

# Resistência à insulina e síndrome metabólica em pacientes ambulatoriais com transtorno do humor bipolar

Insulin resistance and metabolic syndrome in outpatients with bipolar disorder

FABIANO ALVES GOMES<sup>1</sup>, PEDRO VIEIRA MAGALHÃES<sup>1</sup>, MAURÍCIO KUNZ<sup>1,2</sup>, LEONARDO EVANGELISTA DA SILVEIRA<sup>1</sup>, FERNANDA WEYNE<sup>1</sup>, ANA CRISTINA ANDREAZZA<sup>1</sup>, KEILA MENDES CERESÉR<sup>1</sup>, TÂNIA WEBER FURLANETTO<sup>3</sup>, FLÁVIO KAPCZINSKI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Transtorno Bipolar (PROTAHBI) e Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HC-UFRGS), Porto Alegre, RS.

<sup>2</sup> Centro de Transtornos de Humor, University of British Columbia, Vancouver, Canadá.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna da UFRGS, Porto Alegre, RS.

Recebido: 15/5/2009 – Aceito: 5/8/2009

## Resumo

**Contexto:** O transtorno bipolar (TB) está associado a uma significativa morbi-mortalidade por causas metabólicas. Existem poucos dados sobre a prevalência de resistência à insulina (RI) e sua relação com a síndrome metabólica (SM) em pacientes com TB. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de RI e SM em pacientes bipolares ambulatoriais e identificar os parâmetros clínicos associados à RI. **Método:** Estudo transversal em 65 pacientes com TB diagnosticados pelos critérios do DSM-IV-TR, avaliados de forma consecutiva no Programa de Transtorno Bipolar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil. RI foi diagnosticada utilizando o *homeostatic model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR) e a SM foi diagnosticada utilizando três definições diferentes: do National Cholesterol Educational Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III); do NCEP-ATP III modificado e da International Diabetes Federation (IDF). **Resultados:** A prevalência de RI foi 43,1% (mulheres 40%, homens 44,4%). A prevalência de SM definida pelo NCEP ATP III foi 32,3%, pelo NCEP ATP III foi 40% e pela IDF foi 41,5%. Os critérios do NCEP ATP III modificado demonstrou a melhor relação entre sensibilidade (78,6%) e especificidade (89,2%) na detecção de RI. A circunferência da cintura foi o parâmetro clínico mais associado à RI. **Conclusão:** As definições atuais de SM podem identificar, com razoável sensibilidade e especificidade, RI em pacientes com TB. A obesidade abdominal é bastante associada à RI nessa população de pacientes.

Gomes FA, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2010;37(2):81-4

**Palavras-chave:** Resistência à insulina, síndrome X metabólica, gordura abdominal, transtorno bipolar.

## Abstract

**Background:** Bipolar disorder (BD) is associated with significant morbidity and mortality from metabolic diseases. There is a paucity of data regarding insulin resistance (IR) and its relationship with the metabolic syndrome (MS) in bipolar patients. **Objective:** To evaluate the prevalence of both IR and MS in BD outpatients and to assess clinical criteria associated with IR. **Method:** Cross-sectional study in 65 DSM-IV-TR BD patients consecutively assessed at the Bipolar Disorder Program at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. IR was diagnosed by the homeostatic model assessment – insulin resistance (HOMA-IR) and MS was diagnosed using three different definitions: National Cholesterol Educational Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III); NCEP-ATP III modified criteria and International Diabetes Federation. **Results:** IR was present in 43.1% of the sample (women 40%, men 44.4%). The prevalence of MS defined by the NCEP-ATP III criteria was 32.3%, NCEP-ATP III modified was 40% and IDF was 41.5%. NCEP-ATP III modified criteria showed the best trade-off between sensitivity (78.6%) and specificity (89.2%) to detect insulin resistance. Waist circumference was the clinical parameter most associated with IR. **Discussion:** Current MS criteria may provide reasonable sensitivity and specificity for the detection of IR in BD patients. Abdominal obesity is closely related to IR in this patient population.

Gomes FA, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2010;37(2):81-4

**Keywords:** Insulin resistance, metabolic syndrome X, abdominal fat, bipolar disorder.

## Introdução

A síndrome de resistência à insulina foi proposta pela primeira vez por Reaven<sup>1</sup> com a denominação de síndrome X, a fim de enfatizar a importância da resistência à insulina (RI) e hiperinsulinemia compensatória na morbidade cardiovascular. A RI tem sido associada não somente ao desenvolvimento do diabetes tipo 2, dislipidemia, hipertensão arterial, doença cardiovascular e câncer<sup>2</sup>, mas também à perda de funcionalidade e declínio cognitivo<sup>3</sup>. A síndrome metabólica (SM) é um conceito clínico que surgiu como um correlato para a RI com a finalidade de diagnosticar indivíduos com risco aumentado para doença cardiovascular que necessitavam de tratamento adequado.

Atualmente, existe bastante controvérsia sobre a correspondência entre SM e RI e isso pode estar relacionado à definição dos componentes da síndrome, na medida em que devem ser sensíveis e clinicamente úteis, mas não necessariamente refletem a presença de RI subjacente. Os critérios atuais de SM incluem medidas de obesidade abdominal, aumento da pressão arterial, triglicerídeos e glicemia de jejum, assim como níveis diminuídos de HDL-colesterol<sup>4-6</sup>. O aumento da gordura intra-abdominal, medido pela circunferência da cintura, tem sido apontado de forma consistente como importante fator contribuinte de RI em diversos estudos<sup>7-9</sup>.

O transtorno de humor bipolar (THB) é associado com um aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular devido a con-

Instituição onde o trabalho foi realizado: Programa de Transtorno Bipolar (PROTAHBI) e Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS.

Endereço para correspondência: Flávio Kapczinski. Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-003 – Porto Alegre, RS. Telefone: (51) 2101-8845/Fax: (51) 2101-8846. E-mail: kapcz@terra.com.br

dições médicas gerais, tais como doença cardiovascular, obesidade e diabetes<sup>10,11</sup>. Alguns estudos recentes avaliaram a prevalência de SM em pacientes com THB de diferentes países, relatando taxas alarmantes variando entre 16,7% e 49%<sup>12-15</sup>. Todavia, apenas alguns poucos estudos avaliaram especificamente a questão da RI no THB utilizando métodos validados. Hung *et al.*<sup>16</sup> estudaram uma amostra pequena de homens jovens não obesos e encontraram uma relação inversa entre a gravidade dos sintomas depressivos em episódios unipolares e bipolares e a RI. Na mesma linha, Stemmler *et al.*<sup>17</sup> encontraram altas taxas de hiperlipidemia e RI em mulheres portadoras de THB tipo II não tratadas. Apesar de preliminares, esses dados contribuíram para o avanço no entendimento da fisiopatologia das alterações metabólicas e da RI encontradas em estudos anteriores com pacientes bipolares<sup>18,19</sup>.

Realizou-se um estudo transversal em uma amostra de pacientes ambulatoriais com THB definido de forma rigorosa, a fim de avaliar a prevalência de RI e de SM e explorar a correspondência entre os critérios individuais de SM, definidos por diferentes consensos internacionais, com a RI e determinar os seus correlatos clínicos nessa população.

## Métodos

### Sujeitos

O estudo consistiu em uma análise transversal de 65 pacientes ambulatoriais com THB, com idade acima de 18 anos, recrutados de forma consecutiva entre janeiro e agosto de 2007 no Programa de Transtorno Bipolar (PROTAHBI) do Hospital de Clínicas, Porto Alegre, Brasil. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital (GPPG 06-245) e os pacientes forneceram consentimento antes de entrar no estudo. Todos os pacientes preencheram os critérios diagnósticos para THB de acordo com o SCID-I<sup>20</sup>, confirmado por dois psiquiatras experientes.

### Dados clínicos e laboratoriais

As variáveis clínicas, demográficas, antropométricas e metabólicas foram avaliadas na primeira consulta e incluíram peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e pressão arterial. A coleta de sangue foi realizada na manhã do dia seguinte, a fim de avaliar glicemia de jejum, insulina, colesterol total e HDL e triglicérides. Foi realizada uma segunda consulta para receber o resultado dos testes laboratoriais e aconselhamento. Encaminhamento médico foi realizado para os que necessitaram de tratamento.

### Definição de resistência à insulina e diagnóstico de síndrome metabólica

A RI foi avaliada por meio do *homeostatic model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR)<sup>21</sup>. O HOMA-IR foi calculado pela fórmula [glicemia de jejum (mmol/L) x insulinemia de jejum (mU/L) / 22,5]. De acordo com dados recentemente publicados validados para a população brasileira, os pacientes foram classificados com um escore do HOMA-IR > 2,71 como RI<sup>22</sup>. Três definições foram utilizadas para diagnosticar a SM: os critérios do National Cholesterol Educational Program – Treatment Adult Panel III (NCEP-ATP III)<sup>4</sup>, do NCEP-ATP III modificado<sup>5</sup> e os critérios da International Diabetes Federation (IDF)<sup>6</sup>.

### Análise estatística

A sensibilidade e a especificidade foram calculadas para cada critério individualmente, assim como para as diferentes definições de SM em relação à RI dicotomizada. Curvas ROC padrão foram geradas para comparação das áreas sob a curva. Foi utilizado o logaritmo do índice HOMA-IR na análise de regressão linear múltipla e os componentes da SM foram testados como preditores utilizando seleção retrógrada de variáveis. Todos os testes foram bicaudais.

## Resultados

Sessenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo. Destes, 69,2% eram mulheres (média de idade 46 ± 12,5 anos) e 30,8% eram homens (média de idade 44,6 ± 12,4 anos). A maioria dos pacientes estava em uso de múltiplas medicações (mediana 2; IEQ 2-3). As medianas do HOMA-IR foram 2,27 (IEQ 1,48-4,39) e da insulina foram 9,25 (IEQ 6,98-15,52). A prevalência de RI foi 43,1% (mulheres 40% e homens 44,4%). A tabela 1 apresenta os dados demográficos e clínicos dos pacientes avaliados. A prevalência de SM definida pelo NCEP-ATP III foi 32,3% (mulheres 24,4% e homens 50%), pelo NCEP-ATP III modificado foi 40% (mulheres 35,6% e homens 50%) e pelo IDF foi 41,5% (mulheres 35,6% e homens 55%). Os desempenhos dos critérios individuais de SM e dos conjuntos de critérios estão apresentados na tabela 2.

**Tabela 1.** Dados demográficos e clínicos dos pacientes com THB

Variável	Todos os pacientes (n = 65)	Resistentes à insulina (n = 28)	Não resistentes à insulina (n = 37)
Média de idade ± DP*	45,6 ± 12,4	49,1 ± 12,9	42,9 ± 11,5
Sexo feminino: n (%)	45 (69,2)	20 (71,4)	25 (67,6)
Anos de estudo: média ± DP	9,2 ± 4,2	8,5 ± 4,6	9,6 ± 3,9
Anos de evolução: média ± DP	17,6 ± 12,1	18,6 ± 13,6	16,8 ± 10,9
Uso de medicação			
Antidepressivos: n (%)	08 (12,3)	4 (14,3)	04 (10,8)
Antipsicóticos típicos: n (%)	17 (26,2)	7(25)	10 (27)
Antipsicóticos atípicos: n (%)	24 (36,9)	9 (32,1)	15 (40,5)
Estabilizadores: n (%)	60 (92,3)	25 (89,3)	35 (94,6)

DP: desvio-padrão; \* lítio, valproato e carbamazepina monoterapia ou em combinação; \* p = 0,043 para diferença entre grupos.

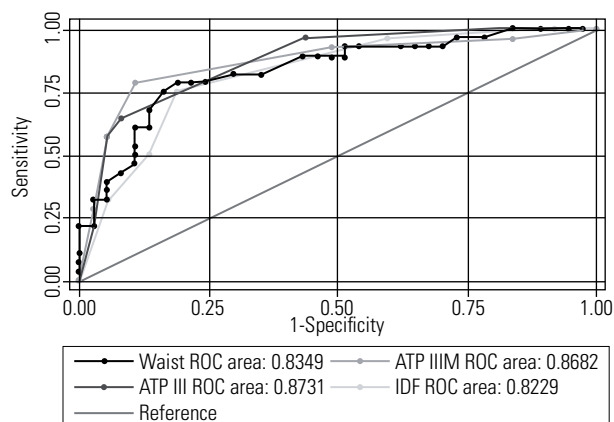
**Tabela 2.** Desempenho dos parâmetros clínicos na identificação de resistência à insulina em pacientes bipolares

Parâmetro clínico	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
Definição do NCEP ATP III	64,3	91,9	85,7	77,3
Definição do NCEP ATP III modificado	78,6	89,2	84,6	84,6
Definição da IDF	78,6	86,5	81,5	84,2
Circunferência da cintura (homem > 102 cm, mulher > 88 cm)	82,1	37,8	50	73,7
Circunferência da cintura (homem > 94 cm, mulher > 80 cm)	100	16,2	47,5	100
Glicemia de jejum (≥ 110 mg/dL)	53,6	94,6	88,2	72,9
Glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL)	71,4	83,8	76,9	79,5
Pressão arterial (≥ 130 x 85 mmHg)	64,3	70,3	62,1	72,2
Triglicérides (≥ 150 mg/dL)	64,3	81,1	72	75
Colesterol HDL (homem ≤ 40 mg/dL, mulher ≤ 50 mg/dL)	71,4	75,7	69	77,8

No modelo de regressão linear múltipla, a circunferência da cintura (B = 0,014, DP 0,002, t = 6,18, p < 0,001), a glicemia de jejum (B = 0,002, DP = 0,0004, t = 5,79, p < 0,001) e a pressão arterial sistólica (B = -0,006, DP 0,001, t = 4,11, p < 0,001) e diastólica (B = 0,011,

DP 0,0033,  $t = 3,32$ ,  $p = 0,002$ ) foram mantidas como preditoras de RI. Idade, nível sérico de triglicérides e de colesterol HDL não permaneceram no modelo. O modelo de regressão linear múltipla explicou 67% da variância na RI.

Por último, foram construídas curvas ROC para as diferentes definições de SM e para a circunferência da cintura. Houve uma grande sobreposição das áreas sob a curva e não houve diferença estatística significativa entre os quatro conjuntos de variáveis (Figura 1; qui-quadrado = 2,98,  $gl = 3$ ,  $p = 0,39$ ).



**Figura 1.** Curvas ROC e áreas sobre a curva de três definições de síndrome metabólica e circunferência da cintura.

ROC: *receiver operator characteristics*; ATP III: critérios do National Cholesterol Educational Program – Treatment Adult Panel III; ATP IIIM: critérios modificados do National Cholesterol Educational Program – Treatment Adult Panel III; IDF: critérios do International Diabetes Federation.

## Discussão

No presente estudo, investigou-se a prevalência de RI e SM e exploraram-se as suas relações com o transtorno de humor bipolar. A prevalência de SM foi similar à de estudos anteriores<sup>12-13</sup> e também se encontrou uma taxa comparável de RI nessa população de pacientes bipolares. As definições atuais de SM (NCEP-ATP III, NCEP-ATP III modificada e IDF) e cada um de seus componentes diferiram em termos de sensibilidade e especificidade para a detecção de RI. O critério do NCEP-ATP III modificada foi a definição de SM mais associada à RI, com a melhor relação entre sensibilidade e especificidade, maximizando a utilidade clínica dos critérios de SM. A circunferência da cintura foi o parâmetro clínico mais fortemente associado à RI nessa população de pacientes com THB.

Apesar de amplamente utilizado em contextos clínicos e de pesquisa de forma intercambiável, alguns estudos em populações não psiquiátricas têm investigado a associação das definições atuais de SM e RI e têm encontrado sensibilidade variável entre os diferentes critérios. Hsieh *et al.*<sup>23</sup> utilizaram os critérios modificados do NCEP-ATP III e encontraram uma sensibilidade de 47% e um valor preditivo positivo de 64,8% para a detecção de RI por meio do teste de equilíbrio da concentração de glicose plasmática (*steady-state plasma glucose concentration* – SSPGC). Padrões semelhantes de dissociação entre o diagnóstico de SM e RI têm sido demonstrados de forma consistente em outros estudos<sup>24-26</sup>. Sierra-Johnson *et al.*<sup>27</sup> estudaram uma população branca não hispânica bem definida e encontraram resultados semelhantes utilizando os mesmos critérios de SM e o teste de tolerância à glicose por meio de amostras intravenosas frequentes (*frequently sampled intravenous glucose tolerance test*). Utilizando análises a partir de curvas ROC, a circunferência da cintura foi um melhor preditor de RI do que o diagnóstico de SM; os mesmos achados relatados por Wahrenberg *et al.*<sup>28</sup> em voluntários saudáveis.

A importância clínica da circunferência da cintura como um indicador singular de distribuição de gordura corporal tem sido re-

petidamente enfatizada<sup>29</sup>. Mesmo reduções modestas na adiposidade abdominal têm sido associadas à melhora de vários fatores de risco cardiometabólicos, incluindo hiperinsulinemia<sup>30</sup>. A replicação da circunferência da cintura como um forte correlato de RI na presente amostra é relevante, pois os vários critérios podem ser mais prevalentes e contribuir de forma mais significativa para o diagnóstico de SM de acordo com a população de pacientes<sup>13,31</sup>.

Existe uma associação bem estabelecida entre transtornos mentais graves e anormalidades metabólicas<sup>32</sup>. Alguns estudos recentes enfatizaram a relevância do problema no Brasil, particularmente em transtornos psicóticos<sup>33,34</sup>. Teixeira e Rocha<sup>12</sup>, utilizando os critérios do NCEP-ATP III, encontraram taxas elevadas de SM em pacientes internados com esquizofrenia (40%), transtorno do humor bipolar (42,9%) e transtorno depressivo maior (52,9%). Os achados do presente estudo não somente confirmam esses dados mas também sugerem que algumas apresentações clínicas de SM, especialmente a circunferência da cintura, é altamente relacionada à RI nessa população de pacientes.

Poucos estudos investigaram a prevalência e correlatos clínicos de RI no THB. Hung *et al.*<sup>16</sup> encontraram uma associação entre dois correlatos de RI em homens não obesos com THB. A sensibilidade à insulina foi significativamente menor e a resposta aguda à insulina foi significativamente maior nessa população e foi relatada uma correlação inversa entre os sintomas depressivos e a sensibilidade à insulina. Stemmler *et al.*<sup>17</sup> estudaram uma pequena amostra de mulheres deprimidas não medicadas com THB. Os autores encontraram taxas elevadas de RI (estimada pelo HOMA-IR), obesidade e hiperlipidemia em pacientes não tratadas e sugeriram que as disfunções metabólicas podem ser, pelo menos em parte, atribuíveis à própria doença.

Achados recentes sobre a fisiopatologia do THB enfatizaram a relevância de se estudar a RI e anormalidades metabólicas nessa população. Alterações em vias metabólicas, tais como a da homeostase de glicose mediada pela insulina, hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, disfunção de processos imunes e inflamatórios e do perfil de adipocitocinas, estão presentes tanto nos episódios de humor quanto nos períodos de remissão<sup>35</sup>. Tais alterações deletérias em mecanismos adaptativos podem explicar algumas das complexas interações entre o transtorno do humor bipolar, condições médicas gerais e a resiliência a episódios de humor e eventos de vida<sup>36</sup>.

O presente estudo apresenta algumas limitações e deve ser interpretado com cuidado. Estudou-se uma amostra relativamente pequena de pacientes, todos em uso de medicações psicotrópicas, a maioria mais de uma, e algumas podem ter efeito na resistência à insulina<sup>37</sup>, apesar de não se ter encontrado diferença entre pacientes com e sem RI em relação ao uso de medicações (Tabela 1). Devido à idade avançada e ao longo tempo de duração da doença, esses pacientes podem não ser representativos da população de pacientes bipolares de maneira geral e, portanto, de todo o espectro da doença bipolar e provavelmente representam aqueles tipicamente atendidos em centros terciários. Outra limitação deste estudo é a falta de um grupo controle de indivíduos não medicados. Essa limitação nos impede de concluir se os achados metabólicos deste estudo são devidos à doença em si ou ao tratamento farmacológico. Estudos longitudinais com um número maior de pacientes em diferentes esquemas medicamentosos são necessários para melhor avaliar essas questões.

## Conclusão

A RI é associada a diversas anormalidades metabólicas, tais como diminuição da homeostase da glicose, dislipidemia, disfunção endotelial e inflamação<sup>38</sup>, as quais podem, por sua vez, estar relacionadas a futuras complicações, incluindo doença cardiovascular e déficits cognitivos comumente encontrados em pacientes bipolares<sup>35,36</sup>. Este estudo mostra que a utilização dos diferentes critérios de SM em pacientes com THB pode ter implicações para a detecção de RI, o que leva a duas conclusões. Primeiramente, razoáveis sensibilidade e especificidade podem ser alcançadas utilizando os critérios disponíveis atualmente. Em segundo lugar, a circunferência da cintura foi o critério clínico mais associado à resistência à insulina, refletindo a relevância da obesidade abdominal nessa população de pacientes.

## Agradecimentos

Este estudo teve apoio de verba do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Ensino, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) (GPPG 06-245), Porto Alegre, Brasil.

## Conflitos de interesse

Flávio Kapczinski recebeu verba de pesquisa do FIPE-HCPA, do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), da Stanley Foundation e NARSAD. Participou de atividades de educação médica continuada dos Laboratórios Lilly, AstraZeneca e Janssen e trabalhou como consultor/faz parte do Advisory Board do Laboratório Servier. Os demais autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

## Referências

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
2. Lann D, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1063-77.
3. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev*. 2007;8(5):409-18.
4. 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). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17): 2735-52.
6. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – A new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
7. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martinez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14(2):101-6.
8. Türkoglu C, Duman BS, Günay D, Cagatay P, Ozcan R, Büyükdevrim AS. Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome: evidence supporting obesity as the central feature. *Obes Surg*. 2003;13(5):699-705.
9. Karter AJ, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Wagenknecht LE, Hanley AJ, Hamman RF, et al. Abdominal obesity predicts declining insulin sensitivity in non-obese normoglycaemics: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(3):230-8.
10. Teixeira PJR, Rocha FL. Associação entre síndrome metabólica e transtornos mentais. *Rev Psiq Clín*. 2007;34 (1):28-38.
11. Costa AMN. Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados. *Rev Psiq Clín*. 2008;35(3):104-10.
12. Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):330-6.
13. Cardenas J, Frye MA, Marusak SL, Levander EM, Chirichigno JW, Lewis S, et al. Modal subcomponents of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;106(1-2):91-7.
14. Almeida KM, Macedo-Soares MB, Issler CK, Amaral JA, Caetano SC, Dias RS, et al. Obesity and metabolic syndrome in Brazilian patients with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica*. 2009;21(2):84-8.
15. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, Hanssens L, Wampers M, Scheen A, et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):342-8.
16. Hung YJ, Hsieh CH, Chen YJ, Pei D, Kuo SW, Shen DC, et al. Insulin sensitivity, proinflammatory markers and adiponectin in young males with different subtypes of depressive disorder. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(5):784-9.
17. Stemmler PG, Kenna HA, Wang PW, Hill SJ, Ketter TA, Rasgon NL. Insulin resistance and hyperlipidemia in women with bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):341-3.
18. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks L, Elman S, Bitran J, Labarca R, et al. Reproductive function and risk for PCOS in women treated for bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(3):246-59.
19. Rasgon NL, Reynolds MF, Elman S, Saad M, Frye MA, Bauer M, et al. Longitudinal evaluation of reproductive function in women treated for bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2005;89(1-3):217-25.
20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I). Biometrics Research Department, New York, NY; 1998.
21. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
22. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;72(2):219-20.
23. Hsieh CH, Pei D, Hung Y, Kuo SW, He CT, Lee CH, et al. Identifying subjects with insulin resistance by using the modified criteria of metabolic syndrome. *J Korean Med Sci*. 2008;23(3):465-9.
24. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(5):1195-200.
25. Sesti G, Capaldo B, Cavallo Perin P, Del Prato S, Frittitta L, Frontoni S, et al. Correspondence between the International Diabetes Federation criteria for metabolic syndrome and insulin resistance in a cohort of Italian nondiabetic Caucasians: the GISIR database. *Diabetes Care*. 2007;30(5):e33.
26. Oliveira EP, de Lima MD, de Souza ML. Metabolic syndrome, its phenotypes, and insulin resistance by HOMA-IR. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(9):1506-15.
27. Sierra-Johnson J, Johnson BD, Allison TG, Bailey KR, Schwartz GL, Turner ST. Correspondence between the adult treatment panel III criteria for metabolic syndrome and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2006;29(3):668-72.
28. Wahrenberg H, Hertel K, Leijonhufvud BM, Persson LG, Toft E, Arner P. Use of waist circumference to predict insulin resistance: retrospective study. *BMJ*. 2005;330(7504):1363-4.
29. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, the Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1647-52.
30. Balkau B, Picard P, Vol S, Fezeu L, Eschwège E, DESIR Study Group. Consequences of change in waist circumference on cardiometabolic risk factors over 9 years: Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*. 2007;30(7):1901-3.
31. Misra A, Wasir JS, Vikram NK. Waist circumference criteria for the diagnosis of abdominal obesity are not applicable uniformly to all populations and ethnic groups. *Nutrition*. 2005;21(9):969-76.
32. Toalson P, Ahmed S, Hardy T, Kabinoff G. The Metabolic Syndrome in Patients with Severe Mental Illnesses. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6(4):152-8.
33. Leitão-Azevedo CL, Guimarães LR, de Abreu MG, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu PS. Increased dyslipidemia in schizophrenic outpatients using new generation antipsychotics. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(4):301-4.
34. Attux C, Quintana MI, Chaves AC. Weight gain, dyslipidemia and altered parameters for metabolic syndrome on first episode psychotic patients after six-month follow-up. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007;29(4):346-9.
35. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Woldeyohannes HO, Law CW, Miranda A, et al. Should Depressive Syndromes Be Reclassified as "Metabolic Syndrome Type II"? *Ann Clin Psychiatry* 2007;19(4):257-64.
36. Kapczinski F, Vieta, E, Andreazza AC, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008;32(4):675-92.
37. Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(1):77-85.
38. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):283-303.