismos, ao status epilético e à morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP)⁷¹.

O risco de suicídio em pacientes com epilepsia já era conhecido; o interesse no tópico foi revigorado em 2008, após um alerta do *Food and Drug Administration* (FDA) sobre o possível aumento do risco de pensamento e comportamento suicida induzido pelas drogas antiepilépticas⁷². Pode-se observar um risco de mortalidade por suicídio completado até 3,5 vezes maior após o início do tratamento, especialmente em indivíduos com depressão comórbida e em pós-operatório recente de cirurgia da epilepsia⁷³.

Os óbitos por traumatismos são decorrências dos próprios eventos ictais e das outras comorbidades – cognitivas e sociais – impostas pela epilepsia²¹.

Os avanços de diagnóstico e tratamento permitiram que se observasse redução na mortalidade global do status epilético – recentemente situada em 10%⁷⁴. Sabe-se que a causa do status é mais frequentemente também a causa do óbito. Sexo feminino, maior idade, necessidade de ventilação mecânica e maior duração do episódio se associam com um pior prognóstico⁷⁵.

A SUDEP é um evento clínico caracterizado pelo óbito inexplicável, não traumático, de pacientes epiléticos, após a exclusão do status epilético e em que o estudo *post-mortem* exclui causas estruturais e toxicológicas⁷⁶. Ela ocorre

em até 5,9 por 1000 indivíduos-ano em sujeitos com epilepsia refratária crônica⁷⁷, e em até 9,3 por 1000 indivíduos-ano em sujeitos submetidos a cirurgia da epilepsia que continuam a ter crises após a intervenção⁷⁸. A depender da série analisada, até 50% das mortes prematuras em centros de referências estão relacionadas à SUDEP⁷⁹. O controle de crises e o controle de fatores relacionados aos estilo de vida são considerados como integrais na prevenção da SUDEP⁸⁰.

A maior ocorrência de eventos cardiovasculares, e sua mortalidade associada, apenas recentemente tem sido apreciadas em pacientes epiléticos. Esse tópico será especificamente abordado na seção 1.3 deste documento.

1.2. Síndrome metabólica

1.2.1. Definição geral de síndrome metabólica

Em 1988, durante uma exposição, Reaven⁶ propôs que diversos FR para DACV, como dislipidemia, hipertensão e hiperglicemia, tenderiam a se agrupar em um conjunto bem definido – o que denominou naquela ocasião de síndrome X. Após, a síndrome X também foi denominada de síndrome da resistência à insulina, tendo em vista a crença de que a resistência à insulina seria a causa básica do agrupamento de FR. Entretanto, foi após a publicação do relatório NCEP ATP3⁸¹ que a definição SDMET ganhou o devido interesse pela comunidade científica. O painel NCEP ATP3 introduziu a SDMET como um novo FR multidimensional para doença cardiovascular.

Grundy e colaboradores⁸² apontam como aspectos clínicos essenciais na caracterização da SDMET:

- Múltiplos FR cardiovascular;
- FR agrupados em um indivíduo;
- FR de origem metabólica.

Aceita-se que diversos fatores subjacentes – tanto genéticos como adquiridos - estão associados com o desenvolvimento de SDMET. No presente momento, o entendimento da fisiopatologia da síndrome é incompleto. Sua ocorrência se verifica em todos os locais do mundo, e existe importante variação em sua expressão clínica⁸³.

1.2.2. Relevância clínica, valor preditivo e condições de saúde associadas

O interesse primário no estudo da SDMET advém da apreciação de sua associação com desfechos clínicos de relevância para a saúde pública em diversas populações.

Embora a maior parte dos especialistas esteja de acordo que o desfecho primário no estudo da SDMET seja a DACV, ela também confere um maior risco de desenvolvimento de DM2. Quando há desenvolvimento do DM, este se torna importante FR para o desenvolvimento de DACV por si só.

Diversos estudos demonstraram que a incidência de DACV está aumentada de forma independente em pacientes com diagnóstico de SDMET. Lakka e colaboradores inicialmente demonstraram, através de coorte de 1209 indivíduos finlandeses, que homens com diagnóstico de SDMET apresentavam até 4,2 (IC 95%, 1,6-10,8) vezes maior risco de morrer de doença arterial coronariana (DAC), após ajuste para FR cardiovasculares convencionais⁷. Também foi demonstrado risco de mortalidade cardiovascular global [RR até 3 (IC 95%, 1,5-5,7)] e risco mortalidade por todas as causas [RR até 2,1 (IC 95%, 1,3-3,3)] maiores que as populações de controle. Análises de dados provenientes do *Framingham Heart Study* (FHS) apontam que a presença de SDMET sozinha prediz em torno de 25% dos novos casos de DAC⁸². Estima-se que o risco de DAC associado à SDMET seja o dobro do conferido em indivíduos sem a síndrome.

Além de predizer morbimortalidade cardiovascular, a forte associação da SDMET com o desenvolvimento futuro de DM2 faz com que o interesse pelo

estudo daquela ganhe maior ênfase. Tanto a série finlandesa de 1005 sujeitos descrita por Laaksonen e colaboradores⁸, bem como a série norte-americana de 1734 sujeitos participantes do *San Antonio Heart Study*⁸⁴, descrita por Lorenzo e colaboradores, dão suporte à associação. Nessas amostras, os pacientes com diagnóstico inicial de SDMET apresentaram razão de chances de associação futura com DM2 entre um intervalo de 5-8 (ICs 95% não fornecido) e 3,3 (IC 95% 2,27-4,8), respectivamente.

Consideram-se como desfechos secundários da SDMET outras entidades clínicas que ocorrem com maior frequência em indivíduos com diagnóstico da síndrome^{81,85}. Tais patologias são também frequentemente verificadas em indivíduos com desfechos cardiovasculares de interesse. A associação primária com SDMET, ou secundária através dos outros fatores compartilhados, ainda é tema de discussão. Podem-se citar, entre as condições mais frequentemente correlacionadas: síndrome dos ovários policísticos, esteatose hepática, colecistolitíase, asma, apnéia obstrutiva do sono e câncer.

1.2.3. Entidades componentes da síndrome metabólica

Cinco fatores metabólicos são aceitos como componentes centrais da SDMET: dislipidemia aterogênica, pressão arterial elevada, elevações da glicose, estado pró-inflamatório e estado pró-trombótico⁸⁶. Além disso, considera-se que existam fatores subjacentes que predisponham à ocorrência da SDMET: obesidade (especialmente a obesidade abdominal), inatividade física, dieta aterogênica, resistência à insulina, idade avançada e fatores hormonais.

1.2.3.1. Dislipidemia aterogênica

A dislipidemia aterogênica é composta por quatro anormalidades lipoproteicas: elevação da apolipoproteína (Apo) B, elevação de triglicerídeos (TG), elevação de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e redução das concentrações de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL-C)⁸¹. Os níveis de apo B estão tipicamente elevados. Tais aumentos são encontrados tanto em partículas de LDL-C como de colesterol de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL-C). Em oposição, um aumento das frações de VLDL-C mais LDL-C estão associadas com elevações da apo B. A fração VLDL-C mais LDL-C é também comumente denominada colesterol não HDL. Os aumentos de VLDL-C habitualmente são acompanhados de maiores concentrações de TG - especialmente às custas do aumento de pequenas partículas de VLDL-C, denominadas remanescentes de VLDL.

Na dislipidemia aterogênica, uma fração do LDL anormalmente elevada consiste de pequenas partículas, conhecidas como LDL denso. Finalmente, as concentrações de HDL encontram-se reduzidas. A maior fração de redução ocorre entre as partículas de maior peso molecular – o que se traduz por menores concentrações de HDL-C séricas.

1.2.3.2. Hipertensão

A pressão arterial elevada é associada tanto com obesidade como com a resistência à insulina⁸⁷. Habitualmente, as elevações de pressão arterial

encontradas na SDMET são leves a moderadas. O diagnóstico de hipertensão em fases mais avançadas está associada com a presença de outros FR para a elevação dos níveis tensionais⁸⁸.

1.2.3.3. Disglicemia

As elevações dos níveis de glicose podem se manifestar através de intolerância à glicose (ITG), alteração da glicemia de jejum (AGJ) e diabetes mérito⁸⁹. As elevações dos níveis de glicose não estão presentes em todos os indivíduos com o diagnóstico, entretanto há relação entre o tempo de duração da SDMET com a presença de maiores níveis glicêmicos.

1.2.3.4. Estado pró-inflamatório

O estado pró-inflamatório, reconhecido laboratorialmente através de elevações da proteína C reativa ultrasensível, é a resultante dos níveis elevados de citocinas inflamatórias teciduais ou circulantes. Acredita-se que o estado pró-inflamatório seja resultado de complexa interação entre o excesso de estímulos pró-inflamatórios em um sistema pouco responsivo à inflamação^{90,91}.

1.2.3.5. Estado pró-trombótico

O estado pró-trombótico é caracterizado pelos altos níveis circulantes de inibidor-1 do ativador do plasminogênio tecidual (PAI-1) e de fibrinogênio⁹².

1.2.3.6. Interação entre os componentes

Considerando os diversos fatores que acompanham a SDMET, é relativamente difícil definir com precisão qual a contribuição de cada um deles para o risco de DACV. A literatura corrente apresenta amplas evidências de que tais fatores são causas independentes de aterogênese e doença cardiovascular aguda⁹³ (Figura 1). Pelo fato de ocorrerem juntos, a individualização e a quantificação de sua contribuição é de difícil comprovação, mesmo com estudos epidemiológicos de grande escala⁸⁵.

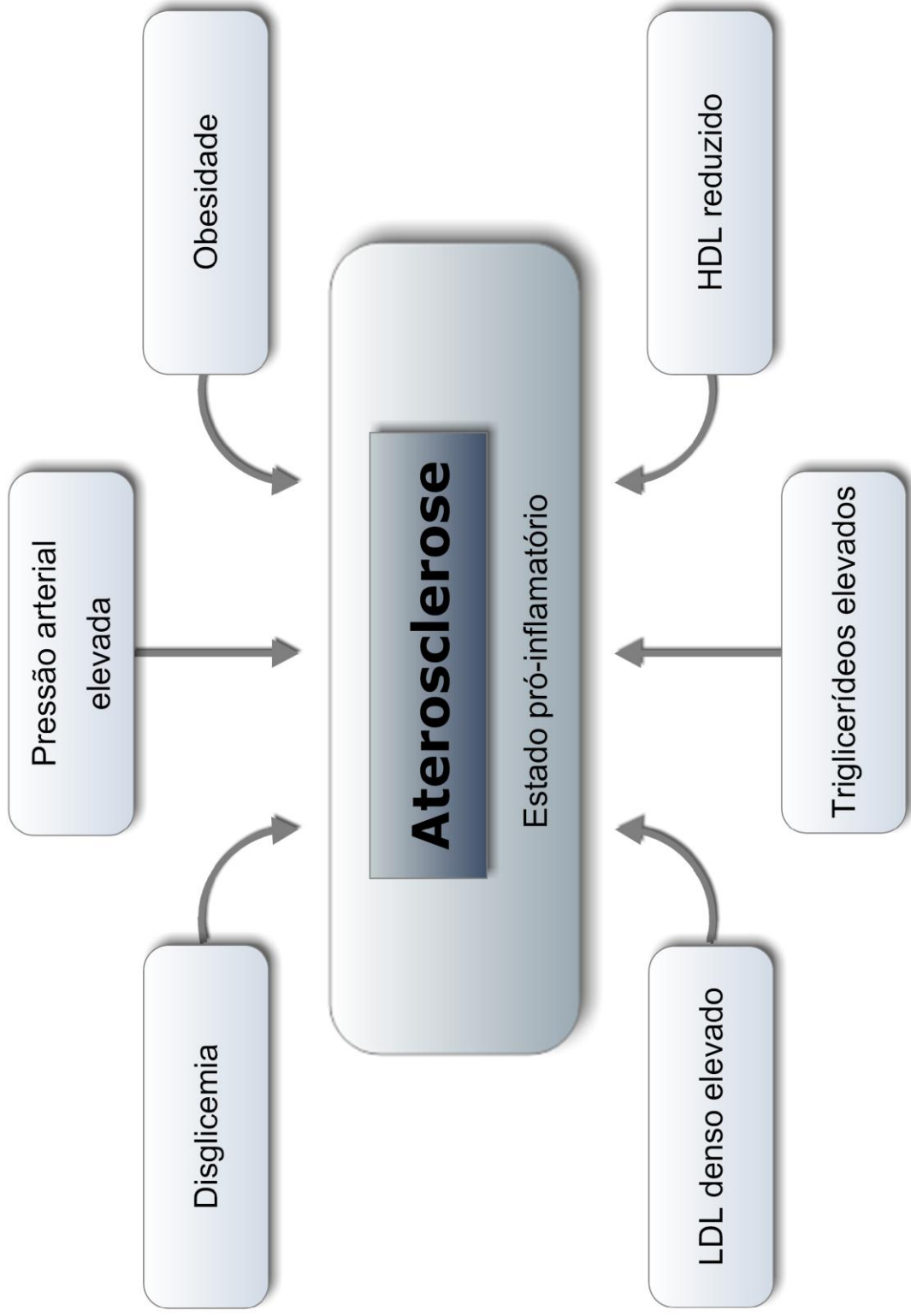


Figura 1. Relação entre os componentes da síndrome metabólica.

1.2.4. Fisiopatologia

1.2.4.1. Considerações iniciais e fatores gerais

As rotas fisiopatológicas responsáveis pelo desenvolvimento da SDMET não são completamente compreendidas. Aparentemente diversas condições contribuem para o desenvolvimento da SDMET – condições essas denominadas fatores subjacentes⁸¹. Eles incluem o estilo de vida - obesidade (especialmente obesidade abdominal), a inatividade física, a composição da dieta -, a resistência primária à insulina, a idade e diversos fatores hormonais.

Há controvérsia entre os especialistas sobre qual desses fatores predomina. Alguns defendem a ideia de que a resistência à insulina é o fator dominante^{6,94,95}, ao passo que outros apoiam a opinião de que o estilo de vida, especialmente a obesidade, teriam maior relevância para o surgimento da síndrome^{81,96,97}.

Ao se considerar a idade, observa-se um aumento da prevalência do diagnóstico da SDMET com o aumento da faixa etária. No presente, desconhece-se se tais alterações se devam exclusivamente ao fato de envelhecer, ou às alterações da composição corporal inerentes ao envelhecimento (redução da massa muscular e aumento do conteúdo total de gordura)⁹⁸.

As variações relacionadas com fatores hormonais começaram a ser elucidadas com a apreciação de que a SDMET tem maior ocorrência em indivíduos do sexo masculino, independentemente do conteúdo total de gordura corporal⁸⁶. Os dados do estudo ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*

Study), referentes a 2,932 afrodescendentes e 9,777 brancos, trouxeram novas ideias ao tópico, ao demonstrar prevalências de SDMET de 30% em mulheres brancas, 35% em homens brancos, 28% em homens brancos e 40% em mulheres afrodescendentes^{99,100}. Essa possível associação com o hiperandrogenismo recebeu maior apoio através do fato de haver associação positiva entre SDMET e síndrome dos ovários policísticos¹⁰¹.

1.2.4.2. Obesidade como evento primário

1.2.4.2.1. Ênfase na obesidade e variabilidade interindividual

Há concordância em que os principais FR subjacentes para a SDMET são a obesidade e a resistência à insulina⁹. O relatório NCEP ATP3 trouxe como conceito central a obesidade, associou-a com diversos desfechos cardiovasculares de interesse e declarou que a “epidemia da obesidade” seria um dos grandes responsáveis pelo aumento da prevalência da SDMET nos Estados Unidos.

O entendimento da relação entre obesidade e SDMET seria modulado pela susceptibilidade genética dos indivíduos. Considerando essa relação como de permissão, ela explicaria por qual motivo a síndrome se desenvolveria quando um indivíduo se tornasse obeso. Da mesma forma, ela explicaria por que indivíduos que não se tornaram obesos falharam em manifestá-la¹⁰². Também central ao modelo de permissão genética, a variação das manifestações clínicas, mesmo entre os indivíduos obesos, dependeria da variabilidade da arquitetura genética

de um dado indivíduo. Esse conceito explicaria por que motivo alguns indivíduos parecem especialmente suscetíveis a certos FR metabólicos, ao passo que outros, mesmo pareados para valores biométricos, não o são¹⁰².

1.2.4.2.2. Obesidade e risco cardiovascular

A obesidade abdominal se encontra fortemente associada com a SDMET. A evidência de maior relevância para o interesse da obesidade abdominal como fator central vem de dados do FHS. Em um período de 26 anos, ficou claramente demonstrado que, com o aumento da obesidade, há maior incidência de DAC, doença cerebrovascular, morte súbita e mortalidade cardiovascular (Figura 2). Uma análise desses dados também indica que a maior parte do excesso de risco atribuível à obesidade poderia ser explicado pelo impacto dela sobre os outros principais FR metabólico. Embora tais dados não permitam extrapolar os mecanismos pelos quais a obesidade modula tais FR, eles fornecem subsídios de que a obesidade é FR independente para DAC e há relação causal entre elas¹⁰³.

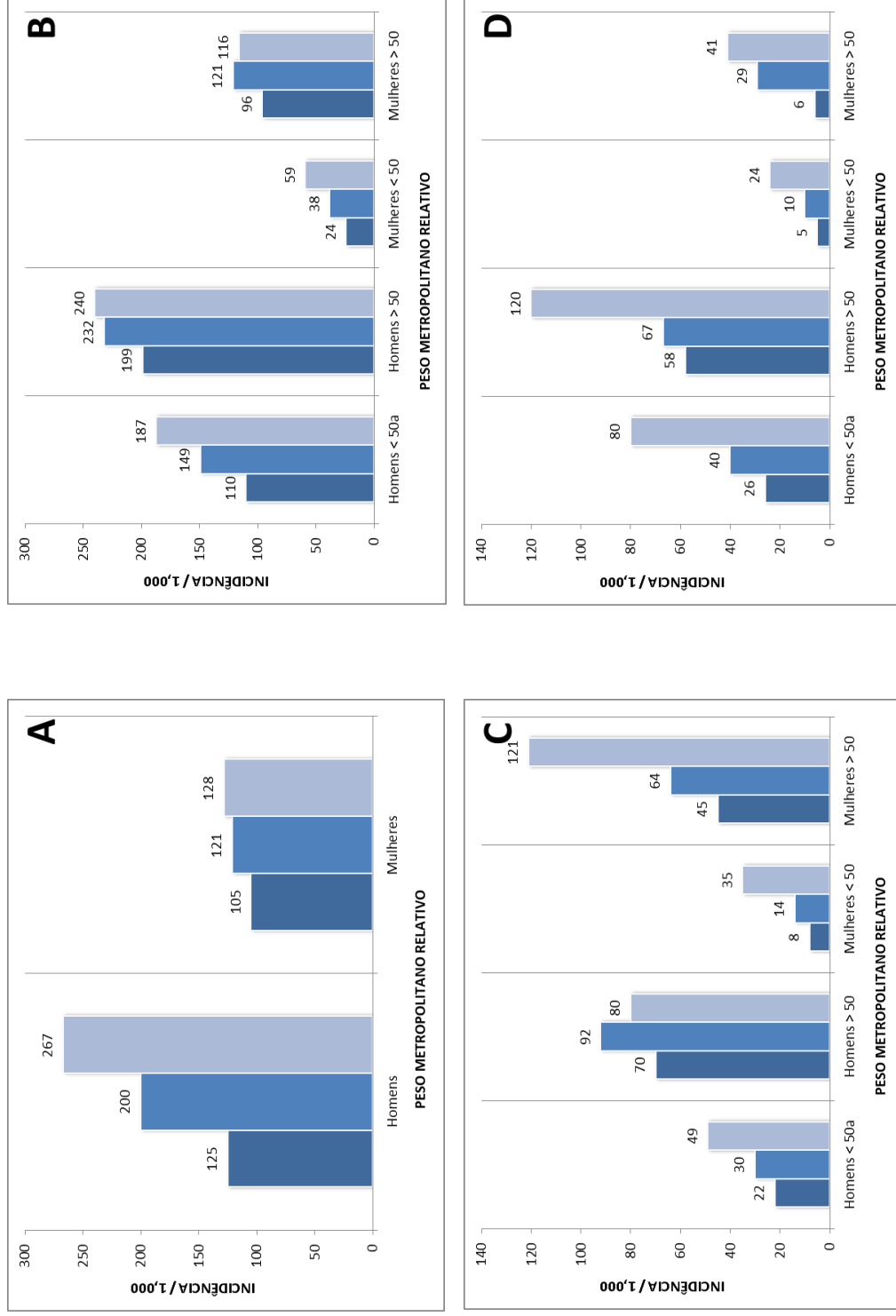


Figura 2. Correlação entre incidência de eventos cardiovasculares e obesidade. Os três estratos correspondem a < 49, 50-58 e >59 kg ajustados. Acima, esquerda: infarto agudo do miocárdio. A: mortalidade cardiovascular; B: infarto agudo do miocárdio; C: acidente vascular cerebral; D: morte súbita. Adaptado de: Hubert et al. *Circulation*. 1983;67(5):968-977.

1.2.4.2.3 O adipócito como unidade funcional na fisiopatologia

Em indivíduos com SDMET, são notáveis as alterações no metabolismo do tecido adiposo. Entre as mais importantes, pode-se destacar o aumento do número de adipócitos e do seu tamanho celular – ambos contribuintes para uma maior resistência à insulina pelo tecido adiposo¹⁰⁴. Observa-se uma maior permeação de macrófagos nos tecidos adiposos¹⁰⁵. Subsequentemente, ocorre aumento na secreção de diversos fatores teciduais liberados. Esse excesso de moléculas bioativas secretadas afeta outras rotas bioquímicas, modulando outros fatores metabólicos subjacentes. Diversas dessas alterações se assemelham às verificadas em pacientes com lipodistrofia. Do ponto de vista bioquímico, há redirecionamento da rotas para suprir uma presumível “deficiência de tecido adiposo”¹⁰⁶.

O tecido adiposo habitualmente secreta ácidos graxos não esterificados (AGNE) durante o jejum – evento esse suprimido pelo aumento de insulina verificado nos estados pós-prandiais. Em indivíduos obesos, os adipócitos secretam maiores níveis de AGNE tanto no estado de jejum como no pós-prandial.¹⁰⁷ Os altos níveis circulantes desses compostos proporcionam sobrecarga tecidual - especialmente hepática e muscular - de lipídios. Os tecidos sobrecarregados, por sua vez, reduzem a sensibilidade dos mesmos à insulina, aumentam a produção hepática de glicose e contribuem para a dislipidemia aterogênica¹⁰⁸.

Adicionalmente, os adipócitos de indivíduos obesos apresentam suprarregulação da secreção de diversas substâncias endógenas, coletivamente

denominadas de adipocinas¹⁰⁹. Diversas citocinas, em especial o fator de necrose tumoral alfa, são produzidas pelos adipócitos e retroalimentam positivamente a produção de outros congêneres pelos macrófagos teciduais¹⁰⁵. A resistina interfere na resposta hepática e muscular à insulina, e está alterada na obesidade¹¹⁰. A adiponectina, que aparentemente reduz a resistência à insulina e atrasa a aterogênese, é secretada em grande quantidade por tecidos não-obesos¹¹¹. O PAI-1 é um inibidor da fibrinólise; na obesidade, a secreção de PAI-1 está elevada¹¹². Por sua vez, a leptina, uma das substâncias endógenas supressoras do apetite, está elevada na obesidade; a “resistência à leptina” decorrente do excesso de gordura corporal, contribui para a não supressão do apetite. Os elevados níveis circulatórios de leptina provavelmente modificam de forma deletéria os outros fatores metabólicos implicados, presumivelmente por ação periférica^{113,114}. A resultante de tais eventos leva ao aumento da resistência à insulina e proporciona estados pró-inflamatórios e pró-trombótico sistêmicos¹¹⁵.

1.2.4.3. Resistência primária à insulina como evento primário

1.2.4.3.1. Independência entre resistência à insulina e obesidade

Em contraste com os conceitos do NCEP ATP3, as definições da OMS e AACE conceitualizam a SDMET como dependente de uma resistência primária à insulina. Essa ideia defende que esse distúrbio genético primário seria necessário e suficiente para ser a causa dos outros FR metabólicos associados^{116,117}. Tendo em vista esse conceito, a obesidade, a inatividade física

e o envelhecimento exacerbariam a síndrome, mas não seriam dominantes na ausência do fator predisponente primário.

Não há dúvidas de que a resistência à insulina é importante FR para a SDMET^{6,94}. O aumento da proporção de gordura na constituição corpórea reduz a sensibilidade à insulina. A análise da existência de diferentes níveis de resistência à insulina para valores discretos de gordura na massa corporal na população dá suporte ao surgimento da resistência primária à insulina, bem como da contribuição da mesma para a síndrome⁹⁵. Entre os indivíduos com obesidade estabelecida (índice de massa corpora (IMC) > 30 Kg/m²), nota-se a presença de hiperinsulinemia pós-prandial e redução da sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina^{118,119}.

Ressalva-se que obesidade e resistência primária à insulina podem coexistir em um mesmo indivíduo⁹⁵. Já entre os indivíduos com diagnóstico de sobrepeso (IMC 25-29.9 Kg/m²), detecta-se maior variabilidade na sensibilidade à insulina, o que também dá suporte ao conceito de resistência primária à insulina.

1.2.4.3.2. Estudo da resposta muscular à insulina como modelo de resistência primária

A presença de resistência à insulina no tecido muscular apresenta forte associação com outros riscos metabólicos e com a própria SDMET⁹⁵. A determinação do grau de resistência à insulina no músculo pode ser determinada através da técnica do clampe de glicose, que correlaciona níveis de captação de

glicose para determinados níveis de captação de insulina¹²⁰. De fato, sob condições experimentais, a maior parte de captação de glicose é realizada pelo tecido muscular.

Alguns mecanismos têm sido sugeridos para explicar o desenvolvimento de tal resistência no tecido muscular¹⁰⁸. Diversos estudos apontam que a própria captação excessiva de ácidos graxos pelo tecido muscular levaria à resistência à insulina. O mecanismo subjacente, entretanto, ainda não está elucidado. Alguns sugerem que ele decorre do fato de que o aumento da oxidação de ácidos graxos inibe a oxidação da glicose¹²¹, enquanto outros enumeram o excesso de citocinas¹²², alterações das reações mitocondriais de oxidação¹²³ e defeitos genéticos primários¹²⁴ como possíveis implicados.

Randle e colaboradores apontaram a captação aumentada de ácidos graxos como evento que determina, em última análise, a redução da oxidação da glicose – desviando-a para as rotas de armazenamento¹²¹. De acordo com essa hipótese, há dois eventos de interesse: a elevação da acetil coenzima A, que inibe a enzima piruvato desidrogenase, e a elevação dos níveis de citrato, que inibem a enzima fosfofrutoquinase. As alterações levariam à lentificação de vias subsequentes de oxidação da glicose. Em contraste, Ruderman e colaboradores propuseram que o aumento dos níveis de citrato reduziriam a formação de malonil coenzima A¹²⁵. Independentemente das proposições, a resposta comum acarreta a ativação de outros inibidores de ação da insulina.

Os grupos de citocinas sugeridas como implicadas no processo têm sido relacionadas com a fosforilação dependente de serina de proteínas específicas,

coletivamente conhecidas como substratos de resistência à insulina (SuRI). Assim, sua ação consistiria na inibição da transdução molecular da sinalização da insulina¹²². Digno de nota, uma das mais importantes serinoquinases reguladas na cascata de sinalização da insulina é a JNK (c-Jun N-terminal proteína quinase:); sua atividade, que é a serinofosforilação das SuRI, está alterada em modelos de SDMET¹²⁶.

Há crescente número de publicações que tenta identificar quais genes seriam implicados no desenvolvimento da resistência primária à insulina. Entretanto, não se conhece a base genética para a variação interindividual da resistência à insulina na população em geral. Os genes isolados, em sua maioria, estão associados com pontos específicos da cascata de sinalização da insulina⁸⁶. É plausível que a resistência primária à insulina se trate de uma condição poligênica, com variações aleatórias em diversos genes, identificados e não identificados, que contribuam para o metabolismo da insulina¹²⁷.

1.2.4.3.3. Estudo da resposta hepática à insulina como modelo de resistência primária

As pesquisas iniciais, datadas da década de 1980, relativas à resistência à insulina, enfatizaram o metabolismo hepático de TG como profundamente ligado à fisiopatologia do distúrbio^{128,129}. Em resumo, a hipótese da hiperinsulinemia primária postula que o excesso de insulina circulante estimularia a síntese de ácidos graxos pelo tecido hepático. Através da simultânea inibição da oxidação de ácidos graxos, haveria desvio de elementos dependentes de Coenzima A para os

TG. Tal fato, por sua vez, desencadearia uma retroalimentação culminando no aumento de Apo B para síntese de novas partículas de VLDL-C.

Houve renovação do interesse no hepatócito como elemento central com avanços no entendimento da biologia molecular da sinalização hepática da insulina. Shiomura e colaboradores demonstraram, em modelo experimental de roedores lipodistróficos, a suprarregulação do fator de transcrição proteína de ligação 1C do elemento regulador de esterol (SREBP-1C). Tal alteração favoreceria o acúmulo de lipídeos, a esteatose hepática e conseqüentemente a infrarregulação do substrato de resistência à insulina 2 (IRS-2). Por sua vez, a IRS-2 levaria ao favorecimento de vias gliconeogênicas e à liberação de glicose pelos hepatócitos¹³⁰.

1.2.4.4. Interação entre os modelos de resistência à insulina

O modelo que tenta integrar as proposições anteriores sugere que a obesidade – junto com os diversos distúrbios do tecido adiposo – interaja diretamente com a resistência à insulina para, juntas, determinarem a SDMET. Tanto as anormalidades do tecido adiposo (incluindo a lipodistrofia e a obesidade abdominal isolada) e a resistência à insulina afetam de forma independente os FR metabólicos⁸⁶. Entretanto, existiria um efeito de potenciação em sua interação: as anormalidades do tecido adiposo piorariam a resistência à insulina que, por sua vez, favoreceria o distúrbio dos lipídeos. Assim, seria criada uma alça positiva de retroalimentação que contribuiria adversamente para a evolução dos outros FR metabólicos.

Central a tal hipótese é a apreciação de que, com o ganho progressivo de massa corporal, o grau de resistência à insulina aumenta em diversas populações. A principal resultante é que, com o aumento de peso e a resistência à insulina, aumentam substancialmente os riscos de DM2 e DACV⁹⁵, independentemente do distúrbio subjacente primário.

1.2.5. Critérios propostos para o diagnóstico de síndrome metabólica

Há mais de duas décadas iniciaram os esforços para definir critérios clínicos para o diagnóstico da SDMET. Apesar de existir grande concordância entre os membros da comunidade médica em relação à importância da obesidade e à magnitude de suas complicações, há controvérsia no que se refere aos termos utilizados e aos critérios diagnósticos⁹.

O primeiro grupo de pré-requisitos foi publicado em 1998 pela OMS¹¹⁶. Em 2001, durante uma atualização de diretrizes para o manejo da dislipidemia, o NCEP publicou seus critérios clínicos. Após, a AACE concebeu seus parâmetros. O ano de 2005 foi marcado pela determinação de novos critérios pela AHA e pela IDF. Finalmente, o ano de 2009 trouxe a idéia de harmonização de definições, em um esforço conjunto por diversas sociedades. (Figura 3)

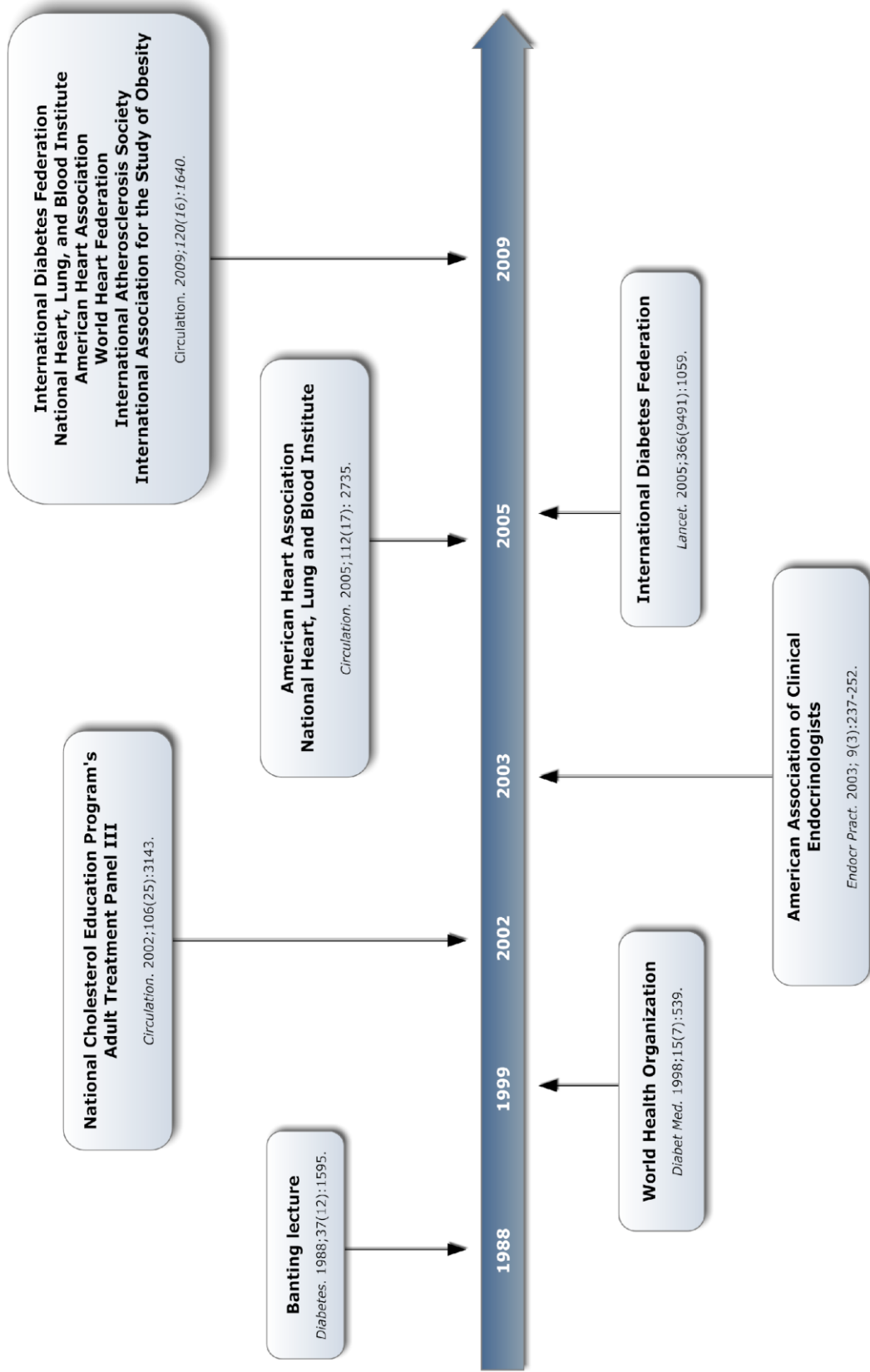


Figura 3. Evolução cronológica dos conceitos e critérios para o diagnóstico de síndrome metabólica.

1.2.5.1. Critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1999)

A publicação dos critérios clínicos para a SDMET pela Organização Mundial da Saúde marcou a mudança do entendimento da síndrome de um conceito fisiopatológico para uma entidade clínica.

O Grupo de Trabalho na Definição do Diabete da OMS produziu os critérios tendo em vista a resistência à insulina como a provável causa subjacente ao distúrbio¹¹⁶. Assim, convencionou-se que a demonstração da resistência à insulina era indispensável para o diagnóstico. Aceitam-se como marcadores de resistência à insulina a presença de DM2, a alteração da glicemia de jejum ou a alteração da tolerância à glicose.

Quando os critérios foram publicados, os pontos de corte da glicemia de jejum para DM2 e AGJ eram > 126 mg/dL e 110-125 mg/dL, respectivamente. Em 1999, houve atualização nos critérios de AGJ, que foram definidos entre 100-125 mg/dL. Um valor de glicose > 140 mg/dL, após duas horas de um desafio oral com 75g de glicose, seria consistente com ITG. Apesar de não incluir testes da cinética da insulina entre as características listadas no rol diagnóstico, e não solicitar ativamente sua busca, o texto da OMS sugere que aqueles podem ser utilizados como “evidências adicionais”.

Uma vez satisfeita a condição da presença de resistência à insulina, a presença de dois entre cinco outros fatores - pressão arterial elevada, TG

elevados, HDL-C baixo, obesidade e microalbuminúria - seriam suficientes para o estabelecimento do diagnóstico de SDMET. (Tabela 5)

Entre as particularidades dos critérios, o ponto de corte para hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg) é o mais elevado. Foi também inaugurada a atenção ao conceito de obesidade central. Ele foi definido como um IMC > 30 Kg/m² ou uma relação cintura para quadril maior que 0,9 em homens e maior que 0,85 em mulheres. A presença de proteinúria fez uso apenas da mensuração de albumina, e foi definida tanto para uma relação em amostra de urina (índice albuminúria / creatininúria > 30 mg/g) como para uma taxa de excreção (excreção > 30 mg/min em coleta de urina de 24 horas).

TABELA 5. Critérios clínicos OMS para o diagnóstico da síndrome metabólica (1999)*

Resistência à insulina (DM 2, AGJ ou ITG)

Em adição a pelo menos dois dos seguintes:

- PA elevada ($\geq 140/90$ mmHg) ou uso de anti-hipertensivo
- TG ≥ 150 mg/dL
- HDL-C < 35 mg/dL (homens) ou < 40 mg/dL (mulheres)
- IMC > 30 Kg/m² e/ou RC/Q $> 0,9$ (homens) ou $> 0,85$ (mulheres)
- Albumina urinária > 20 mg/min ou Alb/Cr > 30 mg/g

*Adaptado de Alberti KG. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1988;15(7):539-553.

1.2.5.2. Critérios do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III, 2002)

A definição de SDMET pelo NCEP ATP3 tem como premissa básica a obesidade como fator mais importante na gênese do distúrbio¹³¹.

Os pré-requisitos da classificação aceitam que a associação de três dos fatores listados, em qualquer combinação possível, é suficiente para o diagnóstico de SDMET. Assim, nenhum dos critérios é especificamente requerido. (Tabela 6)

Em contraste com os critérios da OMS, o conceito de obesidade tem foco maior na obesidade central. Não foi definido especificamente um IMC, e sim se favoreceu o uso da circunferência abdominal como marcador do distúrbio endocrinológico. De especial interesse, indivíduos com circunferências abdominais marginalmente elevadas, mas que não preenchessem os critérios, deveriam ser estimulados a receber as orientações sugeridas aos portadores da síndrome (alterações do estilo de vida, naquela ocasião).

Os pontos de corte para HDL-C são discretamente maiores, de acordo com as mudanças introduzidas na ocasião da publicação do relatório⁸⁷. Já o limiar para pressão arterial passou a incluir sujeitos hoje classificados como pré-hipertensos.

O conceito de alteração glicêmica incluiu tanto AGJ ou DM2. Para o valor de corte de ≥ 110 mg/dL na glicemia de jejum foi sugerida mudança no para ≥ 100 mg/dL – critério a ser incorporado mais tarde. O documento trouxe importantes ressalvas quanto à ausência de evidências convincentes que pudessem embasar

o uso de testes laboratoriais de resistência à insulina. Ele não recomendou o uso do teste oral de tolerância à glicose. Da mesma forma, os critérios de aumento de excreção de albumina não figuraram no relatório.

TABELA 6. Critérios clínicos NCEP ATP3 para o diagnóstico da síndrome metabólica (2002)*

Três ou mais dos seguintes:

- Circunferência abdominal ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)
- TG elevados (≥ 150 mg/dL)
- HDL-C < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres)
- PA elevada ($\geq 130/85$ mmHg) ou uso de anti-hipertensivo
- Glicemia plasmática elevada (≥ 110 mg/dL)

* Adaptado de National Cholesterol Education Program (U.S.). 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. NIH publication, Bethesda, 2002.

1.2.5.3. Critérios da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE, 2003)

A AACE introduziu um terceiro grupo de critérios clínicos em 2003, o que denominou síndrome de resistência à insulina, para enfatizar tal distúrbio como central na fisiopatologia¹¹⁷. Os critérios da AACE são similares aos do NCEP ATP3 e da OMS; de fato, eles reconhecem a importância das definições instituídas pelo primeiro e reafirmam os pontos de corte para pressão arterial,

HDL-C e TG. Entretanto não há definição de um número específico de FR – uma vez que a associação enfatiza que o diagnóstico depende do julgamento clínico. (Tabela 7)

Alguns pesquisadores sugerem uma padronização daquilo que seria um “julgamento clínico compatível”: alterações de anormalidades da glicemia, além de pelo menos um dos critérios relativos aos fatores metabólicos, em um contexto de história clínica adequada^{132,133}. Entre os achados de uma história clínica adequada, citam-se marcadores de alto risco de resistência à insulina: história prévia de doença cardiovascular, hipertensão, síndrome dos ovários policísticos, esteatose hepática não alcoólica, acantose nigricante; história familiar de DM2, hipertensão ou doença cardiovascular; história prévia de diabetes mérito gestacional; etnicidade não caucasiana; estilo de vida sedentário; IMC > 25 Kg/m² ou circunferência abdominal aumentada; idade maior que 40 anos¹¹⁷.

É fortemente recomendado que a terminologia “síndrome de resistência à insulina” não seja aplicada a pacientes com diagnóstico estabelecido de DM2. A AACE também ressalta maior ênfase na execução do teste oral de tolerância à glicose para identificar e diferenciar a ITG do DM2, em vez de utilizar a glicemia de jejum¹¹⁷.

TABELA 7. Critérios clínicos AACE para o diagnóstico da síndrome de resistência à insulina (2003)*

Alto risco de resistência à insulina** ou IMC \geq 25 kg/m² ou circunferência abdominal \geq 102 cm (homens) ou \geq 88 cm (mulheres)

Além de dois ou mais dos seguintes:

- Glicemia de jejum \geq 110 mg/dL ou \geq 140 mg/dL após 2 horas do teste oral de tolerância à glicose
- TG elevados (\geq 150 mg/dL)
- HDL-C $<$ 40 mg/dL (homens) ou $<$ 50 mg/dL (mulheres)
- PA elevada (\geq 130/85 mmHg)

* Adaptado de Einhorn D et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003; 9(3):237-252.

** Ver descrição no texto

1.2.5.4. Critérios da *American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA / NHLBI, 2005)

Em um esforço conjunto, AHA e o NHLBI atualizaram os critérios NCEP ATP3 para a SDMET em 2005⁸⁸. Basicamente tratou-se de uma reafirmação dos critérios NCEP ATP3, após a mudança nos pontos de corte para o componente da glicemia (Tabela 8). Ainda, foi introduzida a idéia de uso de medicações para o tratamento de FR como presuntivas para o fator, e assim, equivalentes para o diagnóstico – algo antes apenas estabelecido para os anti-hipertensivos.

TABELA 8. Critérios clínicos AHA / NHLBI para o diagnóstico da síndrome metabólica (2005)

Três ou mais dos seguintes:

- Circunferência abdominal ≥ 102 cm (homens) ou ≥ 88 cm (mulheres)
- TG elevados (≥ 150 mg/dL) ou tratamento farmacológico para tal
- HDL-C < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres) ou tratamento farmacológico para tal
- PA elevada ($\geq 130/85$ mmHg) ou uso de anti-hipertensivo
- Glicemia plasmática de jejum (≥ 100 mg/dL) ou tratamento farmacológico para tal

* Adaptado de Grundy, SM et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17): 2735-2752.

1.2.5.5. Critérios da *International Diabetes Federation* (IDF, 2005)

A IDF também modificou sua definição de SDMET em 2005, deixando-a mais próxima ao proposto pela AHA / NHLBI⁹⁷. Apesar de utilizar os mesmos componentes básicos para a caracterização de SDMET, a IDF continuou a exigir a presença de valores mínimos de circunferência abdominal como requisitos indispensáveis para a caracterização da síndrome. Indivíduos com índice de massa corporal acima de 30 Kg/m² presumivelmente já preenchem tal critério – e esse valor pode ser usado também como fator de permissividade (Tabela 9).

Possivelmente a mais marcante mudança introduzida pela definição da IDF foi a individualização do critério de obesidade de acordo com o grupo étnico dos indivíduos. Evidências científicas já demonstravam limitações de aplicabilidade dos critérios WHO e NCEP ATP3 para diferentes grupos¹³⁴, em

especial em asiáticos – que com sua menor prevalência de adiposidade, foram inicialmente interpretados com tendo risco cardiovascular espuriamente baixo¹³⁵ (Tabela 10).

TABELA 9. Critérios clínicos IDF para o diagnóstico da síndrome metabólica (2005)

Circunferência abdominal elevada para a etnicidade (ver Tabela 9)

Além de dois ou mais dos seguintes:

- TG elevados (> 150 mg/dL)
- HDL-C < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres)
- PA elevada ($\geq 130/85$ mmHg) ou uso de anti-hipertensivo para hipertensão

previamente diagnosticada

- Glicemia de jejum elevada (≥ 100 mg/dL) ou diagnóstico prévio de DM2

* Adaptado de Alberti KG et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062.

A definição, assim, reconhece que para uma dada circunferência abdominal o risco varia entre diferentes populações¹³⁶. Enfatizou-se a necessidade de novos estudos na definição dos pontos de corte para circunferência abdominal elevada de acordo com região geográfica e/ou etnia. Da mesma forma, a definição reconhece que a maior parte dos paciente com diagnóstico de DM2 terão SDMET pelo proposto. Ela também destaca que, nesses pacientes, a identificação da condição tem validade não só por predizer a maior ocorrência de um primeiro evento cardiovascular⁹³, mas também por ser um mais forte preditor de risco cardiovascular em diabéticos que não diabéticos¹³⁷.

TABELA 10. Pontos de corte da circunferência abdominal, por grupo étnico, para critério de obesidade central pela IDF (2005)

Grupo étnico	Circunferência abdominal
Europóides	
Homens	≥ 94 cm
Mulheres	≥ 80 cm
Sul-asiáticos e chineses	
Homens	≥ 90 cm
Mulheres	≥ 80 cm
Japoneses	
Homens	≥ 85 cm
Mulheres	≥ 90 cm
Sul e centro-americanos	Usar dados sul-asiáticos na ausência de dados locais
Africanos subsaarianos	Usar dados para descendentes de europeus na ausência de dados locais
Populações do mediterrâneo oriental e árabes	Usar dados para descendentes de europeus na ausência de dados locais
* Adaptado de Alberti KG et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059-1062.	

1.2.5.6. Critérios harmonizados (IDF / NHLBI / AHA / WHF / IAS / IASO, 2009)

Frente às evoluções no entendimento da condição e das dificuldades encontradas através do uso de definições discordantes, representantes da IDF e da AHA / NHLBI iniciaram discussões com o objetivo de resolver as divergências entre os diferentes critérios da SDMET. O resultado desse trabalho foi a publicação de um posicionamento conjunto de diversas sociedades médicas, a saber a IDF, o NHLBI, a AHA, a WHF, a IAS e a IASO⁹.

De acordo com as recomendações de 2008 da *US Endocrine Society*¹³⁸, os redatores do documento harmonizado concordaram que a obesidade não deveria ser um componente obrigatório para o diagnóstico. Por outro lado, enfatizaram que a circunferência abdominal continuava a ser um poderoso instrumento de rastreio da condição.

Utilizando os mesmos componentes metabólicos para a síndrome, a definição harmonizada necessita de 3 de 5 critérios para que se realize o diagnóstico (Tabela 11). Para a definição de obesidade, foram feitas algumas atualizações nos pontos de corte da IDF de 2005 (Tabela 12).

TABELA 11. Critérios clínicos harmonizados para o diagnóstico da síndrome metabólica (IDF / NHLBI / AHA / WHF / IAS / IASO, 2009)

Três ou mais dos seguintes:

- Circunferência abdominal elevada de acordo com a população (ver Tabela 12)
- TG elevados (≥ 150 mg/dL) ou tratamento farmacológico para tal
- HDL-C < 40 mg/dL (homens) ou < 50 mg/dL (mulheres) ou tratamento farmacológico para tal
- PA elevada ($\geq 130/85$ mmHg) ou uso de anti-hipertensivo para hipertensão previamente diagnosticada
- Glicemia de jejum elevada (≥ 100 mg/dL) ou tratamento farmacológico para tal

* Adaptado de Alberti KG et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.

TABELA 12. Pontos de corte da circunferência abdominal, por grupo étnico, para critério de obesidade central (IDF / NHLBI / AHA / WHF / IAS / IASO, 2009)

População (referências)	Ponto de corte recomendado	
	Homens	Mulheres
Europóide ⁸⁸	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Caucasiana ¹³⁹	≥ 94 cm (risco elevado)	≥ 80 cm (risco elevado)
	≥ 102 cm (risco ainda maior)	≥ 88 cm (risco ainda maior)
Estados Unidos ⁸¹	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Canadá ¹⁴⁰	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Européia ⁴	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asiática (incluindo japonesa) ⁸⁸	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Asiática (excluindo japonesa) ¹⁴¹	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Japonesa ¹⁴²	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Chinesa ¹⁴³	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Oriente Médio, Mediterrâneo ⁸⁸	≥ 94 cm	≥ 80 cm
África Subsaariana ⁸⁸	≥ 94 cm	≥ 80 cm
América Central e do Sul ⁸⁸	≥ 90 cm	≥ 80 cm

* Adaptado de Alberti KG et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.

1.3. Eventos cardiovasculares em pacientes com epilepsia

O interesse com as inter-relações entre epilepsia e eventos cardiovasculares datam de 1977. Na época, Lindém inferiu em carta ao *British Medical Journal* que as alterações dos níveis de vitamina D poderiam ser um indício da maior ocorrência de infarto agudo do miocárdio em indivíduos com epilepsia¹⁴⁴.

Nilsson e colaboradores descreveram coorte de 9.061 indivíduos adultos hospitalizados devido à epilepsia. Neste trabalho, foi demonstrado que a mortalidade observada por DAC excedeu em duas vezes e meia a taxa predita. Adicionalmente, a mortalidade relacionada à doença cerebrovascular foi 5,3 vezes maior que o esperado¹¹.

A análise específica de dados provenientes do *General Practice Database*, que arrolou mais de um milhão de britânicos em cuidados primários de 1994 a 1998, demonstrou um aumento de 34% no risco para DAC. Ainda, os epiléticos demonstraram um aumento de 68% nas taxas de DCV fatal se comparados com a população em geral¹⁴⁵.

Estudo de casos e controles sueco, conduzido por Jansky e colaboradores, analisou dados provenientes do *Stockholm Heart Epidemiology Program*. Foi encontrada associação estatisticamente significativa entre epilepsia e infarto agudo do miocárdio (RC de 5). Os indivíduos epiléticos apresentaram pior evolução clínica após os eventos aterotrombóticos. A análise multivariável estimou razão de risco de 3,49 para mortalidade cardiovascular relativa associada com epilepsia⁵.

1.4. Ocorrência de síndrome metabólica em pacientes epiléticos

Apesar dos diversos esforços já realizados para elucidar as inter-relações entre epilepsia e risco cardiovascular^{12,13,146}, são poucas as publicações que avaliaram a ocorrência de SDMET em indivíduos epiléticos.

A primeira descrição provém de estudo com 51 indivíduos epiléticos e 45 controles saudáveis, relatado por Pylvänen e colaboradores em 2006 no periódico *Epilepsy & Behavior*¹⁴. O objetivo principal foi a caracterização de parâmetros metabólicos relacionados ao risco cardiovascular nos indivíduos em monoterapia com ácido valproico. Ao todo, 9 pacientes entre os casos (17,6%) preencheram os critérios NCEP ATP3 para SDMET. A circunferência abdominal elevada foi encontrada em 7 homens (23%) e seis mulheres (30%). Os critérios de HDL foram preenchidos em aproximadamente 25% dos pacientes, e os de TG tiveram significativa variabilidade devida ao uso de ácido valproico. Para o critério de hipertensão, verificou-se até 58% de prevalência entre os homens. Encontrou-se nível significativamente maior de ácido úrico entre os epiléticos ($309,2 \pm 67,9$ $\mu\text{mol/L}$) que entre os controles ($267,6 \pm 67,3$ $\mu\text{mol/L}$).

Kim e colaboradores¹⁵ realizaram uma segunda avaliação, derivada de estudo transversal, em mulheres sul-coreanas em uso de drogas antiepiléticas. Os autores objetivaram estratificar alterações metabólicas e/ou hormonais e correlacioná-las com o uso de ácido valproico. Ao todo foram recrutadas 54 participantes. Entre as 6 que satisfizeram os critérios AHA / NHLBI para SDMET, apenas uma não estava recebendo ácido valproico. Foi verificada ocorrência significativamente maior SDMET (41,7%) entre as usuárias da droga em questão,

quando comparadas com as usuárias de carbamazepina, lamotrigina e/ou topiramato.

Finalmente, o grupo italiano de Verroti e colaboradores investigou crianças e adolescentes em monoterapia com ácido valproico¹⁶. Foram seguidos 114 indivíduos com idade média de 11 anos pelo período de 24 meses. Os investigadores definiram seu próprio critério para o diagnóstico de SDMET. Entre 46 participantes que tiveram seu perfil cardiovascular estimado, 20 (43,5%) preencheram os requisitos para a condição no decorrer do estudo. A descrição da metodologia do estudo, entretanto, não especificou se os indivíduos apresentavam ou não SDMET antes da inclusão. Ainda, a amostra foi composta apenas com indivíduos sem qualquer anormalidade neurológica, seja ao exame clínico ou de imagem, o que certamente reduziu a validade externa dos achados.

O resumo de tais estudos pode ser apreciado na Tabela 13.

TABELA 13. Resumo dos achados de estudos sobre síndrome metabólica em indivíduos epiléticos

Autores	Referência	Desenho	Indivíduos	Critérios utilizados	Ocorrência de SDMET nos epiléticos	Comentários
Pylvänen V et al.	<i>Epilepsy Behav.</i> 2006;8(3):643-648.	Casos e controles	51 epiléticos 45 controles saudáveis	NCEP ATP3	17,6 %	Todos casos em monoterapia com ácido valpróico
Kim JY e Lee HW	<i>Epilepsia.</i> 2007; 48(7):1366-1370.	Transversal	54 mulheres com epilepsia	AHA / NHLBI	41,7% nas usuárias de ácido valpróico 5,3% nas usuárias de carbamazepina	Análise secundária, <i>post-hoc</i> Pequeno número de indivíduos em cada grupo dificulta interpretação
Verroti A et al.	<i>Epilepsia.</i> 2010; 51(2):268-273.	Coorte	114 crianças e adolescentes com epilepsia	Definidos pelos autores	43,5%*	Seguimento por 24 meses Metodologia obscura *Apenas 46 indivíduos tiveram o risco cardiovascular avaliado

2. JUSTIFICATIVA

A apreciação do maior risco cardiovascular e do pior desfecho de eventos aterotrombóticos em pacientes epiléticos foram demonstrados em estudos prévios.^{5,11,145} A SDMET situa-se entre os muitos marcadores de risco para eventos futuros. A correta caracterização dessa entidade pode ajudar na adequada avaliação do perfil de risco cardiovascular da população de interesse.

O estudo da epidemiologia da SDMET pode fornecer subsídios para que se proponham adequadas práticas de prevenção primária. Há vários critérios existentes para o diagnóstico da condição. A validação e aplicabilidade dos critérios é motivo de controvérsias, em virtude das quais diversas sociedades científicas propuseram, no ano de 2009, uma harmonização entre critérios existentes.

Não há, no presente momento, estudos que tenham descrevido adequadamente a prevalência de SDMET em epiléticos adultos. Igualmente, não há avaliação de como os diferentes critérios contribuem para o diagnóstico, ou quais componentes seriam mais importantes. Também não foram investigadas associações de características específicas de indivíduos epiléticos com a ocorrência da síndrome.

Acreditamos que, através de avaliação estruturada dos tópicos citados, podemos fornecer evidências que otimizem a prática médica relativa a esta população singular, bem como ajudar no melhor entendimento do desenvolvimento de aterosclerose em pacientes portadores de epilepsia.

3. OBJETIVOS

Foram os objetivos do estudo:

- 1) Estimar a prevalência de SDMET em uma população de adultos epiléticos provenientes de um centro de referência em epilepsia no sul do Brasil (Ambulatório de Epilepsia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre);
- 2) Determinar e comparar a performance de diferentes propostas de definições para o diagnóstico de SDMET em pacientes epiléticos, tendo como base os critérios harmonizados;
- 3) Quantificar a correlação entre a presença, ou não, de SDMET e a ocorrência de fatores metabólicos integrantes das definições;
- 4) Avaliar a prevalência de alterações nos marcadores clássicos de risco cardiovascular na população de interesse;
- 5) Determinar a existência de associações entre características relacionadas à epilepsia, ao seu tratamento e às suas comorbidades mais frequentes com a ocorrência de SDMET.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, et al. Epilepsy in the tropics: II. Clinical presentations, pathophysiology, immunologic diagnosis, economics, and therapy. *Epilepsia*. Nov 1996;37(11):1128-1137.
2. Zahran HS, Kobau R, Moriarty DG, Zack MM, Holt J, Donehoo R. Health-related quality of life surveillance--United States, 1993-2002. *MMWR Surveill Summ*. Oct 28 2005;54(4):1-35.
3. Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*. Oct 2003;4 Suppl 2:S2-12.
4. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis*. Sep 2007;194(1):1-45.
5. Janszky I, Hallqvist J, Tomson T, Ahlbom A, Mukamal KJ, Ahnve S. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy--the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain*. Oct 2009;132(Pt 10):2798-2804.
6. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. Dec 1988;37(12):1595-1607.

7. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. Dec 4 2002;288(21):2709-2716.
8. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. Dec 1 2002;156(11):1070-1077.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. Oct 20 2009;120(16):1640-1645.
10. [I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome]. *Arq Bras Cardiol*. Apr 2005;84 Suppl 1:1-28.
11. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*. Oct 1997;38(10):1062-1068.
12. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res*. Sep 2007;76(2-3):113-123.

13. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* May 2007;74(2-3):183-192.
14. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, Isojarvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* May 2006;8(3):643-648.
15. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia.* Jul 2007;48(7):1366-1370.
16. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia.* Feb 2010;51(2):268-273.
17. Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist.* Apr 1990;34(2):185-198.
18. Temkin O. *The falling sickness; a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology.* Baltimore,: The Johns Hopkins Press; 1945.
19. Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology.* Oct 1985;35(10):1406-1414.

20. Safavi-Abbasi S, Brasiliense LB, Workman RK, et al. The fate of medical knowledge and the neurosciences during the time of Genghis Khan and the Mongolian Empire. *Neurosurg Focus*. 2007;23(1):E13.
21. Engel J, Pedley TA. *Epilepsy : a comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
22. Rosenfeld WE, Roberts DW. Tonic and atonic seizures: what's next--VNS or callosotomy? *Epilepsia*. Sep 2009;50 Suppl 8:25-30.
23. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. Apr 2005;46(4):470-472.
24. Belelli D, Harrison NL, Maguire J, Macdonald RL, Walker MC, Cope DW. Extrasynaptic GABAA receptors: form, pharmacology, and function. *J Neurosci*. Oct 14 2009;29(41):12757-12763.
25. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. Apr 2010;51(4):671-675.
26. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. Jun 2001;42(6):796-803.
27. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology

of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. Aug 1981;22(4):489-501.

28. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. Jul 1991;41(7):965-972.
29. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia*. Jan 1997;38(1):31-46.
30. Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*. Nov 2002;43(11):1402-1409.
31. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. Apr 2003;16(2):165-170.
32. de Bittencourt PR, Adamolekun B, Bharucha N, et al. Epilepsy in the tropics: I. Epidemiology, socioeconomic risk factors, and etiology. *Epilepsia*. Nov 1996;37(11):1121-1127.
33. Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. Jan 2005;4(1):21-31.
34. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. Apr 2005;12(4):245-253.

35. Brodie MJ, Kwan P. Epilepsy in elderly people. *BMJ*. Dec 3 2005;331(7528):1317-1322.
36. Carod-Artal FJ. [Tropical causes of epilepsy]. *Rev Neurol*. Nov 1-15 2009;49(9):475-482.
37. Dam AM, Fuglsang-Frederiksen A, Svarre-Olsen U, Dam M. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizure, and value of clinical investigation, EEG, and computerized tomography scan. *Epilepsia*. May-Jun 1985;26(3):227-231.
38. Gumnit RJ, Walczak TS. Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. *Epilepsia*. Jun 2001;42(6):804-814.
39. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet*. Feb 11 2006;367(9509):499-524.
40. Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:11-17.
41. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. Jan 1 1998;338(1):20-24.
42. Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocysticercosis: updated concepts about an old disease. *Lancet Neurol*. Oct 2005;4(10):653-661.
43. Lossius MI, Ronning OM, Slapo GD, Mowinckel P, Gjerstad L. Poststroke epilepsy: occurrence and predictors--a long-term prospective controlled study (Akershus Stroke Study). *Epilepsia*. Aug 2005;46(8):1246-1251.

44. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. Jul 2004;35(7):1769-1775.
45. Liigant A, Haldre S, Oun A, et al. Seizure disorders in patients with brain tumors. *Eur Neurol*. 2001;45(1):46-51.
46. Schaller B, Ruegg SJ. Brain tumor and seizures: pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia*. Sep 2003;44(9):1223-1232.
47. Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. Apr 2009;66(4):435-440.
48. Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. Jul 2010;51(7):1177-1184.
49. Devlin RJ, Henry JA. Clinical review: Major consequences of illicit drug consumption. *Crit Care*. 2008;12(1):202.
50. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. Jul-Aug 1989;30(4):389-399.
51. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1969;10:Suppl:2-13.
52. Engel J. *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 1989.

53. Gray DB, Hendershot GE. The ICDH-2: developments for a new era of outcomes research. *Arch Phys Med Rehabil.* Dec 2000;81(12 Suppl 2):S10-14.
54. Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist.* Aug 2001;7(4):340-352.
55. Engel J, Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* Aug 2006;70 Suppl 1:S5-10.
56. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia.* Apr 2010;51(4):676-685.
57. French JA, Pedley TA. Clinical practice. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med.* Jul 10 2008;359(2):166-176.
58. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin.* Nov 2009;27(4):843-863.
59. Gilliam FG, Mendiratta A, Pack AM, Bazil CW. Epilepsy and common comorbidities: improving the outpatient epilepsy encounter. *Epileptic Disord.* Sep 2005;7 Suppl 1:S27-33.
60. National Population Health Survey. 2002–2001; Cycle 4: Available at <http://www.statcan.gc.ca/concepts/nphs-ensp/index-eng.htm>. Accessed 2011-07-26.

61. Canadian Community Health Survey. 2001; Cycle 1.1: Available at <http://www.statcan.ca/english/concepts/health/>. Accessed 2010-07-26.
62. Tellez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*. Dec 2005;46(12):1955-1962.
63. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S31-41.
64. Trimble MR, Krishnamoorthy ES. Neuropsychiatric disorders in epilepsy: some transcultural issues. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 1:21-24.
65. Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 10:S2-20.
66. Richens A, Rowe D. Calcium metabolism in patients with epilepsy. *Br Med J*. Dec 26 1970;4(5738):803-804.
67. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA*. Dec 28 1994;272(24):1942-1948.
68. Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, Flaster E, Resor SR, Shane E. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*. Apr 2003;4(2):169-174.

69. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. Mar 23 1995;332(12):767-773.
70. Neligan A, Bell GS, Shorvon SD, Sander JW. Temporal trends in the mortality of people with epilepsy: a review. *Epilepsia*. Nov 2010;51(11):2241-2246.
71. Lin K, Benbadis SR. Death and epilepsy. *Expert Rev Neurother*. Jun 2009;9(6):781-783.
72. Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, et al. Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA*. Apr 14 2010;303(14):1401-1409.
73. Bagary M. Epilepsy, antiepileptic drugs and suicidality. *Curr Opin Neurol*. Apr 2011;24(2):177-182.
74. Arif H, Hirsch LJ. Treatment of status epilepticus. *Semin Neurol*. Jul 2008;28(3):342-354.
75. Abou Khaled KJ, Hirsch LJ. Advances in the management of seizures and status epilepticus in critically ill patients. *Crit Care Clin*. Oct 2006;22(4):637-659; abstract viii.
76. Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. Nov 1997;38(11 Suppl):S6-8.

77. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, et al. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia*. Jan 1997;38(1):47-55.
78. Hennessy MJ, Langan Y, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE, Nashef L. A study of mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*. Oct 12 1999;53(6):1276-1283.
79. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology*. Apr 12 2005;64(7):1131-1133.
80. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. Jul 5 2011.
81. National Cholesterol Education Program (U.S.). 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*. [Bethesda, Md.?]: National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2002.
82. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. Jan 27 2004;109(3):433-438.

83. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. Feb 3 2004;109(4):551-556.
84. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. Nov 2003;26(11):3153-3159.
85. Grundy SM. A constellation of complications: the metabolic syndrome. *Clin Cornerstone*. 2005;7(2-3):36-45.
86. Grundy SM. *Atlas of atherosclerosis and metabolic syndrome*. 5th ed. New York: Springer; 2011.
87. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension*. Jun 2003;41(6):1178-1179.
88. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. Oct 25 2005;112(17):2735-2752.
89. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. Jan 2011;34 Suppl 1:S11-61.

90. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* Jan 14 1999;340(2):115-126.
91. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* Apr 21 2005;352(16):1685-1695.
92. Borrisoff JI, Spronk HM, ten Cate H. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis. *N Engl J Med.* May 5 2011;364(18):1746-1760.
93. Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med.* Jan 2004;21(1):52-58.
94. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia.* Jun 1991;34(6):416-422.
95. Abbasi F, Brown BW, Jr., Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* Sep 4 2002;40(5):937-943.
96. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary. *Cardiol Rev.* Nov-Dec 2005;13(6):322-327.
97. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* Sep 24-30 2005;366(9491):1059-1062.

98. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Jun 2004;33(2):351-375, table of contents.
99. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med*. Sep 24 1998;339(13):861-867.
100. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care*. Feb 2005;28(2):385-390.
101. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Apr 2005;90(4):1929-1935.
102. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. May 2011;69(1):41-49.
103. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. May 1983;67(5):968-977.
104. Ek I, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes*. Feb 2002;51(2):484-492.

- 105.** Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* Dec 2003;112(12):1796-1808.
- 106.** Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. *N Engl J Med.* Mar 18 2004;350(12):1220-1234.
- 107.** Jensen MD. Health consequences of fat distribution. *Horm Res.* 1997;48 Suppl 5:88-92.
- 108.** Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care.* Mar 2001;24(3):588-597.
- 109.** Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.* Feb 2004;30(1):13-19.
- 110.** Stepan CM, Lazar MA. The current biology of resistin. *J Intern Med.* Apr 2004;255(4):439-447.
- 111.** Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med.* Feb 2005;257(2):167-175.
- 112.** Juhan-Vague I, Alessi MC, Mavri A, Morange PE. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *J Thromb Haemost.* Jul 2003;1(7):1575-1579.
- 113.** Muoio DM, Lynis Dohm G. Peripheral metabolic actions of leptin. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Dec 2002;16(4):653-666.

- 114.** Paz-Filho GJ, Volaco A, Suplicy HL, Radominski RB, Boguszewski CL. Decrease in leptin production by the adipose tissue in obesity associated with severe metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Dec 2009;53(9):1088-1095.
- 115.** Miller GJ. Lipoproteins and the haemostatic system in atherothrombotic disorders. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.* Sep 1999;12(3):555-575.
- 116.** Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* Jul 1998;15(7):539-553.
- 117.** Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* May-Jun 2003;9(3):237-252.
- 118.** Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol.* Mar 1985;248(3 Pt 1):E286-291.
- 119.** Gan SK, Kriketos AD, Poynten AM, et al. Insulin action, regional fat, and myocyte lipid: altered relationships with increased adiposity. *Obes Res.* Nov 2003;11(11):1295-1305.
- 120.** Elahi D. In praise of the hyperglycemic clamp. A method for assessment of beta-cell sensitivity and insulin resistance. *Diabetes Care.* Mar 1996;19(3):278-286.

121. Randle PJ, Priestman DA, Mistry S, Halsall A. Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus. *Diabetologia*. Sep 1994;37 Suppl 2:S155-161.
122. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*. May 2005;45(5):828-833.
123. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*. May 16 2003;300(5622):1140-1142.
124. Lake S, Krook A, Zierath JR. Analysis of insulin signaling pathways through comparative genomics. Mapping mechanisms for insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. Jun 2003;111(4):191-197.
125. Ruderman NB, Dean D. Malonyl CoA, long chain fatty acyl CoA and insulin resistance in skeletal muscle. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998;9(2-4):295-308.
126. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord*. Dec 2003;27 Suppl 3:S53-55.
127. Moller DE, Bjorbaek C, Vidal-Puig A. Candidate genes for insulin resistance. *Diabetes Care*. Apr 1996;19(4):396-400.

128. Egusa G, Beltz WF, Grundy SM, Howard BV. Influence of obesity on the metabolism of apolipoprotein B in humans. *J Clin Invest.* Aug 1985;76(2):596-603.
129. Kesaniemi YA, Beltz WF, Grundy SM. Comparisons of metabolism of apolipoprotein B in normal subjects, obese patients, and patients with coronary heart disease. *J Clin Invest.* Aug 1985;76(2):586-595.
130. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, Bashmakov Y, Brown MS, Goldstein JL. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell.* Jul 2000;6(1):77-86.
131. 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.* Dec 17 2002;106(25):3143-3421.
132. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25-26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care.* Apr 2003;26(4):1297-1303.
133. Strazzullo P, Barbato A, Siani A, et al. Diagnostic criteria for metabolic syndrome: a comparative analysis in an unselected sample of adult male population. *Metabolism.* Mar 2008;57(3):355-361.
134. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* Jan 10 2004;363(9403):157-163.

- 135.** Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care*. May 2004;27(5):1182-1186.
- 136.** Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Apr 2008;28(4):629-636.
- 137.** Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. Apr 2001;24(4):683-689.
- 138.** Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Oct 2008;93(10):3671-3689.
- 139.** Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
- 140.** Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol*. May 15 2006;22(7):583-593.
- 141.** Hara K, Matsushita Y, Horikoshi M, et al. A proposal for the cutoff point of waist circumference for the diagnosis of metabolic syndrome in the Japanese population. *Diabetes Care*. May 2006;29(5):1123-1124.
- 142.** Oka R, Kobayashi J, Yagi K, et al. Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at

risk for the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* Mar 2008;79(3):474-481.

- 143.** Zhou B. [Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases in Chinese adult population]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* Feb 2002;23(1):5-10.
- 144.** Linden V. Letter; myocardial infarction in epileptics. *Br Med J.* Apr 12 1975;2(5962):87.
- 145.** Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, J WS. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia.* Dec 2004;45(12):1613-1622.
- 146.** Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. *Horm Res.* 2009;71(3):125-131.

5. ARTIGO ORIGINAL

Evaluation of metabolic syndrome and analysis of associated features in epileptic patients

**Lucas Scotta Cabral^{*}, Marina Oliveira do Amaral[†], Pedro Abrahim Cherubini[‡],
Carolina Machado Torres[§], José Augusto Bragatti[¶], Marino Muxfeldt
Bianchin^{||}**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Division of Neurology

Corresponding author: Lucas Scotta Cabral

Add: Rua Ramiro Barcelos, 2350. CEP: 90035-003. Porto Alegre, RS – Brazil.

Email: lucas.scotta.cabral@gmail.com

ABSTRACT

Purpose: To determine and compare the diagnostic accuracy of different metabolic syndrome criteria among adults at risk for cardiovascular events.

Methods: Ninety-five epileptic adults were prospectively recruited over 22 weeks in a cross-sectional fashion. Metabolic syndrome was defined according to the ATP3, AACE, IDF, AHA / NHLBI and the IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO criteria. Harmonized criteria were defined as the standard test. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and area under the ROC curve were estimated for each criterion. Correlations were made between criteria and among selected clinical variables.

Key findings: Adults with epilepsy showed a significant occurrence of metabolic syndrome (34.8-49.4%). IDF criteria showed the highest sensitivity [S = 95.5% (95% CI 84.5-99.4)]. AACE criteria showed an undesirable low negative predictive value [NPV = 75.4% (95% CI 68.5-77.7)]. Binary logistic regression supported an association of metabolic syndrome and age [OR = 1.03 (95% CI 1.001-1.06)], psychiatric comorbidities [OR = 2.57 (95% CI 1.01-6.51)] and not having a history of status epilepticus [OR = 3.69 (95% CI 1.15-11.87)].

Significance: Study findings suggest that metabolic syndrome is prevalent among epileptics. Correct assessment and criteria selection can improve metabolic syndrome detection rates and foster primary prevention. Structured cardiovascular risk assessment should be incorporated in routine epilepsy care.

Key Words: Epilepsy, metabolic syndrome, sensitivity, specificity

INTRODUCTION

Epilepsy is the commonest chronic serious neurologic disorder, affecting about 50 million people worldwide¹. Data from the 2000 Global Burden of Disease study estimated the world's epilepsy-related burden of disease as 6.223.000 disability-adjusted life years², and the ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy reaffirmed the predicted the global neuropsychiatric global burden of disease to rise to 14.7% in the next decade^{3,4}. Although numerous epidemiological studies have pinpointed that treatment success rates, public health policies, education and psychosocial issues are key factors in Health-Related Quality of Life ⁵ of epileptic patients, they had not thoroughly addressed some general medical conditions^{6,7}.

Cardiovascular disease (CVD) has become the leading cause of death² and has a lifetime prevalence of greater than 70% in Americans⁸. Nilsson and collaborators, in a 9,061 patients cohort of adult s hospitalized due to epilepsy, found that coronary heart disease observed mortality was 2.5 times the predicted rate, and even greater rates regarding stroke (5.3)⁹. A cross-sectional population based study showed a 34% increase in risk for coronary heart disease and 68% increase in fatal CVD among epileptic patients¹⁰. Also, a Swedish case-control study recently linked epilepsy with significantly higher incidence of myocardial infarction and worse cardiovascular outcomes¹¹.

Metabolic syndrome (MetS) is defined as a cluster of metabolic risk factors – central obesity, dyslipidemia, insulin resistance and/or glucose intolerance, and

abnormally high blood pressure – in variable associations¹². Large amount of data indicate that MetS is related with increased CVD events and mortality¹³, and predicts a greater likelihood of future type 2 diabetes (T2DM)^{14,15}. Previous studies dedicated to epileptic populations focused mainly on atherosclerosis pathophysiology¹⁶, biochemical and/or structural markers^{17,18}, and adverse effects of antiepileptic drugs (AED)^{19,20}. Although a few of them evaluated the occurrence of MetS in epileptics²¹⁻²³, we could not find a structured comparison among the current definitions. We therefore conducted a study to compare the diagnostic accuracy of five internationally accepted MetS criteria in an adult epileptic population.

MATERIALS AND METHODS

Objectives

The study aimed to determine the performance of five internationally used criteria for the diagnosis of MetS among epileptics without previous cardiovascular events. National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP3)²⁴, American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)²⁵, American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI)²⁶, International Diabetes Federation (IDF)²⁷ and the harmonized criteria (IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO)²⁸ were investigated. The last was arbitrarily defined as the standard reference²⁹. Secondly, the study sought to explore the associations between MetS and the following: epilepsy-related characteristics, pharmacological treatments, psychiatric comorbidities and general medical issues.

Study design and patient population

A cross-sectional, consecutive, single-center study was carried out at Epilepsy Outpatient Clinic, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. This tertiary, academic center currently encompass about 4 million individuals living on south Brazil.

Patients were eligible for the study if older than 18 years of age, received a definite epilepsy diagnosis, attended to the center for six months or more and received AED for at least a year. No distinction was made regarding sex, ethnicity, social or economic status. History of major adverse cardiovascular events (myocardial infarction, ischemic stroke, revascularization procedures) was deemed to portend a high cardiovascular risk^{30,31}; we felt defining metabolic syndrome in this population would be unhelpful, and therefore interpreted those events as exclusion criteria. Patients with cerebrovascular disorders of not presumed atherosclerotic origin were allowed. Those, whom biometrical data could not be obtained, due to handicap or physical deformities, were also not included. Electronic medical records were reviewed in a weekly basis. Patients were recruited by phone or personal contact before routine medical visits. Informed consent was required to all participants or their proxies. Local Institutional Review Board and Ethics Committee approved the study protocol.

Variables and clinical assessment

Clinical assessments were performed, as recommended elsewhere^{24,32,33} by three investigators^{*,†,‡}. Epilepsy syndromes were classified according ILAE recommendations³⁴. Epilepsy cause, treatment, control and duration were also investigated. Electronic medical records were reviewed for EEGs and neuroimaging studies. Doubtful tracings were scrutinized by experienced neurophysiologists^{§,¶}. Seizures were deemed controlled if current interictal period was greater than one year. Status epilepticus was defined as: (a) two or more

generalized convulsions without full recovery of consciousness between seizures, as observed by medical professionals; (b) status epilepticus as defined by neurophysiological monitoring; and/or (c) status epilepticus history in patient medical record. Psychiatric comorbidities were ascertained according DSM-IV TR³⁵, and all patients had proper time to fill in a copy of the Beck Depression Inventory (BDI)^{36,37}. Significant depression (moderate or severe) was diagnosed when the total BDI score was equal or greater than 19.

Population-specific thresholds for increased waist circumference were set at 80 cm for females and 90 cm for males²⁷. Anthropometric measuring devices and sphygmomanometers were checked biweekly and calibrated as needed. Regular physical exercise was defined as at least 12 MET-hours per week³⁸. Participants were classified as being habitual alcohol consumers if their intake was equal or greater than two standard drinks per day, for at least five days per week³⁹. All blood samples were obtained at 8 AM, after overnight fasting, and handled independently by the central laboratory. Laboratory results were accepted in the study if sampled up to 6 months before assessment visit. Renal function was quantified by means of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation⁴⁰. After data collection, the investigators^{*, II} were blinded to the results of other test and then received anonymous data to classify the patients according to the five MetS criteria.

Sample size calculation and statistics

The investigators hypothesized that at least one definition would show significantly different sensitivity, specificity or predictive values - as compared to the harmonized one (i.e., all definitions being equally sensitive, specific and predictive as the null hypothesis). Assuming data from previous reports, sample size was estimated in at least 68 participants in order to reject the main null hypothesis with 0.8 probability⁴¹. Categorical data were expressed in counts (%), and continuous data in mean \pm sd. Adjusted sensitivity, specificity and predictive values were plotted using the random effects model. Area under receiver operating characteristic curve was estimated with by means of a binormal model described elsewhere^{xx}. McNemar test and Cohen's Kappa coefficient were used to relate the criteria. Comparisons among other categorical variables were done using chi square or Fisher's exact test, and among continuous data using one way ANOVA or Kruskal-Wallis test (with subsequent post hoc tests). Interest variables were incorporated in binary logistic regression model with backwards elimination, based on likelihood ratios, as described elsewhere⁴². All statistical workup were performed in SPSS Statistics 17.0 for Windows and ROC Analysis 2011 (Chicago, IL). A *P* value less than 0.05 was considered significant.

RESULTS

Study population

Seven hundred fifty two epileptic patients attended to the Outpatient Clinic during 22 weeks (from February to July 2011). Eventually 95 fulfilled the inclusion criteria and agreed to participate. (Figure 1) A female preponderance was observed; however mean age (45.9 ± 15.3 years) wasn't affected by sex. Besides whites, only Afro-Brazilians were detected and comprised a small amount of the sample (less than 10% of cases).

Epilepsy-related features

Nearly nine in ten individuals presented focal epilepsies (Table 1). The composite of unknown causes, infections and cerebrovascular disorders accounted for greater than 80% of the epilepsies. Neurocysticercosis (n=12) and pneumococcal meningitis (n=2) were commonest among the infectious causes. In accordance to epilepsy classification, nearly 80% of the patients had focal or normal imaging findings.

About 1 each 5 patients fulfilled the criteria for previous *status epilepticus*. Monotherapy users did not showed higher seizure freedom rate than polytherapy users, despite a trend (55.8 vs 37.2%, $p=0.055$). More individuals were on carbamazepine than on valproic acid (70.15 vs 15.8%, $p=0.02$).

General medical conditions

General medical and psychiatric comorbidities occurrence average 50% each. Hypertension (40%) was more prevalent than any other comorbidity ($p < 0.05$ for multiple comparisons). Diabetes was seen on 8 (8.4%) patients. On assessment, antihypertensive adherence averaged 73%. About 60% of those who fulfilled the psychiatric comorbidities criteria were on proper treatment. Despite high prevalence of depression as evaluated by BDI (59.3%), about three quarters of the cases were classified as minimal or mild depression.

Prevalence and diagnostic accuracy

The reference criteria identified 44 individuals with MetS. MetS prevalence ranged from 34.8 (AACE) to 49.4% (reference), a statistically significant difference ($p < 0.005$). (Table 2) ATP3 showed lower prevalence than the reference criteria (39.3 vs 49.4%, $p < 0.02$); the same was observed for the AHA/NHLBI (41.6 vs 49.4%, $p < 0.02$).

IDF criteria were associated with the highest sensitivity (95.5%), which also was significantly higher ($p < 0.05$) than all others. ATP3 (79.5%) and AHA/NHLBI (84.1%) also showed favorable sensitivities as related to AACE (68.2%) ($p < 0.05$). All definitions showed similarly high specificities and positive predictive values ($p > 0.5$).

IDF's negative predictive value (94.7%) outperformed all other definitions ($p < 0.05$). AHA / NHLBI also showed higher NPV than AACE (85.8 vs 75.4%, $p < 0.05$). No differences were seen among areas under the curve. Exploratory analysis showed that when diabetic patients were permitted in the AACE definition, the NPV overlapped with all others ($p = 0.65$). Exploratory analysis also disclosed that IDF definition generated a significantly higher overall correction fraction (0.966, $p < 0.05$) and kappa coefficient (0.933, $p < 0.001$) than all other definitions.

Individual components analysis

Obesity criterion prevalence ranged from 53.9 (ATP3 and IDF) to 79.8% (IDF) ($p < 0.001$). Few individuals fulfilled the dysglycemia criterion in ATP3 (12.4%, $p < 0.001$) and AACE (16.9%, $p < 0.02$) than the harmonized definition. Oral glucose tolerance test (OGTT) was necessary to correctly classify 6 patients; ultimately the AACE classification was changed in 3. No differences were seen regarding other components occurrence, rate of patients with 2 components or mean component number for each classification.

Cardiovascular risk markers analysis

Overall blood pressure levels were in the pre hypertensive range (mean SBP 135.4 mmHg, mean DBP 87 mmHg), and individuals were overweight (mean BMI 27.3 kg/m²). As seen on Table 4, only about 40% of the individuals were in

the normal range for weight. Men's waist were nearly equivalent to women's (95.1 vs 95.3cm, $p=0.95$). Dysglycemia was verified in 30.6% of the individuals. HDL level were significantly higher among females (56.3) rather than males (48.5 mg/dL, $p=0.049$). No significant relationship was seen between valproic acid use and BMI, waist circumference, triglyceride and HDL levels.

Assessment of conditions related to MetS

When comparing clinical features related to MetS, those with that diagnosis showed higher mean age than those without (50.4 vs 43 years, $p=0.022$). Three times more patients with status epilepticus were seen in the MetS group (33.3 vs 11.4%, $p=0.021$). Statins use rates were higher among those with MetS diagnosis (34.1 vs 4.4%. $p<0.001$). MetS patients also showed lower estimated glomerular filtration rate (91.35 v 108.35 mL/min/1.73m²) and higher uric acid levels (5.45 vs 4.18 mg/dL) than non-MetS patients ($p=0.001$ and $p=0.022$, respectively). Trends were depicted regarding psychiatric disorders, general medical condition and family history of CVD. (Table 4)

Logistic regression model

In order to explore the relation of clinically meaningful variables to the MetS diagnosis, the following were included in the model: age, history of status epilepticus, psychiatric comorbidities and other chronic diseases. After regression, age [OR = 1.03 (95% CI 1.001-1.06)], psychiatric comorbidities [OR = 2.57 (95%

CI 1.01-6.51)] and not having a history of status epilepticus [OR = 3.69 (95% CI 1.15-11.87)] remained significant.

DISCUSSION

We presented a series of 95 consecutive adult epileptic patients without previous major adverse cardiovascular events. In our study, we estimated the prevalence of MetS based on five internationally accepted criteria. Also, we sought to assess the associations between clinic/epilepsy factors and the presence of MetS.

The selected inclusion and exclusion criteria resulted in sample that is in accordance to previous reports. A few points must be mentioned. First, 88.4% of cases were focal in origin – a finding that is similar to those related by Hauser and colleagues⁴³. Second, most patients were on sodium channels inhibitors or phenobarbital. TIGER team reported in the VA Study that up to 80% of those who had epilepsy at age 65 or greater were on those AEDs – a picture that has not been changing for a while⁴⁴. Third, the decision to exclude mentally retarded patients was deemed necessary to assure internal validity. Finally, this more strict approach was aimed to generate data of broader applicability in clinical practice.

In fact, reviewing previous data we felt that described populations were not at an obviously high risk of major adverse cardiovascular events. In the study of Verroti and coworkers²³, despite the marked incidence of metabolic derangements related valproic acid, we realized that predicted 10 year mortality rate by HeartScore would average less than 1%. Since the clinical utility of a diagnostic test is highly dependent on pretest probability⁴⁵, we thought that was logical to restrict the investigation to those who generated data would be most useful.

An overall individual was overweight, and up to a quarter of the sample was in the obesity threshold. These were marked among women, who showed waists equivalent to men's. In part, we believe this could be related to seizure control rate and long treatment term treatment. Support comes from a paper by Lofgren and coworkers, where epileptic women showed higher risk of obesity when those factors were present – additionally to valproic acid use⁴⁶.

Diagnostic accuracy analysis showed good overall agreement among criteria. Nonetheless, important findings were disclosed. Primarily, the AACE criteria showed a low negative predictive value (about 75%). This means that if an individual's pre-test probability for MetS would assumed to be the same as that seen on population, then the AACE criteria could misclassify one each four individuals deemed "healthy" at a first glance. This value is unacceptably high and undermines the clinical applicability of the test. Our data, on the other hand, suggests that this could be related to the fact the AACE does not accept the coexistence of MetS and diabetes. Although controversial, MetS has been shown to be an independent and stronger predictor of CVD among diabetics than non-diabetics⁴⁷.

IDF criteria showed the highest sensitivity, overall correct fraction and inter-definition agreement with the harmonized criteria. We believe this is related to the tighter cut offs for waist circumference⁴⁸. In opposite, Wang and coworkers found that in 627 non diabetic Chinese AACE had the highest sensitivity⁴⁹; the same was found in 5620 patients investigated by Churrila and collaborators⁵⁰. These tell us that, at least in our population, AACE criteria should not be used as a preferred

definition, especially solely. Equally, IDF definition might be more suitable as compared to the harmonized criteria.

Regarding dysglycemia component, OGTT changed the definition in a small fraction of subjects (3%). The concept of not using OGTT in a routine basis is supported by IDF and AHA/NHLBI definitions – “for the sake of simplicity”. Together these findings point out that (1) abdominal obesity had greater influence than primary insulin resistance in our population, and (2) criteria that rely on ethnicity and geography-individualized waist circumference indeed seems be more appropriate. In agreement with Lernier and coworkers - who found a close correlation between waist circumference and insulin resistance ²⁷, we truly believe that measuring tapes are reproducible, powerful and easy easy-to-use screening devices.

As evaluated by BDI, six in ten patients were depressed. Although recently challenged ⁵¹, the association between depression and dysglycemia must be taken into account when evaluating cardiovascular risk in epileptics⁵². Our study sample and design precludes us from individualizing cause and effect, and estimating the contribution of this psychiatric comorbidity to the cardiovascular risk.

A striking and curious finding is the negative association between MetS and status epilepticus. Individuals not at risk had thrice the odds of previous status epilepticus, and that held true after the logistic regression. Leptin, grelin and insulin are known to modulate neuronal excitability and hippocampal neuronal plasticity.⁵³⁻⁵⁵ We cannot firmly exclude a bidirectional neuroendocrine interaction

between MetS and status epilepticus. Additional work is certainly necessary in this topic.

Our study obviously had some methodological limitations. Besides those inherent to cross-sectional studies, the population characteristics hinder the applicability to youngsters and those who already had their first atherothrombotic event. We cannot exclude that thoroughness in etiologic evaluation could have led to misclassification. Insulin kinetics parameters, like the basal insulin and HOMA-IR, were not assessed. Finally, diabetes was not exhaustively screened in all patients – a picture that may have changed since the ADA recommendations of using HBA1C.

In this study, we showed that MetS is a prevalent condition in adult epileptics. We compared different diagnostic criteria and found that IDF's definition had the greatest correlation with IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO criteria. Also, AACE criteria seem to be less desirable for routine screening. The relationship between MetS and status epilepticus was marked. These findings add to the evidence the epileptic adults show an increased cardiovascular risk. Additional prospective studies are eagerly awaited to provide data about the clinical implications of these findings.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Prof. Lidia Rosi de Medeiros for the invaluable statistic and epidemiological advices.

This study was supported by Brazilian governamental grants provided by CAPES and CNPQ.

DISCLOSURE OF CONFLICTS OF INTEREST

The authors report no conflict of interest.

REFERENCES

1. WHO. WHO fact sheet epilepsy. 2009.
2. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for. 2006.
3. Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol*. 2000 Mar;57(3):418-20.
4. Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. International League Against Epilepsy. International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 6:9-11.
5. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993 Apr;2(2):153-9.
6. Stavem K, Bjornaes H, Langmoen IA. Long-term seizures and quality of life after epilepsy surgery compared with matched controls. *Neurosurgery*. 2008 Feb;62(2):326-34; discussion 34-5.
7. McEwan MJ, Espie CA, Metcalfe J. A systematic review of the contribution of qualitative research to the study of quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Seizure*. 2004 Jan;13(1):3-14.
8. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ, et al. Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study). *Am J Cardiol*. 2004 Nov 15;94(10):1249-54.
9. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*. 1997 Oct;38(10):1062-8.

10. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, J WS. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*. 2004 Dec;45(12):1613-22.
11. Janszky I, Hallqvist J, Tomson T, Ahlbom A, Mukamal KJ, Ahnve S. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy--the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2798-804.
12. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002 Dec 4;288(21):2709-16.
14. Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002 Dec 1;156(11):1070-7.
15. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3153-9.
16. Hamed SA, Hamed EA, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 May;74(2-3):183-92.
17. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007 Sep;76(2-3):113-23.

18. Erdemir A, Cullu N, Yis U, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev.* 2009 Nov;31(10):713-6.
19. Cheng LS, Prasad AN, Rieder MJ. Relationship between antiepileptic drugs and biological markers affecting long-term cardiovascular function in children and adolescents. *Can J Clin Pharmacol.* 2010 Winter;17(1):e5-46.
20. Pylvanen V, Knip M, Pakarinen AJ, et al. Fasting serum insulin and lipid levels in men with epilepsy. *Neurology.* 2003 Feb 25;60(4):571-4.
21. Pylvanen V, Pakarinen A, Knip M, Isojarvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2006 May;8(3):643-8.
22. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia.* 2007 Jul;48(7):1366-70.
23. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia.* 2010 Feb;51(2):268-73.
24. National Cholesterol Education Program (U.S.). 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. [Bethesda, Md.?]: National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2002. 1 v. (various pagings) p.

25. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003 May-Jun;9(3):237-52.
26. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
27. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005 Sep 24-30;366(9491):1059-62.
28. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5.
29. Rutjes AW, Reitsma JB, Coomarasamy A, Khan KS, Bossuyt PM. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess.* 2007 Dec;11(50):iii, ix-51.
30. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke.* 1982 May-Jun;13(3):290-5.
31. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med.* 2002 Nov 25;162(21):2405-10.

32. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension*. 2003 Jun;41(6):1178-9.
33. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care*. 2011 Jan;34 Suppl 1:S11-61.
34. Engel J, Jr. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res*. 2006 Aug;70 Suppl 1:S5-10.
35. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000. xxxvii, 943 p. p.
36. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996 Dec;67(3):588-97.
37. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*. 1996 Apr;29(4):453-7.
38. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Aug 28;116(9):1094-105.
39. Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II - Therapy. *Can J Cardiol*. 2006 May 15;22(7):583-93.

40. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
41. Dupont WD, Plummer WD, Jr. Power and sample size calculations for studies involving linear regression. *Control Clin Trials.* 1998 Dec;19(6):589-601.
42. Stevens J. *Applied multivariate statistics for the social sciences.* 3rd ed. Mahwah, N.J.: Lawrence Erlbaum Associates; 1996. xvii, 659 p. p.
43. Hauser WA. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia.* 1992;33 Suppl 4:S6-14.
44. Pugh MJ, Van Cott AC, Cramer JA, et al. Trends in antiepileptic drug prescribing for older patients with new-onset epilepsy: 2000-2004. *Neurology.* 2008 May 27;70(22 Pt 2):2171-8.
45. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004 Jul 17;329(7458):168-9.
46. Lofgren E, Mikkonen K, Tolonen U, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behav.* 2007 Feb;10(1):77-83.
47. Bonadonna RC, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care.* 2006 Dec;29(12):2701-7.
48. Tan CE, Ma S, Wai D, Chew SK, Tai ES. Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1182-6.

49. Wang JJ, Hu G, Miettinen ME, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and incident diabetes: assessment of four suggested definitions of the metabolic syndrome in a Chinese population with high post-prandial glucose. *Horm Metab Res.* 2004 Oct;36(10):708-15.
50. Churilla JR, Fitzhugh EC, Thompson DL. The Metabolic Syndrome: How Definition Impacts the Prevalence and Risk in U.S. Adults: 1999-2004 NHANES. *Metab Syndr Relat Disord.* 2007 Dec;5(4):331-42.
51. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, et al. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care.* 2011 Mar;34(3):752-62.
52. Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med.* 2010 Nov 22;170(21):1884-91.
53. Marwarha G, Prasanthi JR, Schommer J, Dasari B, Ghribi O. Molecular interplay between leptin, insulin-like growth factor-1, and beta-amyloid in organotypic slices from rabbit hippocampus. *Mol Neurodegener.* 2011;6(1):41.
54. Chen Y, Cao CP, Li CR, et al. Ghrelin modulates insulin sensitivity and tau phosphorylation in high glucose-induced hippocampal neurons. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(7):1165-9.
55. Jin Z, Jin Y, Kumar-Mendu S, Degerman E, Groop L, Birnir B. Insulin reduces neuronal excitability by turning on GABA(A) channels that generate tonic current. *PLoS One.* 2011;6(1):e16188.

FIGURE 1. Patient flowchart

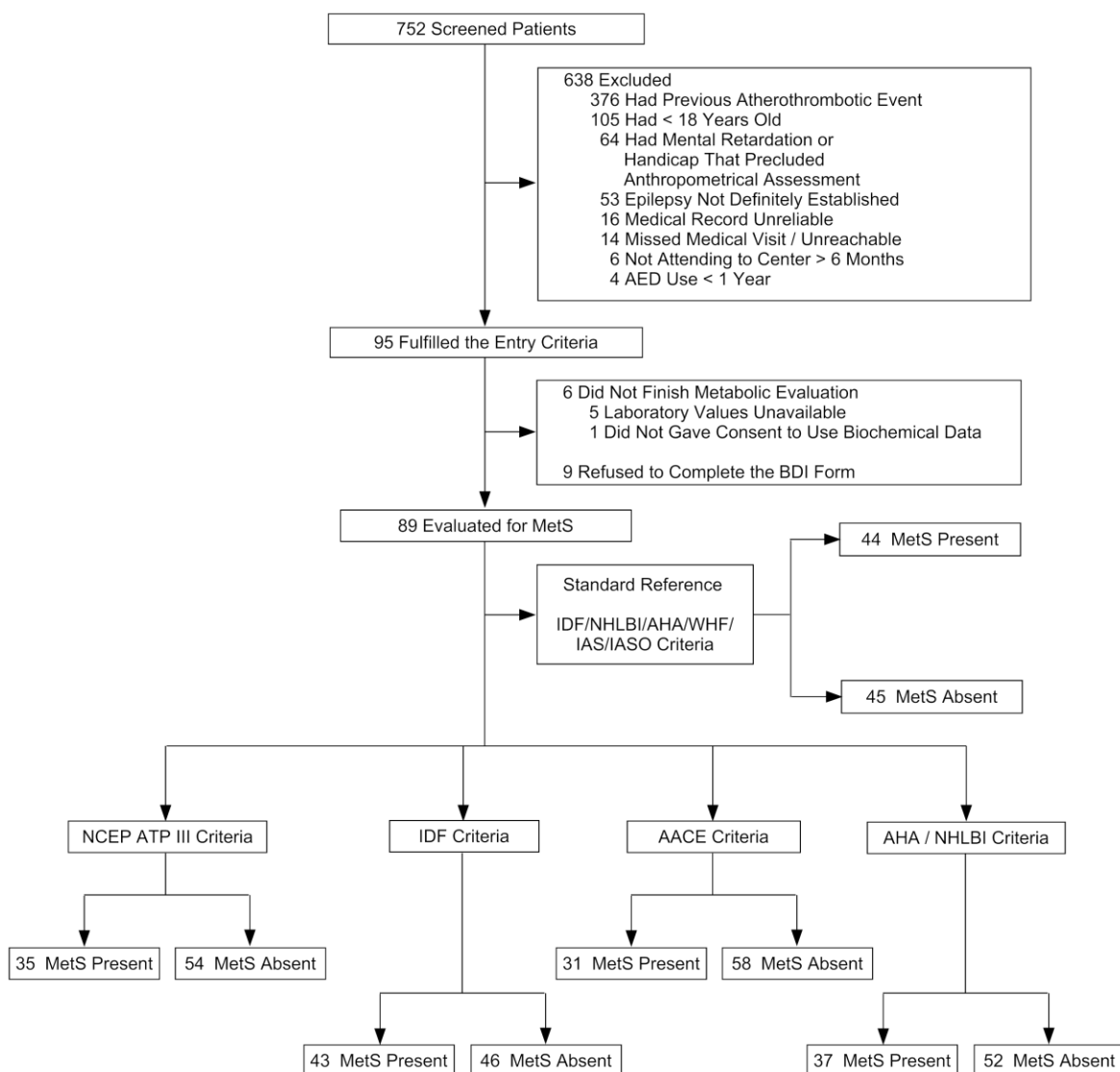


TABLE 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

	All patients (n = 95) ^a
Age (years)	45.9 ± 15.3
Whites	86 (90.5%)
Major epileptic syndrome	
Generalized	8 (8.4%)
Focal	84 (88.4%)
Unknown	3 (3.2%)
Epilepsy etiology	
Unknown	46 (48.4%)
CNS infections	17 (17.9%)
Cerebrovascular diseases ^b	16 (16.8%)
Brain trauma	5 (5.3%)
Mesial hippocampal sclerosis	5 (5.3%)
CNS neoplasms	2 (2.1%)
Other disorders	4 (4.2%)
Epilepsy duration (years)	25.5 ± 16.2
Previous status epilepticus	21 (22.1%)
Seizure freedom	45 (47.4) %
Time free from seizures (weeks)	
Seizures controlled	445.1 ± 363.3
Seizures not controlled	6.63 ± 10.83
Overall	214.3 ± 332.15
Current pharmacotherapy	
Monotherapy	52 (54.7%)
≥2 AED	43 (45.3%)
Time on AED	
12 – 59 months	5 (5.4%)
60 – 119 months	15 (15.8%)
> 120 months	75 (78.9%)
Specific AED info	
On carbamazepine	67 (70.5%)
Mean dosing (mg/day)	900 ± 371.3
On valproic acid	15 (15.8%)
Mean dosing (mg/day)	983.3 ± 258.2
On phenytoin	13 (13.7%)
Mean dosing (mg/day)	303.85 ± 43.1
On phenobarbital	26 (27.4%)
Mean dosing (mg/day)	130 ± 54

CNS: central nervous system.

^a Continuous data presented in mean ± sd

^b Excluding ischemic stroke of definite or presumed atherosclerotic etiology

TABLE 2. Diagnostic accuracy of different metabolic syndrome criteria in 89 epileptic patients

Definition	No. of Met Syndrome Cases (%)	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	PPV, % (95% CI)	NPV, % (95% CI)	AUC (95% CI)
ATP3	35 (39.3) ^a	79.5 (64.7-90.2) ^e	100 (92.1-100)	98.6 (88.2-100)	82.7 (75.9-83.6)	0.89 (0.82-0.97)
IDF	43 (48.3%)	95.5 (84.5-99.4) ^c	97.8 (88.2-99.9)	96.6 (88.5-99.6)	94.7 (87.1-97.5)	0.96 (0.86-1.0)
AACE	31 (34.8) ^a	68.2 (52.4-81.4)	97.8 (88.2-99.9)	95.3 (82.5-99.4)	75.4 (68.5-77.7)	0.83 (0.73-0.92)
AHA / NHLBI	37 (41.6) ^b	84.1 (69.9-93.4) ^d	100 (92.1-100)	98.7 (89-100)	85.8 (78.9-86.8)	0.92 (0.85-0.98)
Harmonized	44 (49.4%)	—	—	—	—	—

Met: metabolic; CI: confidence interval; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; AUC: area under the receiver operating characteristic curve.

^a $p < 0.005$; ^b $p < 0.02$; ^c $p < 0.05$ as compared to ATP3, AACE and AHA/NHLBI; ^d $p < 0.05$ as compared to AACE; ^f $p < 0.001$ as compared to IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO; ^g $p < 0.001$

TABLE 3. Selected clinical and laboratory measurements from cardiovascular assessment

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	T2DM (%)	IFG (%)	Fasting glucose (mg/dL)	BMI (kg/m ²)	Weight classification (%)			Waist (cm)	TG (mg/dL)	T-C (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	Non HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
							Normal weight	OW	Obesity class I/II						
Males (n=35)	131.7 ± 22.3	87.3 ± 15.1	11.4	21.9	106 ± 40.3	26.5 ± 3.8	34.3	45.7	20	95.1 ± 12.65	163.7 ± 136.3	198.7 ± 38.6	48.5 ± 14.1 ^a	150.2 ± 41.1	115.9 ± 27.9
Females (n=60)	137.6 ± 21.4	86.8 ± 13.6	6.7	22.4	97.3 ± 27.4	27.3 ± 5.75	45	26.7	28.4	95.3 ± 15.3	141.3 ± 97.4	197.6 ± 41.1	56.3 ± 20	139 ± 38.1	112.5 ± 36.6
All patients (N=95)	135.4 ± 21.8	87 ± 14.1	8.4	22.2	100.8 ± 32.7	27 ± 5.1	41.1	33.7	25.2	95.3 ± 14.3	149.3 ± 112.7	197.5 ± 40	53.5 ± 18.4	143 ± 39.3	113.7 ± 33.6

SBP stands for systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; T2DM: type 2 diabetes mellitus; IFG: impaired fasting glucose; BMI: body mass index; OW: overweight; TG: triglycerides; T-C: total cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol.

^a p = 0.05 versus females

TABLE 4. Clinical features in epileptic patients with and without metabolic syndrome

	Patients evaluated by the IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO criteria (n=89) ^a		
	With MetS (n=44)	Without MetS (n=45)	P value
Demographic variables			
Age (years)	50,41 ± 15,4	43,04 ± 14,3	0,022
Sex ratio (M/F)	16/28	16/29	0,937
Whites	40 (90,5%)	41 (91,1%)	0,973
Epilepsy-related parameters			
Focal epileptic syndrome	38 (86,4%)	40 (88,9%)	0,646
Epilepsy duration (years)	26,4 ± 17,1	25,3 ± 15,5	0,766
Seizures controlled	20 (45,5%)	22 (48,5%)	0,833
Status epilepticus	5 (11,4%)	15 (33,3%)	0,021
AED therapy > 120 months	35 (79,5%)	36 (80%)	0,957
Monotherapy	26 (59,1%)	23 (51,1%)	0,525
Patients on carbamazepine	27 (61,4%)	34 (75,6%)	0,175
Mean carbamazepine dosing (mg/day)	940,75 ± 322,5	879,4 ± 416,2	0,531
Patients on phenytoin	4 (9,1%)	9 (20%)	0,230
Mean phenytoin dosing (mg/day)	275 ± 50	316,7 ± 35,3	0,110
Patients on valproic acid	8 (18,2%)	7 (15,6%)	0,784
Mean valproic acid dosing (mg/day)	968,75 ± 160,2	1000 ± 353,5	0,825
Patients on any benzodiazepine	11 (25)	10 (22,2%)	0,807
General medical issues			
Previous psychiatric disorder	23 (52,3%)	15 (33,3%)	0,088
Mean BDI score	17,52 ± 12,58	14,5 ± 12,1	0,261
Significant depression according BDI	7 (16,7%)	7 (15,9%)	0,955
Any other chronic medical disorder ^b	26 (59,1%)	18 (40%)	0,091
On any NSAID	4 (9,1%)	5 (11,1%)	0,751
On any statin	15 (34,1%)	2 (4,4%)	<0,001
Current smoker	8 (18,2%)	7 (15,6%)	0,784
Regular alcohol intake	13 (29,5%)	9 (20%)	0,334
Regular physical exercise	21 (47,7%)	14 (31,1%)	0,132
Familial history of CVD	31 (70,5%)	23 (51,1%)	0,088
eGFR CKD-EPI (mL/min/1.73m ²)	91,35 ± 26,7	108,35 ± 18,35	0,001
Uric acid (mg/dL)	5,45 ± 2,34	4,18 ± 1,25	0,022

AED: antiepileptic drugs; BDI: Beck Depression Inventory; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; CVD: cardiovascular disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

^a Data for laboratory examinations were not available for 6 patients

^b Excluding hypertension, T2DM, dyslipidemia, obesity, smoking, etilism

6. COMPLEMENTOS

TABELA 14. Características demográficas e clínicas gerais dos pacientes

	Todos os pacientes (n = 95)*
Idade (anos)	45,9 ± 15,3
Branco†	86 (90,5%)
Classificação da síndrome epiléptica	
Generalizada	8 (8,4%)
Focal	84 (88,4%)
Desconhecida / indefinida	3 (3,2%)
Etiologia da epilepsia	
Desconhecida	46 (48,4%)
Infecções do sistema nervoso central	17 (17,9%)
Doenças cerebrovasculares‡	16 (16,8%)
Traumatismos cranioencefálicos	5 (5,3%)
Esclerose mesial hipocampal	5 (5,3%)
Neoplasias do sistema nervoso central	2 (2,1%)
Outras patologias§	4 (4,2%)
Duração da epilepsia (anos)	25,5 ± 16,2
Status epilepticus prévio¶	21 (22,1%)
Liberdade de crises	45 (47,4%)
Tempo livre de crises (semanas)	
Entre pacientes com crises controladas	445,1 ± 363,3
Entre pacientes com crises não controladas	6,63 ± 10,83
Entre todos os pacientes	214,3 ± 332,15

* Dados contínuos apresentados no formato média ± desvio padrão

† Não foram identificadas outras descendências ou cores de pele exceto “branco(a)” e “afro-brasileiro(a)”

‡ Excluindo acidente vascular cerebral de etiologia aterosclerótica presumida ou definida

§ Casos únicos de lipomatose cerebral, lesão encefálica induzida por tolueno, hiperglicemia não cetótica e hipoparatiroidismo primário

¶ Definido como: (1) duas ou mais crises generalizadas sem recuperação completa da consciência entre as crises, de acordo com as observações de profissionais médicos; (2) status epilepticus definido por monitorização neurofisiológica; e/ou (3) história de status epilepticus no prontuário do paciente

|| Crises controladas se último período interictal ≥ 1 ano

TABELA 15 Exames complementares da investigação etiológica da epilepsia

	Todos os pacientes (n = 95)
Modalidade de neuroimagem*	
RM	37 (38,9%)
TC	47 (49,5%)
Achados de padrão de neuroimagem	
Lesões focais	36 (42,9%)
Atrofia cortical	7 (8,3%)
Esclerose hipocampal mesial	3 (3,6%)
Anormalidade do desenvolvimento	2 (2,4%)
Normal	34 (40,5%)
Outros†	2 (2,4%)
Achados eletroencefalográficos	
Focais	84 (88,4%)
Generalizados	4 (4,4%)
Anormais mas não epileptiformes	7 (7,4%)
Foco à esquerda‡	24 (57,1%)

RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

* Dados indisponíveis para 11 pacientes

† Lesão difusa de substância branca e assimetria interesmiférica

‡ Entre os exames com lateralização

TABELA 16. Características da terapia farmacológica antiepiléptica dos pacientes

	Todos os pacientes (n = 95)*
Farmacoterapia atual	
Monoterapia	52 (54,7%)
2 DAE	29 (30,5%)
≥ 3 DAE	14 (14,7%)
Tempo em uso de DAE	
12 – 59 meses	5 (5,4%)
60 – 119 meses	15 (15,8%)
> 120 meses	75 (78,9%)
Informação específica por droga	
Em uso de carbamazepina	67 (70,5%)
Dose média (mg/dia)	900 ± 371,3
Em uso de ácido valpróico	15 (15,8%)
Dose média (mg/dia)	983,3 ± 258,2
Em uso de fenitoína	13 (13,7%)
Dose média (mg/dia)	303,85 ± 43,1
Em uso de fenobarbital	26 (27,4%)
Dose média (mg/dia)	130 ± 54
Em uso de outras DAE†	8 (8,4%)
Em uso de qualquer benzodiazepínico‡	21 (22,1)

DAE: droga(s) antiepiléptica(s).

* Dados contínuos apresentados no formato média ± desvio padrão

† Oxcarbazepina (n=3), divalproato de sódio (n=2), topiramato (n=2), primidona (n=1)

‡ Clobazam (n=11), diazepam (n=5), clonazepam (n=3), cloxazolam (n=1) e bromazepam (n=1)

TABELA 17. Comorbidades clínicas gerais e psiquiátricas dos pacientes

	Todos os pacientes (n = 95)
Condições clínicas crônicas	
Qualquer doença crônica*	45 (47,4%)
Em reposição hormonal†	6 (6,3%)
Em uso de AINE	5 (5,3%)
Em uso de medicamentos para densidade mineral óssea‡	6 (6,3%)
Em uso de antihipertensivos	28 (29,5%)
Em uso de antidiabéticos§	5 (5,3%)
Em uso de estatinas	17 (17,9%)
Em uso de fibratos, niacina ou ácido nicotínico	-
Em uso de antiadesivos plaquetários	14 (14,7%)
Comorbidades psiquiátricas	
História de doença psiquiátrica¶	41 (43,2%)
Realizando tratamento psiquiátrico	25 (26,3%)
Presença de depressão pelo BDI**	54/91 (59,3%)
Depressão moderada ou severa pelo BDI	14/91 (15,4%)

AINE: anti-inflamatório não esteroide; BDI: Inventário de Depressão de Beck; ISRS: inibidores seletivos de recaptção de serotonina.

* Excluindo hipertensão, disglucemia, dislipidemia, obesidade, tabagismo e etilismo

† Estrógenos

‡ Sais de cálcio, derivados de vitamina D e/ou bifosfonados

§ Biguanidas, glitazonas, inibidores de dipeptidil dipeptidase IV e/ou insulina

¶ De acordo com os critérios DSM-IV TR

|| Farmacológico ou psicoterápico

** 86 pacientes completaram o BDI

TABELA 18. Perfil psicossocial dos pacientes

	Homens (n=35)	Mulheres (n=60)	Todos (n=95)
Tabagista ativo	4 (11,4%)	11 (18,3%)	15 (15,8%)
Índice tabágico			
< 20 anos.maço	7 (20%)	8 (13,3%)	15 (15,8%)
20-40 anos.maço	2 (5,7%)	6 (10%)	8 (8,4%)
> 40 anos.maço	2 (5,7%)	7 (11,7%)	9 (9,5%)
Consumo habitual de bebidas alcoólicas*	10 (28,6%)	14 (23,3%)	24 (25,3%)
Ingestão média de etanol			
< 28 g/dia	9 (25,7%)	12 (20%)	21 (22,1%)
29-54 g/dia	-	2 (3,3%)	2 (2,1%)
> 55 g/dia	1 (2,9%)	-	1 (1,1%)
Exercício físico regular†	11 (31,4%)	26 (43,3%)	37 (38,9%)

* Ingestão de ≥ 2 drinques padrão por dia por pelo menos 5 dias por semana

† Gasto de ≥ 12 MET-horas por semana

TABELA 19. Acurácia diagnóstica de diferentes critérios para síndrome metabólica (n=89)

Definição	N° de casos SDMET (%)	Sensibilidade, % (IC 95%)	Especificidade, % (IC 95%)	VPP, % (IC 95%)	VPN, % (IC 95%)	AUC (IC 95%)
ATP3, 2002	35 (39,3)*	79,5 (64,7-90,2)§	100 (92,1-100)	98,6 (88,2-100)	82,7 (75,9-83,6)¶	0,89 (0,82-0,97)¶
IDF, 2005	43 (48,3%)	95,5 (84,5-99,4)‡	97,8 (88,2-99,9)	96,6 (88,5-99,6)¶	94,7 (87,1-97,5)¶	0,96 (0,86-1,0)
AACE, 2003	31 (34,8)*	68,2 (52,4-81,4)	97,8 (88,2-99,9)	95,3 (82,5-99,4)¶	75,4 (68,5-77,7)¶	0,83 (0,73-0,92)¶
AHA / NHLBI, 2005	37 (41,6)†	84,1 (69,9-93,4)§	100 (92,1-100)	98,7 (89-100)	85,8 (78,9-86,8)¶	0,92 (0,85-0,98)¶
IDF/NHLBI/AHA/WHF/ IAS/IASO, 2009	44 (49,4%)	—	—	—	—	—

SDMET: síndrome metabólica; IC: intervalo de confiança; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; AUC: área sobre a curva ROC.

* p < 0,005 se comparado com critérios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO

† p < 0,02 se comparado com critérios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO

‡ p < 0,05 se comparado com critérios ATP3, AACE e AHA/NHLBI

§ p < 0,05 se comparado com critérios AACE

¶ p < 0,05 se comparado com critérios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO

TABELA 20. Parâmetros adicionais de acurácia diagnóstica de diferentes critérios entre os pacientes do estudo (n=89)*

	Critérios para síndrome metabólica					
	ATP3, 2002	IDF, 2005	AACE, 2003	AHA/NHLBI, 2005	IDF/NHLBI/AHA/ WHF/IAS/IASO, 2009	
RV positiva, RV+ (IC 95%)	72,58 (4,59—1147,7)	42,9 (6,18—298,65)	30,69 (4,38—215,34)	76,67 (4,8—1211,1)	—	
RV negativa, RV- (IC 95%)	0,21 (0,12—0,37)	0,05† (0,01—0,18)	0,32 (0,21—0,5)	0,17 (0,08—0,32)	—	
Razão de chances diagnóstica, DOR (IC 95%)	340 (19,14—6042,6)	924,0 (80,75—10573,7)	94,28 (11,76—755,58)	455 (25,1—8229,4)	—	
Fração de acerto global, Acurácia (IC 95%)	0,9 (0,82—0,9)	0,97‡ (0,89—0,99)	0,83 (0,74—0,85)	0,92 (0,85—0,9)	—	
Índice de Youden, Y (IC 95%)	0,79 (0,64—0,79)	0,93‡ (0,78—0,98)	0,66 (0,48—0,7)	0,84 (0,68—0,84)	—	
Coefficiente kappa, κ (IC 95%)	0,79§ (0,64—0,79)	0,94‡.§ (0,78—0,97)	0,662§ (0,48—0,7)	0,84§ (0,68—0,84)	—	

RV: razão de verossimilhança; IC: interval de confiança; DOR: razão de chances diagnóstica.

* Todas comparações com critérios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO, exceto se especificado

† p < 0,05 se comparado com critérios ATP3, AACE and AHA/NHLBI

‡ p < 0,05 se comparado com critérios AACE

§ p < 0,001 se comparado com critérios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO

TABELA 21. Análise da ocorrência de critérios individuais em diferentes definições de síndrome metabólica (n=89)*

	Critérios para síndrome metabólica				
	ATP3, 2002	IDF, 2005	AACE, 2003	AHA/NHLBI, 2005	IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO, 2009
Ocorrência de componentes†					
Critério obesidade	48 (53,9%)‡	71 (79,8%)	62 (69,7%)	48 (53,9%)‡	70 (78,7%)
Critério HDL-C	38 (42,7%)	38 (42,7%)	38 (42,7%)	38 (42,7%)	38 (42,7%)
Critério triglicédeos	31 (34,8%)	31 (34,8%)	31 (34,8%)	31 (34,8%)	31 (34,8%)
Critério dislipicemia	11 (12,4%)‡	28 (31,5%)	15 (16,9%)§	27 (30,3%)	27 (30,3%)
Critério hipertensão	63 (70,8%)	62 (69,7%)	58 (65,2%)	63 (70,8%)	62 (69,7%)
Análise parcial do diagnóstico de SDMET†					
Pacientes sem nenhum componente	12 (13,5%)	9 (10,1%)	9 (10,1%)	11 (12,4%)	11 (12,4%)
Pacientes com 1 componente	22 (24,7%)¶	12 (13,5%)	16 (18%)	21 (23,6%)¶	10 (11,2%)
Pacientes com 2 componentes	20 (22,5%)	25 (28,1%)	26 (29,2%)	20 (22,5%)	24 (27%)
Número médio de componentes	2,13 ± 1,43‡	2,57 ± 1,5	2,28 ± 1,34‡	2,32 ± 1,58‡	2,56 ± 1,52

HDL-C: Colesterol de lipoproteína de alta densidade; SDMET: síndrome metabólica

* Todas as comparações com critérios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO

† De acordo com os parâmetros definidos para os critérios em questão

‡ p < 0,001

§ p < 0,02

¶ p < 0,005

TABELA 22. Análise de correlações de critérios individuais com o diagnóstico de síndrome metabólica (n=89)*

	Critérios para síndrome metabólica					
	ATP3, 2002	IDF, 2005	AACE, 2003	AHA/NHLBI, 2005	IDF/NHLBI/AHA/ WHF/IAS/IASO,2009	
Correlação de componentes com SDMET						
Critério obesidade	0,606†	0,431	0,329‡	0,597	0,405	
Critério HDL-C	0,607†	0,620	0,436	0,391	0,646	
Critério triglicérides	0,691†	0,662	0,456	0,627	0,645	
Critério dislipicemia	0,397†	0,604	0,297§	0,634	0,618	
Critério hipertensão	0,365†	0,345	0,287‡	0,608	0,310‡	
Correlações fisiopatológicas com SDMET						
Qualquer tipo de dislipicemia	0,423†	0,429	0,482	0,506	0,472	
Qualquer elevação da massa corpórea	0,413†	0,364	0,299‡	0,399	0,382	

SDMET: síndrome metabólica; HDL-C: Colesterol de lipoproteína de alta densidade

* Correlações expressas através de coeficiente de Spearman; para correlacionar o critério e sua definição de origem

† p < 0,001

‡ p < 0,005

§ p = 0,297

TABELA 23. Dados clínicos e laboratoriais selecionados da avaliação cardiovascular e metabólica (n=89)

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	DM2 (%)	AGJ (%)	Glicemia de jejum (mg/dL)	IMC (Kg/m ²)	Classificação de peso (%)				CA (cm)	TG (mg/dL)	C-T (mg/dL)	HDL-C (mg/dL)	Não HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
							Peso normal	SP	Obesidade classe I/II							
Homens (n=35)	131,7 ± 22,3	87,3 ± 15,1	11,4	21,9	106 ± 40,3	26,5 ± 3,8	34,3	45,7	20	95,1 ± 12,65	163,7 ± 136,3	198,7 ± 38,6	48,5 ± 14,1 ^a	150,2 ± 41,1	115,9 ± 27,9	
Mulheres (n=60)	137,6 ± 21,4	86,8 ± 13,6	6,7	22,4	97,3 ± 27,4	27,3 ± 5,75	45	26,7	28,4	95,3 ± 15,3	141,3 ± 97,4	197,6 ± 41,1	56,3 ± 20	139 ± 38,1	112,5 ± 36,6	
Todos (N=95)	135,4 ± 21,8	87 ± 14,1	8,4	22,2	100,8 ± 32,7	27 ± 5,1	41,1	33,7	25,2	95,3 ± 14,3	149,3 ± 112,7	197,5 ± 40	53,5 ± 18,4	143 ± 39,3	113,7 ± 33,6	

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; AGJ: alteração da glicemia de jejum; IMC: índice de massa corporal; SP: sobrepeso; CA: circunferência abdominal; TG: triglicérides; C-T: colesterol total; HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidade; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baixa densidade.

* p = 0,05 em relação às mulheres

TABELA 24. Características clínicas em pacientes epiléticos com e sem síndrome metabólica

	Pacientes avaliados pelos critérios IDF/NHLBI/AHA/WHF/IAS/IASO (n=89)*,†		
	Com síndrome metabólica (n=44)	Sem síndrome metabólica (n=45)	P valor
Variáveis demográficas			
Idade (anos)	50,41 ± 15,4	43,04 ± 14,3	0,022
Razão de sexo (H/M)	16/28	16/29	0,937
Raça/etnia branca	40 (90,5%)	41 (91,1%)	0,973
Parâmetros relacionados à epilepsia			
Síndrome epilética focal	38 (86,4%)	40 (88,9%)	0,646
Duração da epilepsia (anos)	26,4 ± 17,1	25,3 ± 15,5	0,766
Crises controladas‡	20 (45,5%)	22 (48,5%)	0,833
Status epilepticus prévio§	5 (11,4%)	15 (33,3%)	0,021
Uso DAE > 120 meses	35 (79,5%)	36 (80%)	0,957
Monoterapia	26 (59,1%)	23 (51,1%)	0,525
Pacientes em uso de carbamazepina	27 (61,4%)	34 (75,6%)	0,175
Dose média de carbamazepina (mg/dia)	940,75 ± 322,5	879,4 ± 416,2	0,531
Pacientes em uso de fenitoína	4 (9,1%)	9 (20%)	0,230
Dose média de fenitoína (mg/dia)	275 ± 50	316,7 ± 35,3	0,110
Pacientes em uso de ácido valproico	8 (18,2%)	7 (15,6%)	0,784
Dose média de ácido valproico (mg/dia)	968,75 ± 160,2	1000 ± 353,5	0,825
Pacientes em uso de benzodiazepínicos	11 (25%)	10 (22,2%)	0,807
Questões médicas gerais			
História de doença psiquiátrica	23 (52,3%)	15 (33,3%)	0,088
Pontuação média no BDI	17,52 ± 12,58	14,5 ± 12,1	0,261
Depressão significativa pelo BDI¶	7 (16,7%)	7 (15,9%)	0,955
Qualquer outra doença crônica	26 (59,1%)	18 (40%)	0,091
Em uso de AINE	4 (9,1%)	5 (11,1%)	0,751
Em uso de estatinas	15 (34,1%)	2 (4,4%)	<0,001
Tabagista atual	8 (18,2%)	7 (15,6%)	0,784
Ingestão habitual de etanol**	13 (29,5%)	9 (20%)	0,334
Prática regular de exercício físico††	21 (47,7%)	14 (31,1%)	0,132
História familiar de DCV	31 (70,5%)	23 (51,1%)	0,088
TFGe CKD-EPI (mL/min/1,73m ²)	91,35 ± 26,7	108,35 ± 18,35	0,001
Ácido úrico (mg/dL) ‡‡	5,45 ± 2,34	4,18 ± 1,25	0,022

DAE: droga(s) antiepilética(s); BDI: Inventário de Depressão de Beck; AINE: anti-inflamatório não esteroide; DCV: doença cardiovascular; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

* Dados da avaliação laboratorial indisponíveis para 6 pacientes

† Dados contínuos apresentados no formato média ± desvio padrão

‡ Crises controladas se último período interictal ≥ 1 ano

§ Definido como: (1) duas ou mais crises generalizadas sem recuperação completa da consciência entre as crises, de acordo com as observações de profissionais médicos; (2) status epilepticus definido por monitorização neurofisiológica; E/OU (3) história de status epilepticus no prontuário do paciente

¶ Pontuação 19 pontos no BDI

|| Excluindo hipertensão, diabetes mérito tipo 2, dislipidemia, obesidade, tabagismo, etilismo

** Ingesta de ≥2 drinques padrão por dia por pelo menos 5 dias por semana

†† Gasto de ≥ 12 MET-horas por semana

‡‡ Dados disponíveis para 46 pacientes

TABELA 25. Resultados do modelo de regressão logística binária

Variável	Não ajustada		Ajustada			IC 95% Exp(B)		
	B	E.P.	B	E.P.	Sig	Exp(B)	Lower	Upper
Idade	0,27	0,016	0,032	0,016	0,046	1,032	1,001	1,065
Status epilepticus	1,397	0,604	1,306	0,596	0,028	3,693	1,149	11,872
Comorbidades psiquiátricas	0,855	0,482	0,945	0,474	0,046	2,572	1,015	6,515
Doenças crônicas	-0,646	0,481	-	-	0,179	0,524	0,204	1,345
(Constante)	-2,428	1,001	2,933	0,936	0,002	0,53	-	-

E.P.: erro padrão; Sig: significância; Exp: exponencial; IC: intervalo de confiança.

7. PERSPECTIVAS E CONCLUSÕES

Este trabalho cumpriu os objetivos propostos e determinou a ocorrência de SDMET em uma população de adultos epiléticos em risco para eventos cardiovasculares. Ele também estimou indicadores de acurácia diagnóstica, comparou diferentes critérios existentes e apontou associações com características específicas dos epiléticos.

Verificamos prevalência próxima a 50% para o diagnóstico de SDMET, um valor considerado elevado. Os indivíduos investigados demonstraram níveis tensionais na faixa de pré-hipertensão, e em média, estavam no patamar do sobrepeso. Esses achados foram especialmente relevantes entre as mulheres.

Quando comparados aos critérios harmonizados de 2009, os critérios da IDF apresentaram a maior sensibilidade (95,5%). Os critérios da AACE exibiram um valor preditivo negativo indesejavelmente baixo (75,4%). Análises estatísticas complementares corroboraram a maior fração global de acerto, a maior *performance* global do teste e a melhor correlação entre as definições para os critérios IDF.

Para todas as definições analisadas, o critério de obesidade foi o mais prevalente. Houve uma melhor correlação do diagnóstico de SDMET com a presença dos critérios de dislipidemia - especialmente a hipertrigliceridemia – em comparação com os outros componentes da síndrome. De interesse, a presença de disglícemia, mesmo com sua menor prevalência, se correlacionou mais fortemente à presença de SDMET que a presença de obesidade.

O modelo de regressão logística binária reafirmou as associações encontradas entre ocorrência de SDMET e idade, comorbidades psiquiátricas e ausência prévia de *status epilepticus*.

Nosso estudo tem o mérito de ter realizado a primeira avaliação estruturada da presença de SDMET em epiléticos, através da qual foram comparados diferentes critérios. Os estudos prévios de Kim, Verroti e Pylvänem detiveram-se na caracterização da condição em outras faixas etárias ou em usuários de monoterapia com ácido valproico. Em contraste, nosso estudo forneceu os primeiros dados em linha com a prática médica diária do “mundo real” - onde não se verifica a predominância de crianças e adolescentes e a monoterapia com ácido valproico não é a regra. Igualmente, nosso trabalho evidenciou a alarmante prevalência de FR cardiovascular em epiléticos. Por fim, o estudo reiterou a ideia corrente entre especialistas – de que as definições de SDMET ganham relevância após serem testadas e contextualizadas para as particularidades de uma dada população.

Certamente há limitações inerentes aos nossos esforços. O fato de termos derivado a população de um centro de referência em epilepsia pode ter favorecido a seleção de pacientes com maior número de comorbidades. O desenho transversal unicêntrico exige cautela na interpretação dos resultados. As considerações evidenciadas não podem ser estendidas a duas prevalentes populações de nossa prática: (1) os pacientes com retardo mental, que frequentemente estão situados entre os extremos de subnutrição e obesidade mórbida; e (2) os pacientes que já apresentaram seu primeiro evento aterotrombótico. Respeitadas as devidas particularidades, acreditamos que já

existam evidências suficientes para orientar os cuidados dispensados a esses grupos. Por final, a sua inclusão nesta avaliação proporcionaria o surgimento de outros vieses e limitaria a aplicabilidade dos resultados.

Em resumo, este estudo forneceu evidências objetivas de que epiléticos adultos apresentam altas taxas de SDMET e podem estar em risco elevado para eventos cardiovasculares. A correta aferição da presença de SDMET pode otimizar a prática diagnóstica e incentivar medidas de prevenção primária.

Estudos longitudinais multicêntricos são desejáveis com máxima brevidade para replicar nossos achados. O uso de uma avaliação estruturada de risco cardiovascular, a exemplo do conceito de SDMET, deveria ser incorporada na prática rotineira dos cuidados aos pacientes com epilepsia.