ANTONIO EDUARDO ZERATI

**Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com
claudicação intermitente e sua correlação com o nível de
obstrução arterial**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Nelson Wolosker

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Zerati, Antonio Eduardo

Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com claudicação intermitente e sua correlação com o nível de obstrução arterial / Antonio Eduardo Zerati. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Clínica Cirúrgica.
Orientador: Nelson Wolosker.

Descritores: 1.Síndrome metabólica 2.Claudicação intermitente 3.Doenças vasculares periféricas 4.Estudos transversais 5.Prevalência

USP/FM/DBD-485/10

Dedicatória

Ao meu pai, Dr. Abrahão (*in memorian*), profissional exemplar. Sua competência, a paixão pela Medicina e o amor, respeito e carinho dirigidos à sua família e aos seus pacientes norteiam meus passos hoje e sempre.

À minha mãe, Alda, pelo amor e pelo sacrifício, enfim, pela vida que dedicou à criação dos filhos.

À minha esposa Renata, pela paciência e pelo apoio de sempre. Estar a seu lado é imprescindível à minha vida.

Ao meu irmão Fábio, excelente médico Otorrinolaringologista, por ajudar no meu aperfeiçoamento como pessoa.

Aos meus irmãos Eliane e Fernando, tão importantes para mim. Meus exemplos de retidão pessoal e profissional.

Aos queridos Amélia e Paulo Maezono, meus “pais orientais”, obrigado pelo apoio e pelo estímulo.

Aos queridos Cíntia, Egon, Marcela e Paulo, que completam minha família perfeita.

Aos pequenos Maria Eduarda, Enzo, Caio e Laura, pela felicidade que a existência de vocês me traz.

Aos meus amigos da 79ª turma da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Pedro Puech-Leão, Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelos importantes conhecimentos transmitidos continuamente e também pelo apoio e pelas oportunidades oferecidas, que certamente vão muito além do meu merecimento.

Ao Prof. Dr. Nelson Wolosker, cuja brilhante trajetória acadêmica gera diversos frutos, refletidos em seus inúmeros alunos. Amigo e orientador, a quem tenho grande carinho e admiração, além de gratidão eterna por me acolher profissionalmente, pelos valorosos conselhos e por mostrar o caminho a seguir.

Ao Dr. Rubem Miguel Ayzin Rosoky, sem o qual este projeto simplesmente não teria existido.

Ao Dr. Paulo Kauffman, pela importante contribuição para o aperfeiçoamento deste estudo e pelo carinho dispensado à minha família. A admiração, a afeição e o respeito que tenho pelo senhor são “hereditários”.

Ao meu amigo Dr. Kenji Nishinari, com quem muito aprendo desde o início da minha Residência, pela valiosa participação na qualificação deste estudo.

Ao Prof. Dr. Roberto Kalil Filho, pela relevante contribuição no aperfeiçoamento deste trabalho.

Ao Dr. Ivan Benaduce Casella, pelos importantes aconselhamentos para a qualificação deste projeto.

Ao Dr. Edson Strefezza e à Dra. Aline Meira Martins, pela importante participação neste estudo.

Ao Prof. Dr. Ricardo Aun, a quem muito admiro e respeito, pela grande importância na minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Nelson de Luccia, minha admiração e gratidão pelos ensinamentos transmitidos e pela dedicação com que tratou meu pai.

Ao meu amigo Dr. Guilherme Yazbek, pelo exemplo e pelo encorajamento para a conclusão de mais essa etapa da minha vida.

Ao Dr. Sérgio Kuzniec, amigo e notável profissional, a quem tenho gratidão infinita.

Ao Dr. Celso Higutchi, Dr. Glaucio Fernandes Saes, Dra. Luciana Ragazzo e Dr. Marco Antonio Munia, pela amizade e pelo estímulo de sempre, possibilitando a conclusão deste projeto.

À Sra. Adriana Sañudo, pela colaboração na análise dos dados.

À Sra. Vera Lucia Kanashiro, Sra. Denilda Luciano e Sra. Solange Silveira, pela ajuda de todos os dias.

Aos Cirurgiões Vasculares, Dr. Baptista Muraco Netto, Prof. Dr. Erasmo Simão da Silva, Dr. Calógero Presti, Dr. Cid José Sitrângulo Júnior, Dr. Júlio César Saucedo Mariño, Dr. Walter Campos Júnior, Dr. José Augusto Tavares Monteiro, Prof. Dr. Eduardo Toledo de Aguiar, Prof. Dr. Milton Jacob Bechara (*in memorian*), Prof. Dr. Maximiano Tadeu Vila Albers (*in memorian*), Dr. Mauro Figueiredo Carvalho Andrade, Dr. Luiz Caetano Malavolta, Dr. Flávio Henrique Duarte, Dr. Jorge Kawano Júnior, Dra. Adriana Fudaba Orra, Dr. Hussein Amin Orra, pela orientação e ajuda durante minha formação profissional.

À Casa de Arnaldo, POR TUDO.

SUMÁRIO

Lista de Siglas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1. Introdução	1
1.1 Síndrome Metabólica	1
1.1.1 Definições e critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica	3
1.1.2 Epidemiologia.....	7
1.2 Doença Arterial Obstrutiva Periférica e Claudicação Intermitente	9
1.2.1 Epidemiologia.....	12
1.2.2 Diagnóstico	14
2. Objetivos	18
3. Método	19
4. Análise Estatística.....	24
5. Resultados	25
6. Discussão.....	32
7. Conclusões	48
8. Anexo ((Ficha de Atendimento).....	49
9. Referências	53
Apêndice (Trabalho Publicado)	

LISTA DE SIGLAS

AI	Obstrução arterial do segmento aorto-ilíaco
AVC	Acidente vascular cerebral
CA	Circunferência abdominal
CI	Claudicação intermitente
DAOP	Doença arterial obstrutiva periférica
I-DBSM	Primeira diretriz brasileira para o diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica
DG	Distúrbio glicêmico
ES	Espírito Santo (unidade da Federação)
Fe	Obstrução arterial do segmento fêmoro-poplíteo
GLM	Modelo linear generalizado
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de baixa densidade
ICo	Insuficiência coronariana
ICQ	Índice cintura-quadril
IDF	International Diabetes Federation
IC _{95%}	Intervalo de confiança de 95%
IMC	Índice de massa corporal
ITB	Índice tornozelo-braço
ITB D	Índice tornozelo-braço (membro inferior direito)
ITB E	Índice tornozelo-braço (membro inferior esquerdo)
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
mph	Milhas por hora

NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III
OA	Obstrução arterial
OMS	Organização Mundial da Saúde
PP	Pressão no pododáctilo
PT	Pressão no tornozelo
RI	Resistência à insulina
RJ	Rio de Janeiro (unidade da Federação)
ROP	Registro de onda de pulso
RP	Razão de Prevalência
SM	Síndrome metabólica
TA	Artéria tibial anterior
Tib	Obstrução arterial do segmento tibial
TP	Artéria tibial posterior

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Medida da circunferência abdominal.....	21
Figura 2. Medida da circunferência transtrocanterica	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica conforme definição pela Organização Mundial da Saúde (OMS)	4
Quadro 2. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica conforme definição pela <i>International Diabetes Federation</i> (IDF)	5
Quadro 3. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica conforme definição pela NCEP-ATPIII	6

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Categorias clínicas da isquemia crônica de membros inferiores.....	10
Tabela 2. Prevalência de SM em pacientes com CI em relação ao sexo, idade, história de doença coronariana e localização da obstrução arterial.....	26
Tabela 3. Distribuição dos critérios diagnósticos de SM segundo definição do NCEP-ATP III entre os grupos de pacientes com 3, 4 ou 5 critérios positivos.....	28
Tabela 4. Correlação entre a circunferência abdominal, a relação abdome/quadril e a localização da obstrução arterial	30
Tabela 5. Prevalência de tabagismo entre indivíduos com e sem SM	31

RESUMO

Zerati AE. *Prevalência de síndrome metabólica em pacientes com claudicação intermitente e sua correlação com o nível de obstrução arterial* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2010. 56p.

INTRODUÇÃO: O termo Síndrome Metabólica denomina um conjunto de fatores de risco cardiovascular associado à resistência à insulina e a um aumento da morbidade e da mortalidade. A síndrome metabólica está relacionada a diversas doenças, especialmente aquelas ligadas à aterosclerose, como a doença arterial periférica. A claudicação intermitente é sintoma característico de um estágio inicial da doença arterial periférica, no qual o conhecimento dos seus fatores predisponentes, entre os quais a síndrome metabólica, torna-se importante para a instituição do tratamento médico adequado, a fim de prevenir ou retardar a progressão da aterosclerose.

OBJETIVO: O objetivo deste estudo transversal foi determinar a prevalência da síndrome metabólica em pacientes com claudicação intermitente e sua correlação com a idade, gênero, localização da obstrução arterial e associação com doença arterial coronária sintomática. **MÉTODO:** Foram estudados 170 pacientes com doença arterial obstrutiva dos membros inferiores de etiologia aterosclerótica cuja única manifestação clínica era dor tipo claudicação intermitente. A idade média foi de 65 anos (33-89 anos). Havia 117 homens (68.8%) com idade média de 65.6 anos (33-84 anos) e 53 mulheres (31.1%) com idade média de 63.7 anos (35-89 anos). **RESULTADOS:** A síndrome metabólica foi diagnosticada em 98 pacientes (57.6%), 62 homens (63.3%) e 36 mulheres (36.7%). A idade média dos pacientes com síndrome metabólica foi de 63.5 anos, contra 67.0 anos dos pacientes sem síndrome metabólica ($P = .027$). Considerando os doentes com ≥ 65 anos, a síndrome metabólica esteve presente em 46 (48.9%) indivíduos e em 52 (68.4%) pacientes abaixo de 65 anos ($P = .011$). **CONCLUSÕES:** A Síndrome Metabólica é uma comorbidade frequente em indivíduos com claudicação intermitente, com prevalência significativamente mais elevada em indivíduos com idade inferior a 65 anos. Não houve associação entre a Síndrome Metabólica e o sexo dos pacientes com claudicação intermitente. Não houve também relação entre a Síndrome metabólica e doença coronariana sintomática na população estudada. A Síndrome Metabólica não afetou nenhum segmento anatômico arterial preferencialmente nos claudicantes.

Descritores: 1.Síndrome metabólica 2.Claudicação intermitente 3.Doenças-vasculares periféricas 4.Estudos transversais 5.Prevalência

SUMMARY

Zerati AE. *Prevalence of metabolic syndrome in patients with intermittent claudication and its correlation with the segment of arterial obstruction* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2010. 56p.

INTRODUCTION: The metabolic syndrome consists in a group of cardiovascular risk factors referring to insulin resistance, associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Metabolic syndrome is correlated to several illnesses, especially those associated with atherosclerosis, like peripheral arterial disease. Intermittent claudication is a symptom of an early stage of peripheral arterial disease, and the precocious diagnosis of metabolic syndrome is important for adequate medical treatment, in order to prevent or delay the progression of atherosclerosis. **OBJECTIVES:** The aim of this cross-sectional study is to determine the prevalence of the metabolic syndrome in patients with intermittent claudication and its correlation with age, gender, localization of arterial obstruction and association with symptomatic coronary artery disease. **METHODS AND RESULTS:** There were studied 170 consecutive patients with intermittent claudication, determined by physical examination, which revealed absence or weakness of pulses on the limb or limbs that were limiting deambulation, and an ankle-brachial index ≤ 0.9 . The mean age was 65 years (33-89 years). There were 117 men (68.8%) with mean age of 65.6 years (33 – 84 years) and 53 women (31.1%) with mean age of 63.7 years (35 – 89 years). Metabolic syndrome was diagnosed in 98 patients (57.6%), 62 men (63.3%) and 36 women (36.7%). The mean age of patients with metabolic syndrome was 63.5 years, against 67.0 years of patients without metabolic syndrome ($P = .027$). Considering patients with ≥ 65 years old, the metabolic syndrome was present in 46 (48.9%) individuals and in 52 (68.4%) patients below 65 years old ($P = .011$). **CONCLUSIONS:** The metabolic syndrome is frequent among patients with intermittent claudication, with a significant higher prevalence in claudicants < 65 years of age. The metabolic syndrome was not correlated with sex and symptomatic coronary artery disease. The metabolic syndrome did not affect any specific arterial segment in claudicant patients.

Descriptors: 1.Metabolic syndrome 2.Intermittent claudication 3.Peripheral vascular diseases 4.Cross-sectional studies 5.Prevalence

1. Introdução

1.1 Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) define-se como um conjunto de anormalidades metabólicas diversas em um mesmo indivíduo, geralmente relacionadas à deposição central de gordura e à resistência à insulina (RI)^{1,2}, elevando o risco de desenvolvimento da aterosclerose e do diabetes³, além de aumentar a morbimortalidade geral e cardiovascular^{4,5,6}.

Gerald Reaven, em 1988, agrupou pela primeira vez esses distúrbios do metabolismo e os associou ao maior risco de fenômenos ateroscleróticos, atribuindo à resistência à insulina papel na etiologia do desenvolvimento da diabetes não-insulino dependente (tipo II), da hipertensão arterial e na insuficiência coronariana⁷. A esse conjunto de alterações metabólicas deu o nome de Síndrome X¹. Inúmeras outras denominações, tais como Síndrome da Resistência à Insulina, Síndrome Cardiometabólica, Síndrome Plurimetabólica e pré-diabetes surgiram, até que o termo Síndrome Metabólica fosse consolidado¹.

Trabalho publicado em 2002 por Laaksonen e cols.⁸ demonstrou haver risco aumentado para desenvolvimento de diabetes em pacientes com SM. No mesmo ano, Lakka e cols.⁵, num estudo populacional de coorte prospectivo com 1209 homens, detectaram aumento na mortalidade tanto geral como de causa cardiovascular nos portadores de SM. Essa maior mortalidade persistia mesmo com ajuste para variáveis de confusão, como tabagismo, etilismo e níveis séricos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL-*low-density*

lipoprotein). A associação de SM com maior mortalidade global e de causa cardiovascular persistia mesmo quando pacientes com glicemia de jejum alterada foram excluídos.

Lorenzo e cols.³, num estudo epidemiológico denominado *The San Antonio Heart Study* publicado em 2003, apontou a SM como fator preditor de diabetes tipo II, independentemente de outros fatores.

Gami e cols.⁴ publicaram em 2007 uma metanálise de estudos longitudinais totalizando 172.573 pacientes, concluindo que pacientes portadores de SM têm risco significativamente aumentado para eventos cardiovasculares e morte. Demonstraram também que o risco cardiovascular atribuído à SM era 1/3 maior nas mulheres em relação aos homens. Esse estudo concluiu que a SM confere risco de eventos cardiovasculares que supera o atribuído aos fatores de risco que a compõem.

Estudos associando SM a diversas enfermidades têm sido publicados, especialmente doenças coronariana, cerebrovascular e arterial periférica^{9,10}. Considerando pacientes portadores de doença aterosclerótica manifesta em diversos segmentos, há maior risco de complicações cardiovasculares e mortalidade geral nos indivíduos com SM associada, conforme demonstrado por Wassink e cols.¹¹ num estudo prospectivo com 3196 pacientes publicado em 2008.

1.1.1 Definições e critérios diagnósticos de Síndrome Metabólica

Atualmente, várias definições com diferentes critérios diagnósticos para SM têm sido propostas, o que dificulta seu estudo.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) foi a primeira instituição a publicar uma definição internacionalmente aceita para SM em 1998¹², segundo a qual, para o diagnóstico de SM, há necessidade de comprovação de *diabetes mellitus*, intolerância à glicose ou resistência à insulina associada a dois ou mais critérios, conforme detalhado no quadro 1. O índice cintura-quadril (ICQ), uma das medidas antropométricas incluídas nessa classificação, é utilizado para analisar a distribuição de gordura, já que avalia tanto a presença de gordura abdominal como periférica. Dessa forma, um ICQ aumentado revela desproporção entre as gorduras visceral e periférica¹.

Os limites adotados relativos à pressão arterial e aos níveis de HDL (*high-density lipoprotein* – lipoproteínas de alta densidade) são menos rigorosos que os empregados por outras classificações. Além do ponto de corte mais alto dos níveis pressóricos e mais baixo em relação ao HDL sérico serem motivo de críticas, a necessidade de medir microalbuminúria limita sua utilização na prática clínica.

Quadro 1. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica conforme definição pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹²

- Diagnóstico de *diabetes mellitus*, intolerância à glicose ou resistência à insulina, somado a dois ou mais dos critérios abaixo:
- Pressão arterial $\geq 160 \times 90$ mmHg;
 - Triglicérides (plasma) ≥ 150 mg/dL e/ou HDL (plasma) < 35 mg/dL em homens e < 39 mg/dL em mulheres;
 - Obesidade central: ICQ > 0.90 em homens e > 0.85 em mulheres e/ou IMC > 30 kg/m²;
 - Microalbuminúria: excreção urinária de albumina ≥ 20 µg/min ou relação albumina/creatinina ≥ 20 mg/g.

ICQ = índice cintura/quadril; IMC = índice de massa corpórea; HDL = lipoproteínas de alta densidade.

Já a definição da *International Diabetes Federation* (IDF) propõe como condição obrigatória a obesidade central, associada a dois ou mais critérios¹³, conforme mostrado no quadro 2. Outra diferença diz respeito às medidas da circunferência abdominal, cujos valores de corte são variáveis conforme a etnia do paciente. Para indivíduos das Américas Central e do Sul, sugere-se usar os valores indicados para sul-asiáticos. Cuidado deve ser tomado a fim de não confundir etnia com nacionalidade.

Quadro 1. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica conforme definição pela *International Diabetes Federation* (IDF)¹³

- **Circunferência abdominal* ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres somada a dois ou mais dos critérios abaixo:**
- Pressão arterial $\geq 130 \times 85$ mmHg ou tratamento para hipertensão arterial sistêmica;
 - Triglicérides (plasma) ≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para distúrbios desse lípide;
 - HDL (plasma) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres ou tratamento específico para distúrbios desse lípide;
 - Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de *diabetes mellitus* tipo 2;

* Valores sugeridos para indivíduos sul-americanos. Para pacientes com índice de massa corpórea > 30 kg/m² presume-se a ocorrência de obesidade central, não sendo necessário medir a circunferência abdominal.

O *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII)¹⁴ tem sua definição de SM voltada para uso clínico (Quadro 3), facilitando seu emprego. A partir de 2005, revisão feita nos critérios do NCEP-ATPIII passou a considerar como um dos critérios positivos para SM a glicemia de jejum igual ou superior a 100 mg/dL¹⁵. Devido sua simplicidade e praticidade, é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento de Síndrome Metabólica (I-DBSM)², com a recomendação de que, para os componentes pressão arterial e triglicerídeos, o uso de medicação anti-hipertensiva e/ou hipolipemiante, assim como o diagnóstico prévio de diabetes mellitus, preenchem os critérios específicos.

Quadro 2. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica conforme definição pela NCEP-ATPIII^{14,15}

- Diagnóstico de SM se dá pela presença de três ou mais dos seguintes critérios:
 - Circunferência abdominal > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres;
 - Pressão arterial $\geq$ 130 x 85 mmHg;
 - Triglicérides (plasma) $\geq$ 150 mg/dL;
 - HDL (plasma) < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres;
 - Glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL;

Algumas condições clínicas têm associação frequente com a SM, ainda que não façam parte dos critérios diagnósticos: síndrome dos ovários policísticos, doença hepática gordurosa não-alcoólica, microalbuminúria, *acanthosis nigricans*, estados pró-inflamatórios, estados pró-trombóticos e hiperuricemia¹⁶.

Para o desenvolvimento deste estudo foram considerados para o diagnóstico de SM os critérios da NCEP-ATPIII respeitando a recomendação da I-DBSM.

1.1.2 Epidemiologia

A presença de SM na população varia conforme os critérios utilizados para seu diagnóstico. Em 2002, Ford e cols.¹⁷ determinaram sua prevalência entre adultos norte-americanos tendo como referência os critérios do NCEP-ATPIII. Entre os 8814 indivíduos estudados, a prevalência de SM foi de 23.7% após ajuste pela idade. A prevalência aumentou de 6.7% entre indivíduos na faixa etária de 20-29 anos para 43.5% e 42.0% considerando os pacientes com idade entre 60-69 anos e 70 anos ou mais, respectivamente. Não houve diferença na prevalência ajustada por idade entre homens (24.0%) e mulheres (23.4%), com exceção dos grupos de afro-americanos e mexicano-americanos, nos quais a SM foi mais prevalente no sexo feminino.

Utilizando os critérios do NCEP-ATPIII e da OMS, Ford e cols.¹⁸ publicaram outro estudo também envolvendo a população norte-americana, no qual foi relatada prevalência de SM em 23.9% da população seguindo definição do NCEP-ATPIII e 25.1% pelos critérios da OMS. Considerando todos os 8608 participantes do estudo, 86.2% foram classificados de maneira semelhante segundo ambas as definições. Pelos critérios da NCEP-ATPIII, 6.2% dos indivíduos tiveram diagnosticada SM não confirmada quando se utilizou a definição da OMS, assim como 7.6% foram considerados portadores desta síndrome pelos critérios da OMS e não portadores pelos da NCEP-ATPIII. Apesar da semelhança na prevalência de SM entre as duas definições para a população geral contida na amostra, houve diferenças importantes em alguns subgrupos. A mais significativa foi entre os afro-americanos, nos quais a prevalência de SM foi de 16.5% segundo critérios do NCEP-ATPIII e 24.9% pela definição da OMS.

Um estudo envolvendo população européia determinou a prevalência de SM em homens e mulheres não diabéticos baseando-se em 11 estudos de coorte prospectivos, totalizando 6150 homens e 5351 mulheres entre 30 e 89 anos de idade. Para o diagnóstico de SM foi utilizado o critério da OMS com modificações (hiperinsulinemia associada a outros dois ou mais componentes entre obesidade, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia e distúrbio de regulação da glicose). A prevalência de SM foi de 15.7% em homens e 14.2% entre mulheres¹⁹.

No Brasil, estudo epidemiológico de base populacional realizado por Salaroli e cols.²⁰ em Vitória-ES com 1663 indivíduos mostrou uma prevalência de SM de 29.8% (IC_{95%}: 28-32%) na população geral, sem diferença entre os sexos. Considerando pessoas na faixa etária entre 25-34 anos, a prevalência de SM ficou em 15.8%, atingindo 48.3% quando avaliados indivíduos entre 55-64 anos. Os critérios utilizados para o diagnóstico de SM foram os do NCEP-ATPIII.

Nakazone e cols.²¹ determinaram a prevalência de SM em brasileiros divididos em 2 grupos usando os critérios do NCEP-ATPIII e do IDF. O primeiro era composto por 200 pacientes em seguimento cardiológico regular em uma instituição privada, enquanto o grupo controle formou-se com 140 indivíduos sem acompanhamento cardiológico de rotina. A prevalência de SM foi de 35.5% nos pacientes cardiológicos e de 8.6% no grupo controle, segundo os conceitos do NCEP-ATPIII. Quando os critérios utilizados foram os do IDF, a prevalência da SM foi de 46% nos pacientes em seguimento cardiológico e de 17.9% nos controles.

1.2 Doença Arterial Obstrutiva Periférica e Claudicação Intermitente

O termo “doença arterial obstrutiva periférica” (DAOP) refere-se aos diversos estágios do desenvolvimento da lesão oclusiva nas artérias das extremidades, reunindo desde pacientes assintomáticos até os indivíduos com isquemia crítica. A isquemia crônica de membros inferiores tem sua classificação baseada em critérios clínicos e objetivos²² (Tabela 1). Em pacientes assintomáticos, métodos não invasivos, como o cálculo do índice tornozelo-braço (ITB), são de grande valia para o diagnóstico de DAOP²³. Este índice é calculado ao se dividir a maior pressão sistólica no tornozelo (entre as medidas realizadas nas artérias dorsal do pé e tibial posterior) pela pressão sistólica da artéria braquial (considerado o maior valor entre as artérias braquiais direita e esquerda), aferidas com detector ultrassônico de fluxo e um manguito de pressão, após o paciente permanecer repousando em posição supina por 10 minutos. Um valor <0.9 é indicativo de DAOP.

Tabela 1. Categorias clínicas da isquemia crônica de membros inferiores²²

Grau	Categoria	Descrição Clínica	Crítérios Objetivos
I	0	Assintomático. Ausência de doença oclusiva hemodinamicamente significativa.	Testes de esteira e de hiperemia reativa normais.
	1	Claudicação leve.	Completa o teste de esteira†; PT após exercício >50 mmHg mas ao menos 20 mmHg menor em relação ao repouso.
	2	Claudicação moderada	Intermediário entre categorias 1 e 3.
	3	Claudicação severa.	Não completa o teste de esteira † e a PT após exercício é <50 mmHg.
II*	4	Dor isquêmica de repouso.	PT em repouso <40 mmHg, ROP plana ou discretamente pulsátil no tornozelo ou metatarso; PP <30 mmHg.
III*	5	Perda tecidual menor—úlcera que não cicatriza, gangrena focal com isquemia difusa do pé.	PT em repouso <60 mmHg, ROP plana ou discretamente pulsátil no tornozelo ou metatarso; PP <40 mmHg.
	6	Perda tecidual maior, com extensão acima do nível TM. Perda funcional do pé irreversível.	Os mesmos da categoria 5.

*Graus II e III, categorias 4, 5 e 6 são denominados pelo termo isquemia crítica.

†Cinco minutos a 2 mph numa inclinação a 12%.

PT- Pressão no tornozelo; ROP- registro de onda de pulso ; PP-, pressão no pododáctilo; TM-transmetatárico; mph- milhas por hora.

A claudicação intermitente (CI) dos membros inferiores é encontrada em estágios iniciais da aterosclerose e caracteriza-se por dor, desconforto ou fraqueza nas extremidades, desencadeada por uma mesma distância de caminhada ou atividade muscular equivalente, com regressão completa depois de encerrada tal atividade²². A dor acomete os músculos recrutados para a

execução desta atividade e sua intensidade aumenta proporcionalmente ao tempo de marcha, sendo necessária, na maioria das vezes, a interrupção da deambulação quando atinge grande intensidade. Estes sintomas decorrem de isquemia muscular induzida pelo exercício e, nos membros inferiores, esta isquemia pode acometer diversos grupos musculares, a depender do segmento arterial obstruído, gerando sintomas na panturrilha, coxa ou glúteos. A regressão gradual da dor que se segue à interrupção do exercício deve-se ao re-equilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio decorrente do menor consumo pelo tecido muscular em repouso. Reiniciada a marcha, a claudicação é reproduzida, caracterizando sua intermitência. A CI não acomete o paciente em repouso, independentemente da posição em que se encontre, constituindo-se fenômeno desencadeado exclusivamente por exercício físico, motivo pelo qual é considerada isquemia funcional²⁴.

A intensidade da dor, que tem influência na distância percorrida livre de dor e na distância máxima percorrida, assim como o tempo necessário para sua regressão, é dependente da intensidade da isquemia. Esta, por sua vez, varia conforme a extensão e o grau de acometimento arterial do membro, além do desenvolvimento da circulação colateral. Uma isquemia mais branda permite a caminhada de grandes distâncias com dor pouco intensa, sem que seja necessário interromper a deambulação e, portanto, não trazendo limitação significativa às atividades cotidianas do paciente. Com o agravamento da extensão e/ou do grau de obstrução arterial, o indivíduo diminui as distâncias livre de dor e máxima percorrida, podendo reduzir sua mobilidade a poucos passos em casos extremos, além de necessitar de maior tempo para regressão da dor após cessar a caminhada.

1.2.1 Epidemiologia

Fatores de risco

A principal etiologia da DAOP nos membros inferiores é aterosclerose. Outras causas menos frequentes são fenômenos tromboembólicos, doenças inflamatórias, traumas, síndromes compressivas e anormalidades congênitas. Dessa forma, os fatores de risco conhecidos para aterosclerose associam-se também à DAOP nas extremidades. O tabagismo representa maior risco de desenvolvimento de DAOP nos membros do que de doença coronariana, havendo correlação direta com o número de cigarros fumados, a quantidade de fumaça inalada e o tempo de tabagismo^{25,26}. O hábito de fumar aumenta o risco de DAOP entre 2 e 6 vezes e o risco de CI entre 3 e 10 vezes. Além disso, mais de 80% dos pacientes portadores de DAOP dos membros inferiores são ou foram fumantes²⁶.

O diabetes mellitus, por sua vez, eleva o risco de DAOP nos membros inferiores de 2 a 4 vezes e de CI entre 3.5 e 8.6 vezes para homens e mulheres, respectivamente. O diabetes mellitus está presente em 20% dos portadores de DAOP e, nesses pacientes, associa-se a risco entre 7 e 15 vezes maior de amputações em relação aos não-diabéticos portadores de obstrução arterial crônica^{26,27}.

As dislipidemias relacionadas ao desenvolvimento de DAOP são a elevação do colesterol total e da sua fração de baixa densidade (LDL), menores níveis da fração de alta densidade (HDL) e hipertrigliceridemia²⁶.

A associação da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é mais fraca em relação à DAOP do que à doença coronariana e cerebrovascular²⁶. Pelo estudo

de Framingham²⁷, a HAS aumenta o risco de CI em 2.5 e 4 vezes para homens e mulheres, respectivamente, sendo proporcional aos níveis pressóricos.

Outro fator considerado de risco para aterosclerose são os níveis elevados de homocisteína, que aumentam o risco de doença aterosclerótica em 2 a 3 vezes, estando presente em 30% a 40% dos pacientes com DAOP²⁶.

Medidas de frequência

A prevalência e a incidência de DAOP variam conforme o método empregado para diagnóstico e a população avaliada. Inicialmente os estudos epidemiológicos relativos à DAOP baseavam-se na aplicação de questionários para avaliar a ocorrência de dor tipo claudicação intermitente²³. Desse modo, os dados subestimavam a prevalência de DAOP na população, visto que não detectavam os portadores assintomáticos dessa doença. A utilização de métodos não invasivos, como o cálculo do ITB, propiciou a aquisição de informações mais realistas em relação às medidas de frequência da DAOP. Estudo de base populacional realizado por Meijer e cols.²⁸ com 7715 participantes com idade igual ou superior a 55 anos, demonstrou prevalência de DAOP (definida por ITB<0.9) de 19.1%, dos quais apenas 6.3% queixavam-se de dor tipo claudicação intermitente. Considerando todos os pacientes da amostra, a prevalência de claudicação intermitente era de apenas 1.6%. Outros estudos epidemiológicos indicaram a prevalência de DAOP entre 11% e 16% em pessoas com idade igual ou acima dos 55 anos²³.

O estudo de Framingham²⁹, com indivíduos entre 35 e 84 anos de idade, revelou incidência bienal de 7.1/1000 habitantes do sexo masculino e 3.6/1000 habitantes do sexo feminino. A prevalência também foi maior em

homens do que em mulheres, porém tanto menor ficou a diferença entre os sexos quanto maior a faixa etária comparada. A incidência na população feminina assemelhou-se à da masculina dez anos mais jovem e, em ambos os sexos, aumentou conforme maior a faixa etária. A incidência de CI para indivíduos entre 30-44 anos de idade foi de 6/10000 homens e 3/10000 mulheres, aumentando para 61/10000 homens e 54/10000 mulheres na faixa etária entre 65-74 anos²⁹. A maior prevalência nos indivíduos mais idosos também foi demonstrada em outros estudos^{30,31} em 1964.

O risco de morte em 5 anos para claudicantes foi cerca de 2 a 3 vezes maior quando comparada a um grupo controle de mesmos sexo e faixa etária²⁹. A principal causa de morte dos indivíduos com claudicação intermitente foi relacionada à doença isquêmica do coração, responsável por 35% a 60% dos óbitos, seguida por doença cerebrovascular (7% a 17%). O risco relativo de morte por doença coronariana é cerca de 3 vezes o de população semelhante de não claudicantes²⁹. Da mesma forma, a prevalência de DAOP em pacientes com insuficiência coronariana também é elevada quando comparada à de indivíduos sem doença isquêmica do miocárdio³².

1.2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da CI passa por uma anamnese e um exame físico cuidadosos. Mesmo nos pacientes que se declaram assintomáticos pode haver indícios de prejuízo funcional, ficando a manifestação dos sintomas ausente devido uma menor carga de atividade física nesses indivíduos²³. Estudo realizado em 933 mulheres mostrou ocorrência de DAOP, definida a partir de um ITB<0.9, em 328 delas, das quais 63% declaravam-se sem sintomas nos

membros inferiores. Testes objetivos foram então realizados, mostrando que essas mulheres, tidas como assintomáticas, andavam menos e numa velocidade menor do que as mulheres sem diagnóstico de DAOP³³. Nos indivíduos assintomáticos, a DAOP pode ser diagnosticada no exame físico, quando a redução na intensidade ou a ausência dos batimentos arteriais, acompanhadas ou não por frêmito à palpação ou sopro à ausculta do trajeto das artérias, revelam algum grau de lesão obstrutiva³⁴.

Nos pacientes com queixa característica de CI, o grupo muscular no qual a dor é referida pode sugerir o segmento anatômico da obstrução arterial. Assim, pacientes com doença oclusiva do segmento aorto-ilíaco, além da dor na musculatura da panturrilha que caracteriza a obstrução arterial fêmoro-poplítea, podem queixar-se também de dor na coxa e na região glútea. Oclusões distais das artérias tibiais podem ser causa de dor referida na região plantar. Importante destacar que o grau de desenvolvimento da circulação colateral pode gerar variações nos padrões supracitados²⁴.

Exames complementares

Entre os exames complementares não invasivos, a medida do ITB é válida para o diagnóstico dos pacientes assintomáticos e para o seguimento dos pacientes claudicantes, além de proporcionar dados úteis para prever a chance de cicatrização de lesões, risco de perda do membro e de prognóstico de sobrevida²⁶. Calcificação intensa da parede arterial pode prejudicar a acurácia do teste, visto que esses vasos tornam-se menos compressíveis, gerando valores irreais de medidas de pressão²⁴. Índices inferiores a 0.9 são indicativos de DAOP²³. Baseando-se em fatores prognósticos, o ITB pode ser indicativo de

doença moderada quando seu valor estiver entre 0.41 e 0.90, ou severa se igual ou abaixo de 0.40. Esse conceito deve-se ao fato de que pacientes com índice no primeiro intervalo têm menor risco de evoluir com lesões tróficas isquêmicas ou dor de repouso quando comparados aos do último grupo²⁶. Com relação à sobrevida, diversos estudos demonstraram relação inversa entre o valor do ITB e a mortalidade num período de 5 anos^{35,36}. A queda do ITB após esforço físico de intensidade controlada quando comparado aos valores anteriores ao exercício é indicativa de lesão arterial obstrutiva²⁴.

Em relação aos exames de imagem, o ultrassom duplex, a angiografia por ressonância magnética e por tomografia computadorizada, além da angiografia digital, são os mais utilizados atualmente^{24,37,38}. Outros métodos, como a pletismografia, têm menor espaço na prática clínica diária.

O ultrassom duplex fornece informações tanto da localização anatômica das lesões arteriais quanto do grau da obstrução. Sua sensibilidade chega a 88% e a especificidade é de 95%^{26,37,38}. Tem a vantagem de ser método não invasivo e de poder analisar estruturas adjacentes, enquanto sua desvantagem reside no fato de ser operador-dependente, ter maior dificuldade em avaliar lesões multissegmentares e de possuir menor sensibilidade que os outros métodos^{26,37}.

A angiografia por ressonância magnética começou a ser desenvolvida no final da década de 1980. Trata-se de exame pouco invasivo, cuja acurácia aumentou após a utilização do gadolínio como contraste paramagnético. Cuidado deve ser tomado devido tendência a superestimar o grau da lesão²⁶. Tem sensibilidade e especificidade de cerca de 98% e 96%, respectivamente, para o diagnóstico de lesões que ultrapassam os 50%^{26,38}.

Também é útil para avaliação de estruturas adjacentes, porém não pode ser realizado em pacientes portadores de cliques metálicos cerebrais e marca-passos cardíacos, além de o uso do gadolínio representar risco de fibrose sistêmica nefrogênica em pacientes com insuficiência renal³⁸.

A angiografia por tomografia computadorizada é exame mais recente, cuja sensibilidade para detectar lesões acima de 50% fica entre 89% e 100%, com especificidade entre 92% e 100%^{26,37,38}. Revela imagens das estruturas adjacentes e dados anatômicos em relação à localização e grau de estenose arterial. A imagem angiográfica é construída a partir dos cortes transversais e pode ser manipulada por rotações em 3 dimensões. Tem a desvantagem de necessitar injeção endovenosa de contraste iodado, com potencial risco de reações alérgicas e nefrotoxicidade, além da exposição à radiação.

A evolução dos equipamentos de radioscopia, incluindo a técnica de subtração digital, permitiu à angiografia maior definição na aquisição de imagens dos territórios arteriais doentes. Ainda é considerada o exame padrão em comparação com os demais métodos de imagem, porém depende de uma punção arterial para injeção de contraste, além de haver grande exposição à radiação. Esse caráter mais invasivo traz consigo maior risco de complicações tanto devido à via de acesso, tais como hematomas, pseudo-aneurismas, dissecções e trombose arteriais, como também em relação ao uso de contraste iodado, entre as quais reações alérgicas e nefrotoxicidade. Por esse motivo, aliado à evolução constante dos demais exames de imagem de menor invasividade, a angiografia digital não é mais utilizada para o diagnóstico de DAOP, tendo maior utilidade no planejamento do tratamento cirúrgico e, especialmente, no intraoperatório durante procedimentos endovasculares²⁴.

2. Objetivos

Considerando a relevância da associação da SM com a CI e a ausência de informações relativas a tal associação na literatura, propusemos a realização deste estudo, que tem por objetivos:

1. Verificar a prevalência de SM em pacientes com diagnóstico de claudicação intermitente (Grau I, categorias 1 a 3) considerando os critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP III (Quadro 3);
2. Determinar a associação entre o diagnóstico de SM e a idade;
3. Investigar a associação entre a SM e o sexo;
4. Analisar a associação da SM com o segmento anatômico de obstrução arterial;
5. Verificar a associação entre a SM e antecedente ou sintomas de doença coronariana.

3. Método

No ambulatório de Claudicação Intermitente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, foram incluídos 170 pacientes com diagnóstico clínico de CI no período de Maio de 2009 a Novembro de 2009, segundo um protocolo pré-estabelecido (Apêndice 1), após a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A amostra de 170 pacientes foi estimada assumindo uma prevalência de SM de 50% entre os claudicantes, um $IC_{95\%}$ para a prevalência e um erro máximo de 7.5%.

A seleção dos pacientes obedeceu aos seguintes critérios:

Critérios de inclusão

Ser portador de claudicação intermitente de membros inferiores definida por dor, desconforto ou fraqueza nas extremidades, desencadeada por uma mesma distância de caminhada ou atividade muscular equivalente, com regressão completa depois de encerrada tal atividade. Um ou mais dos critérios abaixo era(m) necessário(s):

- * Diminuição da intensidade ou ausência de pulsos arteriais nos membros inferiores;

- * Índice tornozelo-braço < 0.90 ;

- * Redução $\geq 20\%$ da pressão arterial sistólica no tornozelo imediatamente após caminhar a distância máxima de claudicação em teste de esteira padronizado com carga progressiva (protocolo de Gardner).

Critérios de não-inclusão

- * Ser portador de isquemia crítica de membros inferiores;
- * Ser portador de qualquer condição clínica que configure risco proibitivo por conta da permanência do paciente no estudo, a critério do investigador.

Após a seleção, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica que consistia em anamnese e exame físico vascular completos, além da pesquisa ativa pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e hipolipemiantes, interessando o nome da droga, a dosagem prescrita e o tempo de uso. Informações a respeito de antecedentes ou sintomas de insuficiência coronariana (ICo) foram cuidadosamente investigadas.

Todos os pacientes foram submetidos à medida da circunferência abdominal e transtrocantérica, seguindo a orientação descrita abaixo:

- Manter o paciente em posição ortostática;
- Localizar a crista ilíaca ântero-superior e a borda costal inferior;
- Posicionar a fita métrica na metade da distância entre os parâmetros acima citados mantendo a mesma justa, porém sem comprimir a pele subjacente (Figura 3);
- Após o paciente expirar, medir sua circunferência abdominal;
- Localizar os trocânteres maiores de cada lado;
- Posicionar a fita métrica horizontalmente, passando por ambos os trocânteres, de forma que a mesma esteja justa, sem comprimir a pele subjacente (medida do quadril) (Figura 4);
- Anotar as informações com precisão de milímetros;
- Calcular a relação circunferência abdominal/circunferência do quadril e anotar o resultado na ficha clínica do paciente.

Figura 1. Medida da circunferência abdominal

Figura 2. Medida da circunferência transtrocantérica

A medida da pressão arterial foi realizada 3 vezes, a cada 2 minutos, sendo considerada para análise, a média das 2 últimas medidas obtidas na posição sentada, de acordo com procedimento descrito nas V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, com esfigmomanômetro de coluna de mercúrio. Antes da medida de pressão arterial, o paciente permaneceu em repouso na posição sentada por 5 minutos.

Foram feitos os exames laboratoriais necessários para o diagnóstico da SM, como a glicemia de jejum, HDL colesterol e triglicérides, além do colesterol total e do LDL colesterol.

O paciente com diminuição ou ausência do pulso femoral (direito, esquerdo ou ambos) foi classificado como sendo portador de obstrução arterial aorto-ilíaca (AI). Quando ambos os pulsos femorais eram normais, com um ou ambos os pulsos poplíteos ausentes ou diminuídos, o paciente foi considerado pertencente ao grupo de obstrução fêmoro-poplíteia (Fe). No caso de os pulsos femorais e poplíteos serem normais, com pulsos tibiais ausentes ou diminuídos, o paciente nessa condição era classificado no grupo de obstrução tibial (Tib).

Determinamos a prevalência de SM nesses pacientes, sua correlação com a localização da obstrução arterial e sua associação com doença coronariana sintomática.

A idade média foi de 65.0 anos (33-89 anos). Foram estudados 117 homens (68.8%) com idade média de 65.6 anos (33-84 anos) e 53 mulheres (31.2%) com idade média de 63.7 anos (35-89 anos).

4. Análise Estatística

A prevalência de SM foi descrita em termos de porcentagem acompanhada pelo seu respectivo intervalo de confiança de 95% (IC_{95%}). Na análise univariada, a comparação entre a SM e as variáveis quantitativas foi realizada através do teste t de Student para amostras independentes. Ainda como parte da análise univariada a associação entre SM com as variáveis categóricas foi avaliada pelo teste Qui-Quadrado de Pearson. Foi calculada a Razão Prevalência (RP) com SM como sendo a variável dependente. Variáveis com p-valor menor ou igual a 20% ($p \leq 0.20$) foram incluídas na análise multivariada; razões de prevalência e seus respectivos intervalos de confiança a 95% foram estimados através do Modelo Linear Generalizado (GLM) utilizando a função logarítmica como função de ligação.

A comparação entre a localização da obstrução arterial com a circunferência abdominal e a relação abdome quadril foi realizada através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Toda a análise estatística foi realizada através do programa STATA 8.2 para Windows. Em toda análise estatística adotou-se um nível de significância de 5%, ou seja, foram considerados como estatisticamente significantes os resultados que apresentaram P-valor inferior a 5% ($P < .05$).

5. Resultados

A SM foi diagnosticada em 98 pacientes (57.6%), sendo 62 homens (63.3%) e 36 mulheres (36.7%). Os 62 homens com SM representam 53% de todos os homens incluídos, enquanto que as 36 mulheres diagnosticadas como portadoras de SM representam 67.9% das mulheres que participaram do estudo. A prevalência de SM não teve diferença significativa em relação ao sexo ($P = .068$)(Tabela 2).

A idade média dos pacientes com SM foi de 63.5 anos, enquanto os pacientes sem esse diagnóstico tiveram uma idade média de 67.0 anos ($P = .027$). A SM estava presente em 46 (48.9%) dos pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, enquanto o mesmo diagnóstico foi feito em 52 (68.4%) dos indivíduos abaixo de 65 anos de idade ($P = .011$) (Tabela 2). A SM mostrou-se 1.4 vezes mais frequente em pacientes com idade inferior a 65 anos.

Tabela 2. Prevalência de SM em pacientes com CI em relação ao sexo, idade, história de doença coronariana e localização da obstrução arterial

	Com SM	Sem SM	RP [IC _{95%}]	P
Sexo				.068*
Masculino	62 (53.0%)	55 (47.0%)	1.000	
Feminino	36 (67.9%)	17 (32.1%)	1.281 [0.996 ; 1.649]	
Idade (anos)	63.5 ± 9.7	67.0 ± 10.7	0.990 [0.981; 0.999]	.027†
Idade (anos)				.011*
≥65	46 (48.9%)	48 (51.1%)	1.000	
<65	52 (68.4%)	24 (31.6%)	1.398 [1.081 ; 1.808]	
ICo				.685*
Não	61 (56.5%)	47 (43.5%)	1.000	
Sim	37 (59.7%)	25 (40.3%)	1.057 [0.812 ; 1.374]	
Nível de O.A.				.275*
AI	46 (64.8%)	25 (35.2%)	1.246 [0.945 ; 1.643]	
Fe	39 (52.0%)	36 (48.0%)	1.000	
Tib	13 (54.2%)	11 (45.8%)	1.042 [0.679 ; 1.597]	

SM: síndrome metabólica. ICo: antecedente de doença coronariana. AI: grupo com obstrução aorto-iliaca. O.A.: obstrução arterial. Fe: grupo com obstrução fêmoro-poplíteia. Tib: grupo com obstrução tibial. RP: razão de prevalência. IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%.

* Teste Qui-Quadrado de Pearson

† Teste t de Student

História de ICo estava presente em 62 (36.5%) dos pacientes, entre os quais 37 (59.7%) tinham o diagnóstico firmado de SM. Considerando os 108 pacientes sem história de ICo, 61 (56.5%) preencheram os critérios para SM (P = .685) (Tabela 2).

Lesões obstrutivas do território aorto-iliaco foram encontradas em 71 (41.8%) pacientes, enquanto que 75 (44.1%) indivíduos foram classificados como portadores de doença do segmento fêmoro-poplíteo e 24 (14.1%) do segmento tibial. A SM foi diagnosticada em 46 (64.8%) pacientes com oclusão aorto-iliaca, 39 (52%) portadores de obstrução femoral e 13 (54.2%) indivíduos com lesões tibiais (P = .275) (Tabela 2), não havendo associação, portanto, com a obstrução de nenhum dos segmentos arteriais de maneira preferencial.

A HAS foi o fator de risco mais prevalente no nosso estudo, presente em 155 (91.2%) indivíduos. Cento e quarenta e cinco pacientes (85.3%) já tratavam a hipertensão arterial e 10 (5.8%) não se diziam hipertensos, porém as medidas de pressão arterial encontravam-se em níveis positivos pelos critérios do NCEP-ATP III quando da inclusão no estudo.

Cento e vinte e dois (71.8%) pacientes eram portadores de distúrbios da glicemia. Setenta e três (42.9%) declaravam-se diabéticos, 8 (4.7%) tiveram o diagnóstico de *diabetes mellitus* firmado após a inclusão no estudo (glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL) e 41 (24.1%) tiveram os níveis glicêmicos dosados entre 100 e 125 mg/dL. A dosagem plasmática de HDL era baixa, segundo critérios do NCEP-ATP III, em 68 (40.0%) indivíduos, enquanto os níveis de triglicérides eram iguais ou superiores a 150 mg/dL em 64 (37.6%) pacientes. Considerando todos os participantes do estudo, 72 (42.4%) tinham medidas de circunferência abdominal nos níveis considerados positivos para SM pela definição adotada do NCEP-ATP III.

Entre os 98 claudicantes com diagnóstico de SM, 40 (40.8%) apresentavam 3 critérios positivos, enquanto 42 (42.9%) preenchiam 4 critérios e 16 (16.3%) eram positivos para todos os 5 critérios estabelecidos pelo NCEP-ATP III. A HAS estava presente em 96 (98%) dos indivíduos com SM, tornando-se o critério diagnóstico mais frequente. Em seguida aparece o distúrbio da glicemia, presente em 87 (88.8%) dos claudicantes com SM. A circunferência abdominal era fator positivo para SM em 65 (66.3%) pacientes, enquanto os níveis de HDL o eram em 61 (62.2%), fazendo com que a dosagem dos triglicérides, que contribuiu para o diagnóstico de SM em 58 (59.2%) pacientes, se tornasse o critério menos frequente. Importante destacar

que entre os pacientes hipertensos foram incluídos aqueles em tratamento para HAS e aqueles sem o diagnóstico de HAS, porém com pressão arterial sistólica maior ou igual a 130 mmHg e/ou diastólica superior ou igual a 85 mmHg medidas em consulta médica quando da inclusão no estudo. Da mesma maneira, consideramos os pacientes com critério positivo para SM baseado na alteração glicêmica aqueles com diagnóstico de *diabetes mellitus* e os indivíduos sem esse diagnóstico, porém com glicemia de jejum igual ou superior a 100 mg/dL. A distribuição dos critérios diagnósticos entre os pacientes com 3, 4 ou 5 critérios positivos para SM encontra-se na tabela 3.

Tabela 3. Distribuição dos critérios diagnósticos de SM segundo definição do NCEP-ATP III entre os grupos de pacientes com 3, 4 ou 5 critérios positivos

Crítérios positivos (nº pacientes)	HAS	DG	CA	↓ HDL	↑ Triglicérides
3 (40)	38 (95.0%)	34 (85.0%)	18 (45.0%)	13 (32.5%)	18 (45.0%)
4 (42)	42 (100%)	37 (88.1%)	31 (73.8%)	32 (76.2%)	24 (57.1%)
5 (16)	16	16	16	16	16
TOTAL (98)	96 (98.0%)	87 (88.8%)	65 (66.3%)	61 (62.2%)	58 (59.2%)

HAS: hipertensão arterial sistêmica. DG: distúrbio glicêmico. CA: circunferência abdominal. ↓HDL: baixos níveis plasmáticos de HDL. ↑ Triglicérides: hipertrigliceridemia.

A circunferência abdominal isoladamente não foi associada à doença de quaisquer dos segmentos arteriais estudados. A análise da circunferência abdominal em relação aos territórios arteriais nos pacientes sem SM revelou mediana de 92 cm no grupo AI, 92 cm no grupo Fe e 91 cm nos pacientes do grupo Tib ($P = .769$). Considerando os pacientes que preencheram os critérios diagnósticos de SM, a mediana foi de 92 cm, 98 cm e 103 cm nos grupos AI, Fe e Tib, respectivamente ($P = .207$) (Tabela 4).

A mediana do ICQ entre os pacientes sem SM foi de 0.98 no grupo AI, 0.99 no Fe e 0.99 no grupo Tib ($P = .645$), ao passo que, entre os portadores de SM, a mediana foi de 1.02 no grupo AI, 1.02 no grupo Fe e 1.06 entre os pertencentes ao grupo Tib ($P = .301$) (Tabela 4).

Tabela 3. Correlação entre a circunferência abdominal, a relação abdome/quadril e a localização da obstrução arterial

Nível de Obstrução Arterial	AI	Fe	Tib	P‡
CA				.769
Sem SM				
Mediana (cm)	92	92	91	
Min – Max	80 – 110	72 – 105	76 – 104	
CA				.207
Com SM				
Mediana (cm)	98	102	103	
Min – Max	66 – 139	81 – 121	80 – 116	
ICQ				.645
Sem SM				
Mediana	0.99	0.98	0.99	
Min – Max	0.09 – 1.10	0.85 – 1.12	0.79 – 1.03	
ICQ				.301
Com SM				
Mediana	1.02	1.02	1.06	
Min – Max	0.91 – 1.16	0.79 – 1.20	0.91 – 1.15	

SM: síndrome metabólica. CA: circunferência abdominal. ICQ: índice cintura-quadril AI: grupo com obstrução aorto-iliaca. Fe: grupo com obstrução fêmoro-poplíteia. Tib: grupo com obstrução tibial.

‡ Teste de Kruskal-Wallis

O hábito de fumar estava presente em 140 pacientes (82.4%), dos quais 32 (22.9%) eram tabagistas ativos. Entre os 98 pacientes portadores de SM, 84 (85.7%) tinham antecedente de tabagismo, enquanto que 56 (77.8%) dos 72 claudicantes sem este distúrbio do metabolismo cultivavam tal hábito (Tabela 5). A mediana de maços/ano foi 31 no grupo de pacientes com SM e 32.5 no de indivíduos sem SM (P = .525).

Tabela 5. Prevalência de tabagismo entre indivíduos com e sem SM

	Com SM	Sem SM	RP [IC _{95%} %]	P
Tabagismo				.180[*]
Sim	84 (85.7%)	56 (77.8%)	1.000	
Não	14 (14.3%)	16 (22.2%)	1.286 [0.857 ; 1.929]	

SM: síndrome metabólica. RP: razão de prevalência. IC_{95%}: intervalo de confiança de 95%.

* Teste Qui-Quadrado de Pearson

6. Discussão

Pacientes portadores de DAOP têm maiores índices de mortalidade^{39,40,41} e cursam com inúmeras comorbidades⁴², algumas das quais associadas à resistência à insulina e que compõem critérios diagnósticos de SM. Esse distúrbio metabólico, por sua vez, eleva os riscos de morte de causa cardiovascular e está relacionado a evolução menos favorável da claudicação⁷¹. Considerando que os pacientes portadores de CI têm menor atividade física, assume-se que estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de SM²³. Assim, é possível crer que a SM, por aumentar o risco de desenvolvimento da aterosclerose, pode levar à CI, assim como a CI, por restringir a atividade física dos pacientes, também pode aumentar o risco de os mesmos virem a ter o diagnóstico de SM.

Segundo Gardner e Montgomery⁴³, a disfunção da marcha exibida pelos claudicantes é exacerbada pela doença metabólica, sendo tanto mais intensa quanto maior o número de componentes da síndrome. Assim, pacientes com todos os cinco critérios para o diagnóstico da SM, segundo definição da NCEP-ATPIII, apresentaram menores distâncias livre de dor e máxima de caminhada, além de isquemia mais acentuada da musculatura da panturrilha, em relação aos portadores de três dos critérios⁴³. Entre os componentes da SM, a obesidade abdominal e a elevação da glicemia de jejum foram os fatores preditivos da piora no desempenho da marcha e do agravamento da circulação periférica⁴³. A SM, além de agravar os sintomas de CI, determina piora da função cardiopulmonar nesses pacientes, independentemente do IMC, peso e obesidade⁴³.

O tratamento agressivo das anomalias que constituem a SM, em especial a obesidade abdominal e a elevação da glicemia de jejum, pode ser de vital importância para o controle da sintomatologia e do prognóstico de pacientes claudicantes⁴³, motivo pelo qual o conhecimento da prevalência dessa síndrome entre os portadores de CI assume importância ímpar.

A prevalência da SM na população adulta norte-americana, segundo os critérios da NCEP-ATP III, foi determinada em 34.5%, sendo $33.7\% \pm 1.6\%$ nos homens e $35.4\% \pm 1.2\%$ nas mulheres. Ajustando-se para o fator idade, a prevalência de SM na faixa etária entre 60-69 anos foi de $51.6\% \pm 2.9\%$ nos homens e $60.9\% \pm 2.7\%$ nas mulheres⁴⁴. Ford, em outros dois estudos, mostrou prevalência de SM nos Estados Unidos de 33.9% nos indivíduos entre 40-74 anos de idade¹⁸ e 43.5% naqueles entre 60-69 anos¹⁷. Publicações referentes à população brasileira apontam a prevalência de SM entre 29.8% e 35.5%^{20,21}, chegando a 48.3% entre as pessoas na faixa etária dos 55 aos 64 anos²⁰.

No nosso estudo, a prevalência de SM nos portadores de claudicação intermitente foi de 57.6%, sendo 53.4% entre homens e 67.3% entre mulheres claudicantes e, portanto, muito superior em relação à população geral. Ambrosetti e cols.⁴⁵, num estudo com 87 pacientes claudicantes, mostraram 39% de prevalência de SM, revelando menor frequência do que a encontrada por nós numa população semelhante. Os critérios por eles adotados para o diagnóstico de SM também foram os do NCEP-ATP III, porém ainda considerando glicemia maior ou igual a 110 mg/dL como ponto de corte.

A maior frequência de SM no sexo feminino entre portadores de DAOP foi relatada por Maksimovic e cols.⁴⁶, que determinaram a prevalência desta

anomalia metabólica em 58.5% dos homens e 64.3% das mulheres. Tal diferença, entretanto, não revelou significado estatístico ($P = .380$). Maior prevalência de SM entre mulheres também foi demonstrada em nossa casuística, porém apenas marginalmente significativa ($P = .068$). Estudos realizados na população geral não evidenciaram maior frequência da SM no sexo feminino^{17,18,20,21}. Entre os pacientes com CI estudados por Ambrosetti e cols.⁴⁵ também não houve diferença significativa na prevalência de SM em relação ao sexo. A maior frequência de SM em mulheres com DAOP, portanto, continua indefinida na literatura.

Considerando a associação entre SM e idade, a maior prevalência de SM entre os claudicantes mais jovens encontrada na nossa casuística é o oposto do que é descrito em outros estudos, nos quais a frequência de SM mostrou-se maior conforme mais alta a faixa etária da população analisada^{18,20,44}. O estudo de Ambrosetti e cols.⁴⁵ não evidenciou relação entre a presença de SM e a idade. Neste estudo, a média de idade dos pacientes portadores de SM foi de 64 ± 8 anos, ao passo que, entre aqueles sem esse diagnóstico, a média ficou em 65 ± 7 anos. Um aspecto que deve ser considerado é que indivíduos com SM têm maior mortalidade^{4,5,6} e tendem a apresentar piora da CI e da circulação periférica ao longo dos anos⁴³, podendo evoluir com isquemia crítica (dor em repouso e/ou gangrena) conforme ficam mais velhos. Qadan e cols.⁴⁷ mostraram prevalência de SM de 97% em pacientes com arteriopatia obstrutiva periférica avançada (claudicação de maior limitação e isquemia crítica dos membros inferiores). Dessa forma, a interpretação que encontramos para uma maior prevalência de SM no grupo com menor média de idade no nosso estudo, baseia-se no fato de que os

claudicantes com SM associada evoluem mais rapidamente para isquemia crítica (saindo do grupo de claudicação) e têm maior risco de morte precoce em comparação com os claudicantes sem SM. Como o nosso estudo foi transversal, esses aspectos devem ser considerados e podem ter tido influência decisiva para a maior prevalência de SM em pacientes mais jovens.

A prevalência de doença coronariana sintomática na nossa casuística atingiu 62 (36.5%) pacientes. Considerando os indivíduos com SM, antecedente de coronariopatia estava presente em 37 (37.8%) indivíduos. Não houve, portanto, diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = .685$). A frequência de insuficiência coronariana nos nossos pacientes foi semelhante à descrita no estudo de Meadows e cols.⁴⁸, no qual essa comorbidade foi encontrada em 41.6% dos indivíduos estudados. Ambrosetti e cols.⁴⁵, em população de portadores de CI, mostrou prevalência de insuficiência coronariana em 36.8% dos indivíduos.

A literatura é farta em estudos mostrando maior risco de eventos cardiovasculares em pacientes com diagnóstico de SM pelas diversas definições^{4,5,6}. O fato de não mostrarmos maior prevalência de doença coronariana nos pacientes com claudicação de membros inferiores associada à SM poderia ser explicado pela população que estudamos, já que é sabido que pacientes portadores de DAOP já têm maior risco de desenvolver doença coronariana²⁹. Wassink e cols.¹¹, entretanto, em estudo prospectivo com 3196 pacientes, mostrou que a SM está associada à elevação do risco de eventos cardiovasculares tanto nos pacientes com DAOP quanto nos pacientes com outras manifestações de aterosclerose. Os números mostrados por Ambrosetti e cols.⁴⁵ também são quase idênticos aos nossos, porém com menor número

de pacientes estudados. Fica a impressão de que seria necessário um grande aumento na nossa casuística para evidenciar uma possível maior prevalência de eventos coronarianos isquêmicos em claudicantes portadores de SM. Outro ponto a ser destacado é que, no nosso estudo, a doença coronariana foi determinada através do relato de pacientes que declaravam ter antecedente de infarto do miocárdio, angina ou ter sido submetidos a procedimentos de revascularização, assim como Ambrosetti et al⁴⁵. Como o paciente com CI tem menor atividade física, a manifestação clínica de insuficiência coronariana pode estar mascarada. Certamente, se a pesquisa de doença coronariana fosse feita ativamente, com auxílio de exames complementares, sua prevalência seria maior na nossa casuística.

Não encontramos relação nem entre as medidas de circunferência abdominal como um fator isolado nem entre o diagnóstico de SM com a doença obstrutiva de um segmento arterial específico, o que se mostra compatível com o estudo de Ambrosetti et al⁴⁵. Essa informação é consistente com o conceito de que a SM, assim como os outros fatores de risco para aterosclerose, tem repercussão sistêmica, acometendo o sistema circulatório arterial difusamente. Vale lembrar que, como a classificação conforme o segmento arterial acometido foi feita exclusivamente com base no exame físico, muito provavelmente o número de pacientes com doença infra-inguinal foi subestimado, já que a diminuição ou a ausência dos pulsos proximais impedia a avaliação dos segmentos distais. A ausência de pulso femoral devido oclusão da artéria ilíaca, por exemplo, não impedia que o mesmo membro tivesse doença obstrutiva arterial no segmento femoral; entretanto, o paciente nessa situação seria classificado no grupo aorto-ilíaco.

A HAS é um fator de risco importante para doenças cardiovasculares e DAOP⁴⁹. Em 2000, o número de hipertensos em todo o mundo foi estimado em 972 milhões de pessoas. Estudo realizado na população norte-americana mostrou que a prevalência de HAS atingiu 28.7% dos indivíduos estudados, incluindo aqueles com diagnóstico de hipertensão e os que não tinham esse diagnóstico, porém mostravam pressão arterial acima de 140 x 90 mmHg⁵⁰. No Brasil, estudos populacionais recentes estimaram a prevalência de HAS com base nas pessoas que se declaravam hipertensas. Para Schmidt e cols.⁵¹, em estudo transversal com 54 369 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, a prevalência de hipertensão entre os brasileiros foi de 21.6% (IC_{95%}: 21.3-22.0%), sendo 18.4% (IC_{95%}: 17.9-18.8%) em homens e 24.4% (IC_{95%}: 23.9-24.9%) em mulheres. Estimaram o número de hipertensos no Brasil em 25 690 145 pessoas. Mion Jr e cols.⁵² determinaram a prevalência de HAS na população da cidade de São Paulo em 32.0%, após pesquisa em que 613 pessoas foram entrevistadas através de contato telefônico.

Entre os claudicantes do nosso estudo, a HAS estava presente em 155 (91.2%) pacientes, dos quais 10 desconheciam o diagnóstico de hipertensão. Avaliando apenas os 98 portadores de SM, a prevalência da hipertensão chegou a 98.0%. Para Maksimovic e cols.⁴⁶, a HAS também foi o componente da SM mais frequente entre os portadores de DAOP, estando presente em 85.3% dos pacientes. Meadows e cols.⁴⁸, avaliando 2168 portadores de DAOP, encontrou prevalência de HAS em 87.8% do total de pacientes estudados, somando os de raça negra, os hispânicos e os brancos. Strano e cols.⁵³ estudaram a prevalência de HAS em 2 grupos de pacientes com DAOP nos estágios II e III de Fontaine, que equivalem aos graus I e II de Rutherford²². Um

grupo foi composto por 102 pacientes atendidos ambulatorialmente no laboratório de angiologia com média de idade de 50.6 ± 9.7 anos, no qual a prevalência de HAS, definida por pressão arterial sistólica superior a 160 mmHg e/ou diastólica acima de 95 mmHg, ficou em 51.9%. No segundo grupo, formado por 184 pacientes hospitalizados com o mesmo grau de DAOP e média de idade de 57.2 ± 10.8 anos, a prevalência de HAS foi de 42.93%. A frequência de HAS entre os pacientes do nosso estudo foi, portanto, muito acima da encontrada na população geral, o que é esperado. Analisando os portadores de DAOP, nossos números assemelham-se aos relatos da literatura, à exceção do estudo de Strano e cols.⁵³, no qual a média de idade dos pacientes por eles estudados ficou cerca de 15 anos abaixo da média da nossa população. Outro fator que contribui para uma menor prevalência da HAS entre os arteriopatas investigados por Strano e cols.⁵³ refere-se aos limites pressóricos por eles determinados para que se considerasse o paciente hipertenso, fixados em 160 mmHg para a pressão sistólica e 95 mmHg para a diastólica, portanto muito menos rigorosos em comparação aos que adotamos (130 mmHg para a pressão sistólica e 85 mmHg para a diastólica).

Entre os critérios diagnósticos da SM pelo NCEP-ATP III, o distúrbio glicêmico foi o segundo mais frequente entre os claudicantes do nosso estudo. Declaravam-se diabéticos 73 indivíduos, além de outros 8 que apresentaram glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL. Esses 81 pacientes representaram uma prevalência de *diabetes mellitus* de 47.6% na população que estudamos. Considerando aqueles com diagnóstico de SM, a *diabetes mellitus* estava presente em 62 (63.3%) pacientes, sendo que 5 deles desconheciam ser diabéticos, porém tiveram a glicemia de jejum maior ou igual

a 126 mg/dL. Essa prevalência é muito acima da encontrada na população geral e, por referir-se a pacientes arteriopatas, esse dado não surpreende. A prevalência de *diabetes mellitus* é estimada em 7.9% na população americana segundo informações referentes ao ano de 2001⁵⁴. Schmidt e cols.⁵¹ calcularam a prevalência de *diabetes mellitus* em 5.2% da população brasileira, o que corresponderia a mais de 6 milhões de diabéticos no país. Goldenberg e cols.⁵⁵ encontraram prevalência de *diabetes mellitus* auto-referida em 4.7% da população no Município de São Paulo. Ambrosetti e cols.⁴⁵ mostraram prevalência de *diabetes mellitus* de 20.7% entre os 87 claudicantes que participaram do estudo. Entre pacientes com DAOP, Meadows e cols.⁴⁸ encontraram prevalência de *diabetes mellitus* de 51.6%, enquanto Strano e cols.⁵³ descreveram a prevalência de hiperglicemia, definida como glicemia de jejum acima de 110 mg/dL, em 26% dos pacientes ambulatoriais e 14.1% dos hospitalizados. Para Maksimovic e cols.⁴⁶, o aumento da glicemia foi o critério de SM menos frequente nos pacientes com DAOP, presente em 30.2% dos indivíduos, o que difere do que encontramos nos nossos dados. Fica a ressalva de que, no estudo de Maksimovic e cols.⁴⁶, o ponto de corte para a glicemia foi determinado como igual ou acima de 110 mg/dL. Mais uma vez, a prevalência dessa comorbidade foi muito superior na população do nosso estudo em comparação aos dados de literatura, inclusive para portadores de DAOP.

Circunferência abdominal aumentada em 72 (42.4%) pacientes, baixos níveis de HDL, encontrados em 68 (40.0%) indivíduos, e hipertrigliceridemia, presente em 64 (37.6%) pacientes, foram os fatores de risco para aterosclerose menos frequentes entre os analisados neste estudo. Considerando os portadores de SM, 61 (62.2%) pacientes tinham HDL em níveis inferiores aos

considerados normais pelos critérios do NCEP-ATP III, enquanto valores elevados de triglicerídeos foram dosados em 58 (59.2%) indivíduos. Estudo transversal de base populacional realizado na cidade de Campos dos Goytacazes/RJ– Brasil com 1039 indivíduos, revelou prevalência de HDL abaixo de 40 mg/dL em 18.3% e de hipertrigliceridemia, determinada por valores plasmáticos maiores ou iguais a 200 mg/dL, em 17.1%⁵⁶. No trabalho publicado por Strano e cols.⁵³ considerou-se hipertrigliceridemia os níveis superiores a 170 mg/dL, o que resultou numa prevalência de 53.7% no grupo de pacientes com DAOP seguidos ambulatorialmente e 22.3% no de pacientes hospitalizados. No estudo de Maksimovic e cols.⁴⁶, os níveis de HDL, de triglicérides e a circunferência abdominal, com prevalência de 68.0%, 54.6% e 40.5% respectivamente, só foram menos frequentes que a hipertensão nos pacientes com doença arterial dos membros inferiores, o que representa diferença em relação ao que encontramos. A comparação dos nossos dados com os da literatura supracitados fica prejudicada devido aos pontos de corte diferentes nos exames laboratoriais.

O hábito de fumar, que constitui fator de risco para aterosclerose dos mais importantes^{25,26}, mostrou alta prevalência na nossa casuística (82.4%), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com e sem o diagnóstico de SM. Dessa forma, a distribuição equivalente do tabagismo entre os grupos não causou interferência na comparação entre ambos, especialmente no que se refere aos antecedentes ou sinais clínicos de insuficiência coronariana.

A falta de consenso na definição de SM, com diversos critérios propostos para seu diagnóstico, causa prejuízo no estudo desse transtorno do

metabolismo. Os critérios por nós utilizados para o diagnóstico de SM foram os definidos pelo NCEP-ATP III¹⁴, já que são os adotados pela I-DBSM². Contribuiu para sua adoção a maior simplicidade e praticidade em relação às outras definições propostas. A Organização Mundial da Saúde (OMS), por exemplo, requer comprovação de *diabetes mellitus*, intolerância à glicose ou resistência à insulina como fator obrigatório, além de incluir dosagem de microalbuminúria¹². Essa condição reduz sua aplicabilidade na prática clínica, conforme apontado anteriormente. Até mesmo os padrões adotados em relação às medidas de pressão arterial diferem substancialmente daqueles definidos pelo NCEP-ATP III¹⁴. Pelos critérios da OMS¹², pacientes com pressão arterial sistólica inferior a 160 mmHg e/ou diastólica abaixo de 90 mmHg não têm na pressão arterial um critério positivo para SM. Também os níveis de HDL são menos rigorosos pela OMS¹². Com relação à obesidade central, enquanto a definição do NCEP-ATP III considera a medida da circunferência abdominal diretamente, a OMS valoriza sua relação com a medida do quadril^{12,14}.

A definição pelo IDF¹³, por sua vez, difere mais sutilmente da preconizada pelo NCEP-ATP III¹⁴. A começar pelos testes laboratoriais, tanto os exames solicitados quanto seus valores considerados como positivos são coincidentes. O mesmo se aplica aos níveis pressóricos. A diferença entre os critérios fica restrita à determinação da obesidade central. Para o NCEP-ATP III a circunferência abdominal tem seus valores fixos (maior ou igual a 102 cm para homens e 88 cm para mulheres) e consiste em apenas um dos critérios que podem definir o diagnóstico de SM¹⁴. Pela proposta do IDF, no entanto, a circunferência abdominal aumentada é critério obrigatório para que se firme tal

diagnóstico. Além disso, as medidas variam conforme o grupo étnico que se está estudando. Para a população masculina japonesa, por exemplo, considera-se a circunferência abdominal aumentada se esta for maior ou igual a 85 cm, enquanto que para homens europeus o limite passa a ser igual ou superior a 94 cm¹³.

Além de prejudicar a comparabilidade de estudos científicos, essas discordâncias envolvendo as três definições mais difundidas influem sobremaneira quando se pretende determinar a prevalência dessa anormalidade metabólica em qualquer população. No estudo de Ford e Giles¹⁸, por exemplo, a prevalência de SM entre homens afro-americanos foi de 16.5% pelos critérios do NCEP-ATP III e 24.9% quando foi empregada a definição da OMS. Da mesma forma, critérios diferentes para o diagnóstico de um mesmo distúrbio também levam a diferenças quanto a predizer os riscos cardiovasculares e de se desenvolver *diabetes mellitus*. No estudo de Wassink e cols.¹¹, a definição de SM pelo NCEP-ATP III foi mais fortemente associada à ocorrência de eventos cardiovasculares e de mortalidade geral do que a definição proposta pelo IDF. Lorenzo e cols.³ também demonstraram que a definição pelo NCEP-ATP III detectou mais indivíduos em risco de vir a ter diabetes mellitus do que a definição pela OMS. Evidentemente, estas questões atingem também o presente estudo. Os resultados por nós obtidos poderiam diferir dos apresentados caso os critérios adotados fossem outros. De qualquer forma, como mencionado anteriormente, a opção pela definição proposta pelo NCEP-ATP III foi realizada por ser a adotada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia na I-DBSM².

Pacientes com dor tipo claudicação intermitente estão mais suscetíveis à ocorrência de SM, uma vez que têm limitação à atividade física²³. Por outro lado, claudicantes com SM associada, além de terem risco de morte mais elevado, apresentam também maior disfunção da marcha em relação aos claudicantes sem essa disfunção metabólica^{42,43}. Da mesma forma, o tratamento da CI tem reflexo sobre o controle da SM, assim como a abordagem terapêutica da SM melhora o prognóstico de sobrevida e da evolução da CI.

Como a aterosclerose é uma doença sistêmica e os portadores de DAOP têm maior probabilidade de sofrer eventos cardiovasculares, o primeiro objetivo do tratamento desses pacientes visa reduzir o risco de tais eventos.

A redução do risco de infarto do miocárdio e doença cerebrovascular passa pelo controle dos fatores de risco conhecidos para aterosclerose, inclusive a SM. A adoção de um plano alimentar saudável e a prática regular de exercícios físicos são fundamentais para redução da gordura visceral, melhorando a sensibilidade à insulina e reduzindo expressivamente os níveis de pressão arterial, além de elevar os níveis séricos do HDL e diminuir os de triglicérides².

O controle adequado da HAS é importante para que sejam diminuídos os riscos de acidente vascular cerebral (AVC), infarto do miocárdio e morte²⁶. As diretrizes atuais apontam para a manutenção da pressão arterial sistólica em níveis inferiores a 140 mmHg e diastólica abaixo de 90 mmHg. Pacientes diabéticos ou com insuficiência renal crônica devem ter controles mais rígidos, de forma que a pressão arterial sistólica esteja abaixo dos 130 mmHg e a diastólica não ultrapasse os 80 mmHg²³.

O controle mais rígido do diabetes mostrou-se mais eficaz para a prevenção de doenças microvasculares, tais como nefropatia e retinopatia.

Apesar de os níveis de LDL não constituírem um dos critérios diagnósticos da SM, há necessidade da redução de seus níveis concomitante à correção do HDL e dos triglicérides². O controle nos pacientes portadores de DAOP é mais rigoroso, tendo por objetivo manter o LDL em níveis inferiores a 100 mg/dL. Indivíduos arteriopatas com diabetes, tabagismo ativo ou múltiplos fatores que compõem a SM são considerados de alto risco e devem ter seus níveis de LDL mantidos abaixo dos 70 mg/dL^{23,26}.

A prescrição de drogas com ação antiagregante plaquetária diminui o risco de eventos cardiovasculares em pacientes com doença arterial obstrutiva das extremidades.

A interrupção do tabagismo mostrou-se importante para a redução dos eventos cardiovasculares e para melhor evolução da CI^{23,57}. Medidas de aconselhamento e re-educação, associadas ou não a terapias medicamentosas, devem ser empregadas.

O segundo objetivo do tratamento busca aumentar a qualidade de vida através de medidas que tragam melhoria funcional e preservação do membro acometido pela doença arterial. Para isso, o tratamento clínico é opção não invasiva, com risco de complicações baixo e eficácia comprovada em todo o sistema cardiovascular⁵⁷. A atividade física previne e trata muitos dos fatores de risco para aterosclerose, como HAS, resistência à insulina, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL e obesidade, além de reduzir a prevalência de SM, com evidências de aumentar a sobrevida nos pacientes com DAOP⁵⁸. Dessa forma, é recomendado como o tratamento inicial de

escolha nos pacientes com claudicação intermitente^{23,26,57}. Baseia-se no treinamento físico e, em alguns casos, na terapia medicamentosa.

O treinamento físico pode ser supervisionado ou não supervisionado. No primeiro, o exercício é acompanhado por fisioterapeutas ou educadores físicos, enquanto que, no segundo, o indivíduo faz o exercício por conta própria após orientação médica. Os resultados do treinamento supervisionado parecem ser superiores, talvez porque alguns pacientes interrompem o exercício logo após o início da dor quando treinam sozinhos⁵⁷. Na prática clínica, entretanto, em razão dos menores custos, o treinamento físico não supervisionado tem sido mais empregado.

De maneira geral, o tempo de cada sessão e a duração do tratamento não são muito bem estabelecidos. Os melhores resultados são vistos com sessões de treinamento acima de 30 minutos, ao menos 3 vezes por semana e com duração de, no mínimo, 6 meses⁵⁹.

O mecanismo pelo qual o exercício físico melhora os sintomas de claudicação intermitente de causa vascular ainda não é muito bem esclarecido²³. O conceito inicial de que a atividade física promove aumento da circulação colateral por estimular a neoangiogênese não tem comprovação definitiva^{60,61}. Teorias mais atuais procuram associar a melhora na distância de marcha a alterações no metabolismo muscular provocadas pelo exercício físico²³. Os seguidos surtos de isquemia e reperfusão que o treinamento físico provoca seriam o estímulo para adaptações bioquímicas intracelulares, levando a um aproveitamento mais eficaz do oxigênio pelo músculo e uma melhora na função endotelial^{23,60,62,63,64}.

Além do exercício aeróbico, tem sido estudado o efeito do treinamento com carga em pacientes com DAOP⁶⁴. Sabe-se que esses indivíduos têm menor força muscular nos membros inferiores e menor massa muscular na panturrilha em relação aos não portadores de DAOP, o que traz grande prejuízo funcional.

Algumas drogas têm sido estudadas visando melhora dos sintomas resultantes da DAOP. O cilostazol, um inibidor da fosfodiesterase tipo III, tem propriedades vasodilatadora e antiagregante plaquetária, tendo sido apontado também como inibidor da proliferação de células musculares lisas vasculares²³. É recomendado pelo American College of Cardiology para o alívio de sintomas de claudicação intermitente na dose de 100 mg duas vezes ao dia²⁶.

Outras drogas, entre elas a pentoxifilina, além de suplementos nutricionais, não obtiveram êxito no tratamento de pacientes com claudicação intermitente^{23,26}. Fatores de crescimento angiogênico têm sido testados, mostrando aumento na formação de circulação colateral e no fluxo sanguíneo para membros isquêmicos em modelos experimentais^{23,26,65}. Seu uso na prática clínica, no entanto, depende de estudos de eficácia e segurança^{23,26}.

No Ambulatório de Claudicação Intermitente da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, o tratamento farmacológico resume-se à prescrição de antiagregantes plaquetários e estatinas, além das medicações necessárias ao tratamento das comorbidades. Nenhuma droga é prescrita rotineiramente com o intuito de aliviar os sintomas da claudicação.

A indicação para o tratamento cirúrgico da CI fica restrita aos pacientes que sofrem grandes restrições nas atividades cotidianas e que não

responderam ao treinamento físico ou medicamentoso. Além disso, o candidato à revascularização não pode ser portador de comorbidade que limite sua atividade física após a melhora da claudicação (p.ex. angina ou insuficiência respiratória crônica). Atualmente, o tratamento cirúrgico de pacientes portadores de DAOP abrange as técnicas aberta e endovascular.

Como a CI sinaliza muitas vezes um estágio mais precoce da doença aterosclerótica, no qual a intervenção sobre seus fatores de risco pode prevenir ou, ao menos, retardar sua evolução, fica evidente a importância de diagnosticar e tratar a SM nesses pacientes, além de conhecermos dados epidemiológicos a respeito dessa associação.

7. Conclusões

1. A Síndrome Metabólica é uma comorbidade frequente em indivíduos com claudicação intermitente secundária a aterosclerose;
2. A Síndrome Metabólica tem prevalência significativamente mais elevada em claudicantes com idade inferior a 65 anos;
3. Não houve associação entre a Síndrome Metabólica e o sexo dos pacientes com claudicação intermitente;
4. A Síndrome Metabólica não afetou nenhum segmento anatômico arterial preferencialmente nos claudicantes;
5. Não houve associação entre a Síndrome Metabólica e a presença de doença coronariana sintomática nos indivíduos com claudicação intermitente.

8. Anexo

Anexo 1

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Nome completo: _____

Idade _____ anos Nascimento / / Estado civil _____

Telefone/contato _____ Nacionalidade _____

Raça ☐ Branca ☐ Negra ☐ Amarela ☐ Indígena Sexo ☐ M ☐ F

II – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

	SIM	NÃO
1. Claudicação intermitente de membros inferiores, com dor típica		
2. Obstrução arterial de membro(s) inferior(es)		
3. Índice tornozelo-braço $\leq 0,90$		
4. Redução $\geq 20\%$ da pressão arterial sistólica no tornozelo imediatamente após caminhar a distância máxima de claudicação, em teste de esteira padronizado com carga progressiva		

SE A RESPOSTA DO ITEM 1 E A DO ITEM 2 OU A DO ITEM 3 OU A DO ÍTEM 4 FOREM SIM, PASSE A VERIFICAR OS CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

III – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

	SIM	NÃO
1. Ser portador de isquemia crítica de membros inferiores		
2. Ser portador de qualquer condição clínica que configure risco proibitivo por conta da permanência do paciente no estudo, a critério do investigador		

IV AVALIAÇÃO CLÍNICA

	SIM	NÃO
1. Hipertensão arterial?		
2. Tabagismo?		
3. Diabetes?		
4. Nível plasmático de colesterol elevado?		
5. Nível plasmático de triglicérides elevado?		
6. Atividade física?		

Fuma há anos e meses; quantos cigarros/dia? _____ Pack-year _____

Parou de fumar? ☐ Não ☐ Sim, há anos e meses

Quanto à atividade física, qual a frequência? _____ dias/semana Tipo de atividade _____

DOENÇAS CONCOMITANTES

Doença	Início	Tratamento 0 – Não; 1 – Sim; 2 – Não relatado
	____/____/____	
	____/____/____	
	____/____/____	

MEDICAÇÕES CONCOMITANTES☐ Não☐ Sim Caso afirmativo, preencher abaixo

Medicamento (nome genérico)	Posologia (mg/dia)	Via de administração	Duração do tratamento	Reação adversa	
				☐ Não	☐ Sim*
				☐ Não	☐ Sim*
				☐ Não	☐ Sim*
				☐ Não	☐ Sim*
				☐ Não	☐ Sim*
				☐ Não	☐ Sim*
				☐ Não	☐ Sim*
				☐ Não	☐ Sim*

* Se “Sim”, especificar

V – ANTECEDENTES CLÍNICOS E MÓRBIDOS PESSOAIS (ESPECIFICAR A DATA DE OCORRÊNCIA)

VI – EXAME FÍSICO

Peso _____, _____ **Estatura** _____ metros **IMC** _____ Kg/m²
Kg

Circunferência abdominal _____ **Circunferência transtrocantérica** _____
_____, _____ cm _____, _____ cm

Relação abdome/cintura _____

	1ª Medida	2ª Medida	3ª Medida	Média das 2 últimas medidas
PA sentada (mmHg)				_____, _____
FC sentada (bpm)				X _____, _____

Pulsos arteriais – 0 ausente; 1 fraco/diminuído; 2 forte/normal

Lado	Carótida	Braquial	Femoral	Poplítea	Tibial post	Pediosa
Direito						
Esquerdo						

Sopro carótida ☐ Sim ☐ Não **aorta** ☐ Sim ☐ Não **ilíacas** ☐ Sim ☐ Não

Aneurisma de aorta ☐ Não ☐ Sim _____ cm **Lesão trófica** ☐ Não ☐ Sim local _____

VII – TESTE DE ESTEIRA COM CARGA PROGRESSIVA E ITB

Distância de claudicação _____ metros **livre de dor** _____ metros **máxima**

Índice tornozelo-braço

Condição	Braquial	TA direita	TP direita	TA esquerda	TP esquerda
Repouso					
Pós exercício					

ITBD em repouso	ITBD pós exercício	ITBE em repouso	ITBE pós exercício

VIII – EXAMES LABORATORIAIS

Exame	Data	Resultado	Exame	Data	Resultado
Glicemia em jejum	___/___/___	___mg/dL	Triglicérides	___/___/___	___mg/dL
Colesterol total	___/___/___	___mg/dL	LDL colesterol	___/___/___	___mg/dL
HDL colesterol	___/___/___	___mg/dL	Glicemia em jejum	___/___/___	___mg/dL

IX – CLASSIFICAÇÃO PARA SÍNDROME METABÓLICA

Critério	Valor de referência	Presente	
Circunferência abdominal – homens	> 102 cm	☐ Não	☐ Sim
Circunferência abdominal – mulheres	> 88 cm	☐ Não	☐ Sim
Triglicérides	≥ 150 mg/dL	☐ Não	☐ Sim
HDL colesterol – homens	< 40 mg/dl	☐ Não	☐ Sim
HDL colesterol – mulheres	< 50 mg/dl	☐ Não	☐ Sim
Pressão arterial sistólica	≥ 130 mmHg	☐ Não	☐ Sim
Pressão arterial diastólica	≥ 85 mmHg	☐ Não	☐ Sim
Glicemia em jejum	≥ 100 mg/dL	☐ Não	☐ Sim
NÚMERO DE COMPONENTES PRESENTES	≥ 3		

Comentários

Data: ___/___/___

Rubrica _____ do

Investigador:

9. Referências

- ¹ Godoy-Matos AF, de Oliveira J. Diagnóstico e Classificação da Obesidade e da Síndrome Metabólica. In: Halpern A, Mancini MC. *Obesidade e Síndrome Metabólica para o Clínico*. São Paulo: Roca, 2008. p. 1-19.
- ² I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(Suppl.1):1-28.
- ³ 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;26:3153-9.
- ⁴ Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403-14.
- ⁵ Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
- ⁶ Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke*. 2005;36:1366-71.
- ⁷ Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
- 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*. 2002;156:1070-7.
- ⁹ Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ: the SMART Study Group. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004;25:342-8.
- ¹⁰ Brower BG, Visseren FL, Stolk RP, van der Graaf Y: SMART Study Group. Abdominal fat and risk of coronary heart disease in patients with peripheral arterial disease. *Obesity*. 2007;15:1623-30.
- ¹¹ Wassink AM, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Visseren FL: SMART Study Group. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2008;29:213-23.
- ¹² Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
- ¹³ Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
- ¹⁴ Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
- ¹⁵ Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
- ¹⁶ Bloomgarden ZT. Definitions of the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2004;27:824-30.

- ¹⁷ Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
- ¹⁸ Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26:575-81.
- ¹⁹ Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066-76.
- ²⁰ Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51/7:1143-52.
- ²¹ Nakazone MA, Pinheiro A, Braile MCVB, Pinhel MAS, de Souza GF, Pinheiro Jr S, Brandão AC, Toledo JCY, Braile DM, Souza DRS. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53:407-13.
- ²² Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26:517-38.
- ²³ Salameh MJ, Ratchford EV. Update on peripheral arterial disease and claudication rehabilitation. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2009;20:627-56.
- ²⁴ Wolosker, N. Evolução temporal da distância máxima de marcha em doentes com claudicação intermitente submetidos ao tratamento clínico com treinamento físico supervisionado. São Paulo, 2000. Tese (Livre-Docência) – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo.
- ²⁵ Heliovaara M, Karvonen MJ, Vilhunen R, Punsar S. Smoking, carbon monoxide, and atherosclerotic diseases. *Br Med J*. 1978;1:268-270.
- ²⁶ Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, e cols. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1239-312.
- ²⁷ Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:13-8.
- ²⁸ Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:185-92.
- ²⁹ Kannel WB, Skinner JJ, Schwartz MJ, Shurtleff D. Intermittent claudication. Incidence in the Framingham Study. *Circulation*. 1970;41:875-83.
- ³⁰ Widmer LK, Greensher A, Kannel WB. Occlusion of peripheral arteries. A study of 6.400 working subjects. *Circulation*. 1964;30:836-42.
- ³¹ Ramos S, Quesada M, Solanas P, Subirana I, Sala J, Vila J, Masiá R, Cerezo C, Elosua R, Grau M, Cerdón F, Juvinyà D, Fitó M, Isabel Covas M, Clarà A, Angel Muñoz M, Marrugat J; REGICOR Investigators. Prevalence of symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease and the value of the ankle-brachial index to stratify cardiovascular risk. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38:305-11.
- ³² Fowkes FGR. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg*. 1988;2:283-91.
- ³³ McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Criqui MH, Dolan NC, Chan C, Celic L, Pearce WH, Schneider JR, Sharma L, Clark E, Gibson D, Martin GJ. Leg symptoms in

-
- peripheral arterial disease: associated clinical characteristics and functional impairment. *JAMA*. 2001;286:1599–606.
- ³⁴ Santilli JD, Rodnick JE, Santilli SM. Claudication: diagnosis and treatment. *AM Fam Physician*. 1996;53:1245-53.
 - ³⁵ McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis*. 1991;87:119-28.
 - ³⁶ Sikkink CJ, van Asten WN, van't Hof MA, van Langen H, van der Vliet JA. Decreased ankle-brachial indices in relation to morbidity and mortality in patients with peripheral arterial diseases. *Vasc Med*. 1997;2:169-73.
 - ³⁷ Collins R, Burch J, Cranny G, Aguiar-Ibáñez R, Craig D, Wright K, Berry E, Gough M, Kleijnen J, Westwood M. Duplex ultrasonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography for diagnosis and assessment of symptomatic, lower limb peripheral arterial disease: systematic review. *BMJ*. 2007;334:1257-61.
 - ³⁸ Met R, Bipat S, Legemate DA, Reekers JA, Koelemay MJW. Diagnostic performance of computed tomography angiography in peripheral arterial disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301:415-24.
 - ³⁹ Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326:381-6.
 - ⁴⁰ Brass EP, Hiatt WR. Review of mortality and cardiovascular event rates in patients enrolled in clinical trials for claudication therapies. *Vasc Med*. 2006;11:141-5.
 - ⁴¹ Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:529-42.
 - ⁴² Katzel LI, Sorkin JD, Powell CC, Gardner AW. Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2001;6:157-62.
 - ⁴³ Gardner AW, Montgomery PS. The effect of metabolic syndrome components on exercise performance in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2008;47:1251-8.
 - ⁴⁴ Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28:2745-9.
 - ⁴⁵ Ambrosetti M, Salerno M, Laporta A, Pedretti RFE. Metabolic Syndrome in patients with intermittent claudication referred to vascular rehabilitation. *Int Angiol*. 2006;25:14-7.
 - ⁴⁶ Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Jorga J. Relationship between peripheral arterial disease and metabolic syndrome. *Angiology*. 2009;60:546-53.
 - ⁴⁷ Qadan LR, Ahmed AA, Safar HÁ, Al-Bader MA, Ali AA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with critically advanced peripheral vascular disease. *Angiology*. 2008;59:198-202.
 - ⁴⁸ Meadows TA, Bhatt DL, Hirsch AT, Creager MA, Califf RM, Ohman EM, Cannon CP, Eagle KA, Alberts MJ, Goto S, Smith SC Jr, Wilson PW, Watson KE, Steg PG; REACH Registry Investigators. Ethnic differences in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors in US outpatients with peripheral arterial disease: insights from the reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry. *Am Heart J*. 2009;158:1038-45.
 - ⁴⁹ Victor RG, Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. New York: Saunders, Elsevier; 2008. p. 1027-48.
 - ⁵⁰ Ridker PM, Libby P. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. New York: Saunders, Elsevier; 2008. p. 1003-26.
 - ⁵¹ Schmidt MI, Duncan BB, Hoffmann JF, Moura L, Malta DC, Carvalho RM. Prevalence of diabetes and hypertension based on self-reported morbidity survey, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009;43(Suppl 2):74-82.

- ⁵² Mion Jr D, Pierin AM, Bensenor IM, Marin JC, Costa KR, Henrique LF, Alencar ND, Couto RD, Laurenti TE, Machado TA. Hypertension in the city of São Paulo: self-reported prevalence assessed by telephone surveys. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:99-106.
- ⁵³ Strano A, Novo S, Avellone G, Di Garbo V, Abrignani MG, Liquori M, Panno V. Hypertension and other risk factors in peripheral arterial disease. *Clin Exp Hypertens.* 1993;15(Suppl.1):71-89.
- ⁵⁴ Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA.* 2003;289:76-9.
- ⁵⁵ Goldenberg P, Franco LJ, Pagliaro H, Silva RS, dos Santos CA. Self-reported diabetes mellitus in the city of São Paulo: prevalence and inequality. *Cad Saude Publica.* 1996;12:37-45.
- ⁵⁶ Souza LJ, Souto Filho JTD, Souza TF, Reis AFF, Gicovate Neto C, Bastos DA, Cortes VA, Chalita FEB, Teixeira CL. Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacazes, in the Brazilian state of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol.* 2003;81:257-64.
- ⁵⁷ Wolosker N, Nakano L, Rosoky RA, Puech-Leão P. Evaluation of walking capacity over time in 500 patients with intermittent claudication who underwent clinical treatment. *Arch Intern Med.* 2003;163:2296-300.
- ⁵⁸ Milani RV, Lavie CJ. The role of exercise training in peripheral arterial disease. *Vascular Medicine.* 2007;12:351-8.
- ⁵⁹ Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA.* 1995;274:975-80.
- ⁶⁰ Stewart KJ, Hiatt WR, Regensteiner JG, Hirsch AT. Exercise training for claudication. *N Engl J Med.* 2002;347:1941-51.
- ⁶¹ Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation.* 1990;81:602-9.
- ⁶² Kharbanda RK, Peters M, Walton B, Kattenhorn M, Mullen M, Klein N, Vallance P, Deanfield J, MacAllister R. Ischemic preconditioning prevents endothelial injury and systemic neutrophil activation during ischemia-reperfusion in humans in vivo. *Circulation.* 2001;103:1624-30.
- ⁶³ Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, Donald A, Deanfield JE, MacAllister RJ. Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans. *JACC.* 2005;46:450-6.
- ⁶⁴ McDermott MM, Ades P, Guralnik JM, Dyer A, Ferrucci L, Liu K, Nelson M, Lloyd-Jones D, Van Horn L, Garside D, Kibbe M, Domanchuk K, Stein JH, Liao Y, Tao H, Green D, Pearce WH, Schneider JR, McPherson D, Laing ST, McCarthy WJ, Shroff A, Criqui MH. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication. *JAMA.* 2009;301(2):165-74.
- ⁶⁵ Yang HT, Deschenes MR, Ogilvie RW, Terjung RL. Basic fibroblast growth factor increases collateral blood flow in rats with femoral arterial ligation. *Circ Res.* 1996;79:62-9.

Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients With Intermittent Claudication and its Correlation With the Segment of Arterial Obstruction

Angiology
61(8) 784-788
© The Author(s) 2010
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0003319710366127
http://ang.sagepub.com

Antonio Eduardo Zerati, MD¹, Nelson Wolosker, MD, PhD¹,
Ruben Miguel Ayzin Rosoky, MD, PhD¹, Glaucio Fernandes Saes, MD¹,
Luciana Ragazzo, MD¹, and Pedro Puech-Leão, MD, PhD¹

Abstract

The metabolic syndrome (MetS) is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Intermittent claudication reflects the presence of peripheral arterial disease (PAD). The aim of this study is to determine the prevalence of the MetS in claudicants and its correlation with age, gender, localization of arterial obstruction, and symptomatic coronary disease. Patients ($n = 170$) with intermittent claudication were studied. The mean age was 65 years (33-89). Metabolic syndrome was diagnosed in 98 patients (57.6%). The mean age of patients with MetS was 63.5 years compared with 67.0 years for patients without MetS ($P = .027$). Considering patients aged ≥ 65 years, MetS was present in 46 (48.9%) individuals and in 52 (68.4%) patients younger than 65 years ($P = .011$). Metabolic syndrome must be actively searched for in claudicant patients.

Keywords

claudication, atherosclerosis, peripheral arterial disease, insulin resistance, metabolic syndrome

Introduction

The metabolic syndrome (MetS), a cluster of vascular risk factors, is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality.¹⁻³ Studies linking MetS with several illnesses have been published,⁴⁻⁶ especially coronary heart disease (CHD), cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease (PAD).⁷⁻¹¹

The term PAD refers to several stages in the development of atherosclerosis in the extremities, ranging from asymptomatic patients to critical ischemia. Metabolic syndrome may contribute to progressive PAD. Therefore, we investigated the link between PAD and MetS. We determined the prevalence of MetS in patients with intermittent claudication (grades 0 and I, categories 1 to 3)¹² and the association with symptomatic CHD.

Methods

The study was approved by our institutional ethics review committee and all participants gave their informed consent.

Patients considered eligible had intermittent claudication (grades 0 and I, categories 1 to 3).¹² Asymptomatic patients (grade 0, category 0)¹² or individuals with ischemic rest pain or tissue loss (grades II and III, categories 4 to 6)¹² were not

included. PAD was confirmed by physical examination, as described in the following:

We studied 170 consecutive patients with intermittent claudication of the lower limbs, defined as extremity pain, discomfort or weakness that is consistently produced by the same amount of walking and that is relieved by cessation of that activity.¹² Peripheral arterial disease was determined by physical examination, which revealed absence or weakness of peripheral pulses in the lower limb or an ankle-brachial index ≤ 0.9 ¹³ (performed in every patient by the same medical staff). Patients with weak or nonpalpable femoral pulses (right, left or both) were classified as having proximal arterial obstruction. When femoral arterial pulses were normally palpable, with absent popliteal and/or tibial pulses, they were considered as having distal arterial obstruction.

The clinical diagnosis of MetS was made according to National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel

¹ Vascular and Endovascular Surgery Division, São Paulo University Medical School, São Paulo, Brazil

Corresponding Author:

Antonio Eduardo Zerati, Rua Joaquim Floriano, n. 820 cj 61, CEP 04534-003, Itaim Bibi, São Paulo, Brazil
Email: aezerati@uol.com.br

Table 1. Criteria for Metabolic Syndrome (MetS)^{14,15}

Any 3 or more of the following

- Waist circumference >102 cm (40 in) in men and > 88 cm (35 in) in women
- Serum triglycerides $\geq$ 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
- HDL cholesterol <40 mg/dL (1.0 mmol/L) in men and < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) in women
- Systolic blood pressure $\geq$ 130 mm Hg or diastolic blood pressure $\geq$ 85 mm Hg
- Serum glucose $\geq$ 100 mg/dL (5.6 mmol/L)

HDL = High-density lipoprotein cholesterol.

on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) guidelines (Table 1).^{14,15} Since the first definition,¹⁶ the NCEP has modified the threshold level of fasting glucose from greater than 110 to greater than 100 mg/dL.^{15,17,18} Patients using glucose-lowering or antihypertensive drugs were considered having high fasting glucose and high blood pressure, respectively.

The waist circumference was assessed with a measuring tape horizontally positioned in the midpoint between the inferior costal margin and the anterosuperior iliac crest, whereas, the hip circumference was measured positioning the tape horizontally between the greater trochanters. These measures were made by the same medical staff. The waist-to-hip ratio was determined by dividing the waist measurement by the hip measurement.

We studied the prevalence of the MetS, its correlation with the localization of arterial obstruction, and the association with symptomatic CHD.

The mean age was 65 years (33-89 years). There were 117 men (68.8%) with mean age of 65.6 years (33-84 years) and 53 women (31.1%) with mean age of 63.7 years (35-89 years).

Statistical Analysis

Prevalence of MetS was described as percentages with 95% confidence interval (CI). In univariate analysis, data between MetS were compared by unpaired Student *t* test for numerical variables and by Pearson chi-square test for categorical variables. Prevalence ratios (PR) were calculated with MetS as the dependent variable. Variables with a 0.20 significance level in univariate analysis were included in the multivariate analysis; prevalence ratios and their 95% CI were estimated using a Generalized Linear Model (GLM) with a logarithmic link function.

Statistical analysis was performed using STATA 8.2 software package. A 2-sided *P* < .05 was considered significant.

Results

Metabolic syndrome was diagnosed in 98 patients (57.6%), 62 men (63.3%) and 36 women (36.7%; Table 2). The 62 men diagnosed with MetS represent 53% of all men included, while the 36 women diagnosed with MetS represent 67.9% of all women included in the study. The gender prevalence of MetS was not

significantly different (chi-square test, *P* = .068). The mean age of patients with MetS was 63.5 years, while patients without this diagnosis had a mean age of 67.0 years (*P* = .027). Metabolic syndrome was present in 46 (48.9%) patients 65 years and older, whereas, MetS was found in 52 (68.4%) patients younger than 65 years (*P* = .011; Table 2). Metabolic syndrome was 1.4 times more frequent in patients below 65 years of age.

History of CHD was present in 62 (36.5%) patients, among whom 37 (59.7%) had the diagnosis of MetS. Considering the 108 patients without history of CHD, 61 (56.5%) fulfilled the criteria for MetS (*P* = .685; Table 2).

Metabolic syndrome was not preferably associated with any affected arterial segment. Aorto-iliac obstructive lesions were found in 71 (41.8%) patients, while 75 (44.1%) had femoral disease and 24 (14.1%) had tibial occlusion. Metabolic syndrome was diagnosed in 46 (64.8%) patients with proximal occlusion, 39 (52%) patients with femoral obstruction, and 13 (54.2%) individuals with tibial lesions (*P* = .275; Table 2).

Waist circumference was not associated with disease of any specific arterial segment. The correlation between waist circumference and localization of arterial obstruction revealed median waist circumference of 92 cm in the aorto-iliac obstruction group (AI), 92 cm for the femoral obstruction group (Fe), and 91 cm for the tibial occlusion group (Tib) among patients without MetS (*P* = .769). Considering patients with diagnosis of MetS, the waist circumference median for the AI patients was 102 cm, 98 cm for the Fe patients, and 103 cm for the Tib group (*P* = .207; Table 3).

The median waist-to-hip index among patients without MetS was 0.98 in the AI group, 0.99 in the Fe group, and 0.99 in the Tib group (*P* = .645), whereas, among individuals with the diagnosis of MetS, the median waist-to-hip index was 1.02 in the AI group, 1.02 in the Fe group, and 1.06 in the Tib group (*P* = .301; Table 3).

Discussion

Patients with PAD have higher rates of mortality and morbidity,¹⁹⁻²¹ presenting with numerous comorbid conditions,²² some of which are associated with insulin resistance and are clustered in a pattern characteristic of MetS,^{3,23} which increases the risk of cardiovascular mortality.²⁴ Besides, individuals with intermittent claudication and MetS seem to have worse development of the disease.^{25,26}

Using the NCEP definition, the unadjusted prevalence of the MetS among adults in the United States was 34.5% (men 33.7 $\pm$ 1.6%; women 35.4 $\pm$ 1.2%) and the age-adjusted prevalence of MetS among US adults of 60-69 years was 51.6% $\pm$ 2.9 for men and 60.9% $\pm$ 2.7 for women.²⁷ According to Ford et al., the prevalence of MetS in US individuals was 33.9% in people of 40-74 years²⁸ and 43.5% in people of 60-69 years.²⁹ Brazilian data reveal a prevalence of MetS in the general population of 29.8% and 35.5%,^{30,31} rising up to 48.3% for people of 55-64 years.³⁰

In the present study, the prevalence of MetS in patients with intermittent claudication was 57.6%, much higher than in the

Table 2. Prevalence of Metabolic Syndrome (MetS) in Patients With Intermittent Claudication, Considering Sex, Age, History of Coronary Heart Disease, and Localization of Arterial Obstruction

	With MetS	Without MetS	PR [CI 95%]	P
Sex				.068
Male	62 (53.0%)	55 (47.0%)	1.000	
Female	36 (67.9%)	17 (32.1%)	1.281 (0.996; 1.649)	
Age (years)	63.5 ± 9.7	67.0 ± 10.7	0.990 (0.981; 0.999)	.027
Age (years)				.011
≥65	46 (48.9%)	48 (51.1%)	1.000	
<65	52 (68.4%)	24 (31.6%)	1.398 (1.081; 1.808)	
CHD				.685
No	61 (56.5%)	47 (43.5%)	1.000	
Yes	37 (59.7%)	25 (40.3%)	1.057 (0.812; 1.374)	
Arterial obstruction				.275
AI	46 (64.8%)	25 (35.2%)	1.246 (0.945; 1.643)	
Fe	39 (52.0%)	36 (48.0%)	1.000	
Tib	13 (54.2%)	11 (45.8%)	1.042 (0.679; 1.597)	

AI = aorto-iliac obstruction group; CHD = history of coronary heart disease; CI = confidence interval; Fe = femoral obstruction group; MetS = metabolic syndrome; PR = prevalence ratios; P = P-value; Tib = tibial occlusion group.

Table 3. Correlation Between Waist-Circumference, Waist-to-Hip Index and Localization of Arterial Obstruction

Arterial Obstruction	AI	Fe	Tib	P
WC without MetS				.769
Median (cm) (Q1–Q3)	92 (83–99)	92 (86–99)	91 (83–97)	
Min–max	80–110	72–105	76–104	
WC with MetS				.207
Median (cm); (Q1–Q3)	98 (91–105)	102 (97–107)	103 (94–112)	
Min–max	66–139	81–121	80–116	
WHI without MetS				.645
Median (Q1–Q3)	0.99 (0.92–1.02)	0.98 (0.90–1.02)	0.99 (0.83–1.01)	
Min–max	0.09–1.10	0.85–1.12	0.79–1.03	
WHI with MetS				.301
Median (Q1–Q3)	1.02 (0.99–1.09)	1.02 (0.97–1.05)	1.06 (0.99–1.13)	
Min–max	0.91–1.16	0.79–1.20	0.91–1.15	

AI = aorto-iliac obstruction group; CI = confidence interval; Fe = femoral obstruction group; MetS = metabolic syndrome; Tib = tibial occlusion group; PR = prevalence ratios; P = P-value; WC = waist circumference; WHI = waist-to-hip index.

general population.^{28–31} MetS was diagnosed in 53.4% of male and in 67.3% of female claudicant patients according to our data. Prevalence of MetS similar to our data was reported by others.^{7,32} Considering claudicant patients alone, Ambrosetti et al³³ showed a prevalence of 39% of MetS lower than what we found in a similar population.

Our study revealed higher prevalence of MetS among female than in male claudicants, which is not observed in the general population.^{28–31} Maksimovic et al³² also found a higher prevalence of MetS among women (58.5% in men and 64.3% in women). The slightly bigger prevalence of MetS among women in our data is not significant ($P = .068$). In our data, the prevalence of CHD was similar among patients with and without MetS, which differs from some studies.³⁴

Metabolic syndrome and waist circumference as an isolated factor was not associated with disease of any specific arterial segment, which is compatible with Ambrosetti's study.³³ This

information is consistent with the fact that, just as other risk factors for atherosclerosis, MetS affects the whole arterial system. Early diagnosis and treatment of MetS may prevent or delay the progression of atherosclerosis. Qadan et al³⁶ showed prevalence of MetS in advanced PAD (disabling claudication and/or critical leg ischemia) of 97%.

Considering the association of MetS and age, the higher prevalence of MetS among younger claudicants found in our data is the opposite of what is seen in other studies showing higher prevalence of MetS in older patients.^{27,28,30} As the prevalence of MetS is increased in high-risk PAD patients^{35,36} and its presence indicates greater risk of cardiovascular events,⁷ it is possible that older patients have higher mortality rates that was not detected in our cross-sectional study. Another aspect concerning MetS and PAD is that patients with MetS tend to have worse intermittent claudication and peripheral circulation²⁶ over the years, evolving to critical limb ischemia (rest pain

and/or gangrene) as they get older. Because we focused on participants with intermittent claudication, patients with previous claudication who presented with critical ischemia were not included in our study. All these aspects must be considered and may account for the higher prevalence of MetS in younger claudicants in the present study. Our sample of 170 participants maybe a limitation because it was divided in smaller groups according to the presence or absence of MetS.

The diagnosis of MetS in our study was based on the NCEP definition. Results, however, can differ depending on the definition used.³⁷

The fact that claudicant patients may be unable to exercise may increase the risk of developing MetS. However, it has not been established if claudicants without MetS have more stable arterial disease that could be well controlled by noninvasive measures.³⁸

The diagnosis and treatment of MetS may influence PAD progression. Metabolic syndrome is a common comorbidity in claudicants and must be actively searched.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research and/or authorship of this article.

Reference

1. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26(3):575-581.
2. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation*. 2003;108(13):1541-1545.
3. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, et al, and 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. The metabolic syndrome risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am J Cardiol*. 2004;93(2):136-141.
4. Baum MK, Rafie C, Lai S, et al. Coronary heart disease (CHD) risk factors and metabolic syndrome in HIV-positive drug users in Miami. *Am J Infect Dis*. 2006;2(3):173-179.
5. Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2008;14(2):74-77.
6. Boke O, Aker S, Sarisoy G, Saricicek EB, Sahin AR. Prevalence of metabolic syndrome among inpatients with schizophrenia. *Int J Psychiatry Med*. 2008;38(1):103-112.
7. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ; the SMART Study Group. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004;25(4):342-348.
8. Gorter PM, Olijhoek JK, van der Graaf Y, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FLJ; SMART Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*. 2004;173(2):363-369.
9. Gang H, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076.
10. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic Syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288(21):2709-2716.
11. Brower BG, Visseren FL, Stolk RP, van der Graaf Y; SMART Study Group. Abdominal fat and risk of coronary heart disease in patients with peripheral arterial disease. *Obesity*. 2007;15(6):1623-1630.
12. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):517-538.
13. Wolosker N, Rosoky RA, Nakano L, Basyches M, Puech-Leão P. Predictive value of the ankle-brachial index in the evaluation of intermittent claudication. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2000;55(2):61-64.
14. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
15. 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*. 2004;109(3):433-438.
16. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.
18. Pi-Sunyer. The metabolic syndrome: how to approach differing definitions. *Am J Clin North Am*. 2007;91(6):1025-1040.
19. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-386.
20. Brass EP, Hiatt WR. Review of mortality and cardiovascular event rates in patients enrolled in clinical trials for claudication therapies. *Vasc Med*. 2006;11(3):141-145.
21. Vogt MT, Wolfson SK, Kuller LH. Lower extremity arterial disease and the aging process: a review. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(5):529-542.
22. Katzel LI, Sorkin JD, Powell CC, Gardner AW. Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication. *Vasc Med*. 2001;6(3):157-162.

23. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. Trend in the prevalence of the metabolic syndrome and its impact on cardiovascular disease incidence: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2006;29(3):625-630.
24. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2006;332(7546):878-882.
25. Gollidge J, Leicht A, Crowther RG, Clancy P, Spinks WL, Quigley F. Association of obesity and metabolic syndrome with the severity and outcome of intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2007;45(1):40-46.
26. Gardner AW, Montgomery PS. The effect of metabolic syndrome components on exercise performance in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg*. 2008;47(6):1251-1258.
27. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745-2749.
28. Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions. *Diabetes Care*. 2003;26(3):575-581.
29. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examinations Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-359.
30. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitória, ES-Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(7):1143-1152.
31. Nakazone MA, Pinheiro A, Braille MC, Pinhal MA, de Sousa GF. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATP III and IDF definitions in Brazilian individuals. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(5):407-413.
32. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Jorga J. Relationship between peripheral arterial disease and metabolic syndrome. *Angiology*. 2009;60(5):546-553.
33. Ambrosetti M, Salerno M, Laporta A, Pedretti RFE. Metabolic Syndrome in patients with intermittent claudication referred to vascular rehabilitation. *Int Angiol*. 2006;25(1):14-17.
34. Wassink AMJ, van der Graaf Y, Olijhoek JK, Visseren FLJ for the SMART Study Group. Metabolic syndrome and the risk of new vascular events and all-cause mortality in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2008;29(2):213-223.
35. van Kuijk JP, Flu WJ, Chonchol M, Bax JJ, Verhagen HJ, Poldermans D. Metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular events in high-risk patients with occlusive and aneurysmatic peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2009 Dec 22. [Epub ahead of print].
36. Qadan LR, Ahmed AA, Safar HA, Al-Bader MA, Ali AA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with clinically advanced peripheral vascular disease. *Angiology*. 2008;59(2):198-202.
37. Athyros VG, Ganotakis ES, Tziomalos K, Papageorgiou AA, Anagnostis P, Griva T, et al. Comparison of four definitions of the metabolic syndrome in a Greek (Mediterranean) population. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jan 18. [Epub ahead of print].
38. Wolosker N, Nakano L, Rosoky RA, Puech-Leão P. Evaluation of walking capacity over time in 500 patients with intermittent claudication who underwent clinical treatment. *Arch Intern Med*. 2003;163(19s):2296-2300.