

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

LUCAS JOSÉ SÁ DA FONSECA

PAPEL DO DESEQUILÍBRIO REDOX NA PATOGENIA
DA SÍNDROME METABÓLICA: REPERCUSSÕES CARDIOMETABÓLICAS
E NA FUNÇÃO ARTERIAL

MACEIÓ – AL

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

LUCAS JOSÉ SÁ DA FONSECA

PAPEL DO DESEQUILÍBRIO REDOX NA PATOGENIA
DA SÍNDROME METABÓLICA: REPERCUSSÕES CARDIOMETABÓLICAS
E NA FUNÇÃO ARTERIAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde – ICBS) da Universidade Federal de Alagoas, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde (área de concentração: Estudos Clínicos e Experimentais em Saúde).

Orientadora: Profa. Dra. Luíza Antas Rabêlo

MACEIÓ – AL

2012

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico
Bibliotecária Responsável: Fabiana Camargo dos Santos

F676p Fonseca, Lucas José Sá da.
Papel do desequilíbrio redox na patogenia da síndrome metabólica :
repercussões cardiometabólicas e na função arterial / Lucas José Sá da
Fonseca. – 2012.
220 f. : il., graf., tab.

Orientadora: Luíza Antas Rabelo.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de
Alagoas. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Maceió, 2012.

Bibliografia: f. 168-219.

1. Síndrome metabólica. 2. Estresse oxidativo. 3. Função arterial. 4.
Tonometria de aplanação. 5. Peroxidação lipídica. I. Título.

CDU: 616.1:616-037



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL - Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária - Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com

Defesa da Dissertação de Mestrado do aluno Lucas José Sá da Fonseca, intitulada: "Papel do desequilíbrio redox na patogenia da síndrome metabólica: repercussões cardiometabólicas e na função arterial", orientado pela Prof.^a Dr.^a Luiza Antas Rabêlo, apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Alagoas, em 11 de dezembro de 2012.

Os membros da Banca Examinadora consideraram o candidato APROVADO.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Luciana Venturini Rossoni – (ICB/USP-SP)

Prof. Dr. Célio F. de Sousa Rodrigues - (ICBS/UFAL)

Prof.^a Dr.^a Érica Adélia Nogueira – (Esenfar/UFAL)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

REITOR: Prof. Dr. Eurico de Barros Lôbo Filho

VICE-REITORA: Profa. Dra. Raquel Rocha de Almeida Barros

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PRÓ-REITOR: Profa. Dra. Simoni Plentz Meneghetti

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DIRETORA: Profa. Dra. Theresinha de Jesus Carvalho Calado

VICE-DIRETORA: Profa. Dra. Tereza Cristina dos Santos Calado

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADORA: Profa. Dra. Magna Suzana Alexandre Moreira

VICE-COORDENADOR: Prof. Dr. Robinson Sabino da Silva

*Aos meus amados pais,
Fátima e Gesival;
meus queridos irmãos,
Rosa e Tiago;
e à (grande) pequenina que vi nascer,
Lívia Maria,
não apenas
dedico,
mas
atribuo
cada palavra,
cada frase,
cada lauda.
Coautores.*

AGRADECIMENTOS

Por definição, devem constar nos agradecimentos tão somente referências àqueles que, de alguma forma, contribuíram científica e estritamente para a execução do trabalho, mais um protocolo por entre as muitas normas da produção de textos científicos, nas palavras da memorável professora Iracilda Maria de Moura Lima. Mas onde seriam alocados os demais agradecimentos? Isso mesmo: aqueles aos não cientistas, porém não menos importantes. Ficariam eles sem os merecidos agradecimentos? Ainda que pragmática, a ciência não é egoísta, injusta tampouco, de modo que se ela me permite – e já agradeço por isso – teço aqui agradecimentos àqueles que fazem a ciência e àqueles para os quais a ciência é feita. E se muitos forem? É sinal de que gigantesco e numerosos foram os corações com os quais nesta caminhada tive contato.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, o mesmo de todos os dias, fonte de inspiração, força, paciência e perseverança, pelos dias ensolarados e também – muito mais – pelos chuvosos, por mostrar que após a chuva tempestuosa que inunda os hectares arados, sucede a farta colheita.

Aos meus pais, **Fátima** e **Gesival**, e meus irmãos, **Rosa** e **Tiago**, pelo amor e apoio incondicionais, e por compreenderem que a pesquisa científica é tecida de horas infindas, autodeterminadas, noites adentro (madrugadas afora...), e feita também do “*so-called*” (im)previsto(?) – este o mais presente membro em qualquer laboratório, talvez uma das poucas constantes da experiência diária.

À **Profa. Luíza Antas Rabêlo**, pelo exemplo na ciência, disponibilidade nas discussões e conversas de bastidores, e por ter-me aberto as portas da pesquisa científica (pensei em dizer “ter-me aberto as portas do laboratório”, mas acho que àquele tempo – um longínquo Dezembro em 2006 – não tínhamos porta, tínhamos?) quando apenas dispúnhamos de um teto repousando sobre quatro paredes limitantes – ou seriam três? –, o famigerado “sumidouro” (quase um buraco-negro, nunca guarde nada lá dentro...), uma pia velha e inoxidável, mas bem cuidada a partir de então, alguma mobília encarquilhada do século XIX (com complexo de chocolate aerado conferido pelo trabalho dos cupins, antigos inquilinos do Departamento de Fisiologia do ICBS que, apesar do despejo recorrente, insistem em reaver a posse da terra) clamando por uma mísera demão de verniz que fosse, e – ainda mais importante – pela excessiva boa vontade para ir além.

Aos **amigos** do Laboratório de Reatividade Cardiovascular (LRC): **Glaucevane da Silva Guedes** (*Glauce*, exemplo de organização, bondade e disponibilidade inimagináveis. À Glauce, um agradecimento especial, por ter sido minha coorientadora no estágio didático); **Valéria Nunes de Souza** (vai parecer clichê, mas foi também extremamente disponível em todos os momentos, principalmente quando se propôs, juntamente com a Glauce, a cuidar, durante a semana, dos camundongos C57BL/6 que por pouco não aparecem nas páginas que seguem. Indescritível, Valéria: foi a palavra que encontrei para você. Afinal, qual outra palavra te definiria, Valéria, hein? Um-um? *risos*... Ah, muito obrigado também pelo muito do seu tempo que você separou em Berlim para a realização de algumas dosagens que estão nesta dissertação – imagino que foi muito trabalho, e é por isso que agradeço novamente, e novamente, e novamente...); **Glauber Schettino da Silva** (colaborador no projeto – e indispensável à realização deste, o “fazedor” de tonometrias com desvios-padrão ínfimos, personificando o serviço de pronta-entrega de gelo seco...); **Cheila Juliana César Gomes** (a

pessoa para quem não há tempo ruim! O sorriso presente ao longo de todo o dia de experimentos, um poço de disponibilidade – e o que é que posso fazer se é todo mundo disponível? *risos...*), **Marcos Antônio Eleutério Silva** (companheiro de Síndrome Metabólica desde os tempos de iniciação científica – não que tenhamos Síndrome Metabólica. Ao menos ainda não fomos informados quanto a este diagnóstico..., pelas discussões produtivas e colaborações em tantos experimentos); **Carlos Alberto Silva Júnior** e **Reidson Beiriz Verçosa** (companheiros de turma, de disciplinas, de sacrifícios de camundongos e de problemas e soluções para as intempéries de biotério e laboratório); **Anita Gomes Machado Schettino** (pelo bom humor – *principalmente* – a nos alegrar nas reuniões de quarta-feira, e pelo auxílio na execução logística dos projetos, nossa ponte Recife-Maceió); **Flávio Moura Rezende Filho** (pela cooperação nos sacrifícios, artigos, resumos e confecção de figuras belamente indescritíveis – não um desenhista, mas um artista, e a prova material disso está na figura 8 desta dissertação); **Halina de Araújo Souza** e **Luíza de Albuquerque Fernandes** (por frações de segundos não nasceram siamesas, mas são um único ser vivente ocupando dois corpos, minhas primeiras coorientandas de TCC, pela oportunidade de aprendizado que me permitiram); **Alexandre Elias de Albuquerque Sarmento Omena** e **José da Silva Leitão Neto** (ambos, pelo esforço na crucial etapa de seleção de pacientes e auxílio na plotagem de dados); **Mariana Alencar**, **Janatar Stella de Vasconcelos**, **Sócrates Afonso**, **Carlos Eduardo Menezes**, **Nelson Miguel Dias**, **Polyana Cristina Barros Silva** e **Paloma Bento**, pelos momentos de convívio salutar; **Jeomacio José da Silva**, ex-bolsista técnico do LRC, por sua boa vontade e cuidado primoroso; **Maria Lúcia Furtado Leite** (sempre prestativa quando nas terras de *Maçayó*, ou mesmo quando longe delas...) e **Suziy de Matos Bandeira** (uma amiga de ‘laboratórios’, porque eram muitos... *risos*), pela hospitalidade quando da realização de alguns dos seus experimentos no Ceará e pelo apoio ao longo das atividades do mestrado. Afinal, quem se incomoda com paredes ou portas faltosas ou cupins quando se pode contar com vocês? A todos, eternamente grato pelas frutíferas amizades.

Às enfermeiras (e primas, e, obviamente, amigas...) **Marília Gomes de Oliveira** e **Mariana Gomes de Oliveira**, ao jornalista e amigo **Diego Henrique Barros Melo** e à assistente social e amiga **Milene de Almeida Barros**, pelos anos de partilha, e por terem acreditado que eu não era um “caso perdido sem tempo para os amigos”, nas palavras de Mariana, às vezes meio sem filtro de retenção de palavras... Após a defesa da dissertação, farei restituição do tempo de saldo devedor com juros e correção monetária...

A todos os amigos de curso de graduação – que apesar de em sua maioria não terem participado diretamente dos dias de laboratório, estiveram mais que presentes, em especial **Fábio José Lima Oliveira** (pelos anos de partilha no laboratório, colaborações e incentivo sempre), **Jimycarlisson dos Santos Ramos** (*Jimmy*) (pelas caronas até o laboratório e pelos risos evocados em incontáveis situações hilárias), **Laurisson Albuquerque da Costa** (vez por outra ameaçando ligar para minha orientadora, na tentativa de conseguir minha liberação no final de semana...), **Thaysa Kelly Barbosa Vieira** (e sua capacidade de convencimento que beira a hipnose), **Carla Santos de Lima** (*Carlinha*) (se você precisa ouvir que algo vai dar certo, converse com ela!), **Marcília Damasceno Brandão** (um dos abraços mais energizantes que a humanidade já conheceu) e todos os outros que, de alguma forma, contribuíram para a concretização desta caminhada.

Aos professores **Iasmin de Albuquerque Cavalcanti Duarte** e **Francisco José Passos Soares** (Pediatria), **Denise Maria Almeida Bandeira** (Hematologia) (Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas, FAMED/UFAL) e **Roberta Ferreira Costa**

Santos (Farmacologia, ICBS/UFAL), pelo incentivo, desde o curso de graduação, à realização de mais esta etapa acadêmica.

Aos **pacientes** que se voluntariaram em participar do estudo, pela acolhida e presença entusiástica ao longo de todas as etapas. Vocês, que literalmente podem dizer que “deram o sangue por este trabalho”, permitiram que hoje ele seja concreto. Palpável. Real. Peças fundamentais, essenciais.

Aos amigos da turma de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (2011-2013), em especial **Carlos Alberto Silva Júnior, Larissa Isabela Oliveira Souza, Rita de Cássia Vieira de Almeida Barbosa, Iana Mayane Mendes Nicácio Viana, Luiz Henrique Agra Cavalcante Silva e Maurício Carneiro Aquino**, pela disponibilidade que não poderia jamais ser medida.

Aos funcionários e estagiários da Secretaria da Pós-Graduação em Ciências da Saúde, em especial à secretária **Melânia Pedrosa (Mel)** e ao atual secretário **Jhonatan Guedes dos Santos**, pelo exercício exemplar da profissão, eficiência e paciência com todos nós, “pós-graduandos de primeira viagem”.

A todos os **integrantes dos laboratórios de Química**, coordenado pelo **Prof. Antônio Euzébio Goulart Sant’ana; Eletroquímica**, coordenado pela **Profa. Marília Oliveira Fonseca Goulart** e de **Biologia Celular**, coordenado pelos **professores Salete Smaniotto e Emiliano Barreto**, pelo apoio quanto ao espaço físico e uso de equipamentos imprescindíveis às dosagens bioquímicas.

A todos os **integrantes do Laboratório de Imunohistologia do ICBS**, sob coordenação da **Profa. Salete Smaniotto**, pela disponibilidade de tempo e boa vontade, especialmente Delma (a personificação da disponibilidade!), Jamyle e Rafael, pelo tempo dispensado durante a realização dos experimentos.

A todos os **funcionários do ICBS**, em especial: da limpeza (**Sr. Galego, Maria, Sr. Josué**), da portaria (em especial, o **Sr. Cícero**), da “Xerox” (**Fernando e Luiz**), do laboratório de informática, da cantina (**Eliane e Elza**) e da biblioteca.

Ao **Prof. Célio Fernando de Sousa Rodrigues** (Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde/ICBS/UFAL) e à **Profa. Lucy Vieira da Silva Lima** (Faculdade de Medicina/FAMED/UFAL), pelas importantes contribuições dadas ao presente trabalho, ao participarem, em Março de 2012, da banca de qualificação desta dissertação.

À **Profa. Luciana Venturini Rossoni** (Instituto de Ciências Biomédicas/ICB-I/USP), à **Profa. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro** (Escola de Enfermagem e Farmácia/ESENFAR/UFAL) e ao **Prof. Célio Fernando de Sousa Rodrigues** (Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde/ICBS/UFAL), pela prestimosa participação, em dezembro de 2012, na banca de defesa da presente dissertação.

Às **professoras Giane Amorim Ribeiro Samora** (Centro Universitário de Belo Horizonte/UniBH) e **Lucy Vieira da Silva Lima** (Faculdade de Medicina/FAMED/UFAL), pelo aceite do convite à participação como suplentes no processo de defesa desta dissertação.

Ao médico cardiologista e professor **Marco Antônio Mota Gomes** (Universidade Estadual de Ciências da Saúde/UNCISAL), pela disponibilidade para as discussões acerca dos princípios da tonometria, pelo fornecimento de materiais indispensáveis ao estudo do método de avaliação vascular, e por ter-nos gentilmente cedido o espaço físico e equipamentos da clínica onde as avaliações clínicas foram realizadas.

Aos funcionários da Clinicor, em especial **Luciene, Benedita, Nazaré, Nehemias, Lucy, Ana Núbia e Nadir**, pelo imensurável suporte nos dias de coleta de amostras biológicas e avaliação clínica dos pacientes do estudo.

Ao **Prof. Dr. Michael Bader** e a **Dra. Natalia Alenina** (Max Delbrück Center for Molecular Medicine, MDC-Berlin), pela doação de alguns dos reagentes indispensáveis à realização de dosagens enzimáticas para análise do estado redox.

À **Universidade Federal de Alagoas**, pela oportunidade dos seis memoráveis anos de graduação e também pelos vinte e um meses de **Pós-Graduação em Ciências da Saúde**, e a **todos os professores** (em especial a professora Iracilda Lima, pois, a cada página redigida, esta dissertação reavivava os conteúdos tão pacientemente explanados em sua disciplina, indubitavelmente grande contribuição à formação acadêmica), pela oportunidade de realização deste mestrado, inenarrável determinante em minha formação acadêmica.

À **CAPES** (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelo apoio financeiro ao projeto e bolsa concedida durante a execução das atividades de mestrado.

In summary (e aqui, sem querer fazer as vezes de redator de *papers*) – ao menos por enquanto – finalizo na certeza de que as despedidas somente existem para que os reencontros tornem-se possíveis. E se algum contribuinte (direto ou indireto) ou amigo não observa aqui impresso seu nome, não acredite que a ausência foi deliberada, proposital, pois a fantástica maquinaria cerebral não mais trabalha a todo vapor sob excessiva *carga de trabalho*. Tampouco com o aproximar da *senilidade*. E menos ainda à chegada concomitante de *ambas...*

A todos vocês, muito obrigado.

***“Now, this is not the end,
it is not even the beginning of the end,
but it is, perhaps,
the end of the beginning.”***

Palavras do Primeiro-Ministro Winston Churchill ao Parlamento Britânico, após a vitória inglesa na Batalha de El Alamein (1942), durante a Segunda Guerra Mundial.

prólogo

Pró-logo. Em favor do logo. Que seja agora.

O caminho cheio de pedras.

Caminho cheio de pedras.

Cheio de pedras caminho.

Fazendo baliza.

Sem dar meia volta.

Melhor que baliza?

: Terraplanagem.

Tenho um plano pra Terra.

A baliza desvia. Apenas. Há penas.

Se sempre haverá pedras, conviva com elas. Com vida.

Balize. Convide.

“Prazer em conhecê-las, notáveis senhoras.”

Tu és pedra. Então, revolva vulcões (os extintos, inclusive. Nunca se sabe...).

Arranque, impiedosa e re-gu-lar-men-te, os baobás. Todos eles, e ao despontar ainda, tão

logo não se mostrem roseiras. E, inexoravelmente, a indagação recorrente:

mas se a pedra no sapato aperta, por que não tiras o sapato do pé?

Porque dentro do sapato, uma há.

Fora, várias. Todas fazendo favor.

Cada uma a seu modo, com suas arestas.

Rombas, quem dera...

Notadamente pontiagudas, mas.

Agudas as pontas.

Tu agudas as pontas.

E de repente, o neônico, luminoso letreiro:

“¡As pedras se foram!”

Fizeram-nas ir.

Araram a terra. Arei.

Solo infértil é ponto de vista.

Pés descalços na areia branca e fina.

Por entre os dedos que aprendi a chamar artelhos.

Calças coronhas de mentirinha.

Assimetria.

Qual a mais coronha das duas?

Há simetria.

Terraplanagem.

E a mamãe, a dizer que as arestas são sempre menores do que parecem,

isso quando elas existem de fato.

Tu arestas as pedras.

Rombas que eram.

Tu agudas as pontas:

quase cem arestas.

E uma vez mais, o luminoso letreiro:

“Idade da Pedra Polida.”

Agora, sem arestas.

Porque sempre existe uma hora exata.

Para retirar o sapato”

*Viver é todos os dias partilhar
a vida.
(Ela nasce com a cabeça grande demais,
muitos braços
– às vezes sem pernas.)
Abro meu ventre,
minha alma se arreganha
como uma parturiente
em sofrimento.
Dar à luz dói.
Faço isso todos os dias,
exposto como num palco:
aquele bonequinho
sou eu
num mundo que vou montando.*

*Mas nem tudo me assusta,
nem tudo me prende:
posso abrir algumas portas,
posso fechar outras, posso
escolher o sexo
e a cor dos olhos de cada momento.*

*Lya Luft, *Múltipla Escolha**

RESUMO

Introdução: A Síndrome Metabólica (SMet) caracteriza-se pela complexa associação de desordens cardiometabólicas capazes de aumentar o risco cardiovascular de indivíduos por ela acometidos. Apesar de descrições quanto à associação entre esta síndrome, o estresse oxidativo e a função arterial, muitos dos mecanismos envolvidos em sua fisiopatologia não são ainda completamente compreendidos. Diante disso, o presente estudo objetivou verificar o perfil do balanço redox na patogenia da SMet em humanos, comparando-os aos respectivos controles, e suas repercussões cardiometabólicas e na função arterial; **Métodos:** Para este estudo observacional, foram selecionados 24 pacientes com SMet atendidos no Hospital Escola da Universidade Federal de Alagoas e 18 indivíduos aparentemente saudáveis provenientes de uma clínica privada, pareados por idade, sexo, tabagismo e perfil socioeconômico. O diagnóstico do grupo de casos foi estabelecido segundo os critérios da versão Harmonizada da SMet (2009). Durante a avaliação clínica, foram obtidos os valores de pressão arterial e frequência cardíaca, seguindo-se as medidas antropométricas: peso, altura, circunferência abdominal (CA), índice de massa corporal (IMC), relação cintura-quadril (RCQ) e circunferência do pescoço (CP). Após jejum noturno de 12 horas, foram colhidas amostras de sangue venoso para dosagens bioquímicas gerais [perfil glicêmico, lipídico, AST, ALT, proteína C reativa ultrasensível (PCR US), ureia, creatinina e ácido úrico], bem como para as análises do estresse oxidativo (peroxidação lipídica plasmática, atividades das enzimas do balanço redox SOD, catalase, arginase, mieloperoxidase, além da dosagem plasmática de nitrito e peróxido de hidrogênio – H₂O₂). A taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada com base na fórmula MDRD. A avaliação não invasiva da função arterial foi acessada através de tonometria de aplanção da artéria radial esquerda, com a obtenção do índice de amplificação (AI); **Resultados:** Os pacientes do grupo SMet apresentaram maiores índices de obesidade que os respectivos controles (IMC: controles 26,69 ± 3,27 vs SMet 32,09 ± 7,10 kg.m⁻², p<0,01; CA: controles 87,89 ± 7,65 vs SMet 103,3 ± 13,96 cm, p<0,0001; RCQ: controles 0,83 ± 0,06 vs SMet 0,90 ± 0,09, p<0,01; CP: 34,92 ± 3,24 vs SMet 37,46 ± 5,99 cm, p<0,05), além de níveis pressóricos mais elevados e maior descontrole glicêmico e lipídico. O grupo caso apresentou elevação dos marcadores de dano hepático e do ácido úrico, e reduzida TFGe. A peroxidação lipídica plasmática (controles 4,40 ± 0,65 vs SMet 7,99 ± 4,19 [MDA] mM.[Proteína]mg/mL⁻¹, p<0,0001), a atividade da SOD eritrocitária (controles 83,14 ± 57,27 vs SMet 128,60 ± 55,88 UI.mgHb⁻¹, p<0,01), a atividade da mieloperoxidase plasmática (controle 2,36 ± 0,33 vs SMet 2,80 ± 0,53 UI.mL⁻¹.Proteína mg.mL⁻¹; p<0,01) e a concentração sérica de H₂O₂ (controle 221,30 ± 181,70 vs SMet 501,00 ± 283,80 nmol.L⁻¹; p<0,001) estiveram aumentadas no grupo SMet, sem diferença significativa para as demais enzimas, concentração de nitrito e avaliação arterial (AI) entre os grupos. As análises de correlação foram mais expressivas entre a peroxidação lipídica e os índices de obesidade/perfil bioquímico; **Conclusão:** Nos pacientes com SMet, os maiores índices de obesidade e de pressão arterial foram acompanhados por considerável desregulação bioquímica em comparação aos controles, a despeito da terapia farmacológica específica no grupo dos casos. A ausência de diferença significativa para o indicador de rigidez arterial pode indicar a provável influência da terapia farmacológica em curso. Além disso, os pacientes com SMet exibiram evidente desequilíbrio redox sistêmico em comparação aos controles, com a provável participação da via MPO-H₂O₂ como indutora da lipoperoxidação em indivíduos com SMet. Por fim, as correlações observadas apontam para o importante papel do estresse oxidativo na manutenção dos distúrbios metabólicos associados à SMet.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica. Estresse oxidativo. Função arterial. Tonometria de aplanção. Peroxidação lipídica.

ABSTRACT

Introduction: The Metabolic Syndrome (MetS) is characterized by a complex cluster of cardiometabolic disorders capable of augmenting the cardiovascular risk of its carriers. Although existing descriptions related to the association among such syndrome, oxidative stress and arterial function, many of the mechanisms involved in its pathophysiology still remain to be elucidated. Before these observations, the present study aimed to verify the redox balance profile in the pathogenesis of the MetS in human carriers, when compared to control ones, and its cardiometabolic and arterial function outcomes; **Methods:** For this observational study, 24 patients presenting with MetS were selected from the Federal University of Alagoas Teaching Hospital and 18 apparently healthy individuals from a private clinic, all of them age, sex, tobacco use and socioeconomic status-matched. The diagnosis for the cases was established according to the Harmonized version of the MetS (2009). During the clinical assessment, blood pressure levels and heart rate were obtained, followed by the anthropometric measurements: weight, height, waist circumference (WC), body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR) and neck circumference (NC). After a 12-hour fasting period, venous blood samples were collected for general biochemical dosages [glycemic and lipid profile, AST, ALT, high-sensitive C-reactive protein (hs CRP), urea, creatinine and uric acid], as well as for the oxidative stress analyses (serum lipid peroxidation, SOD, catalase, arginase, glutathione peroxidase and myeloperoxidase enzymatic activities, as well as serum nitrite and hydrogen peroxide – H_2O_2 – concentrations). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated base on the MDRD formula. The non-invasive assessment of the arterial function was performed using radial applanation tonometry, being obtained the augmentation index (AI); **Results:** Patients with MetS presented greater obesity indices than the respective controls (BMI: controls 26.69 ± 3.27 vs MetS 32.09 ± 7.10 $kg.m^{-2}$, $p < 0.01$; WC: controls 87.89 ± 7.65 vs MetS 103.3 ± 13.96 cm, $p < 0.0001$; WHR: controls 0.83 ± 0.06 vs MetS 0.90 ± 0.09 , $p < 0.01$; NC: 34.92 ± 3.24 vs MetS 37.46 ± 5.99 cm, $p < 0.05$), besides higher blood pressure levels and major loss of glycemic and lipid control. The case group presented higher levels for the markers of liver damage and uric acid, as well as reduced eGFR. Serum lipid peroxidation (controls 4.40 ± 0.65 vs MetS 7.99 ± 4.19 [MDA] mM.[Protein] $mg.mL^{-1}$, $p < 0.0001$), erythrocyte SOD activity (controls 83.14 ± 57.27 vs MetS 128.60 ± 55.88 UI.mg Hb $^{-1}$, $p < 0.01$), serum myeloperoxidase activity (controls 2.36 ± 0.33 vs MetS 2.80 ± 0.53 UI.mL $^{-1}$.Protein $mg.mL^{-1}$; $p < 0.01$) and H_2O_2 (controls 221.30 ± 181.70 vs MetS 501.00 ± 283.80 nmol.L $^{-1}$; $p < 0.001$) were shown to be increased in the MetS group, with no statistically significant differences for the other considered enzymes, nitrite concentrations and the arterial assessment (AI) between the considered groups. Correlation analyses were more expressive between lipid peroxidation and obesity indices/biochemical profile; **Conclusion:** In patients with MetS, the greater indices of obesity and blood pressure were accompanied by a considerable loss of biochemical regulation compared to controls, although the specific pharmacological therapy in the case group. The lack of difference for the marker of arterial stiffness may indicate the probable influence of the current drug therapy. Furthermore, patients with MetS exhibited evident systemic redox imbalance compared to controls, with the probable participation of the MPO- H_2O_2 pathway as a contributor in the lipoperoxidation observed in individuals with MetS. Finally, the observed correlations point to the important role of oxidative stress in the maintenance of metabolic disturbances related to the MetS.

Keywords: Metabolic Syndrome. Oxidative stress. Arterial function. Applanation tonometry. Lipid peroxidation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismos da contribuição da resistência insulínica para a aterosclerose.....	36
Figura 2 – Efeitos metabólicos decorrentes do excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes.....	39
Figura 3 – Mecanismos de desequilíbrio redox identificados na SMet.....	59
Figura 4 – Mecanismos envolvidos na fisiologia do equilíbrio redox e na patofisiologia do desequilíbrio redox.....	62
Figura 5 – Mecanismos envolvidos na gênese da aterosclerose.....	64
Figura 6 – Mecanismos de inter-relação entre a glicotoxicidade, lipotoxicidade e inflamação, observados comumente nos estados de resistência insulínica.....	73
Figura 7 – Eventos induzidos pela fosforilação do receptor para insulina em células musculares esqueléticas e células endoteliais vasculares.....	76
Figura 8 – Esfigmógrafo desenvolvido por Etienne Jules Marey em 1860.....	81
Figura 9 – Sequência representativa do método para avaliação da função arterial por tonometria de aplanção.....	82
Figura 10 – Esquema representativo das variáveis determinantes do índice de amplificação (AI).....	84
Figura 11 – Esquema representativo da etapa de seleção dos pacientes.....	95
Figura 12 – Perfil glicêmico nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	114
Figura 13 – Insulinemia de jejum e grau de resistência insulínica pelo cálculo do índice HOMA-IR nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	115
Figura 14 – Avaliação da função renal e uricemia nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	116
Figura 15 – Avaliação da função arterial nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	118
Figura 16 – Avaliação da peroxidação lipídica plasmática nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	119
Figura 17 – Avaliação da atividade da enzima superóxido dismutase no componente eritrocitário (A) e plasmático (B) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	120

Figura 18 – Avaliação da concentração plasmática de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	120
Figura 19 – Avaliação da atividade da enzima catalase no componente eritrocitário (A) e plasmático (B) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	121
Figura 20 – Avaliação da atividade plasmática da mieloperoxidase nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	121
Figura 21 – Avaliação da atividade da enzima arginase no componente eritrocitário (A) e plasmático (B) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	122
Figura 22 – Avaliação dos níveis plasmáticos de nitrito nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).....	122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para a SMet de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1999).....	47
Tabela 2 – Critérios diagnósticos para a SMet segundo o <i>National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)</i> (NCEP-ATP III, 2001).....	48
Tabela 3 – Critérios diagnósticos para a SMet segundo a <i>International Diabetes Federation</i> (IDF, 2005).....	49
Tabela 4 – Valores étnico-específicos para diagnóstico de circunferência abdominal aumentada segundo a <i>International Diabetes Federation</i> (IDF, 2005).....	50
Tabela 5 – Critérios diagnósticos da versão “harmonizada” para a SMet (ALBERTI <i>et al.</i> , 2009).....	54
Tabela 6 – Caracterização e antropometria nos pacientes dos grupos controle e SMet.....	111
Tabela 7 – Fármacos utilizados pelos pacientes com diagnóstico de SMet.....	112
Tabela 8 – Terapia farmacológica combinada observada nos pacientes do grupo SMet.....	113
Tabela 9 – Perfil lipídico nos pacientes dos grupos controle e SMet.....	115
Tabela 10 – Avaliação enzimática hepática e níveis de proteína C reativa ultrasensível nos pacientes dos grupos controle e SMet.....	117
Tabela 11 – Parâmetros cardiovasculares nos pacientes dos grupos controle e SMet.....	118
Tabela 12 – Correlações das variáveis antropométricas, bioquímicas e cardiovasculares com os marcadores do estado oxidativo.....	124

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-AA	4-amino-antipirina
ADMA	<i>Asymmetric dimethylarginine</i> (dimetilarginina assimétrica)
AG	<i>Augmentation pressure</i> (pressão de amplificação ou pressão de incremento)
AGEs	<i>Advanced Glycation End Products</i> (produtos da glicação final avançada)
AGL	Ácidos graxos livres
AHA/NHLBI	<i>American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute</i>
AI	<i>Augmentation index</i> (índice de amplificação ou índice de incremento)
ALT	Alanina aminotransferase
AMP	Adenosina monofosfato
Ang II	Angiotensina II
ARG	Arginase
AST	Aspartato aminotransferase
ATP	Adenosina 5-trifosfato dissódio
AVE	Acidente vascular encefálico
BH₄	Tetraidrobiopterina
BHT	<i>Butylated hydroxytoluene</i> (hidroxitolueno butilado)
BRA AT₁	Bloqueador de receptor para angiotensina AT ₁
BSA	<i>Bovine serum albumin</i> (albumina de soro bovino)
CA	Circunferência abdominal
CAT	Catalase
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
CID-9	Nona Revisão da Classificação Internacional das Doenças
CID-10	Décima Revisão da Classificação Internacional das Doenças
Cl	Cloreto
Clinicor	Clínica de Exames Cardiológicos e Ecocardiografia Ltda
CoA	Coenzima A
CP	Circunferência do pescoço

DAC	Doença arterial coronariana
DAN	2,3-diaminonaftaleno
DCVA	Doença cardiovascular aterosclerótica
DDAH	<i>Dimethylarginine dimethylaminohydrolase</i> (dimetilarginina dimetilaminoidrolase)
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
DP	Desvio-padrão
e⁻	Elétrons
ELISA	<i>Enzyme-linked-immunosorbent serologic assay</i>
eNOS	<i>Endothelial nitric oxide synthase</i> (óxido nítrico sintase endotelial)
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ERONs	Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio
ET-1	<i>Endothelin-1</i> (endotelina-1)
FAD	Flavina adenina dinucleotídeo
FC	Frequência cardíaca
FMN	Flavina mononucleotídeo
GCs	Guanilato ciclase solúvel
GLUT4	Transportador para glicose tipo 4
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
GPx	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione reduzida
GTP	Guanosina trifosfato
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-c	<i>High density lipoprotein cholesterol</i> (lipoproteína de alta densidade colesterol)
HiCN	Cianeto de hemoglobina
H₂O₂	Peróxido de hidrogênio
HUPAA/UFAL	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Universidade Federal de Alagoas
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i> (molécula de adesão intercelular-1)

ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> (Federação Internacional do Diabetes)
iECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i> (óxido nítrico sintase induzível)
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IL-18	Interleucina 18
INF-	Interferon gama
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate-1</i> (substrato receptor para insulina-1)
L-arg	L-arginina
LDL-c	<i>Low density lipoprotein cholesterol</i> (lipoproteína de baixa densidade colesterol)
LDLox	LDL oxidada
LOOH	Hidroperóxidos lipídicos
LRC	Laboratório de Reatividade Cardiovascular
MDA	Malonildialdeído
MDC	<i>Max Delbrück Center for Molecular Medicine</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i> (Modificação de dieta na doença renal)
MEHA	3-metil-N-etil-N-(-hidroxietil)-anilina
NAMPT	Nicotinamida fosforibosiltransferase
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III</i>
•NO	<i>Nitric oxide</i> (óxido nítrico ou monóxido de nitrogênio)
nNOS	<i>Neuronal nitric oxide synthase</i> (óxido nítrico sintase neuronal)
•O₂⁻	Ânion radical superóxido
O₂	Oxigênio molecular
•OH	Radical hidroxil
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONOO⁻	Peroxinitrito
P1	Onda de ejeção
P2	Onda refletida
PAS	Pressão arterial sistólica

PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	<i>Plasminogen activator inhibitor-1</i> (Inibidor do ativador de plasminogênio-1)
PAM	Pressão arterial média
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i> (salina tamponada fosfato)
PCR	Proteína C reativa
PCR US	Proteína C reativa ultrasensível
PDK-1	<i>Phosphoinositide dependent protein kinase-1</i> (proteína dependente de fosfoinositídeo quinase-1)
PGA	Produtos de glicação avançada
PI3-K	<i>Phosphoinositide 3-kinase</i> (fosfoinositídeo 3-quinase)
PKC	<i>Protein kinase C</i> (proteína quinase C)
PP	Pressão de pulso
RCQ	Relação cintura-quadril
SMet	Síndrome Metabólica
SOD	<i>Superoxide dismutase</i> (superóxido dismutase)
TBA	<i>Thiobarbituric acid</i> (ácido tiobarbitúrico)
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i> (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico)
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TG	Triglicerídeos
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF-	<i>Tumor necrosis factor alpha</i> (fator de necrose tumoral alfa)
UV	Ultravioleta
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i> (molécula de adesão celular vascular-1)
VLDL-c	<i>Very low density lipoprotein cholesterol</i> (lipoproteína de muito baixa densidade colesterol)
VOP	Velocidade da onda de pulso
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
WST-1	<i>2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H</i>

XO

tetrazolium

Xanthine oxidase (Xantina oxidase)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 Problematização	24
1.2 Justificativa	25
2 OBJETIVOS	28
3 REVISÃO DA LITERATURA	29
3.1 As doenças cardiometabólicas: uma ameaça pandêmica	29
3.2 Um representante a rigor: a Síndrome Metabólica	30
3.3 A partitura por trás dos acordes	34
3.4 Estaria o denominador comum ainda no interior da Caixa de Pandora?	37
3.5 Tecido adiposo abdominal e tecido adiposo periférico: “vilão” e “mocinho”?	39
3.6 Por entre o fogo cruzado, à procura de uma utilidade plausível	44
3.7 As múltiplas faces do prisma sindrômico	45
3.8 A SMet e seu estado da arte: o ponto final?	51
3.9 O endotélio vascular: unidade estrutural ou morfofuncional?	55
3.10 O desequilíbrio redox na SMet: uma relação de causalidade?	70
3.11 Na marcha da SMet, do dano endotelial à lesão macrovascular: a aterosclerose	77
3.12 Sob a ótica da avaliação vascular não invasiva: a tonometria de aplanação	80
4 METODOLOGIA	91
4.1 Caracterização do estudo	91
4.1.1 Definição da amostra.....	91
4.1.2 Cálculo do tamanho da amostra.....	91
4.1.3 Aspectos éticos.....	92
4.1.4 Definição dos casos: critérios de inclusão.....	93
4.1.5 Definição dos casos: critérios de exclusão.....	93
4.1.6 Definição dos controles: critérios de inclusão.....	93
4.1.7 Definição dos controles: critérios de exclusão.....	94
4.1.8 Grupos alocados durante a seleção.....	94
4.2 Avaliação clínica inicial	95
4.3 Avaliação antropométrica	96

4.4 Avaliação eletrocardiográfica.....	98
4.5. Avaliação não invasiva da função arterial.....	98
4.6 Coleta de amostras biológicas.....	99
4.7 Processamento e armazenamento das amostras biológicas.....	99
4.8 Dosagens bioquímicas gerais.....	100
4.9 Dosagem sérica de ácidos graxos livres (AGL).....	101
4.10 Dosagem sérica de insulina.....	101
4.11 Avaliação do estado de resistência insulínica através do índice HOMA-IR.....	102
4.12 Avaliação do estado redox.....	102
4.12.1 Dosagem da peroxidação lipídica plasmática.....	102
4.12.2 Dosagem sérica de proteínas totais.....	103
4.12.3 Preparo do lisado eritrocitário.....	104
4.12.4 Dosagem de hemoglobina.....	104
4.12.5 Dosagem da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) no componente eritrocitário.....	105
4.12.6 Dosagem plasmática da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD).....	105
4.12.7 Dosagem plasmática da concentração de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂).....	106
4.12.8 Dosagem da atividade da enzima catalase no componente eritrocitário.....	106
4.12.9 Dosagem plasmática da atividade da enzima catalase.....	107
4.12.10 Dosagem da atividade da enzima mieloperoxidase no componente plasmático..	107
4.12.11 Dosagem da atividade da enzima arginase no componente eritrocitário.....	107
4.12.12 Dosagem plasmática da atividade da enzima arginase.....	108
4.12.13 Dosagem plasmática dos níveis de nitrito.....	108
4.13 Reavaliação dos pacientes.....	109
4.14 Tratamento dos dados e análise estatística.....	110
5 RESULTADOS.....	111
5.1 Caracterização da amostra e antropometria.....	111
5.2 Perfil glicêmico.....	114
5.3 Insulinemia e resistência insulínica (índice HOMA-IR).....	114
5.4 Perfil lipídico.....	115
5.5 Função renal e uricemia.....	116
5.6 Avaliação enzimática hepática e proteína C reativa ultrasensível.....	117
5.7 Parâmetros cardiovasculares.....	117
5.8 Avaliação da função arterial.....	118

5.9 Avaliação do balanço redox	119
5.9.1 Avaliação da peroxidação lipídica plasmática.....	119
5.9.2 Atividade da superóxido dismutase.....	119
5.9.3 Concentração plasmática de peróxido de hidrogênio (H ₂ O ₂).....	120
5.9.4 Atividade da catalase.....	120
5.9.5 Atividade da mieloperoxidase (MPO).....	121
5.9.6 Atividade da arginase.....	122
5.9.7 Concentração plasmática de nitrito.....	122
5.10 Análises de correlação	123
6 DISCUSSÃO	126
7 SUMÁRIO DOS PRINCIPAIS ACHADOS	166
8 CONCLUSÃO	167
9 REFERÊNCIAS	168
10 ANEXO	220

1 INTRODUÇÃO

1.1 Problematização

A Síndrome Metabólica (SMet) – importante representante das doenças cardiometabólicas e com considerável aumento de sua prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento (SJOGREN *et al.*, 2005; CARANTI *et al.*, 2008; CAMERON, 2010; LI *et al.*, 2011a; OTANI, 2011; GOLBIDI *et al.*, 2012) – caracteriza-se pela complexa associação, em um mesmo indivíduo, de desordens cardiovasculares e metabólicas (LI *et al.*, 2011c; YANG *et al.*, 2011; EL-KOOFY *et al.*, 2012) capazes de promover o início e a progressão da doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) (GRUNDY *et al.*, 2005; ADIELS *et al.*, 2008; SALAZAR *et al.*, 2011). Nesta associação de fatores, figuram obesidade central, dislipidemias, hiperinsulinemia, resistência insulínica e hipertensão arterial sistêmica (HAMDY *et al.*, 2003; REAVEN, 2004; NINOMIYA *et al.*, 2004; CHAN *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2010).

Ainda que notadamente relacionada ao aumento do risco cardiovascular (GADDAM *et al.*, 2011; KAWAMOTO *et al.*, 2011), muito se discute a respeito de sua conceituação diagnóstica e aspectos étnicos relacionados (ALBERTI & ZIMMET, 2008; GALE, 2008; SULLIVAN & RATNER, 2011), com sua utilidade na prática clínica posta em xeque recentemente (GRUNDY, 2008; CAMERON *et al.*, 2009; REAVEN, 2009; TENENBAUM & FISMAN, 2011). Além disso, apesar de referências feitas a alterações metabólicas que podem responder pelo início e manutenção dos distúrbios orgânicos relacionados à síndrome – tais como obesidade central (GRUNDY *et al.*, 2005; KOTRONEN & YKI-JÄRVINEN, 2008) e resistência insulínica (CNOP *et al.*, 2002; RUAN & GUAN, 2009), a falta de identificação de um substrato unificador comprovado para esta condição sindrômica alimenta críticas e discussões a respeito do tema (GUIZE *et al.*, 2008; ALBERTI *et al.*, 2009).

Tendo-se tornado verdadeiro problema de saúde pública (CARANTI *et al.*, 2008; CAMERON, 2010; KHANAM *et al.*, 2011; STELLATO *et al.*, 2011), com proporções epidêmicas (ALISI *et al.*, 2011; KAWAMOTO *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2011c), a SMet vem ganhando atenção crescente na literatura (ECKEL *et al.*, 2006; CAMERON, 2010), em decorrência de sua inegável participação em diferentes processos metabólicos patológicos

(FONSECA, 2005; BRITTON & FOX, 2011), com possíveis repercussões sobre o estado bioquímico geral (DANDONA *et al.*, 2005; BRUCE & BYRNE, 2009), balanço redox (BALLETSCHOFER *et al.*, 2000; BRUCE & HANSON, 2010; LI *et al.*, 2010) e função arterial nos indivíduos por ela acometidos (KAMPUS *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2011b; VAN BUSSEL *et al.*, 2011).

Com base nas evidências supracitadas, hipotetiza-se que o diagnóstico de SMet, em uma amostra extraída da população da cidade de Maceió-Alagoas, correlaciona-se com o estado redox observado nestes indivíduos, com consequente prejuízo à função arterial.

Nas páginas subsequentes, o presente trabalho traz como foco de estudo a SMet e suas implicações sobre os estados cardiometabólico e redox em humanos, atentando para prováveis mecanismos que se escondem por trás desta personagem que se nos apresenta. Por entre os questionamentos não completamente compreendidos, o que atualmente se conhece a respeito da SMet não se mostra – *ainda* – como a imagem completa desta desordem metabólica, e o ponto comum para estas numerosas (in)definições parece estar alocado adiante do que até então se vê. *Plus ultra*. Mais além.

1.2 Justificativa

No contexto das doenças cardiometabólicas, a SMet tem se tornado uma importante causa de preocupação no âmbito da saúde pública, em decorrência do rápido aumento em sua prevalência na população mundial (PUNG & CHILIAN, 2010; BRIET & SCHIFFRIN, 2011).

Os prejuízos decorrentes da referida síndrome figuram entre os mais diversos, estando a SMet indubitavelmente associada ao aumento do risco cardiovascular (ROCHA, 2008; BRUCE & BYRNE, 2009; GADDAM *et al.*, 2011; BAI *et al.*, 2012), com desfechos cardiometabólicos desfavoráveis e, por conseguinte, importantes implicações socioeconômicas para os indivíduos por ela acometidos (SAIJO *et al.*, 2009; ANDERSON & TAYLOR, 2011; OUCHI *et al.*, 2011; RYOO *et al.*, 2011).

Paradoxalmente, em oposição ao crescente aumento deste agravo à saúde humana nas diferentes populações, os sistemas de saúde ao redor do mundo não estão preparados para enfrentar a atual epidemia de obesidade e distúrbios metabólicos correlatos, sendo urgente o desenvolvimento de programas que promovam melhor cuidado aos pacientes sob elevado

risco cardiometabólico (RAMOS *et al.*, 2011). De fato, a premente melhoria no controle dos fatores de risco relacionados à SMet passa, necessariamente, pela adequada compreensão dos mecanismos responsáveis pelo desencadeamento e manutenção do processo mórbido (FORD *et al.*, 2003; RABELINK & LUSCHER, 2006; RUDOLPH & FREEMAN, 2009; MILLER *et al.*, 2011; TESAURO & CARDILLO, 2011). Trafegando neste sentido, muitos dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SMet, o agrupamento de seus fatores de risco e as vias de prejuízo orgânico através das quais esta síndrome contribui para o aumento do risco cardiovascular, entretanto, não são ainda completamente compreendidos (ARMUTCU *et al.*, 2008; ALBERTI *et al.*, 2009; SIMMONS *et al.*, 2010; BAI *et al.*, 2012).

Diante disso, apesar dos crescentes avanços no estudo do estresse oxidativo, também conhecido como desequilíbrio redox (DIMMELER *et al.*, 2002; LANDMESSER *et al.*, 2004; DEANFIELD *et al.*, 2007), a evidência de seu aumento em indivíduos com SMet ainda suscita muitos debates (COLAS *et al.*, 2011). Ademais, diversos aspectos relativos à sua influência sobre a fisiopatologia cardiovascular ainda não foram descritos em sua completude (PAPAHARALAMBUS & GRIENDLING, 2007), de modo que biomarcadores sensíveis e específicos que possam ser utilizados na prática clínica no intuito de avaliar o estado redox precisam ser desenvolvidos (TOUYZ, 2004).

Neste contexto, diversos estudos destacam a associação entre a SMet e a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) (BRUCE & HANSON, 2010; LI *et al.*, 2010; ALISI *et al.*, 2011), com estas espécies sendo capazes de promover efeito tóxico sobre o metabolismo celular (TOUYZ & SCHIFFRIN, 2004). E ainda que tal toxicidade apresente-se pleiotrópica, com prejuízo sobre os mais variados sistemas orgânicos (EVANS *et al.*, 2002; KIM *et al.*, 2006; CACOUB *et al.*, 2009), considerável dano morfofuncional é observado sobre a vasculatura, com aumento da rigidez arterial e subsequente lesão de órgãos-alvo (KIM *et al.*, 2006; RITCHIE & CONNELL, 2007; LAVI *et al.*, 2008). Entretanto, poucos são os estudos direcionados à investigação da relação entre a SMet e os diferentes parâmetros de rigidez vascular (SCHILLACI *et al.*, 2005; KOVAITE *et al.*, 2007).

Diante destas constatações, e uma vez que medidas de intervenção terapêutica mais efetivas estão condicionadas à descrição adequada das características da população alvo (RAMOS *et al.*, 2011), observa-se a necessidade do desenvolvimento de novos estudos que permitam dissecar as vias metabólicas envolvidas nos processos de desregulação

cardiometabólica (MILLER *et al.*, 2011), principalmente no que se refere ao binômio SMet-estresse oxidativo, e as implicações deste sobre a saúde vascular, na tentativa de melhor elucidar seus possíveis determinantes. Estes últimos, uma vez mapeados, permitirão avaliar as repercussões dos diferentes parâmetros cardiometabólicos sobre o diagnóstico precoce de comorbidades, complicações (BALLETSCHOFER *et al.*, 2000; FU *et al.*, 2011) ou mesmo estratificação de risco (ABDILLA *et al.*, 2007), alimentando a esperança da identificação de novos alvos terapêuticos (LEITINGER, 2005; GAO & MANN, 2009; NITTA, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o perfil do equilíbrio redox e seu papel na patogenia da SMet em humanos, em uma amostra da cidade de Maceió, Alagoas, comparando-os aos respectivos controles, além de suas repercussões cardiometabólicas e na função arterial.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil antropométrico, bioquímico e cardiovascular de uma amostra de indivíduos com SMet em comparação a um grupo controle;
- Avaliar a função arterial em indivíduos com SMet, comparando-a à observada em um grupo de pacientes controles;
- Analisar o estado redox em indivíduos com SMet, através da detecção dos níveis de peroxidação lipídica e peróxido de hidrogênio plasmáticos, bem como a atividade das enzimas superóxido dismutase, catalase e mieloperoxidase, comparando-o ao identificado em pacientes controles;
- Mensurar, indiretamente, os níveis de óxido nítrico plasmático, por meio da quantidade de nitrito plasmático, e a atividade da enzima arginase em indivíduos com SMet, em comparação aos respectivos controles;
- Observar a possível correlação entre os marcadores do estresse oxidativo avaliados e a função arterial nos grupos considerados;
- Verificar a possível correlação entre os parâmetros bioquímicos gerais e os marcadores do estresse oxidativo na amostra estudada.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 As doenças cardiometabólicas: uma ameaça pandêmica

Ao longo do século XX, as doenças cardiovasculares foram descritas como as maiores responsáveis por morbimortalidade em países em desenvolvimento (KAHN *et al.*, 2005; NAJJAR *et al.*, 2005; KHANAM *et al.*, 2011), representando atualmente a primeira causa de morbimortalidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento (SANTHANAM *et al.*, 2008). As estatísticas recentes são alarmantes, estimando-se que 17 milhões de mortes ocorram por ano em decorrência de tais doenças em todo o globo (RYOO *et al.*, 2011). O aumento na mortalidade decorrente de doenças cardiovasculares ao redor do mundo tem, de modo crescente, posto sob foco tais agravos, com destaque para a desafiadora necessidade do desenvolvimento de medidas capazes de promover diagnóstico precoce do comprometimento orgânico vascular e metabólico, permitindo intervenções mais incisivas e, conseqüentemente, melhor resposta terapêutica (LAKKA *et al.*, 2002; PIZZI *et al.*, 2006; BRUCE & BYRNE, 2009; SAIJO *et al.*, 2009; SCHIMIDT *et al.*, 2011).

As mudanças no estilo de vida da população, principalmente aquelas relacionadas à redução da prática regular de atividade física acompanhada do aumento da ingestão calórica têm sido apontadas como as grandes responsáveis pelas significativas modificações identificadas no perfil da mortalidade mundial, seja em países em desenvolvimento ou mesmo em países desenvolvidos (HONG *et al.*, 2007; GUPTA & GUPTA, 2010; JIANG *et al.*, 2011; ODA, 2011; TAVARES *et al.*, 2011; PEREIRA-LANCHA *et al.*, 2012).

Esse binômio repercutiu negativamente sobre parâmetros antropométricos relacionados ao estado metabólico, dentre os quais o índice de massa corporal (IMC) (que sofreu considerável aumento na população mundial entre os anos de 1980 e 2008) (OMS, 2011) e a circunferência abdominal (CA), também com aumento expressivo na população americana (LI *et al.*, 2007), associado a um significativo prejuízo sobre os indicadores de saúde globais (OMS, 2011).

Seguindo essa tendência de ordem pandêmica, no Brasil, apesar de sua diminuição – principalmente para doenças cerebrovasculares e algumas formas de doença cardíaca, as doenças cardiovasculares representam a primeira causa de morte no país, sendo tais agravos –

paradoxalmente – em sua grande maioria, passíveis de prevenção (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2011; SCHMIDT *et al.*, 2011).

Considerando-se a atual compreensão de que tais prejuízos à saúde relacionam-se diretamente ao desequilíbrio do metabolismo e suas repercussões sobre diferentes órgãos e sistemas, torna-se cada vez mais presente a vigência do termo “doença cardiometabólica”, como forma de melhor enfatizar as inter-relações existentes entre os aspectos metabólicos e cardiovasculares (SABEVA *et al.*, 2009; WONG *et al.*, 2009). Outrossim, nos últimos anos a literatura vem atentando para o uso do termo “risco cardiometabólico” (LAVOIE *et al.*, 2011), além do já consagrado termo “risco cardiovascular” (FONSECA, 2005; ECKEL *et al.*, 2006; CEREDA *et al.*, 2011; RAMOS *et al.*, 2011; REDDIGAN *et al.*, 2011; SALAZAR *et al.*, 2011; SULLIVAN & RATNER, 2011), em vista o atual reconhecimento de que o risco para comprometimento orgânico perpassa o conceito meramente cardiovascular, assumindo natureza multifacetada de ordem metabólica e, assim, corroborando o novo conceito para as doenças cardiovasculares, agora reconhecidas como cardiometabólicas (KRAUSHAAR & KRÄMER, 2009; LAVOIE *et al.*, 2011).

Nos últimos anos, a atenção crescente dada às doenças cardiometabólicas vem permitindo o delineamento de novas definições, com base na identificação das conexões entre diferentes vias metabólicas ou mesmo pela descrição de novas vias implicadas em distúrbios orgânicos (XIAO-YUN *et al.*, 2009; SABIO *et al.*, 2010; LEIBOWITZ & SCHIFFRIN, 2011; POVEL *et al.*, 2011; STELLATO *et al.*, 2011). O novo cenário das doenças cardiometabólicas no século XXI personifica, portanto, a afirmação admonitória, premonitória e até mesmo “profética”, por que não dizer? – da escritora ucraniana, naturalizada brasileira, Clarice Lispector, segundo a qual “*O melhor ainda não foi escrito. O melhor está nas entrelinhas.*”¹ Um relato da autora feito há quase quarenta anos e que, a despeito do tempo, permanece válido, atemorizante e, indubitavelmente, *sindrômico*.

3.2 Um representante a rigor: a Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SMet) – também conhecida como *Síndrome X* (STÜHLINGER *et al.*, 2002; MATSUZAWA *et al.*, 2004), *Síndrome da Resistência Insulínica* (SALAZAR *et al.*, 2011), *Síndrome da Obesidade Visceral* (HIROSE *et al.*, 2009),

¹Fragmento extraído da obra *Água Viva*, publicada por Clarice Lispector em 1973, pela Editora Artenova.

Síndrome Cardiometabólica, Quarteto Letal (GRUNDY *et al.*, 2005), *Síndrome Dismetabólica, Síndrome Dismetabólica Cardiovascular* (NINOMIYA *et al.*, 2004), *Síndrome Metabólica Múltipla, Síndrome de Reaven, Síndrome X Metabólica, O Fenômeno “H” ou Síndrome Plurimetabólica* (HAYDEN & TYAGI, 2002) – caracteriza-se por uma complexa constelação de anormalidades cardiovasculares e metabólicas capazes de promover o desenvolvimento de DCVA (REAVEN, 1988; ALBERTI *et al.*, 2009; BREVETTI *et al.*, 2010).

Dentre as referidas anormalidades, figuram obesidade abdominal, resistência insulínica, dislipidemia (provavelmente a anormalidade mais correlacionada com a resistência insulínica, com elevação dos níveis séricos de triglicerídeos e redução dos níveis de HDL colesterol), hipertensão arterial, hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatória (HAMDY *et al.*, 2003; REAVEN, 2004; NINOMIYA *et al.*, 2004; CHAN *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2010), sendo a versão original da “Síndrome X” – inicialmente assim descrita por sua origem desconhecida (KIM & REAVEN, 2004; RUAN & GUAN, 2009) – representada pela associação de hipertensão, resistência à captação de glicose mediada por insulina, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, elevação sérica de VLDL colesterol e triglicerídeos, além de redução nos níveis de HDL colesterol (BJÖRNTORP, 1990; MCLAREN, 1997). E face aos diversos fatores diagnósticos determinantes, é também amplo o espectro de apresentação clínica desta síndrome (GRUNDY *et al.*, 2005).

Nos últimos anos, a SMet vem se tornando um problema de saúde pública de proporções mundiais (SJOGREN *et al.*, 2005; CARANTI *et al.*, 2008; CAMERON, 2010; LI *et al.*, 2010; PUNG & CHILIAN, 2010; BRIET & SCHIFFRIN, 2011; KHANAM *et al.*, 2011; STELLATO *et al.*, 2011), verdadeira pandemia cujas anormalidades aparecem diretamente relacionadas ao aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares (ROCHA, 2008; GADDAM *et al.*, 2011), fato responsável pela atenção crescente dada a este agravo pelos governos em nível internacional (CAGAMPANG *et al.*, 2011). Os indivíduos por ela acometidos apresentam risco aumentado de 2 vezes para o desenvolvimento de doença cardiovascular e de 5 vezes para o desenvolvimento de diabetes melito tipo 2 (CRUZ *et al.*, 2004; GUPTA & GUPTA, 2010; GRONNER *et al.*, 2011), principalmente como consequência do incremento paulatino na incidência de sobrepeso e obesidade nas diferentes populações (LAKKA *et al.*, 2002; BRUCE & BYRNE, 2009). No que se refere a desfechos cardiovasculares desfavoráveis decorrentes da SMet, as mulheres encontram-se sob maior risco que os homens (HONG *et al.*, 2007).

A dramática elevação da incidência de SMet na população adulta nas últimas duas décadas (ALISI *et al.*, 2011), bem como da prevalência dos componentes da síndrome em crianças e adolescentes (HUTCHESON & ROCIC, 2012), implicou atenção crescente na literatura internacional (GRUNDY *et al.*, 2005; ECKEL *et al.*, 2006; CAMERON, 2010), com abordagens investigativas tanto em modelos animais (MASUZAKI *et al.*, 2001; KUO *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2010; CHA *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2011) como em estudos clínicos (LORENZO *et al.*, 2003; CAMERON *et al.*, 2007; PLANTINGA *et al.*, 2008; LEY *et al.*, 2009; XU *et al.*, 2010; KHANAM *et al.*, 2011). Tal fato é evidenciado pelo grande número de publicações que fazem referência à SMet. Utilizando-se a palavra-chave “*metabolic syndrome*” no banco de dados PUBMED (US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2011), em acesso em 13 de setembro de 2011, foram encontrados 36.309 artigos que traziam esse descritor, dos quais 9.516 representavam artigos de revisão. Em 14 de setembro de 2011, nova busca registrou a presença de 36.332 artigos relacionados, com, portanto, 23 novas publicações em apenas um dia. Novo acesso em 13 de outubro de 2011 revelou a existência de 36.673 registros de publicações, com 364 novos artigos no intervalo considerado (um mês), evidenciando uma média diária de 11,74 novas publicações a respeito do tema. Por fim, em 19 de novembro de 2012, 41.595 artigos relacionados à mesma palavra-chave foram identificados, com 4.922 novas publicações nos últimos treze meses (média mensal de 378,71 novas publicações).

Não obstante este crescente número de publicações, muito se discute a respeito da utilidade prática desta definição (BRUNO *et al.*, 2004; CAMERON *et al.*, 2009; TENENBAUM & FISMAN, 2011). Desde as primeiras referências à síndrome – e seus possíveis mecanismos patofisiológicos (VAGUE, 1956; REAVEN, 1988; DANDONA *et al.*, 2005), este conceito não é rotineiramente utilizado na prática clínica (GRUNDY, 2005; GALE, 2008; ALISI *et al.*, 2011). Recentemente, a aplicabilidade clínica do diagnóstico de SMet vem sendo questionada, com conceitos, por vezes, diametralmente opostos (REAVEN, 2005; REAVEN, 2005b; TERAMURA *et al.*, 2007; REAVEN, 2009; ECKEL *et al.*, 2010; SIMMONS *et al.*, 2010; CAMERON, 2010).

De um lado deste verdadeiro “cabo-de-guerra”, estudos demonstram que a síndrome *per se* não seria mais eficiente em identificar indivíduos sob maior risco cardiovascular que seus parâmetros isolados (KAHN *et al.*, 2005; WILSON *et al.*, 2005; ECKEL *et al.*, 2010; SALAZAR *et al.*, 2011). Do outro, estudos destacam que o diagnóstico de SMet é capaz de prever o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes (CHEAL *et al.*,

2004; GRUNDY *et al.*, 2005; CAMERON *et al.*, 2009; LEY *et al.*, 2009), com a SMet aumentando o risco de evolução com desfechos cardiovasculares desfavoráveis em comparação ao observado na vigência de quaisquer dos seus componentes separadamente (HUTCHESON & ROCIC, 2012). Tais constatações divergentes partiriam do pressuposto de que os critérios diagnósticos não contribuem com o mesmo peso para o aumento do risco cardiovascular (MEIGS, 2002; NINOMIYA *et al.*, 2004; WILSON *et al.*, 2005; CARANTI *et al.*, 2008; LEU *et al.*, 2011; MOK *et al.*, 2011; SULLIVAN & RATNER, 2011), apresentando a hiperglicemia participação mais proeminente na determinação deste risco que os demais constituintes em alguns relatos (STOLAR, 2007), com a hipertensão (LEU *et al.*, 2011) e a redução de HDL colesterol sendo os mais significativos para o aumento do risco cardiovascular em outros relatos (REAVEN, 2005a).

A explicação para a não observação de aumento do risco cardiovascular quando dois ou mais critérios aparecem somados parece residir no fato destes apresentarem vias de comprometimento metabólico comuns. Assim, ao compartilharem tais vias, os critérios associados não aumentariam o risco pelo fato de as alterações apresentarem o mesmo mecanismo de prejuízo metabólico (TENENBAUM & FISMAN, 2011). Apesar destas constatações, contradições quanto a este aspecto existem, pois algumas combinações dos componentes da SMet são descritas como mais deletérias que outras (GUIZE *et al.*, 2008), sendo também relatado incremento substancial do risco para desenvolvimento de doença cardiovascular com o aumento do número de fatores relacionados à SMet (WILSON *et al.*, 2005). Além disso, alguns componentes aparecem como preditores tão fortes para risco de doença cardiovascular quanto a própria SMet, estando os indivíduos com hipertensão arterial sistêmica e tolerância diminuída à glicose sob maior risco para doença arterial coronariana e mortalidade (HONG *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2007).

Ainda assim, em indivíduos com SMet, o risco cardiovascular em longo prazo está notadamente aumentado (ALBERTI & ZIMMET, 2008; KATANO *et al.*, 2011); porém, a avaliação deste risco passa, necessariamente, pela aplicação individual do escore de risco de Framingham² (GRUNDY *et al.*, 2005), já que os critérios diagnósticos para a SMet não

²O Estudo do Coração de Framingham (*The Framingham Heart Study*) foi desenhado com o objetivo de identificar fatores ou características comuns que contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares através do seguimento, por um longo período de tempo, de um grande número de participantes que ainda não haviam desenvolvido sintomas de doença cardiovascular e que não haviam sofrido infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico. Inicialmente, foram recrutados 5.209 homens e mulheres (uma amostra randomizada equivalente a dois terços da população adulta da cidade de Framingham, estado de Massachusetts, EUA) com idade entre 30 e 62 anos (estes, integrantes da coorte original, *The Original Cohort*),

consideram importantes fatores determinantes de risco cardiovascular, tais como tabagismo e níveis séricos de LDL colesterol. Este aspecto, à luz de estudos recentes, reforça que a SMet não poderia ser estritamente tomada como critério isolado para avaliação de risco cardiovascular (GRUNDY *et al.*, 2005; STOLAR, 2007).

3.3 A partitura por trás dos acordes

Diversos estudos apontam a problemática dos prejuízos orgânicos induzidos pelos distúrbios metabólicos na SMet, com todos os possíveis efeitos danosos sobre os indivíduos com este diagnóstico (GADDAM *et al.*, 2011; JIANG *et al.*, 2011). Ainda que bastantes sejam as discussões quanto ao diagnóstico precoce para esta condição sindrômica (LAKKA *et al.*, 2002; KHANAM *et al.*, 2011), boa parte do que atualmente se descreve é referente aos processos evidenciados em condições patológicas já instaladas (MALIK *et al.*, 2004; HONG *et al.*, 2007; RUAN & GUAN, 2009; NITTA, 2011). Entretanto, o ponto inicial das cascatas metabólicas observadas na evolução da SMet parece, na linha temporal, estar alocado em estágios iniciais do desenvolvimento orgânico (GROOP & ORHO-MELANDER, 2001; SRINIVASAN *et al.*, 2006; HØJBJERRE *et al.*, 2011).

Evidências recentes apontam para o fato de que, sob a ótica de sua base fisiopatológica, o curso da SMet se iniciaria em momentos tão precoces do desenvolvimento humano quanto o período de vida intrauterina (ALISI *et al.*, 2011). Segundo estas descrições, o estado nutricional materno – quantitativo e qualitativo – seria capaz de exercer efeito deletério sobre o concepto. A exposição fetal ao ambiente de subnutrição – em períodos críticos de desenvolvimento – acarretaria mudanças permanentes em vias endócrinas e metabólicas, na tentativa de garantir fornecimento energético adequado para órgãos vitais. Com isso, trar-se-iam consequências danosas quando o mesmo organismo (nascido com baixo

iniciando-se o primeiro ciclo de anamnese e exames físicos, posteriormente analisados para padrões comuns relacionados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Desde 1948, os participantes eram reavaliados a cada dois anos, com realização de anamnese e exame físico detalhados, além de exames laboratoriais, tendo no ano de 1971 sido incluída a segunda geração, com o estudo dos descendentes (*The Offspring Study*), composto de 5.124 homens e mulheres descendentes da coorte original, incluindo-se os respectivos cônjuges. Em abril de 2002, uma nova fase do estudo foi iniciada, com a inclusão da terceira geração de participantes (*The Third Generation Cohort, GEN III*), os netos da coorte original, com o recrutamento de 4.095 participantes em 2005. A análise dos dados obtidos permite atualmente a predição do risco cardiovascular para um dado indivíduo, estimando-se o risco de desfechos cardiovasculares com base em funções de risco. A escolha do algoritmo mais apropriado para a predição do risco cardiovascular deve considerar os seguintes componentes: desfecho cardiovascular, população alvo, horizonte de tempo e fatores de risco associados (FRAMINGHAM HEART STUDY, 2011).

peso) fosse exposto à elevada ingestão calórica nos períodos pós-natais, com participação marcante de polimorfismos e mutações de genes reguladores da sensibilidade insulínica (GROOP & ORHO-MELANDER, 2001; SRINIVASAN *et al.*, 2006; BRUCE & BYRNE, 2009; ALISI *et al.*, 2011).

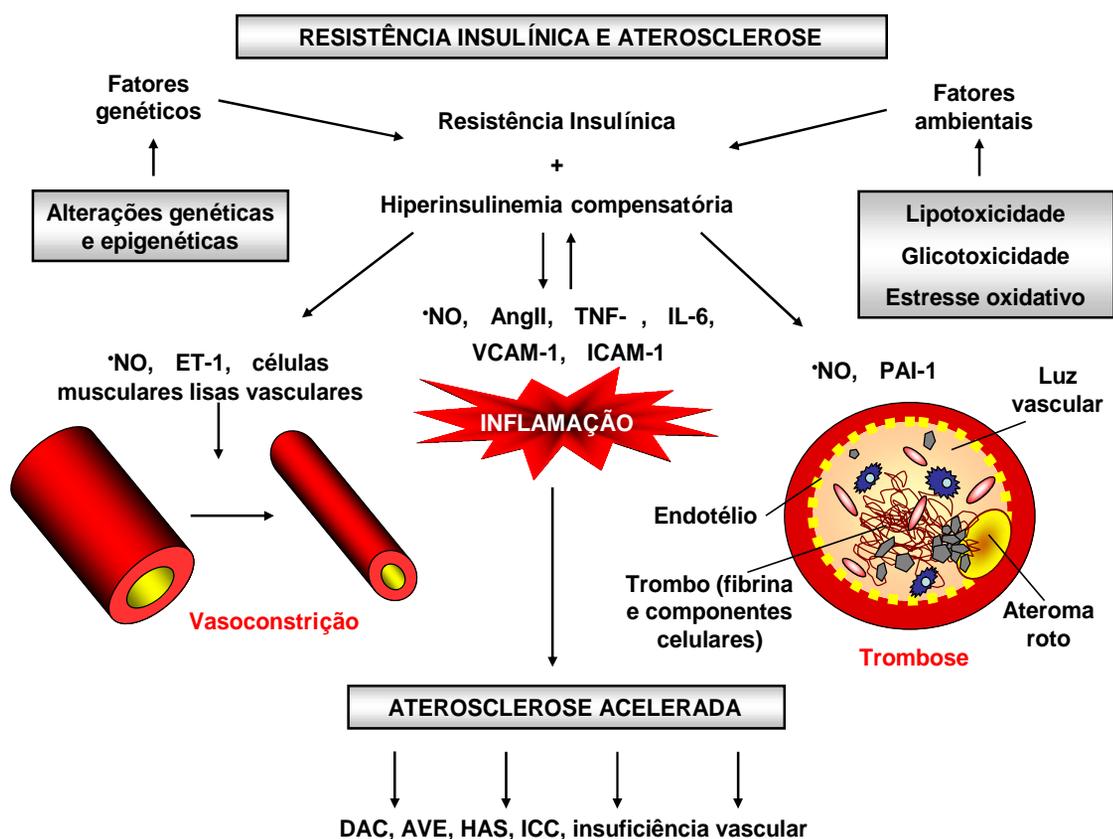
Apesar do reconhecimento da participação genética no estabelecimento da SMet [sua herdabilidade variando entre 6,3% e 50% (NOCK *et al.*, 2009)], com estudos em gêmeos demonstrando alta concordância dos componentes da SMet em gêmeos idênticos comparados com gêmeos heterozigotos (MEIGS, 2002), entretanto, nenhum marcador genético determinante pode ainda ser identificado (AGUILAR-SALINAS *et al.*, 2004; BAKER *et al.*, 2009; NOCK *et al.*, 2009; PARK *et al.*, 2009; SINGMANN *et al.*, 2009; LEU *et al.*, 2011; MOON *et al.*, 2011), apesar de muitos genes de susceptibilidade descritos (ZENG *et al.*, 2011), com referências feitas aos genes reguladores da distribuição de gordura corporal, bem como àqueles relacionados à lipólise e metabolismo glicídico na musculatura esquelética (GROOP & ORHO-MELANDER, 2001), além de referências à participação da adiponectina (LEU *et al.*, 2011). Desta forma, o cerne da doença metabólica de natureza hereditária seria representado também por alterações epigenéticas (**Figura 1**) – externas ao DNA, porém capazes de modificar sua capacidade de transcrição, como os processos de hipermetilação ou hipometilação (BRUCE & HANSON, 2010). Assim, aventa-se que a combinação entre estressores ambientais e predisposição genética seria capaz de promover disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, favorecendo o desenvolvimento da SMet (O'RAHILLY, 1999). Uma vez que o hipotálamo representa o centro primário cerebral responsável pela regulação da ingestão alimentar e da homeostase do peso corporal (PATEL & SRINIVASAN, 2011) através de mecanismos complexos (REMMERS & DELEMARRE-VAN DE WAAL, 2011), evidências recentes apontam que alterações observadas nos estágios iniciais do desenvolvimento orgânico podem exercer impacto de longo prazo sobre a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, com repercussões metabólicas negativas em estágios tardios do desenvolvimento (CAGAMPANG *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2011b).

Diante disso, as intervenções precoces sobre o estado metabólico nas diferentes fases do desenvolvimento humano devem ser promovidas e, mais que isso, alcançadas (DE FERRANTI *et al.*, 2004; ASKIE *et al.*, 2010; MAGNUSSEN *et al.*, 2010; KHANAM *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2011b; VICKERS, 2011), considerando-se a possibilidade de comprometimento genético ou epigenético como influentes no estabelecimento da condição síndrome (BRUCE & HANSON, 2010; ALISI *et al.*, 2011). Desta forma, a adequação

nutricional no período gestacional desponta como importante possibilidade de intervenção na prevenção da SMet (ALISI *et al.*, 2011).

Assim, o que atualmente se vê e – *literalmente* – ouve quanto às origens da “Síndrome X” é apenas uma “sinfonia” que, como tal, deve ser atentamente ouvida; sua compreensão holística, porém, parece depender do acesso, por parte do público, às notações em partituras *metabolicamente* orquestradas quando o espetáculo era ainda concebido. Estabelece-se, portanto, para a SMet, uma etiologia multifatorial (BRUCE & BYRNE, 2009) na qual fatores genéticos (e as vias de controle transcricional), fatores hormonais, estado nutricional e envelhecimento parecem interagir com maestria na determinação das condições fenotípicas evidenciadas (BAKER *et al.*, 2009; SINGMANN *et al.*, 2009; BRUCE & HANSON, 2010; GUPTA & GUPTA, 2010).

Figura 1 – Mecanismos da contribuição da resistência insulínica para a aterosclerose.



À semelhança do observado para a SMet, a resistência insulínica também se apresenta como distúrbio multifatorial, contribuindo sobremaneira para o estabelecimento e manutenção dos estados de inflamação crônica. Esta, por sua vez, contribui para a progressão do processo aterosclerótico que, de forma acelerada, viabiliza a ocorrência de lesões de órgãos-alvo. Tais lesões podem decorrer de fenômenos de oclusão vascular súbita através da ruptura de placas de ateroma, que, expondo o conteúdo do núcleo da placa, induz trombogênese,

com instalação de isquemia aguda. *NO: óxido nítrico; AngII: angiotensina II; TNF- (*tumor necrosis factor alpha*): fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*): molécula de adesão celular vascular 1; ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*): molécula de adesão intercelular 1; ET-1: endotelina 1; PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*): inibidor de ativador de plasminogênio 1; DAC: doença arterial coronariana; AVE: acidente vascular encefálico; HAS: hipertensão arterial sistêmica; ICC: insuficiência cardíaca congestiva. **Fonte:** adaptado de Kim *et al.*, 2006.

3.4 Estaria o denominador comum ainda no interior da Caixa de Pandora?

Ainda que a associação de desordens metabólicas relacionadas à SMet seja conhecida há décadas (ODA, 2011), sua base fisiopatológica, ou seja, seu substrato unificador (ou talvez *seus substratos unificadores*) ainda não é conhecido (SALMENNIEMI *et al.*, 2004; REAVEN, 2006; ARMUTCU *et al.*, 2008; GALE, 2008; SUZUKI *et al.*, 2008; ALBERTI *et al.*, 2009; SIMMONS *et al.*, 2010). A falta de reconhecimento consensual de uma relação causal determinante que possa ser apontada como base para a SMet é, provavelmente, uma das maiores responsáveis pela existência de diferentes conceitos diagnósticos, e também um dos principais fomentadores das críticas a tais conceitos (GUIZE *et al.*, 2008; ALBERTI *et al.*, 2009).

Apesar da alta prevalência de componentes da SMet na obesidade, geralmente configurando estados de resistência insulínica (definida como a incapacidade de as células responderem adequadamente à insulina endógena, com deficiente captação de glicose), nem todos os indivíduos obesos desenvolvem a síndrome, ao passo que mesmo indivíduos com peso adequado ou magros podem-se apresentar como insulino-resistentes. Além disso, a captação de glicose mediada pela insulina apresenta grande faixa de variação entre indivíduos aparentemente saudáveis, uma vez que nestes, essa variação pode chegar a oito vezes de diferença (REAVEN, 2004; KIM *et al.*, 2006; ALHASSAN *et al.*, 2008; KOTRONEN & YKI-JÄRVINEN, 2008; BRUCE & HANSON, 2010; OUCHI *et al.*, 2011; PEREIRA-LANCHA *et al.*, 2012). Dualismos como este têm alimentado a discussão a respeito da causa base para a referida síndrome (REAVEN, 1993; CNOP *et al.*, 2002; REAVEN, 2002; CHEAL *et al.*, 2004; KAHN *et al.*, 2005; REAVEN, 2007; FORD *et al.*, 2008; REAVEN, 2008), principalmente no que se refere à obrigatoriedade da circunferência abdominal aumentada como critério diagnóstico (ALBERTI *et al.*, 2005; LEE *et al.*, 2007; FONSECA, 2008; ALBERTI *et al.*, 2009), aspecto discutido nos parágrafos subsequentes.

Mesmo diante de diferentes critérios para esta classificação sindrômica, a obesidade – principalmente a obesidade central ou abdominal (GRUNDY *et al.*, 2005; KOTRONEN &

YKI-JÄRVINEN, 2008; TINAHONES *et al.*, 2008; KISHIDA *et al.*, 2011), a resistência insulínica (CNOP *et al.*, 2002; REAVEN, 2009; RUAN & GUAN, 2009; GRUNDY, 2012) e o estado de baixo grau de inflamação (GRUNDY *et al.*, 2005; ALBERTI & ZIMMET, 2008) têm sido amplamente apontados como fatores críticos para o estabelecimento da SMet, por explicarem, ainda que em parte, a provável associação entre os distúrbios metabólicos observados na referida condição clínica (NINOMIYA *et al.*, 2004). Dentre estes, dois parâmetros – obesidade central e resistência insulínica – ocupam o ápice da lista de fatores determinantes prováveis, principalmente pela forte inter-relação identificada entre ambos (REAVEN, 2005; CAMERON, 2010).

A busca pela identificação de uma causa fisiopatológica comum aparece como prerrogativa na sustentação do conceito de SMet, pois para que um agravo possa ser considerado como sindrômico, presume-se o reconhecimento de um fator unificador (REAVEN, 2008). Diante disso, relatos recentes são enfáticos em destacar que as anormalidades metabólicas reconhecidas na SMet não aparecem reunidas pelo acaso (LEE, 2001; MEIGS, 2002; SALMENNIEMI *et al.*, 2004; REAVEN, 2007; ALBERTI & ZIMMET, 2008; GRATAGLIANO *et al.*, 2008; BRUCE & BYRNE, 2009), com diversas conexões capazes de participar do estabelecimento e manutenção do processo patológico (PLADEVALL *et al.*, 2006; STOLAR, 2007), sustentando assim a validade da hipótese da existência da SMet (MEIGS, 2002).

Diante disso, e por entre os diferentes pontos de vista e evidências científicas atuais, as discussões acerca do provável ponto de convergência para a SMet, sob a ótica de sua etiopatogenia, não parecem estar com seus dias contados. Ao contrário: a atual percepção da SMet como “síndrome” propriamente dita remonta a interessante analogia feita por O’Rourke e Adji (2010) – neste caso, em relação aos diferentes métodos de avaliação da função vascular, mas aqui perfeitamente aplicável – segundo os quais, apesar dos muitos *gremlins*³ criadores de confusão e debate, a esperança ainda permanece no interior da Caixa de Pandora⁴ (O’ROURKE & ADJI, 2010). Cabe à investigação científica, portanto, desfazer-lhe as amarras, permitindo sua libertação e saída do interior de seu continente, tal qual fizeram os demais conteúdos outrora trancafiados.

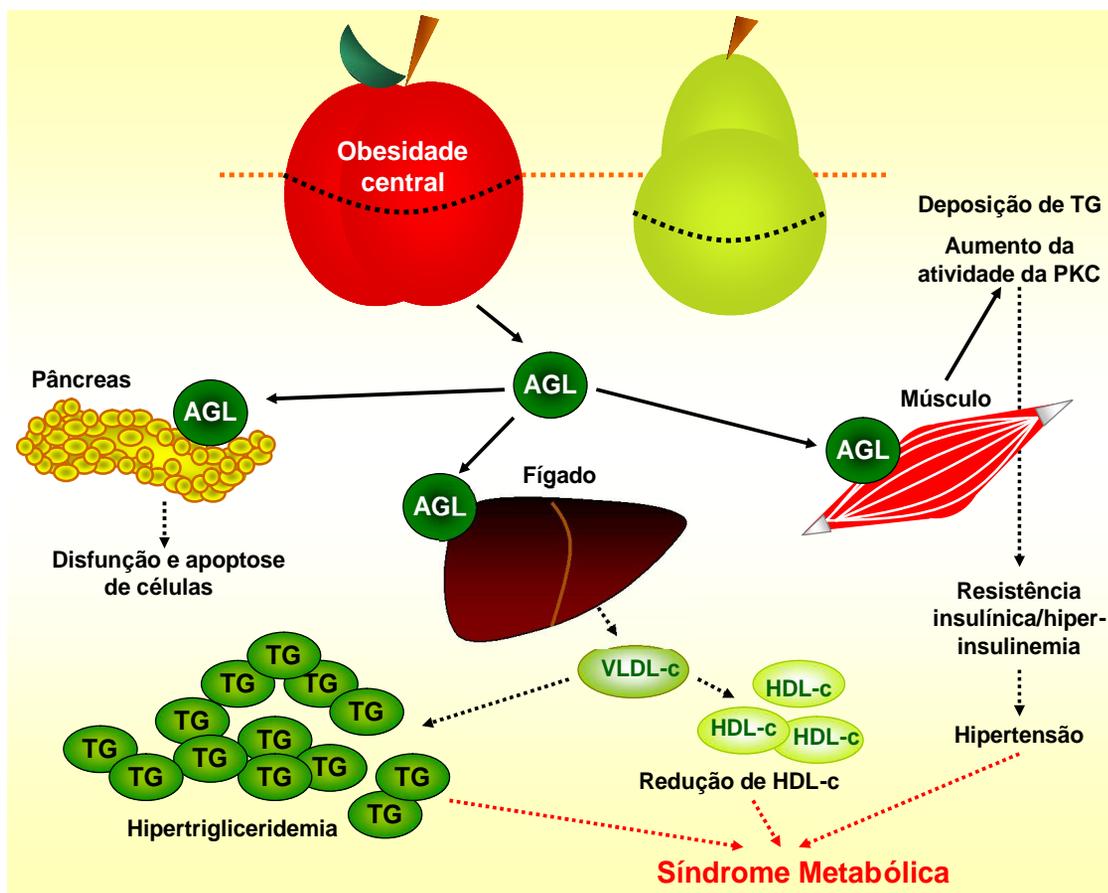
³Criaturas mitológicas descritas pela tradição saxã, associadas a travessuras e confusão.

⁴Segundo o mito grego, da caixa de Pandora – a primeira e mais bela mulher jamais criada – teriam sido libertadas, por curiosidade de sua possuidora, todas as desgraças que assolam a humanidade. Assustada com o conteúdo liberado, Pandora teria, quase que imediatamente após a abertura, novamente fechado a caixa, permanecendo em seu interior um único elemento restante: a esperança.

3.5 Tecido adiposo abdominal e tecido adiposo periférico: “vilão” e “mocinho”?

Nos últimos anos, o tecido adiposo vem sendo descrito como importante componente funcional orgânico, o que se opõe ao conceito de ser ele um simples depósito energético (FUJITA *et al.*, 2006; HIROSE *et al.*, 2009; OUCHI *et al.*, 2011; TESAURO E CARDILLO, 2011), sendo capaz de secretar para a circulação, conhecidamente, cerca de 50 substâncias ativas (ZAPOLKI *et al.*, 2011), desempenhando papel de verdadeiro sensor metabólico (LI *et al.*, 2011). Frente a estas constatações, o papel central do tecido adiposo sobre o metabolismo permitiu o surgimento do termo “adiposopatia”, como forma de reforçar suas alterações funcionais em decorrência do acúmulo excessivo de gordura no mesmo (SCAGLIONE *et al.*, 2009).

Figura 2 – Efeitos metabólicos decorrentes do excesso de ácidos graxos livres (AGL) circulantes.



O tecido adiposo visceral, mais facilmente mobilizável por maior sensibilidade ao estímulo adrenérgico, contribui para as alterações metabólicas observadas na SMet. Após sua liberação excessiva, os AGL comprometem o funcionamento pancreático, além de aumentar a síntese hepática de colesterol de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein cholesterol*, VLDL-c), o que implicará aumento na concentração sérica de triglicerídeos, além de importante redução nos níveis de lipoproteína de alta densidade colesterol (*high*

density lipoprotein cholesterol, HDL-c). Na musculatura esquelética, o excesso de AGL ocasionará maior deposição de triglicerídeos (TG), além do aumento na atividade da proteína quinase C (*protein kinase C*, PKC), culminando com resistência insulínica. Com efeito, o somatório desses distúrbios metabólicos poderá determinar o quadro de SMet. **Fonte:** adaptado de Fonseca, 2005 e Raz *et al.*, 2005.

Ademais, independente de ser considerada como critério obrigatório ou não na classificação da SMet, a obesidade já é vastamente descrita como importante fator na manutenção das desordens metabólicas evidenciadas no curso da referida síndrome (GAUTIER *et al.*, 1999; O'RAHILLY, 1999; BALKAU *et al.*, 2007; LEE *et al.*, 2007), com os indivíduos com SMet caracterizados, quanto à deposição de gordura corporal, pelo acúmulo adiposo androide (GOLBIDI *et al.*, 2012), ou em “forma de maçã” – uma evidência do depósito de gordura visceral – ao invés da “forma de pêra”, esta com maior deposição de gordura na anatomia do quadril, em oposição ao depósito de gordura visceral (GALE, 2008) (**Figura 2**). Enquanto a “forma de maçã” caracteriza o padrão androide de distribuição de gordura corporal, a “forma de pêra” representa o padrão ginoide (BRAY, 1992). Ainda que a patogênese de suas alterações endócrinas sobre o metabolismo não seja completamente compreendida (BJÖRNTORP, 1990), desde há muito já se descreve o papel diferencial desempenhado pelos distintos compartimentos de tecido adiposo, apresentando esta distribuição regional implicação não apenas anatômica, mas também fisiológica e patofisiológica (FARIN *et al.*, 2005; MITRAKOU, 2006; FOX *et al.*, 2007; BHARDWAJ *et al.*, 2011; KISHIDA *et al.*, 2011).

A participação dual do tecido adiposo na patofisiologia da SMet estaria condicionada à maior ou menor capacidade de mobilização das reservas lipídicas para a circulação, de modo que maior facilidade de mobilização seria observada nas reservas de tecido adiposo visceral (obesidade central, mais relacionada ao risco cardiometabólico aumentado e representando de 10 a 20% da distribuição da gordura corporal), com menor liberação de ácidos graxos livres para a circulação pelo tecido adiposo subcutâneo (obesidade periférica, esta representando mais de 80% da gordura corporal) (ROSS *et al.*, 2002; FONSECA, 2005; BRUCE & BYRNE, 2009; BHARDWAJ *et al.*, 2011; CABLE *et al.*, 2011).

Diante destas constatações, a obesidade abdominal (ou visceral) assume papel danoso na manutenção dos comprometimentos metabólicos decorrentes do excesso de liberação de ácidos graxos livres para a circulação, pelo fato de este tecido ser mais sensível à lipólise induzida por catecolaminas, dada a presença de maior concentração de receptores -

adrenérgicos. Tal excesso implicaria maior influxo dos mesmos para a circulação esplâncnica e, por conseguinte, para a circulação hepática, aumentando a síntese de VLDL colesterol no fígado, com consequente maior liberação de triglicérides e posterior redução nos níveis séricos de HDL colesterol (como resultado da maior concentração de insulina circulante) (**Figura 2**), além de aumentar a gliconeogênese e reduzir o *clearance* hepáticos de insulina, culminando com resistência hepática à insulina (BJÖRNTORP, 1990; CHEN *et al.*, 1991; GORAN *et al.*, 2001; ROSS *et al.*, 2002; SALMENNIEMI *et al.*, 2004; PARK & SHIM, 2005; MITRAKOU, 2006) através do bloqueio da transdução do sinal insulínico (DANDONA *et al.*, 2005). Tais constatações são reforçadas ainda pela identificação de uma relação inversa entre os níveis séricos de ácidos graxos livres (no estado de jejum) e o grau de sensibilidade insulínica (EVANS *et al.*, 2002).

Tamanha é a ligação entre obesidade abdominal e hipertrigliceridemia, que um novo termo – “cintura hipertrigliceridêmica” – vem sendo utilizado para se referir à associação entre estas duas alterações, quando em ocorrência simultânea na SMet (MILLER *et al.*, 2011; SULLIVAN & RATNER, 2011). Como consequência desta associação, a diminuição dos níveis séricos de HDL colesterol aumentaria o risco cardiovascular, uma vez que esta fração participa da modulação da inflamação, bem como do transporte reverso do colesterol em excesso, conduzindo-o dos tecidos periféricos (como os macrófagos espumosos da parede arterial) para o fígado, onde seria catabolizado e excretado, exercendo, portanto, efeito antiaterosclerótico (CASTELLI *et al.*, 1977; KUVIN *et al.*, 2003; NAVAB *et al.*, 2009; NATARAJAN *et al.*, 2010; RATHOD *et al.*, 2011).

A maior liberação de ácidos graxos para a circulação contribui ainda para disfunção das células pancreáticas e apoptose acelerada (FONSECA, 2005) (**Figura 2**) por prejuízo no papel antiapoptótico da insulina (DANDONA *et al.*, 2005), além da deposição ectópica de gordura em tecidos outros que não o adiposo, tais como, além do fígado, o muscular, pulmonar, perirrenal, epicárdico e medular ósseo (GRUNDY *et al.*, 2005; OUCHI *et al.*, 2011; YORGUN *et al.*, 2011). Este processo de deposição ectópica inicia-se quando a capacidade de estoque de conteúdo lipídico no tecido adiposo subcutâneo é excedida, implicando deposição de lipídeos em locais que inicialmente não prestavam à tal deposição (BRITTON & FOX, 2011). Além disso, o tecido adiposo visceral guarda estreita relação com o processo inflamatório crônico (RITCHIE & CONNELL, 2007), sendo a obesidade inclusive descrita como um estado de inflamação crônica (NAVAB *et al.*, 2009), por sua capacidade de

liberar diferentes mediadores químicos de natureza hormonal, coletivamente conhecidos como adipocinas (FUJITA *et al.*, 2006; KIM *et al.*, 2006; OUCHI *et al.*, 2011).

Tais mediadores podem assumir natureza pró-inflamatória – estes em maior quantidade – dentre os quais leptina, resistina, lipocalina 2, nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT), proteína angiopoetina-*like* 2, proteína ligante de retinol 4, proteínas relacionadas à coagulação (como o inibidor de ativador do plasminogênio 1 – PAI-1, um marcador de aterotrombose por prejuízo no mecanismo fibrinolítico), interleucinas – com destaque para a interleucina 6 e a interleucina 18 – e fator de necrose tumoral (TNF- α), todas contribuindo para o desenvolvimento da resistência hepática à insulina – fazendo as vezes de elo de ligação destas desordens no tecido adiposo com os mecanismos de inflamação sistêmica (BARZILAY *et al.*, 2001; SESSO *et al.*, 2003; FONSECA, 2005; KIM *et al.*, 2006; MITRAKOU, 2006; BRUCE & BYRNE, 2009; RUAN & GUAN, 2009; OUCHI *et al.*, 2011; YORGUN *et al.*, 2011), bem como função anti-inflamatória, antiaterogênica e insulino-sensibilizadora, estas em menor proporção e melhor representados pela adiponectina (MATSUZAWA *et al.*, 2004; FUJITA *et al.*, 2006; OUCHI *et al.*, 2011). Desta forma, o curso da resistência insulínica pode ser caracterizado por estados de inflamação crônica, pela perda da ação anti-inflamatória deste hormônio (DANDONA *et al.*, 2005). E mais um elo entre inflamação, disfunção hepática e SMet se estabelece quando se observa que uma proteína de fase aguda de produção hepática – a proteína C reativa (PCR) (RIDKER, 2003; HANLEY *et al.*, 2005), um marcador sensível de inflamação sistêmica subclínica (PRADHAN *et al.*, 2001) – é referida como responsável por aumentar estatisticamente a relação entre SMet e doença coronariana (RITCHIE & CONNELL, 2007; SAIJO *et al.*, 2009), correlacionando-se ainda com risco aumentado de desenvolvimento de parâmetros relacionados à SMet, tais com hipertensão, dislipidemia e obesidade (PRAVANEK *et al.*, 2011).

E ainda que distintos, tais fatores metabólicos compartilham vias comuns que, interligadas, alimentam a manutenção do processo patológico. Considerando-se que desde há muito se descreve que a elevação dos níveis de triglicerídeos guarda estreita relação com a doença cardiovascular (MILLER *et al.*, 2011), e que a hipertrigliceridemia configura um estado de resistência insulínica (podendo os níveis elevados de triglicerídeos refletirem o excesso de insulina circulante) (SULLIVAN & RATNER, 2011) mesmo em indivíduos aparentemente saudáveis (GROOP & ORHO-MELANDER, 2001; KIM & REAVEN, 2004; REAVEN, 2006), estabelecer-se-ia, assim, mais uma via de integração para a manutenção das

desordens metabólicas características da SMet e do risco cardiovascular em indivíduos por ela acometidos (BRUCE & BYRNE, 2009). Ademais, a resistência insulínica pode comprometer a função endotelial (conforme descrito adiante), com prejuízo à função vasodilatadora e, em última análise, estabelecimento de hipertensão arterial (BJÖRNTORP, 1990; REAVEN, 2004; REAVEN, 2006), a qual também, reconhecidamente, representa um estado de resistência insulínica (KIM & REAVEN, 2004; GUPTA & GUPTA, 2010). Através destas observações, evidencia-se que tais desequilíbrios metabólicos não estão aleatoriamente agrupados, mas sincronicamente conectados, sendo capazes de se autogerir e manter de forma sustentada, com contribuição primordial da “vilania” do tecido adiposo visceral.

Em contrapartida, o acúmulo de tecido adiposo periférico subcutâneo – menos metabolicamente ativo e, portanto, mais dificilmente mobilizável – seria preferível, uma vez que não pactuaria de forma representativa com a sobrecarga de ácidos graxos livres para a circulação hepática (ABATE *et al.*, 1995). Este “mocinho comportado” exerceria, desta forma, efeito protetor sobre o metabolismo lipídico (ODA & KAWAI, 2009), ao trafegar no sentido metabólico oposto ao observado para a gordura de acúmulo visceral (KISHIDA *et al.*, 2011).

Apesar destas observações, mais uma controvérsia é apresentada quando o tecido adiposo subcutâneo é apontado como participante dos mecanismos de resistência insulínica, podendo também exibir aspectos metabólicos desfavoráveis (GAUTIER *et al.*, 1999; CNOP *et al.*, 2002; FOX *et al.*, 2007; BHARDWAJ *et al.*, 2011; BRITTON & FOX, 2011). Neste sentido, Abate *et al.* demonstraram que o tecido adiposo subcutâneo do tronco é grande influente na determinação dos mecanismos de resistência insulínica quando comparado ao tecido adiposo subcutâneo das extremidades (ABATE *et al.*, 1995). Ainda nesta direção, Bhardwaj *et al.* destacam que, como o tecido adiposo subcutâneo representa, proporcionalmente, maior massa adiposa que o tecido adiposo intra-abdominal, seria o primeiro capaz de afetar mais significativamente fatores metabólicos que o segundo (BHARDWAJ *et al.*, 2011). Tais fatos reforçam, portanto, a necessidade de atentar para os aspectos metabólicos diferenciais de compartimentos adiposos, mesmo aqueles com localização afim.

Diante disso, na acirrada corrida por desmascarar o que se esconde por trás da intrincada fisiopatologia da SMet e sua interação com o metabolismo lipídico, em vista o pouco que se conhece quanto a estes processos em humanos (ARNER *et al.*, 2011), este

cenário bélico de verdadeiro fogo cruzado torna-se campo instigante à busca, senão por respostas concretas, mas por novas perguntas.

3.6 Por entre o fogo cruzado, à procura de uma utilidade plausível

Inicialmente proposto como facilitador na identificação de indivíduos susceptíveis à resistência insulínica, o conceito de SMet foi demonstrado como não sendo eficiente em prever tal risco (SALAZAR *et al.*, 2011), razão pela qual tem-se considerado que “rotular” um paciente como *portador* de SMet poderia ocasionar ao indivíduo mais dano que benefícios (REAVEN 2005b; REAVEN, 2006; REAVEN, 2009).

Diante disso, uma situação inquietante se apresenta: qual seria, afinal, a utilidade diagnóstica da SMet? Seria ela apenas um “modismo diagnóstico”, prestes a ser incluída na próxima versão da Classificação Internacional de Doenças (CID)? Este questionamento é pertinente, uma vez que, na nona revisão desta classificação (CID-9), a SMet já conta com seu próprio código identificador (277.7, sendo referida como *Dysmetabolic Syndrome X*), bem como na décima revisão desta classificação (CID-10, nesta apresentando o código identificador E88.81 para *Metabolic Syndrome*) (KAHN *et al.*, 2005; CDC, 2011), fato que realça a tentativa de tornar tal conceito uma realidade na prática clínica.

A resposta para tal ultimato é negativa. A utilidade diagnóstica existe (ROCHA, 2008; BRUCE & BYRNE, 2009), não podendo ser ocultada por definições fatalistas (REAVEN, 2005b; TENENBAUM & FISMANN, 2011). Referindo-se à saúde pública, é comum – e compreensível – que se interrogue sobre a utilidade dos conceitos que permeiam a prática clínica, diante da necessidade de deter o avanço de agravos que, de forma exponencial, implicam elevados gastos para os serviços de saúde, além de crescente morbimortalidade (SAIJO *et al.*, 2009; ANDERSON & TAYLOR, 2011; GRONNER *et al.*, 2011; KHANAM *et al.*, 2011; OUCHI *et al.*, 2011; RYOO *et al.*, 2011). Desta forma, o reconhecimento dos grupos de risco para a SMet permitiria a elaboração de estratégias interventivas para o uso racional dos escassos recursos em saúde, com o objetivo de reduzir o fardo das doenças relacionadas à síndrome e melhorar o bem estar dos pacientes por ela acometidos (HONG *et al.*, 2007; CAMERON *et al.*, 2008). Se no universo acadêmico é possível acessar, através de técnicas cada vez mais inovadoras, diferentes parâmetros para avaliação do risco cardiometabólico, na atenção primária à saúde o diagnóstico de SMet permite identificar

aqueles que estão sob maior risco, sem a necessidade de tecnologias de elevado custo, assumindo este conceito diagnóstico, portanto, importante função epidemiológica (ALBERTI & ZIMMET, 2008).

Assim, a definição de políticas de saúde melhor direcionadas à realidade de uma população passa, necessariamente, pelo conhecimento exímio dos mecanismos determinantes do processo mórbido (ROCHA, 2008; RAMOS *et al.*, 2011). E aqui, nova interrogação pode ser feita: como é possível tratar adequadamente aquilo que não se conhece de maneira acurada, inclusive no que se refere aos mecanismos envolvidos com potencial para intervenção (TOUYZ, 2004; RABELINK & LUSCHER, 2006; RUDOLPH & FREEMAN, 2009; MILLER *et al.*, 2011; TESAURO & CARDILLO, 2011)?

Frente a estas constatações, o estudo da SMet com base em seus critérios diagnósticos permite a investigação e o conhecimento aprofundado das vias metabólicas envolvidas na doença, apontando para o possível diagnóstico precoce de seus determinantes e, mais que isso, possíveis intervenções terapêuticas que, de forma incisiva e direcionada, permitam o retardo na progressão da SMet e suas complicações. Existem, portanto, bastantes controvérsias apoiadas sobre uma única certeza: a de que novos estudos fazem-se necessários como forma de dissecar as vias metabólicas envolvidas nesta apresentação síndrome (TOUYZ & SCHIFFRIN, 2004; GRATAGLIANO *et al.*, 2008; SCHIFFRIN, 2008a; BRUCE & HANSON, 2010; JIANG *et al.*, 2011; TESAURO & CARDILLO, 2011), permitindo o reconhecimento das repercussões do diagnóstico precoce (BALLETSCHOFER *et al.*, 2000; FU *et al.*, 2011) e de novos potenciais terapêuticos (FONSECA, 2005; LEITINGER, 2005; GAO & MANN, 2009; WONG *et al.*, 2009; NITTA, 2011).

3.7 As múltiplas faces do prisma sindrômico

O passado da SMet encontra suas raízes em tempos tão distantes quanto a Primeira Guerra Mundial, quando, em Viena, Hitzemberger e Richter-Quittner discutiam a relação entre pressão arterial, diabetes e outras anormalidades metabólicas (*apud* REDON *et al.*, 2009). Entretanto, ainda que a associação de seus critérios diagnósticos seja estudada por mais de oitenta anos (ECKEL *et al.*, 2010), a sistematização deste conhecimento é recente (REAVEN, 2006; ROCHA, 2008), fato que explica, parcialmente, o bombardeio de questionamentos a respeito da utilidade diagnóstica para a SMet. Sendo um conceito em evolução e

aprimoramento (DANDONA *et al.*, 2005; ALBERTI & ZIMMET, 2008; TENENBAUM & FISMAN, 2011), a SMet foi, ao longo dos anos, definida por diversas diretrizes (GOLBIDI *et al.*, 2012), apresentando entre si similaridades e mesmo discordâncias (WHO, 1999; BALKAU & CHARLES, 1999; NCEP-ATP III, 2001; EGIR, 2002; BLOOMGARDEN, 2003; GRUNDY *et al.*, 2004; ALBERTI *et al.*, 2005; ALBERTI *et al.*, 2009), com os critérios da Organização Mundial da Saúde, do *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e da Federação Internacional do Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF) sendo os mais amplamente utilizados em estudos clínicos (FONSECA, 2005; WANG *et al.*, 2007; PLANTINGA *et al.*, 2008; ODA & KAWAI, 2009).

De acordo com a OMS (1999) – responsável pela definição dos primeiros critérios diagnósticos (REAVEN, 2006), a SMet estaria caracterizada na vigência, obrigatoriamente, de um dado confirmatório de resistência insulínica, acompanhado de pelo menos dois critérios adicionais, relacionados ao prejuízo na regulação glicêmica, elevação dos níveis pressóricos, dislipidemia, obesidade (considerando-se tanto a relação cintura-quadril quando o IMC) ou microalbuminúria. Outros critérios, apesar de não necessários ao diagnóstico, poderiam corroborar a suspeita clínica, conforme identificado na **Tabela 1** (WHO, 1999). Uma vez que testes relacionados à confirmação direta da resistência insulínica são dispendiosos e normalmente utilizados para fins de pesquisa, este conceito estaria ainda mais distante da realidade da prática clínica (MEIGS, 2002; VASQUES *et al.*, 2009; BERTOLUCI *et al.*, 2010; KAWAMOTO *et al.*, 2011a).

Em 2001, nova definição para a SMet seria publicada pelo NCEP-ATP III, com menor enfoque sobre o estado glicêmico e maior sobre o risco cardiovascular de indivíduos apresentando a referida síndrome (NCEP-ATP III, 2001; REAVEN, 2006), na tentativa de simplificar o diagnóstico na prática clínica (ROCHA, 2008). Segundo esta definição, a SMet ocorreria na presença de três anormalidades dentre as cinco enumeradas, a saber: circunferência abdominal aumentada, níveis pressóricos elevados (seja para a pressão arterial sistólica, diastólica ou ambas), redução dos níveis séricos de HDL colesterol, aumento dos níveis de triglicerídeos e da glicemia de jejum. Conforme as informações da **Tabela 2**, observa-se a estratificação do critério ‘obesidade’ entre os gêneros, qual identificado nos critérios da OMS (**Tabela 1**). Contudo, o IMC e a relação cintura-quadril não mais são tomados como parâmetros para definir obesidade. Apesar do mesmo ponto de corte para os níveis séricos de triglicerídeos entre as duas definições, observa-se, na segunda, maior rigidez

quanto aos níveis de HDL colesterol (também estratificados por gênero) e níveis tensionais, agora com valores reduzidos (**Tabela 2**).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos para a SMet de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 1999). Segundo estes, a presença de intolerância à glicose ou diabetes melito e/ou resistência insulínica em conjunto com dois ou mais dos demais critérios listados seriam necessários para o diagnóstico de SMet.

Critério	Ponto de corte
Regulação glicêmica prejudicada ou diabetes (com base em amostra de plasma venoso)	
<i>Glicemia de jejum alterada</i>	110 mg.dL ⁻¹ (6,1 mmol.L ⁻¹) e < 126 mg.dL ⁻¹ (< 7,0 mmol.L ⁻¹)
<i>Tolerância à glicose prejudicada</i>	< 126 mg.dL ⁻¹ (< 7,0 mmol.L ⁻¹)*
<i>Diabete Melito</i>	126 mg.dL ⁻¹ (7,0 mmol.L ⁻¹) [¶]
Resistência insulínica	Sob condições hiperinsulinêmicas euglicêmicas, captação de glicose abaixo do quartil inferior
Elevação dos níveis pressóricos	
Sistólica	140 mmHg
Diastólica	90 mmHg
Elevação sérica dos triglicerídeos e/ou	150 mg.dL ⁻¹ (1,7 mmol.L ⁻¹)
Redução do HDL colesterol	
Homens	< 35 mg.dL ⁻¹ (0,9 mmol.L ⁻¹)
Mulheres	< 39 mg.dL ⁻¹ (1,0 mmol.L ⁻¹)
Obesidade central	
<i>Relação cintura-quadril (RCQ)</i>	
Homens	> 0,90
Mulheres	> 0,85
e/ou	
<i>Índice de massa corporal (IMC)</i>	> 30 kg.m ⁻²
Microalbuminúria	Taxa de excreção urinária de albumina 20 µg.min ⁻¹ ou razão albumina/creatinina 30mg.g ⁻¹
Outros componentes da SMet[§]	Hiperuricemia, desordens da coagulação, elevação do inibidor de ativador de plasminogênio 1 (PAI-1), dentre outros

* Se não realizado, considerar valor diagnóstico 140 mg.dL⁻¹ (7,8 mmol/L) após 2 horas de carga oral de glicose (75g). [¶]Duas medidas 126 mg.dL⁻¹ são necessárias para confirmação diagnóstica, a menos que haja sintomas característicos (poliúria, polidipsia, astenia, emagrecimento, hiperfagia) ou sinais de descompensação. [§]Apesar de descritos, estes componentes não são necessários ao reconhecimento da condição. O diagnóstico de SMet se estabelece quando o indivíduo apresenta intolerância à glicose, diabetes melito e/ou resistência insulínica em conjunto com dois ou mais dentre os demais critérios. **Fonte:** adaptado da WHO, 1999.

Tabela 2 – Critérios diagnósticos para a SMet segundo o *National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)* (NCEP-ATP III, 2001).

Fator de risco	Nível definidor
Obesidade abdominal* (Circunferência abdominal [†])	
Homens	> 102 cm
Mulheres	> 88 cm
Triglicerídeos	150 mg.dL ⁻¹
HDL colesterol	
Homens	< 40 mg.dL ⁻¹
Mulheres	< 50 mg.dL ⁻¹
Pressão arterial	
Sistólica	130 mmHg
Diastólica	85 mmHg
Glicemia de jejum	110 mg.dL ⁻¹

*O sobrepeso e a obesidade estão associados à resistência insulínica e à SMet. Entretanto, a presença de obesidade abdominal está mais fortemente correlacionada com fatores de risco metabólicos que o aumento do índice de massa corporal (IMC). Assim, a simples medida da circunferência abdominal é recomendada para identificar o componente do peso corporal da SMet. [†]Alguns indivíduos do sexo masculino podem desenvolver múltiplos fatores de risco metabólico, mesmo quando a circunferência abdominal apresenta aumento limítrofe (por exemplo, entre 94 e 102 cm). Tais pacientes podem apresentar forte contribuição genética para resistência insulínica, devendo se beneficiar de mudanças no estilo de vida, à semelhança de homens com aumento categórico da circunferência abdominal. **Fonte:** adaptado do NCEP-ATP III, 2001.

Discussões subsequentes acerca da SMet permitiriam o desenvolvimento de mais um conjunto de critérios diagnósticos, estes publicados pela IDF, em 2005. Uma importante característica deste novo conceito é a hierarquização estabelecida entre os parâmetros diagnósticos. Se para o NCEP-ATP III, quaisquer três dentre os cinco critérios preconizados podem, em conjunto, definir a SMet, para a IDF, a circunferência abdominal aumentada é condição *sine qua non* para que o diagnóstico se configure (ALBERTI *et al.*, 2005), com definições específicas para as medidas da circunferência abdominal a depender do grupo étnico considerado, observando-se as diferenças genéticas entre grupos distintos (SULLIVAN & RATNER, 2011). Ainda mais agressiva quanto aos pontos de corte para algumas variáveis, a IDF reduziu os valores de normalidade para os níveis glicêmicos de jejum, bem como para a circunferência abdominal, concordante com o NCEP-ATP III quanto aos valores preconizados para dislipidemia e pressão arterial (**Tabela 3** e **Tabela 4**).

Tabela 3 – Critérios diagnósticos para a SMet segundo a *International Diabetes Federation* (IDF, 2005).

Fator de risco	Nível definidor
Obesidade Central <i>Somada a pelo menos dois dos seguintes critérios:</i>	Circunferência abdominal* específica por etnia (vide Tabela 4)
Elevação dos triglicerídeos	> 150 mg.dL ⁻¹ (1,7 mmol.L ⁻¹); ou Tratamento específico para esta anormalidade lipídica.
Redução do HDL colesterol	
Homens	< 40 mg.dL ⁻¹ (1,03 mmol.L ⁻¹)
Mulheres	< 50 mg.dL ⁻¹ (1,29 mmol.L ⁻¹)
	ou Tratamento específico para esta anormalidade lipídica.
Elevação da pressão arterial	
Sistólica	130 mmHg
Diastólica	85 mmHg
	ou Tratamento ou diagnóstico prévio de hipertensão.
Elevação da glicemia de jejum[¶]	100 mg.dL ⁻¹ (5,6 mmol.L ⁻¹); ou Diagnóstico prévio de diabetes melito tipo 2 [§]

*Se o índice de massa corporal (IMC) estiver acima de 30 kg.m⁻², pode-se supor a existência de obesidade central, e a circunferência abdominal não precisa ser medida. Para que o diagnóstico seja instituído, o indivíduo avaliado deve apresentar ao menos três dos cinco critérios preconizados, havendo obrigatoriedade da presença da circunferência abdominal aumentada. [¶]Na prática clínica, a tolerância prejudicada à glicose também é aceitável, mas todos os registros de prevalência da SMet devem usar apenas a glicemia de jejum e a presença de diagnóstico prévio de diabetes para definir hiperglicemia. [§]Se acima de 100 mg.dL⁻¹, o teste oral de tolerância à glicose é fortemente recomendado, mas não necessário para definir a presença de SMet. **Fonte:** adaptado de Alberti *et al.*, 2005.

Acompanhando a tendência de mudanças na conceituação diagnóstica, apesar do foco sob o risco cardiovascular com as definições mais recentes, a SMet vem-se mostrando multifacetada – e não apenas sob o ponto de vista conceitual, sendo amplamente associada a diversas comorbidades outras, tais como asma (AGRAWAL *et al.*, 2011), doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) (BRUCE & HANSON, 2010) – esta considerada a manifestação hepática da SMet (BRUCE & BYRNE, 2009; MOHAMMADI *et al.*, 2011; ONYEKWERE *et al.*, 2011), apnéia do sono (KONO *et al.*, 2007; LIN *et al.*, 2011), neoplasias (OSAKI *et al.*, 2011; GOLBIDI *et al.*, 2012), hipertrofia ventricular esquerda (ainda que na ausência de hipertensão) e fibrilação atrial (GUIZE *et al.*, 2008), artrite crônica (MOK *et al.*, 2011), psoríase (LOVE *et al.*, 2011), depressão (HAMER *et al.*, 2011; KIMURA *et al.*, 2011) síndrome dos ovários policísticos (BARANOVA *et al.*, 2011), dano à

fertilidade (CARDOZO *et al.*, 2011), e até mesmo alopecia (SU & CHEN, 2010) e doença periodontal (KUSHIYAMA *et al.*, 2009), evidenciando seu amplo espectro de comprometimento orgânico.

Tabela 4 – Valores étnico-específicos para diagnóstico de circunferência abdominal aumentada segundo a *International Diabetes Federation* (IDF, 2005).

Grupo étnico	Circunferência abdominal (como medida de obesidade central)
Descendentes de europeus*	
Homens	94 cm
Mulheres	80 cm
Sul-asiáticos	
Homens	90 cm
Mulheres	80 cm
Chineses	
Homens	90 cm
Mulheres	80 cm
Japoneses	
Homens	85 cm
Mulheres	90 cm
Etnia Americana Central e do Sul	Utilizar recomendações para os sul-asiáticos até que dados mais específicos estejam disponíveis
Africanos Subsaarianos	Utilizar dados para os europeus até que dados mais específicos estejam disponíveis
Populações mediterrâneas orientais e do Oriente Médio (árabes)	Utilizar dados para os europeus até que dados mais específicos estejam disponíveis

Os dados são pontos de corte pragmáticos e melhores dados são necessários para relacioná-los a risco. A etnicidade deve ser a base para a classificação, não o país de residência. *Nos Estados Unidos, os valores do NCEP-ATP III (102 cm para homens e 88 cm para mulheres) provavelmente continuarão a ser usados para propósitos clínicos. Em estudos epidemiológicos futuros de populações de origem europeia (indivíduos brancos de origem europeia, independente do local de residência), a prevalência deve ser dada com ambos os pontos de corte para europeus e norte-americanos, a fim de permitir melhores comparações. **Fonte:** adaptado de Alberti *et al.*, 2005.

Diante destas constatações, e por entre muitos conceitos que, de maneira crescente, expõem os numerosos prejuízos orgânicos induzidos pela SMet, a decomposição deste feixe luminoso monocromático ainda promete bastantes matizes. E as atuais tendências conceituais não seriam – *ainda* – o veredicto para esta “síndrome-ré”, mas tão somente a prorrogação de sua sentença.

3.8 A SMet e seu estado da arte: o ponto final?

Um importante ponto de estrangulamento quanto às diferentes definições para o diagnóstico de SMet tem sido a consideração da circunferência abdominal como critério obrigatório ou não, e a magnitude de sua importância na definição da SMet (NCEP-ATP III, 2001; ALBERTI *et al.*, 2005; ALBERTI *et al.*, 2009). Seria ela um critério essencial, sem o qual o diagnóstico de SMet estaria invalidado?

Dados conflitantes são apresentados neste sentido. Segundo relatos de alguns estudos, a circunferência abdominal está mais correlacionada com as anormalidades referentes à resistência insulínica que a obesidade geral (REAVEN, 2004). Para outros, entretanto, a obesidade geral, estimada pelo IMC, é capaz de identificar pacientes com maior probabilidade de desenvolver síndromes clínicas associadas a defeitos da ação insulínica, apesar da forte correlação entre obesidade central e resistência insulínica (FARIN *et al.*, 2006). Diante destas divergências, Reaven (2006) atenta para a necessidade de observar criticamente os critérios diagnósticos sob ponto de vista mais amplo, no sentido de considerar o conjunto de fatores de risco aos quais dado paciente possa estar exposto, ao invés de questionar se esse indivíduo preencheria ou não os critérios para a SMet.

Segundo o autor, um homem de 54 anos, europeu, com circunferência abdominal de 93 cm, glicemia de jejum de 203 mg.dL⁻¹ e triglicérides de 193 mg.dL⁻¹ não apresentaria SMet se tomados como critérios diagnósticos aqueles definidos pela IDF (**Tabela 3** e **Tabela 4**). Se este paciente fosse comparado com outro homem europeu, diagnosticado com SMet por apresentar circunferência abdominal de 94 cm, glicemia de jejum de 103 mg.dL⁻¹ e triglicérides de 155 mg.dL⁻¹, o primeiro não mereceria receber atenção quanto ao seu estado metabólico, em vista o desenvolvimento de diabetes franco e considerável hipertrigliceridemia? Não deveria ele receber tratamento adequado de suas comorbidades que, indubitavelmente, conferem-lhe risco cardiovascular aumentado (REAVEN, 2006)?

Sob este aspecto simplista e pragmático, o diagnóstico da SMet torna-se, sim, inútil. Entretanto, é preciso considerar que a proposição da SMet como entidade diagnóstica tem unido cardiologistas e endocrinologistas nas inúmeras discussões acerca do tema, com importante atenção aos diferentes fatores de risco implicados e, em última análise, papel crucial tanto para a saúde pública quanto para os cuidados individuais (ALBERTI & ZIMMET, 2008).

Na vigência de diferentes conceitos diagnósticos, espera-se identificar diferentes taxas de prevalência para a SMet em populações distintas (BRUNO *et al.*, 2004; GUIZE *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2010; PAN *et al.*, 2011), principalmente quando se consideram aspectos étnicos diagnósticos específicos (GAUTIER *et al.*, 1999; RITCHIE & CONNELL, 2007; GRUNDY, 2008). Tal fato dificulta ou mesmo impede a realização de estudos comparativos entre indivíduos oriundos de diferentes áreas geográficas (GRONNER *et al.*, 2011), impossibilitando que se estime a real magnitude da SMet em termos epidemiológicos (MEIGS, 2002; ALVAREZ *et al.*, 2011).

Como ponto concordante, identifica-se aumento nas taxas de prevalência da SMet na população mundial (TENENBAUM & FISMANN, 2011). De modo geral, nos continentes americano, europeu e na Índia, estima-se que ao menos 25% dos adultos somem critérios para diagnóstico de SMet (GRUNDY, 2008). As prevalências descritas para populações distintas, entretanto, exibem grande amplitude de variação (GROOP & ORHO-MELANDER, 2001), com valores de 20 a 50% (KHANAM *et al.*, 2011), a depender da população considerada e da vigência de comorbidades associadas (BRUNO *et al.*, 2004). A prevalência entre homens e mulheres é relativamente semelhante, em torno de 24%, com aumento dramático com o avançar da idade, partindo de cerca de 7% na terceira década de vida (dos 20 aos 30 anos), para 40% em indivíduos com idade superior a 60 anos (MEIGS, 2002).

Exemplificando esta ampla faixa de variação na população mundial, podem ser citadas prevalências de 13,3% na China (CHENG, 2004); 16,3% no Marrocos (GUPTA & GUPTA, 2010); 19,5% em uma população rural de Bangladesh (KHANAM *et al.*, 2011); 27% na Índia (GUPTA & GUPTA, 2010); 27,7% na população mexicana (AGUILAR-SALINAS *et al.*, 2004); aproximadamente 30% na Europa; 31,2% na Venezuela (GUPTA & GUPTA, 2010); 33,4% na Turquia (ARMUTCU *et al.*, 2008); mais de 40% nos Estados Unidos (GUPTA & GUPTA, 2010) e mais de 50% em neozelandeses (SIMMONS & THOMPSON, 2004).

Para a população brasileira, na ausência de estudos sistemáticos quanto à prevalência no país, dados referentes à SMet somente estão disponíveis para localidades específicas (GRONNER *et al.*, 2011), com taxas de 6,7% em adolescentes na cidade de Niterói, Rio de Janeiro (TAVARES *et al.*, 2011); 14,9% em uma área rural de Minas Gerais; 19% em uma amostra de moradores da região metropolitana de Salvador, Bahia; 29,8% em Vitória, Espírito Santo e 30% em uma área rural baiana (PIMENTA *et al.*, 2011).

Diante disso, face às taxas de prevalência com grandes variações entre diferentes populações específicas, e dada a inexistência de estudos epidemiológicos amplos que permitam identificar a real prevalência da SMet na população brasileira, o cálculo do tamanho da amostra para este estudo torna-se inviável, de modo que o número de indivíduos alocados passa a ser definido com base em publicações nas quais se aborda a mesma manifestação sindrômica (HAMDY *et al.*, 2003; KOVAITE *et al.*, 2007; SONNENSCHNEIN *et al.*, 2011; YORGUN *et al.*, 2011).

Frente às divergências observadas, diversas foram as tentativas de estabelecimento de diretrizes internacionais capazes de integrar os conhecimentos relativos à SMet, até o momento frustras, se considerada a possibilidade e concretude de unificação consensual (DE FERRANTI *et al.*, 2004; TENENBAUM & FISMAN, 2011; HUTCHESON & ROCIC, 2012). Sobre este aspecto, Reaven (2005) reforça que, mais importante que debater quanto aos prós e contras de cada uma das definições, é discutir sobre os “problemas não resolvidos” que permeiam o papel da resistência insulínica nas anormalidades metabólicas (REAVEN, 2005). Limitações, entretanto, sempre acompanharam tais diretrizes (BRUNO *et al.*, 2004), de modo que o mais sensato parece ser a consideração das peculiaridades populacionais quando da conceituação diagnóstica (ECKEL *et al.*, 2010).

As diferenças étnicas observadas são apontadas como importantes limitantes ao estabelecimento de um critério consensual, uma vez que diversos estudos destacam tais diferenças como determinantes do quadro sindrômico, de modo que, para populações específicas, os critérios diagnósticos precisam ser adequados às peculiaridades locais (GAUTIER *et al.*, 1999). E além de serem considerados os determinantes locais das manifestações metabólicas que se somam na definição de SMet, a literatura aponta recentemente para a necessidade de observar com cautela a hierarquização proposta entre os diferentes critérios diagnósticos, evitando-se que fatores de risco metabólico sejam negligenciados, conforme preocupação de um dos maiores nomes na pesquisa do tema, Gerald Reaven (REAVEN, 2006). Diante disso, uma nova definição para a SMet foi proposta no ano de 2009, sob a elaboração conjunta de diversas organizações internacionais (ALBERTI *et al.*, 2009). Este novo conceito representaria a “fusão” de dois conceitos anteriores, o NCEP-ATP III (NCEP-ATP III, 2001) e a IDF (ALBERTI *et al.*, 2005), sendo reconhecido como a versão “harmonizada” da SMet, conforme dados da **Tabela 5**. Segundo esta nova definição, seriam utilizados os pontos de corte mais estritos da IDF, contando com a não obrigatoriedade da CA aumentada no diagnóstico, critério este estabelecido pelo NCEP-

ATP III. Após a divulgação deste novo conceito diagnóstico, estudos recentes já foram publicados, tomando-o por base (KONNOV *et al.*, 2010; SIMKOVÁ *et al.*, 2010; ONYEKWERE *et al.*, 2011; SALAZAR *et al.*, 2011).

Tabela 5 – Critérios diagnósticos da versão “harmonizada” para a SMet.

Medida	Ponto de corte categórico
Circunferência abdominal aumentada*	Definições país-específicas e população-específicas (vide Tabela 4)
Elevação dos triglicerídeos (tratamento farmacológico para esta elevação é um indicador alternativo [¶])	150 mg.dL ⁻¹ (1,7 mmol.L ⁻¹)
Redução do HDL colesterol (tratamento farmacológico para esta condição é um indicador alternativo [¶])	
Homens	< 40 mg.dL ⁻¹ (1,0 mmol.L ⁻¹)
Mulheres	< 50 mg.dL ⁻¹ (1,3 mmol.L ⁻¹)
Elevação da pressão arterial (tratamento farmacológico anti-hipertensivo em paciente com história de hipertensão é um indicador alternativo)	
Sistólica	130 mmHg
Diastólica	85 mmHg
Elevação da glicemia de jejum[§] (tratamento farmacológico para glicose elevada é um indicador alternativo)	100 mg.dL ⁻¹

*Recomenda-se que os pontos de corte da IDF (2005) sejam utilizados para não-europeus, e que os pontos de corte da IDF (2005) ou aqueles preconizados pela *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (AHA/NHLBI) sejam utilizados para indivíduos de origem europeia até que mais dados estejam disponíveis. [¶]As drogas mais comumente usadas no tratamento de redução do HDL colesterol ou aumento dos triglicerídeos são o ácido nicotínico e os fibratos. [§]A maioria dos pacientes diagnosticados com diabete melito apresentarão SMet segundo estes critérios. O diagnóstico de SMet se configura quando três ou mais critérios dentre os enumerados estiverem presentes num mesmo indivíduo, não havendo obrigatoriedade da presença de nenhum dos critérios em especial. **Fonte:** adaptado de Alberti *et al.*, 2009.

Ainda assim, qualquer que seja o critério utilizado na definição diagnóstica, a SMet aparece associada ao risco aumentado para doenças cardiovasculares, com informações consistentes oriundas de grandes estudos de metanálise (GUPTA & GUPTA, 2010; TENENBAUM & FISMAN, 2011), uma vez que um ou dois fatores de risco já são descritos como capazes de elevar o risco de doença arterial coronariana e mortalidade cardiovascular (MALIK *et al.*, 2004), com risco aumentado de seis vezes para indivíduos apresentando todos os cinco componentes da SMet (HONG *et al.*, 2007).

Uma vez que nenhum dos critérios até então propostos apresenta-se como ideal (TENENBAUM & FISMAN, 2011), e em decorrência da premente necessidade de selecionar um critério diagnóstico para a condução de qualquer estudo, adota-se, no presente trabalho, a versão “harmonizada” da SMet como critério diagnóstico para tal (ALBERTI *et al.*, 2009), em vista as atuais evidências de que a CA aumentada pode estar ausente, mesmo na vigência de comprometimentos metabólicos consideráveis. Desta forma, a não obrigatoriedade da presença de obesidade abdominal constatada à mensuração da CA objetiva evitar que sejam desconsiderados aspectos metabólicos importantes em indivíduos sob elevado risco cardiovascular (REAVEN, 2006; FONSECA, 2008), ainda que a maioria dos pacientes com SMet preencham o critério para obesidade (CAMERON, 2010). Além disso, Reaven (2005) reforça que a obesidade não seria um componente da SMet, já que ela, diferentemente dos demais parâmetros, não representa uma consequência da resistência insulínica, mas aumenta a probabilidade de evolução para tal resistência (REAVEN, 2005), além de elevar o risco para desenvolvimento de hipertensão e dislipidemia (CAMERON, 2010).

E, ao que parece, diante de tamanha divergência consensual amparada sobre a pedra angular das diferentes variantes de critérios diagnósticos, não parece haver, para essa octogenária história, *um* único ponto final, mas *três*. Consecutivos: reticências que abrem caminho à melhor compreensão desta síndrome que desponta como forte candidata a investigações, críticas e discussões – *acaloradas* (GRUNDY, 2005; REAVEN, 2005; ALBERTI & ZIMMET, 2008; GALE, 2008) – nos próximos muitos anos, na tentativa de aprimorar ou unificar seus critérios diagnósticos (TENENBAUM & FISMAN, 2011), buscando descobrir qual seria, nesta “Síndrome X”, o “X” da questão.

3.9 O endotélio vascular: unidade estrutural ou morfofuncional?

Apesar de formado por apenas uma monocamada celular, o endotélio (distribuindo-se pela superfície interna dos vasos sanguíneos desde o coração até os capilares mais distais) separa a parede vascular dos componentes sanguíneos e desempenha importantes funções na homeostase circulatória (DIMMELER *et al.*, 2002; LAVI *et al.*, 2008; MONTEZANO & TOUYZ, 2011; SYVÄNEN *et al.*, 2011), sendo atualmente considerado verdadeiro órgão endócrino (DAVEL *et al.*, 2011) e o maior do organismo (ENDEMANN & SCHIFFRIN,

2004), com um volume celular total comparável ao volume celular observado no fígado (FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 2006).

Os experimentos pioneiros de Furchgott e Zawadzki, na década de 1980, puseram sob a observação da ciência o papel obrigatório das células endoteliais no mecanismo de relaxamento das células musculares lisas arteriais pela acetilcolina (FURCHGOTT & ZAWADZKI, 1980). Desde então, o endotélio não mais é visto como um mero constituinte anatômico vascular. As células endoteliais, atuando de maneira autócrina, parácrina e endócrina, são capazes de responder a diferentes estímulos químicos e físicos, permitindo a manutenção do fluxo sanguíneo laminar, com produção de grande variedade de fatores que regulam o tônus vascular, a coagulação e fibrinólise, a adesão de leucócitos e agregação plaquetária, o crescimento de células musculares lisas e a inflamação na parede vascular (KUVIN *et al.*, 2003; DEANFIELD *et al.*, 2007; NATHANSON & NYSTRÖM, 2009; RITT *et al.*, 2009). A perda da integridade da monocamada endotelial, seja por desnudamento mecânico decorrente de intervenções endovasculares (como a angioplastia coronária percutânea) ou por distúrbios na tensão de cisalhamento, eleva o risco de a parede arterial evoluir com doença vascular (MINEO *et al.*, 2006; PAPA HARALAMBUS & GRIENGLING, 2007).

Após a maturação do organismo, as células endoteliais permanecem quiescentes por muitos anos antes do envelhecimento (desde que mantidas em inibição por contato, por estarem entre as células mais estáveis geneticamente) (FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 2006), quando uma programação apoptótica inicia seu *turnover*, podendo essa renovação ser acelerada por fatores de risco cardiovascular relacionados à SMet, como obesidade (MICHEL & VANHOUTTE, 2010), hipertensão e diabete (VANHOUTTE *et al.*, 2009). As células endoteliais então se desprendem da camada laminar, sendo levadas pela corrente circulatória, dando lugar a novas células endoteliais que podem se originar a partir das células adjacentes ou mesmo através de células progenitoras endoteliais oriundas da medula óssea. Entretanto, as células provenientes desta regeneração são disfuncionais, exibindo prejuízo quanto ao relaxamento vascular (FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 2006; VANHOUTTE *et al.*, 2009; MICHEL & VANHOUTTE, 2010; VANHOUTTE, 2010). Tal prejuízo aparece diretamente condicionado ao estado de equilíbrio entre a concentração de oxidantes, em sua maioria representados por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs), e a atividade de fatores antioxidantes (XU *et al.*, 2009; MONTEZANO & TOUYZ, 2011).

Inicialmente definidas como produtos intermediários do metabolismo aeróbio celular (CAI & HARRISON, 2000; RIDKER *et al.*, 2004; GAO & MANN, 2009; BRIONES & TOUYZ, 2010) e encontradas dispersas pelo organismo nos mais variados tecidos e órgãos (XU & TOUYZ, 2006; FÖSTERMANN & SESSA, 2011), estas espécies apresentam diferentes propriedades físico-químicas (LEE & GRIENDLING, 2008) com implicações em praticamente todos os agravos cardiovasculares (SAN MARTÍN & GRIENDLING, 2010), participando de diferentes mecanismos na sinalização celular como segundos mensageiros intracelulares e intercelulares (GRIENDLING & HARRISON, 1999; GRIENDLING & USHIO-FUKAI, 2000; TOUYZ & SCHIFFRIN, 2004; TOUYZ, 2006; VAZQUEZ-PRIETO *et al.*, 2010; HUTCHESON & ROCIC, 2012). As EROs, particularmente, representam a forma “ativa” do oxigênio molecular para as células, uma vez que sob a forma de O₂ esta molécula não pode ser utilizada pelos processos metabólicos celulares, precisando ser ativada sob a forma de EROs (PREISER, 2012). Aqui, portanto, reconhece-se o que se define como “O Paradoxo do Oxigênio”, por ser ele um agente tóxico sem o qual organismos aeróbios não sobrevivem, necessitando de sistemas endógenos capazes de lidar com os radicais produzidos em decorrência do uso deste componente gasoso (DAVIES, 2000).

Através de mecanismos diversos, as EROs interferem na proliferação celular e apoptose, ativação de genes pró-inflamatórios e expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial (processo celular de alteração fenotípica conhecido como *ativação endotelial*), desempenhando ainda importante papel na regulação do tônus vascular (SALVAYRE *et al.*, 2002; TANIYAMA & GRIENDLING, 2003; XU & TOUYZ, 2006; DURANTE *et al.*, 2007; ALOM-RUIZ *et al.*, 2008; HUYNH *et al.*, 2009; BRIONES & TOUYZ, 2010; LI *et al.*, 2011a), sendo a interação entre elas ponto fundamental na separação entre os estados de homeostase vascular e comprometimento funcional (DURANTE *et al.*, 2007; RYOO *et al.*, 2008). A produção destas EROs, representadas principalmente pelo ânion radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), requer a ocorrência de transferência de elétrons (e^-), com redução univalente do oxigênio molecular para formar $\cdot\text{O}_2^-$, conforme a reação $\text{O}_2 + 2e^- \rightarrow \cdot\text{O}_2^- + \cdot\text{O}_2^-$ (THOMAS *et al.*, 2008). Esta transferência eletrônica como transdução de sinal representa importante mecanismo nas vias de sinalização redox (LEE & GRIENDLING, 2008).

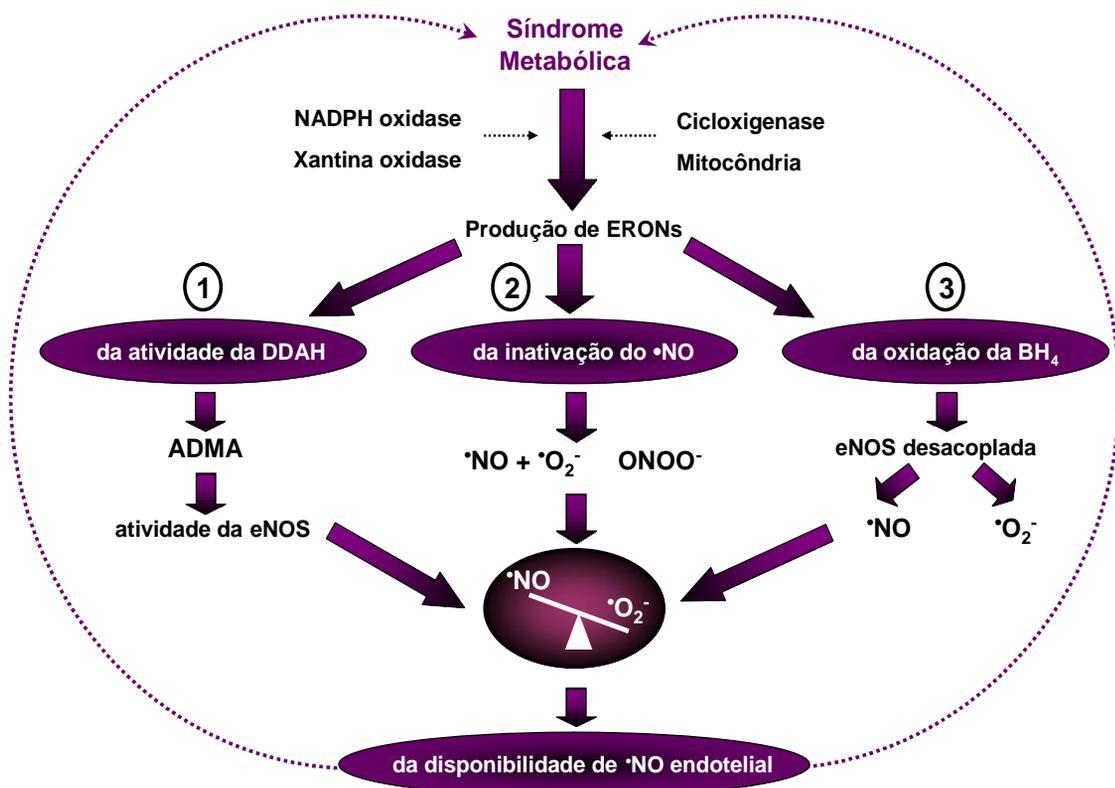
Dentre inúmeras moléculas, o óxido nítrico (ou monóxido de nitrogênio, $\cdot\text{NO}$), composto facilmente difusível através da célula e principal substância vasodilatadora derivada do endotélio (inicialmente reconhecido como “fator relaxante derivado de endotélio”)

(STEINBERG *et al.*, 1996; RABELINK & LUSCHER, 2006; SCHULZ *et al.*, 2008; VANHOUTTE, 2009; MICHEL & VANHOUTTE, 2010; NILIUS *et al.*, 2010) desempenha papel crítico na saúde e em condições patológicas (MARTIN, 2009). Sua importância na fisiopatologia vascular ganhou proporções crescentes desde que Palmer *et al.* (1987) e Ignarro *et al.* (1987) identificaram este composto como sendo capaz de mediar o relaxamento vascular dependente de endotélio (IGNARRO *et al.*, 1987; PALMER *et al.*, 1987). A produção deste composto pode ser reconhecida não apenas em células endoteliais, mas também em plaquetas, macrófagos e células vasculares por três subtipos distintos de enzima óxido nítrico sintase (NOS), dentre elas a enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (MACALLISTER *et al.*, 1994; RUDOLPH & FREEMAN, 2009; JIN & LOSCALZO, 2010). Além desta isoforma, duas outras – a neuronal (nNOS) e a induzível (iNOS), esta última assim denominada por ser passível de indução por diversos estímulos, como as citocinas inflamatórias, dentre as quais TNF- α , interleucina 6 (IL-6) (KLEINERT *et al.*, 2004), interleucina 1 (IL-1) e interferon gama (INF- γ) (GELLER *et al.*, 1993) – figuram como importantes enzimas reguladoras da produção de NO , sendo a eNOS e a nNOS definidas como isoformas constitutivas (UPMACIS *et al.*, 2011).

Após sua homodimerização (LEE & GRIENGLING, 2008), a eNOS cataliza, através de transferência eletrônica em cinco etapas, a síntese de NO por meio da conversão da L-arginina (um aminoácido catiônico envolvido em inúmeros processos fisiológicos) (DURANTE *et al.*, 2007) à L-citrulina (MINEO *et al.*, 2006; JIN & LOSCALZO, 2010), na presença de cofatores, dentre os quais NADPH, flavina adenina dinucleotídeo (FAD) (RYOO *et al.*, 2011), flavina mononucleotídeo (FMN), heme, cálcio-calmodulina (GOLBIDI *et al.*, 2012) e, principalmente, a tetraidrobiopterina (BH_4) (SHINOZAKI *et al.*, 2000; XU & TOUYZ, 2006; DEANFIELD *et al.*, 2007). Este cofator (BH_4) facilita a reação de elétrons e oxigênio molecular com a L-arginina, permitindo assim a produção do gás vasodilatador (RABELINK & LUSCHER, 2006). Após sua produção pelas células endoteliais, o NO difunde-se para o espaço subendotelial, quando, em contato com as células musculares lisas vasculares, induzirá relaxamento através da ativação da enzima guanilato ciclase solúvel (GCs), um processo de vasodilatação dependente de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc, substância formada a partir do GTP – guanosina trifosfato – sob ação enzimática da guanilato ciclase) (KIM *et al.*, 2006; GIANNOTTI & LANDMESSER, 2007; RIAD *et al.*, 2008; JIN & LOSCALZO, 2010; DAVEL *et al.*, 2011).

Nas últimas décadas, as ERONs mitocondriais (**Figura 3**) e de outras fontes subcelulares têm ganhado atenção crescente, através da constatação de sua participação como produtos intermediários tóxicos na patogênese de numerosas doenças cardiovasculares com etiologias diversas, tais como hipertensão, aterosclerose, complicações vasculares do diabetes, lesões decorrentes do fenômeno de isquemia-reperfusão, hipertrofia e falência cardíacas, além de comprometimentos vasculares por estenose (CAI *et al.*, 2003; GUTIERREZ *et al.*, 2006; KIM *et al.*, 2006; THENGCHAI SRI *et al.*, 2006; LI & FUKAGAWA, 2010), com alterações no metabolismo mitocondrial já descritas em indivíduos com SMet (GRATTAGLIANO *et al.*, 2008).

Figura 3 – Mecanismos de desequilíbrio redox identificados na SMet.



Na SMet, estímulos evocados pela hipertensão e diabetes favorecem o aumento na produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs) através de ativação enzimática pró-oxidante. O aumento na produção de ERONs ocasionará a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico ($\cdot\text{NO}$) endotelial através de três mecanismos distintos: diminuição da atividade da enzima dimetilarginina dimetilaminoidrolase (DDAH), elevando os níveis circulantes do ADMA, o que reduz a atividade da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (1); aumento da inativação do $\cdot\text{NO}$ por sua reação com o ânion radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), originando peroxinitrito (ONOO^-) (2); e através do aumento da taxa de oxidação de um importante cofator à síntese de $\cdot\text{NO}$, a tetraidrobiopterina (BH_4), o que implicará desacoplamento da eNOS, com consequente maior produção de $\cdot\text{O}_2^-$ em detrimento da síntese de $\cdot\text{NO}$ (3). Estes três mecanismos, somados, serão responsáveis pelo desequilíbrio entre $\cdot\text{NO}$ e $\cdot\text{O}_2^-$, com saldo positivo de moléculas pró-oxidantes, configurando-se o desequilíbrio redox que favorecerá o

estabelecimento de prejuízo orgânico adicional, com dano metabólico cíclico. **Fonte:** adaptado de Landmesser *et al.*, 2004.

Durante o processo de respiração mitocondrial, por exemplo, entre 0,4 e 4% de todo o oxigênio molecular consumido é convertido em $\cdot\text{O}_2^-$, com esta quantidade normalmente eliminada pelas defesas antioxidantes (EVANS *et al.*, 2002). A exacerbação desta produção, entretanto, evidencia sua toxicidade, descrita de forma abrangente através do dano a carboidratos, lipídeos (peroxidação lipídica de membranas, com perda funcional e aumento da permeabilidade), ácidos nucleicos (conduzindo a mutações e apoptose) e proteínas (com dano ao colágeno subendotelial) (HAYDEN & TYAGI, 2002; GUTIERREZ *et al.*, 2006; PUNG & CHILIAN, 2010).

O estresse oxidativo – também conhecido como desequilíbrio redox (este termo cada vez mais apontado na literatura e oriundo da forma simplificada das reações de “redução-oxidação”) (DIMMELER *et al.*, 2002; LANDMESSER *et al.*, 2004; DEANFIELD *et al.*, 2007), estado em que o excesso de EROs compromete ou supera a ação dos sistemas antioxidantes endógenos (BLANKENBERG *et al.*, 2003; TOUYZ & BRIONES, 2011; PREISER, 2012), participa do início e progressão de desordens metabólicas e vasculares, dentre elas a hiperlipidemia, o diabetes melito, a hipertensão e a aterosclerose, bem como dos desfechos deletérios cardiovasculares a eles associados. Tal condição de desequilíbrio é objeto de pesquisa há décadas (GRIENDLING & USHIO-FUKAI, 1997; PARAVICINI & TOUYZ, 2006; THOMAS *et al.*, 2008), inicialmente como foco de atenção pelo reconhecimento da possibilidade de promover dano ao material genético e de estar diretamente relacionado ao processo de envelhecimento (BREWER, 2010).

Apesar do reconhecimento de seus aspectos deletérios, é preciso considerar que as EROs exercem diferentes efeitos funcionais a depender do tipo celular considerado, participando de processos fisiológicos, bem como patofisiológicos (HAYDEN & TYAGI, 2002; TANIYAMA & GRIENDLING, 2003; TOUYZ & SCHIFFRIN, 2004; PARAVICINI & TOUYZ, 2006; THOMAS *et al.*, 2008) (**Figura 4**), permitindo reconhecer que muitas destas espécies de radicais livres, apesar de danosas em quantidades excessivas, são fundamentais – em concentrações adequadas – à manutenção de processos sem os quais a sobrevivência do organismo seria impensável. Como exemplo, a reconhecida função de baixas concentrações de $\cdot\text{O}_2^-$ nos mecanismos de defesa contra patógenos após sua fagocitose

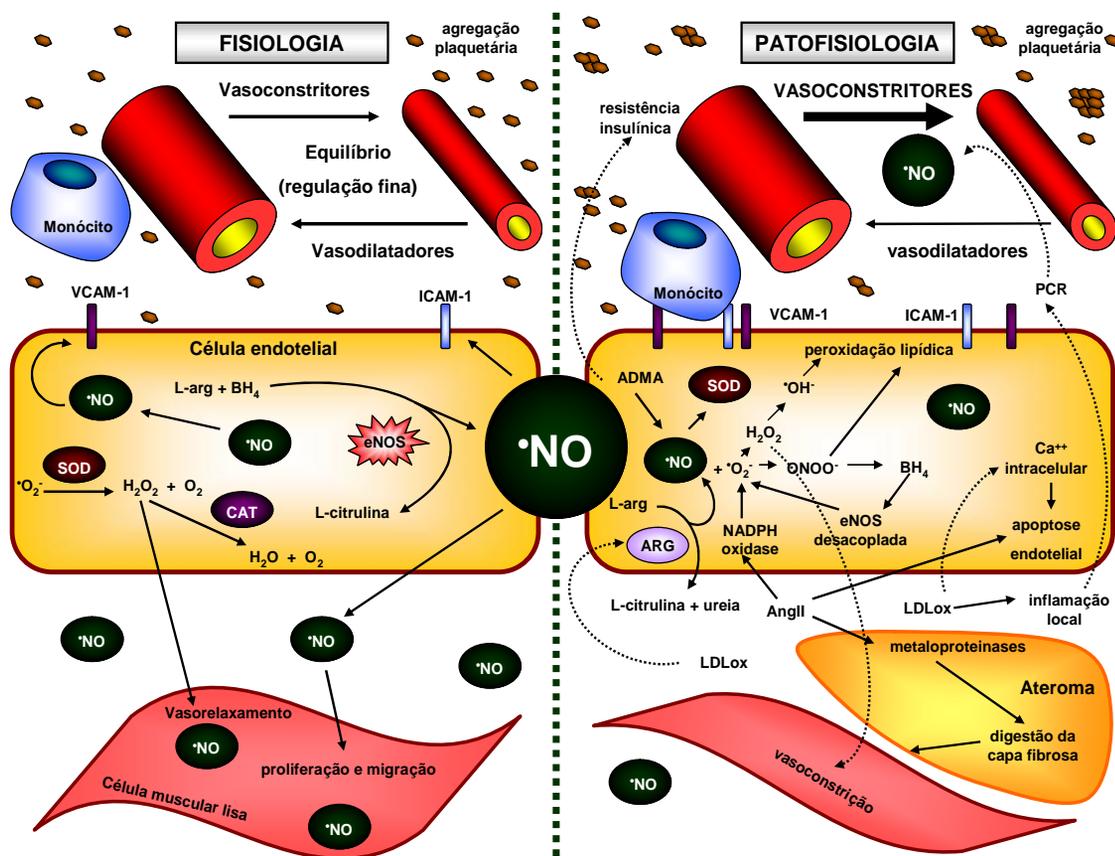
(TOUYZ, 2008; GAO & MANN, 2009; FUKAI & USHIO-FUKAI, 2011). Assim, apesar de o excesso nas concentrações deste radical ser danoso à função vascular, os processos infecciosos somente podem ser eficazmente debelados na vigência de pequenas concentrações intracelulares destes radicais, fundamentais à conclusão dos mecanismos de defesa do hospedeiro (PACHER *et al.*, 2007; THOMAS *et al.*, 2008; FÖSTERMANN & SESSA, 2011).

Entretanto, o excesso de $\cdot\text{O}_2^-$ compromete diretamente a biodisponibilidade do $\cdot\text{NO}$ (um mensageiro com diferentes alvos moleculares), uma vez que ambas as substâncias interagem, originando o peroxinitrito (ONOO^-) segundo a reação $\cdot\text{O}_2^- + \cdot\text{NO} \rightarrow \text{ONOO}^-$, esta uma das formas de perda das funções exercidas pelo $\cdot\text{NO}$ (LANDMESSER *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2006; LAVI *et al.*, 2008; THOMAS *et al.*, 2008; DIAS *et al.*, 2011; LOB *et al.*, 2011). O ONOO^- , uma espécie altamente reativa e oxidante (KATUSIC, 2007; PACHER *et al.*, 2007), com meia vida de aproximadamente um segundo (RUDOLPH & FREEMAN, 2009), assume papel metabólico danoso, pois, além de contribuir para a peroxidação lipídica e dano às membranas celulares, compromete a homeostase do metabolismo do $\cdot\text{NO}$ por reagir com a BH_4 (um cofator essencial à síntese de $\cdot\text{NO}$, por estabilizar a formação dos dímeros de eNOS), conduzindo à oxidação direta e degradação deste cofator, com prejuízo à função da eNOS (PAPAHARALAMBUS & GRIENGLING, 2007; RYOO *et al.*, 2008; SCHULZ *et al.*, 2008; THOMAS *et al.*, 2008; RUDOLPH & FREEMAN, 2009; SAN MARTÍN & GRIENGLING, 2010; DAVEL *et al.*, 2011; FUKAI & USHIO-FUKAI, 2011) (**Figura 4**). Neste sentido, já se descreve a redução dos níveis de BH_4 em condições associadas à SMet, dentre as quais hipertensão e diabete, com consequente prejuízo endotelial (RABELINK & LUSCHER, 2006). Além disso, a produção excessiva de $\cdot\text{O}_2^-$ conduz à formação de radicais hidroxil ($\cdot\text{OH}$), moléculas citotóxicas ao endotélio por promoverem peroxidação direta de lipídios e proteínas (SHINOZAKI *et al.*, 2000) (**Figura 4**).

No contexto do balanço redox, além de produtos vasodilatadores, o endotélio é também responsável pela produção de espécies que atuam como vasoconstritores, de natureza prostanoide (derivados da cicloxigenase endotelial) e não-prostanoide, tais como endotelina-1, angiotensina II, tromboxano A_2 , prostaglandina H_2 e prostaglandina F_2 (GRIENGLING & ALEXANDER, 1996; GIANNOTTI & LANDMESSER, 2007; DEANFIELD *et al.*, 2007; VANHOUTTE & TANG, 2008; VANHOUTTE *et al.*, 2009; DAVEL *et al.*, 2011), de modo que em condições fisiológicas, observa-se um fino equilíbrio dinâmico entre o $\cdot\text{NO}$ e as referidas substâncias vasoconstritoras (**Figura 4**) (TESAURO & CARDILLO, 2011).

Diversas enzimas nas células endoteliais (e virtualmente em todos os tipos celulares) são capazes de produzir $\cdot\text{O}_2^-$, dentre elas NADPH oxidase, xantina oxidase (XO), mieloperoxidase, cicloxigenase e a própria enzima eNOS em seu estado desacoplado, seja pela falta de seu substrato, L-arginina, ou pela escassez de BH_4 (KOBAYASHI *et al.*, 2003; LANDMESSER *et al.*, 2004; FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 2006; THUM *et al.*, 2007; VANHOUTTE *et al.*, 2009; SANKARALINGAM *et al.*, 2010; LU & KASSAB, 2011) (**Figura 3**). Dentre estes complexos enzimáticos, a NADPH oxidase (conhecida como produtora “profissional” de espécies reativas de oxigênio, EROs) (MONTEZANO & TOUYZ, 2011) merece destaque, por representar a principal fonte de $\cdot\text{O}_2^-$ na vasculatura (GRIENGLING *et al.*, 2000; ENDEMANN & SCHIFFRIN, 2004; RIDKER *et al.*, 2004; ROJAS *et al.*, 2006; VAZQUEZ-PRIETO *et al.*, 2010; DAVEL *et al.*, 2011; LU & KASSAB, 2011), sendo expressa e funcionalmente ativa em todas as camadas vasculares (TOUYZ, 2006).

Figura 4 – Mecanismos envolvidos na fisiologia do equilíbrio redox e na patofisiologia do desequilíbrio redox.



VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1): molécula de adesão vascular 1; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1): molécula de adesão intercelular 1; $\cdot\text{NO}$: óxido nítrico; SOD: superóxido dismutase; CAT: catalase;

ARG: arginase; L-arg: L-arginina; BH₄: tetraidrobiopterina; eNOS: enzima óxido nítrico sintase endotelial; [•]O₂⁻: ânion radical superóxido; H₂O₂: peróxido de hidrogênio; PCR: proteína C reativa; ADMA: dimetilarginina assimétrica; [•]OH: radical hidroxil; ONOO⁻: peroxinitrito; AngII: angiotensina II; LDLox: LDL oxidada. **Fonte:** figura elaborada por Fonseca, 2012.

Este complexo enzimático promove a transferência de elétrons a partir da NADPH (LUFT, 2011) conforme a reação $2O_2 + NAD(P)H \rightarrow 2^{\bullet}O_2^- + H^+ + NAD(P)^+$ (GRIENGLING *et al.*, 2000; TOUYZ, 2005), e sua ativação pode ser promovida, dentre outros estímulos (citocinas e fatores de crescimento), pela angiotensina II (TANIYAMA & GRIENGLING, 2003; TOUYZ, 2005; TOUYZ & SCHIFFRIN, 2008; GAO & MANN, 2009), sendo esta a via melhor estudada quanto à ativação da NADPH oxidase (BRIONES & TOUYZ, 2010).

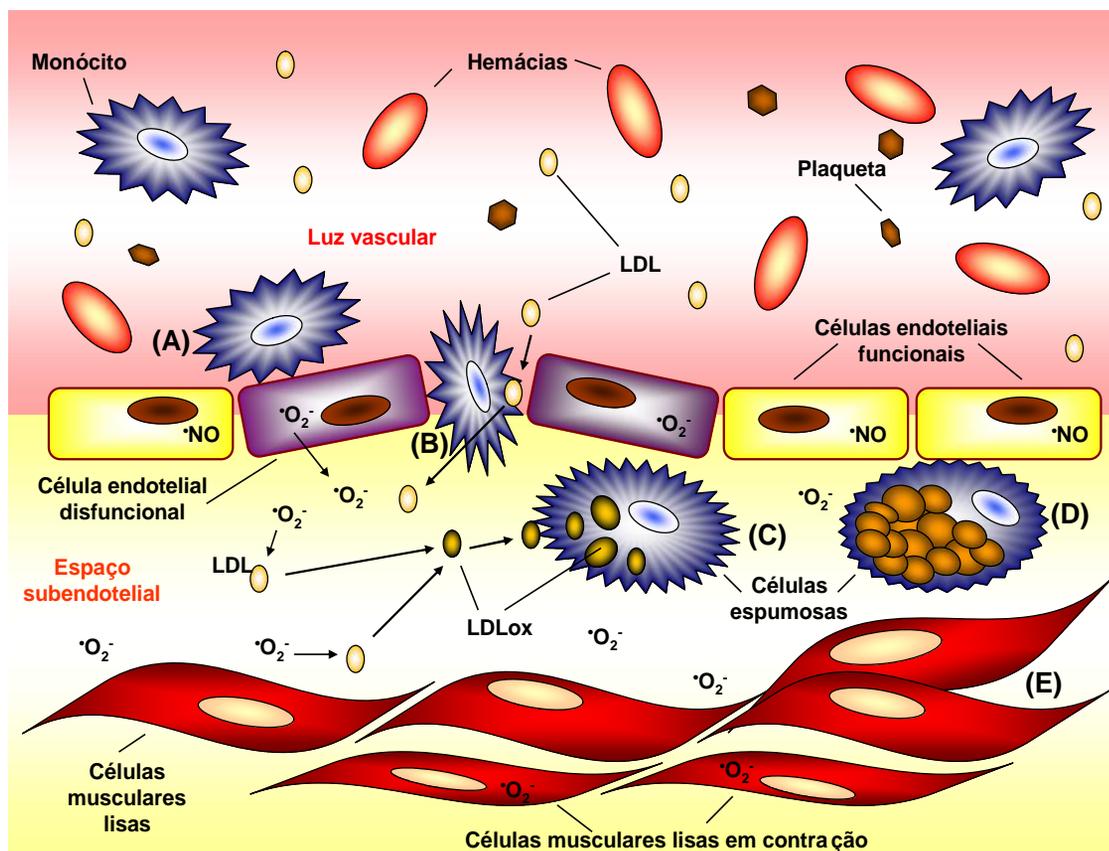
Este pleiotrópico peptídeo efetor do sistema renina-angiotensina é capaz de promover dano vascular por meio de diversos mecanismos de comprometimento à arquitetura e integridade da parede vascular, com destaque para sua ação pró-inflamatória, além de estimular a ativação de metaloproteinases da matriz extracelular, capazes de digerir a capa fibrosa da placa de ateroma, favorecendo sua ruptura e consequente lesão de órgão-alvo (GRIENGLING & USHIO-FUKAI, 2000; TOUYZ, 2005; SAVOIA & SCHIFFRIN, 2007; SCHIFFRIN, 2008b; BRIONES *et al.*, 2009; LI & FUKAGAWA, 2010), por estar aumentado localmente no microambiente da placa (SCHULZ *et al.*, 2008), induzindo ainda a apoptose de células endoteliais (DIMMELER *et al.*, 2002; ROJAS *et al.*, 2006) (**Figura 4**). Além destes efeitos diretos sobre a vasculatura, o sistema renina-angiotensina está implicado na etiologia de comorbidades relacionadas à SMet, dentre as quais hipertensão arterial, obesidade e resistência insulínica, podendo representar o elo potencial de ligação entre estas comorbidades no curso da referida condição síndrome (DE KLOET *et al.*, 2011).

A disfunção endotelial, distúrbio de natureza complexa e multifatorial pela primeira vez descrito em 1990 através da avaliação da resposta vascular antebraquial à acetilcolina em humanos hipertensos (após cateterização da artéria braquial não dominante) (PANZA *et al.*, 1990), manifesta-se pelo desequilíbrio entre fatores vasorelaxantes e vasoconstritores derivados do endotélio, com redução na biodisponibilidade de vasodilatadores dependentes de endotélio, particularmente o [•]NO, constituindo importante passo na manifestação da doença vascular aterosclerótica (HAMDY *et al.*, 2003; ENDEMANN & SCHIFFRIN, 2004; MCNIERY *et al.*, 2006; SORRENTINO *et al.*, 2007; LAVI *et al.*, 2008; SCHULZ *et al.*, 2008; DAVEL *et al.*, 2011; TOUYZ, 2011), inclusive com a consideração de que tal

disfunção seria um marcador precoce para a aterosclerose (FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 2006).

Um dos mecanismos indutores da disfunção endotelial, em parte por contribuir para o desacoplamento da eNOS, é o acúmulo de um inibidor endógeno desta enzima endotelial – a dimetilarginina assimétrica (ADMA), sintetizada por células endoteliais através da metilação de resíduos de arginina via *N*-metiltransferases (**Figura 3**) – que participa diretamente do início e progressão da doença aterosclerótica (MACALLISTER *et al.*, 1994; BÖGER *et al.*, 2000; YANG *et al.*, 2006; GRATAGLIANO *et al.*, 2008; JIN & LOSCALZO, 2010; DAVEL *et al.*, 2011), uma vez que, em cultura de células endoteliais humanas, este inibidor, além de promover o estresse oxidativo, potencializa a adesão de monócitos às células endoteliais (ZOCALI *et al.*, 2002) (**Figura 5**).

Figura 5 – Mecanismos envolvidos na gênese da aterosclerose.



O prejuízo à função arterial inicia-se já com comprometimento microscópico, este do endotélio vascular. Não necessariamente uma lesão física da célula endotelial (desnudamento vascular) é responsável por tal prejuízo, mas uma disfunção celular. Após estabelecimento dos mecanismos de disfunção, estes fomentados pela hipertensão, diabetes e dislipidemias – constituintes importantes do quadro de SMet – estabelece-se um conjunto de mecanismos de agressão que, de maneira cíclica e autossustentada, alimentam a lesão vascular. As células

endoteliais disfuncionais iniciam o processo de expressão em maior quantidade de moléculas de adesão para monócitos (**A**), que, após adesão à superfície endotelial, tendem a migrar para o espaço subendotelial. Esta migração é favorecida pelo comprometimento da permeabilidade endotelial (**B**). A perda regulatória desta permeabilidade também favorece a passagem de partículas de LDL séricas para o espaço subendotelial (**B**), responsáveis por engatilhar a inflamação vascular. Uma vez disfuncionais, as células endoteliais, agora em desequilíbrio redox, passam a produzir em maior quantidade espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERONs), dentre as quais o ânion radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$). Tais espécies exercem importantes funções no espaço subendotelial, promovendo oxidação das partículas de LDL (que, uma vez oxidadas, desempenham papel causal na aterosclerose), além de reduzir a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), com consequente prejuízo na função vasodilatadora e aumento do tônus vascular. No espaço subendotelial, os monócitos, agora macrófagos, após a expressão de receptores para LDL oxidada (LDLox), iniciam a fagocitose destas partículas (**C**), com acúmulo progressivo que favorecerá o surgimento de células espumosas (*foam cells*) (**D**), viabilizando, assim, a progressão da placa aterosclerótica. Além disso, as partículas de LDL modificada no espaço subendotelial atuam como fator quimiotático para monócitos, atraindo mais fagócitos que contribuirão para o aumento do núcleo aterosclerótico. Estas partículas também induzem a proliferação e migração de células musculares lisas, com a perda das funções desempenhadas pelo NO (**E**), que, em conjunto com a progressão da placa, permitem a ocorrência do remodelamento vascular, caracterizado pela preservação do diâmetro do lúmen vascular nos estágios iniciais, sem prejuízo, portanto, ao fluxo laminar. Deste remodelamento participam diversos fatores combinados, como moléculas de adesão, integrinas, metaloproteinases, sistema renina-angiotensina, e suas repercussões sobre os componentes celulares (células endoteliais, células musculares lisas, fibroblastos) e componentes da matriz extracelular do espaço subendotelial. Com o progredir dos mecanismos de lesão, entretanto, este processo entra em falência, com protrusão da lesão para a luz vascular, prejuízo ao fluxo laminar e, conseqüentemente, manutenção da agressão celular, com perpetuação da disfunção endotelial (MANNINEN *et al.*, 1992; ROSS, 1999; KUVIN *et al.*, 2003; KAMPUS *et al.*, 2007; LIEB *et al.*, 2009; ERICKSON *et al.*, 2011; KETELHUTH & HANSSON, 2011; VAN BUSSEL *et al.*, 2011). **Fonte:** figura elaborada por Fonseca, 2012.

A participação da ADMA no estresse oxidativo torna-se evidente quando se identifica que a razão entre este composto e a L-arginina atua como determinante da produção de NO pela eNOS (SCHWEDHELM *et al.*, 2007), inibindo a produção deste fator vasodilatador (BESTERMANN JR, 2011). E aqui, mais uma conexão íntegra a intrincada rede de ligação entre os diferentes determinantes da SMet e a disfunção endotelial, uma vez que a obesidade (DANDONA *et al.*, 2005), a hipercolesterolemia (RYOO *et al.*, 2011) e a resistência insulínica (KASHYAP *et al.*, 2008) associam-se diretamente a níveis elevados de ADMA.

O NO – um mensageiro molecular gasoso (XU *et al.*, 2006) lábil (KELM *et al.*, 1999; LAUER *et al.*, 2001) (meia-vida de 4 a 8 segundos em meio aquoso oxigenado) com função primariamente parácrina (MINEO *et al.*, 2006; DIAS *et al.*, 2011) e regulador de múltiplas funções cardiovasculares (WHITE *et al.*, 2006), dentre as quais a modulação da rigidez arterial (RYOO *et al.*, 2008) – não apenas previne a ocorrência de vasoconstrição anormal, mas também inibe a agregação plaquetária, a proliferação de células musculares lisas vasculares e a expressão de moléculas de adesão na superfície de células endoteliais, dentre elas VCAM-1 (molécula de adesão celular vascular 1) e ICAM-1 (molécula de adesão intercelular 1) (BÖGER *et al.*, 2000; DURANTE *et al.*, 2007; KIM *et al.*, 2006; VANHOUTTE *et al.*, 2009) (**Figura 4**).

Estas moléculas – cuja produção se eleva em ambiente com aumento na concentração de ERONs (TANIYAMA & GRIENGLING, 2003), qual na vigência de SMet (SALMENNIEMI *et al.*, 2004) – são indispensáveis à atração, adesão e transmigração (migração transendotelial ou diapedese) de macrófagos que, no espaço subendotelial, tornar-se-ão células espumosas, contribuindo para a progressão do processo inflamatório e da aterosclerose (GRIENGLING & ALEXANDER, 1996; ENDEMANN & SCHIFFRIN, 2004; PAPA HARALAMBUS & GRIENGLING, 2007; SAVOIA & SCHIFFRIN, 2007; ALOM-RUIZ *et al.*, 2008; RIAD *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2011a) (**Figura 5**). Além disso, o próprio conteúdo aterosclerótico é capaz de produzir, localmente, proteína C reativa (PCR) (**Figura 4**), fomentando os mecanismos locais de inflamação (SAIJO *et al.*, 2009).

Diante disso, como alternativa ao retorno do estado redox ao equilíbrio, algumas enzimas aparecem como fortes participantes no processo de inativação das ERONs, como a superóxido dismutase (SOD), uma metaloenzima (metais presentes no centro catalítico) (VERNEUIL *et al.*, 2006; NAKAGAWA *et al.*, 2011) que representa a maior defesa celular contra $\cdot\text{O}_2^-$, com localização estratégica entre o endotélio e as células musculares lisas vasculares e função catalítica de dismutar moléculas de $\cdot\text{O}_2^-$ em oxigênio molecular (O_2) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2 , um composto mais estável que o $\cdot\text{O}_2^-$), segundo a reação $2\cdot\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ (LANDMESSER *et al.*, 2004; XU & TOUYZ, 2006; ERICKSON *et al.*, 2011; FUKAI & USHIO-FUKAI, 2011; MONTEZANO & TOUYZ, 2011) (**Figura 4**). Além desta via enzimática, o $\cdot\text{O}_2^-$ pode ser dismutado espontaneamente em H_2O_2 (ZHOU *et al.*, 1997; LACY *et al.*, 1998; PREISER, 2012) a uma taxa constante de $8 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$ (WOLIN, 2000).

Em mamíferos, três isoformas de SOD são identificadas, a saber: Cu/ZnSOD (SOD1, isoforma citosólica), MnSOD (isoforma mitocondrial, também conhecida como SOD2) e a SOD extracelular (SOD3), a principal SOD vascular (GONGORA *et al.*, 2006; UCHIYAMA *et al.*, 2006; XU *et al.*, 2009; LI & FUKAGAWA, 2010; MONTEZANO & TOUYZ, 2011; TOUYZ & BRIONES, 2011). A relação entre esta família de enzimas e o $\cdot\text{NO}$ é direta, uma vez que a redução na biodisponibilidade do referido vasodilatador pode conduzir ao declínio na expressão da SOD (**Figura 4**), contribuindo para a manutenção do estado de estresse oxidativo (LAVI *et al.*, 2008).

Além da SOD, outra enzima participa dos mecanismos endógenos de defesa antioxidante: a catalase. Esta converte o H_2O_2 (composto lipossolúvel que pode atuar como

vasoconstritor ou vasodilatador, a depender do leito vascular e de sua concentração) em água e oxigênio molecular (FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 2006; LEE & GRIENGLING, 2008; THOMAS *et al.*, 2008; GAO & MANN, 2009; PUNG & CHILIAN, 2010; ERICKSON *et al.*, 2011) segundo a reação $2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{catalase} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ (HAYDEN & TYAGI, 2002) (**Figura 4**). Tal reação pode ainda ser catalisada pela glutathiona peroxidase (GPx), outra importante enzima antioxidante (GRIENGLING & USHIO-FUKAI, 2000; FÉLÉTOU & VANHOUTTE, 2006; LEHOUX, 2006), também capaz de reduzir lipídeos oxidados a metabólitos atóxicos (BUIJSSE *et al.*, 2012). Entretanto, além de ser convertido em moléculas inócuas, o H_2O_2 pode ainda ser reduzido a $\cdot\text{OH}^-$, composto altamente reativo (ALMEIDA *et al.*, 2008; IYAMU *et al.*, 2008) com potencial de dano local (TANIYAMA & GRIENGLING, 2003; TOUYZ, 2005), nesta situação produzido a partir da reação catalisada pelo íon ferro ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \cdot\text{O}_2^- + \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH}^-$), conhecida como reação de Fenton (VERNEUIL *et al.*, 2006; ANG *et al.*, 2010).

Diante destas potenciais vias que alimentam o desequilíbrio redox, outros mecanismos de defesa orgânica antioxidante se apresentam, figurando neste cenário a tioredoxina e a peroxiredoxina (LYLE & GRIENGLING, 2006), a hemeoxigenase 1 (LEHOUX, 2006), a vitamina A e a bilirrubina (TOUYZ & BRIONES, 2011), o ascorbato (vitamina C), a glutathiona reduzida (GSH), o tocoferol e as apoproteínas ceruloplasmina e transferrina (HAYDEN & TYAGI, 2002), dentre outros (LEE & GRIENGLING, 2008; BRIONES & TOUYZ, 2010).

Em direção oposta aos mecanismos antioxidantes, a arginase, uma metaloenzima de manganês (DURANTE *et al.*, 2007) participante final do ciclo da ureia (SANTHANAM *et al.*, 2007; RYOO *et al.*, 2011), desempenha papel crucial no metabolismo do nitrogênio, ao hidrolisar a L-arginina em L-ornitina e ureia (HEY *et al.*, 1997; BECKER-CATANIA *et al.*, 2006; KASHYAP *et al.*, 2008; ROMERO *et al.*, 2008) (**Figura 4**). Nos últimos anos, esta enzima vem ganhando atenção crescente, por comprovadamente atuar como regulador crucial da síntese de $\cdot\text{NO}$ (DURANTE *et al.*, 2007).

Em situações de aumento da atividade da arginase, observa-se redução da produção de $\cdot\text{NO}$ (HOROWITZ *et al.*, 2007), uma vez que esta enzima compete com a eNOS pelo mesmo substrato, a L-arginina (CHANG *et al.*, 1998; WHITE *et al.*, 2006; DURANTE *et al.*, 2007; KATUSIC, 2007; RYOO *et al.*, 2008; WU *et al.*, 2009a; GRÖNROS *et al.*, 2011), um mecanismo regulatório importante, principalmente quando da vigência de reduzida

disponibilidade deste substrato no meio (CHANG *et al.*, 1998). Em consonância com estas constatações, em células endoteliais, a inibição da arginase estimula a produção de NO (HUYNH *et al.*, 2009), ao passo que sua superexpressão contribui para disfunção vascular (RYOO *et al.*, 2008).

Duas isoformas da arginase, I (isoforma citosólica) e II (isoforma mitocondrial), já foram identificadas em mamíferos, diferindo quanto à distribuição tissular, localização intracelular e propriedades bioquímicas (MORRIS JR, 2005; BECKER-CATANIA *et al.*, 2006; DURANTE *et al.*, 2007; WHITE *et al.*, 2006; ROMERO *et al.*, 2008; HUYNH *et al.*, 2009; SANKARALINGAM *et al.*, 2010).

A arginase tipo I é expressa predominantemente em hepatócitos, e de forma menos abundante em células endoteliais, macrófagos, hemácias, células do trato gastrintestinal, timo, pele, útero e gânglios simpáticos (MORRIS JR, 2005; DEIGNAN *et al.*, 2007; HOROWITZ *et al.*, 2007; KASHYAP *et al.*, 2008; WU *et al.*, 2009a), com relatos de que desempenharia importante papel na modulação do processo aterosclerótico. Neste contexto, em coelhos, a superexpressão desta isoforma em macrófagos contribui para a resistência à aterosclerose, por meio de efeito anti-inflamatório sobre a parede vascular. O aumento na expressão da arginase I nestas células reduz a produção de NO pelos macrófagos, estando este fenômeno associado a efeitos pró-aterogênicos quando tal molécula gasosa apresenta origem macrofágica (TEUPSER *et al.*, 2006). A arginase tipo II, por sua vez, é encontrada em células renais, prostáticas, gastrintestinais, neuronais e vasculares (DEIGNAN *et al.*, 2007; HUYNH *et al.*, 2009; MORRIS JR, 2009; WU *et al.*, 2009a). Não obstante esta distribuição diferencial, a participação da arginase na homeostase vascular é marcante quando se observa a expressão de ambas as isoformas em diferentes leitos vasculares, tais como aorta, carótida, artérias pulmonares e coronárias (DURANTE *et al.*, 2007).

Considerando-se que ambas as enzimas – arginase e eNOS – compartilham um substrato comum, a suplementação oral deste substrato, a L-arginina, tem sido utilizada em diversas condições clínicas, como hipercolesterolemia, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e doença arterial periférica (SCHWEDHELM *et al.*, 2007; SCHULZ *et al.*, 2008), sendo ainda considerada uma alternativa para o tratamento da obesidade e da SMet. Os benefícios metabólicos da administração de L-arginina poderiam decorrer de diferentes fatores, dentre os quais a retomada da síntese endotelial de NO , com redução da produção de O_2^- , conseqüente diminuição do dano oxidativo vascular e redução

na agregação plaquetária e adesão monocítica à parede endotelial, com controle da proliferação das células musculares lisas vasculares (WU *et al.*, 2009a).

Além da participação de destaque da arginase como potencial enzima a fomentar os mecanismos de desequilíbrio redox, vem ganhando atenção crescente nestas vias de sinalização a mieloperoxidase (MPO). Esta constitui uma metaloenzima do sistema imune pertencente à superfamília das hemeperoxidases (NICHOLLS & HAZEN, 2005; MEUWESE *et al.*, 2007), estando presente no interior de lisossomos citoplasmáticos (grânulos azurófilos) de leucócitos (NAGRA *et al.*, 1997; WINTERBOURN *et al.*, 2000; MALLE *et al.*, 2003; KLEBANOFF, 2005), mais abundantemente em neutrófilos e de forma menos pronunciada em monócitos (BALDUS *et al.*, 2004) e algumas subpopulações de macrófagos (ABU-SOUD & HAZEN, 2000).

Em neutrófilos, esta enzima representa 4% das proteínas celulares totais, com os polimorfonucleares sendo responsáveis por 95% do conteúdo circulante total de MPO no plasma (BALDUS *et al.*, 2003). Uma vez ativadas, durante os estados de inflamação, tais células liberam não apenas O_2^- e H_2O_2 (BALDUS *et al.*, 2004), mas também MPO (BRENNAN *et al.*, 2003; KARAHOCAGIL *et al.*, 2012). Apesar de classicamente reconhecida como uma enzima microbicida (BALDUS *et al.*, 2003), com desempenho de importante papel nos mecanismos de defesa do hospedeiro, esta enzima amplifica o potencial oxidativo de seu cosubstrato, o H_2O_2 , formando potentes oxidantes (NICHOLLS & HAZEN, 2005).

Fisiologicamente, a MPO catalisa a reação entre o cloreto (Cl^-) e o H_2O_2 , resultando na formação de ácido hipocloroso (HOCl) (EISERICH *et al.*, 2002; ZHANG *et al.*, 2004), sendo esta a única fonte de produção deste ácido *in vivo* (YANG *et al.*, 2006). O HOCl, por sua vez, é altamente reativo (um oxidante pró-inflamatório) (ZHANG *et al.*, 2004), podendo reagir com aminoácidos e proteínas (YANG *et al.*, 2006), associando-se ainda à indução de disfunção endotelial por meio do desacoplamento da eNOS, oxidação de partículas de LDL colesterol e prejuízo à biodisponibilidade do NO (XU *et al.*, 2006). A reação entre o HOCl e compostos amínicos induz a formação de cloraminas que, por conseguinte, favorecem o surgimento de radicais livres responsáveis pela peroxidação de partículas de LDL colesterol (WINTERBOURN *et al.*, 2000).

Reconhecidamente, a MPO contribui para o estabelecimento de doenças cardiovasculares (MOCATTA *et al.*, 2007). Esta enzima representa um catalisador fisiológico para o início da peroxidação lipídica (NICHOLLS & HAZEN, 2005) e proteica (DAUGHERTY *et al.*, 1994) (incluindo prejuízo a moléculas de DNA) (NAGRA *et al.*, 1997; BALDUS *et al.*, 2004), além de atuar como importante indutora de dano vascular (XU *et al.*, 2006). Neste sentido, já é bem descrita a participação desta enzima no estabelecimento e progressão da aterosclerose (KLEBANOFF, 2005), uma vez que a MPO associa-se tanto à inflamação quanto ao estresse oxidativo (SCHINDHELM *et al.*, 2009; VAN DER ZWAN *et al.*, 2010). Em vista sua participação nestes processos, a MPO é referida como um potencial marcador de risco para desfechos cardiovasculares (SCHINDHELM *et al.*, 2009), principalmente por seus reputados efeitos pró-aterogênicos (MEUWESE *et al.*, 2007). Além do favorecimento à promoção da aterogênese, a associação da MPO com o risco cardiovascular decorre ainda do fato de esta enzima ser capaz de ativar metaloproteínases que, ao atuarem sobre a capa de placas ateromatosas, favorecem sua instabilidade e consequente ruptura (BALDUS *et al.*, 2003).

3.10 O desequilíbrio redox na SMet: uma relação de causalidade?

O estresse oxidativo, também conhecido como desequilíbrio redox, representa uma característica da SMet (LI *et al.*, 2010), capaz de exacerbar o estado pró-inflamatório observado na referida síndrome (VAN GUILDER *et al.*, 2006) e contribuir para a progressão de doenças a ela relacionadas (SJOGREN *et al.*, 2005), com estudos descrevendo sua associação com hipertensão, aterosclerose e diabete (USHIO-FUKAI, 2009; BRIONES & TOUYZ, 2010; COLAS *et al.*, 2011), bem como com a SMet em humanos (VAN GUILDER *et al.*, 2006; SIMÃO *et al.*, 2008). De fato, o estresse oxidativo está associado ao padrão metabólico observado nos componentes da SMet (BRUCE & BYRNE, 2009; ISOGAWA *et al.*, 2009; BRUCE & HANSON, 2010; PUNG & CHILIAN, 2010; ALISI *et al.*, 2011), com identificação de aumento da produção de ERONs, diminuição das defesas antioxidantes, aumento da peroxidação lipídica e, por conseguinte, estresse oxidativo severo (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010). Exemplificando-se a tendência atual em se destacar esta associação, em um artigo de revisão recentemente publicado por Hutcheson e Rocic, os autores iniciam um dos itens do manuscrito com o subtítulo “O estresse oxidativo é uma marca da Síndrome Metabólica” (HUTCHESON & ROCIC, 2012).

Relatos recentes apontam para forte relação entre tecido adiposo subcutâneo e visceral com inflamação, estresse oxidativo (FUJITA *et al.*, 2006; POU *et al.*, 2007) e disfunção endotelial (PARK & SHIM, 2005), pelo fato de as ERONs relacionarem-se diretamente à inflamação (ERICKSON *et al.*, 2011), com evidências de quantidades aumentadas de marcadores inflamatórios na vigência de disfunção endotelial (KIM *et al.*, 2006). Além disso, as ERONs são descritas como capazes de engatilhar a desregulação de adipocinas e aumento na produção de mediadores inflamatórios, podendo conduzir ao estabelecimento da SMet (FUJITA *et al.*, 2006), com a obesidade sendo descrita como determinante chave do estresse oxidativo sistêmico em humanos (MEIGS *et al.*, 2007). Nesta direção, o baixo grau de inflamação é referido como um dos mecanismos metabólicos relacionados à SMet (SALMENNIEMI *et al.*, 2004; ALBERTI & ZIMMET, 2008; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010). Corroborando esses achados, identifica-se relação entre os níveis circulantes de PCR e diminuição de NO produzido pelas células endoteliais (SESSO *et al.*, 2003). Além disso, a maior liberação de ácidos graxos livres pelo tecido adiposo, ocorrência comum na SMet, promove disfunção endotelial, induzindo a proliferação de células musculares lisas vasculares, finalmente comprometendo a função vascular, com modificações estruturais que implicarão dano ao fluxo laminar (RITCHIE & CONNELL, 2007). O prejuízo a este padrão de fluxo favorece o estresse oxidativo e o desenvolvimento da aterosclerose, já que o fluxo laminar apresenta efeito antioxidante por estimular a expressão de SOD extracelular e glutatona peroxidase intracelular (PARAVICINI & TOUYZ, 2006; PAN, 2009), além de promover aumento da expressão (WU *et al.*, 2009b; KUMAR *et al.*, 2010) e da atividade da eNOS (CHEN *et al.*, 2010). Dada essa forte inter-relação de ordem metabólica observada entre o tecido adiposo e a vasculatura, tem-se estabelecido o conceito de “eixo adipo-vascular” (LI *et al.*, 2011).

Somando-se aos efeitos da glicotoxicidade sobre a função endotelial, os ácidos graxos livres também induzem agravamento do desequilíbrio redox (BLOOMGARDEN, 2003), em decorrência de sua lipotoxicidade, responsável por aumentar a produção de ERONs no tecido adiposo (por desacoplamento mitocondrial ou mesmo por aumento da taxa de β -oxidação), com secreção anormal de adipocinas e, por fim, prejuízo no metabolismo glicêmico muscular esquelético (EVANS *et al.*, 2002; KIM *et al.*, 2006). Assim, os ácidos graxos livres contribuem para o estresse oxidativo e o estado de inflamação mantido, com redução da reatividade vascular e subsequente elevação da pressão arterial sistêmica (FONSECA, 2005) **(Figura 6)**.

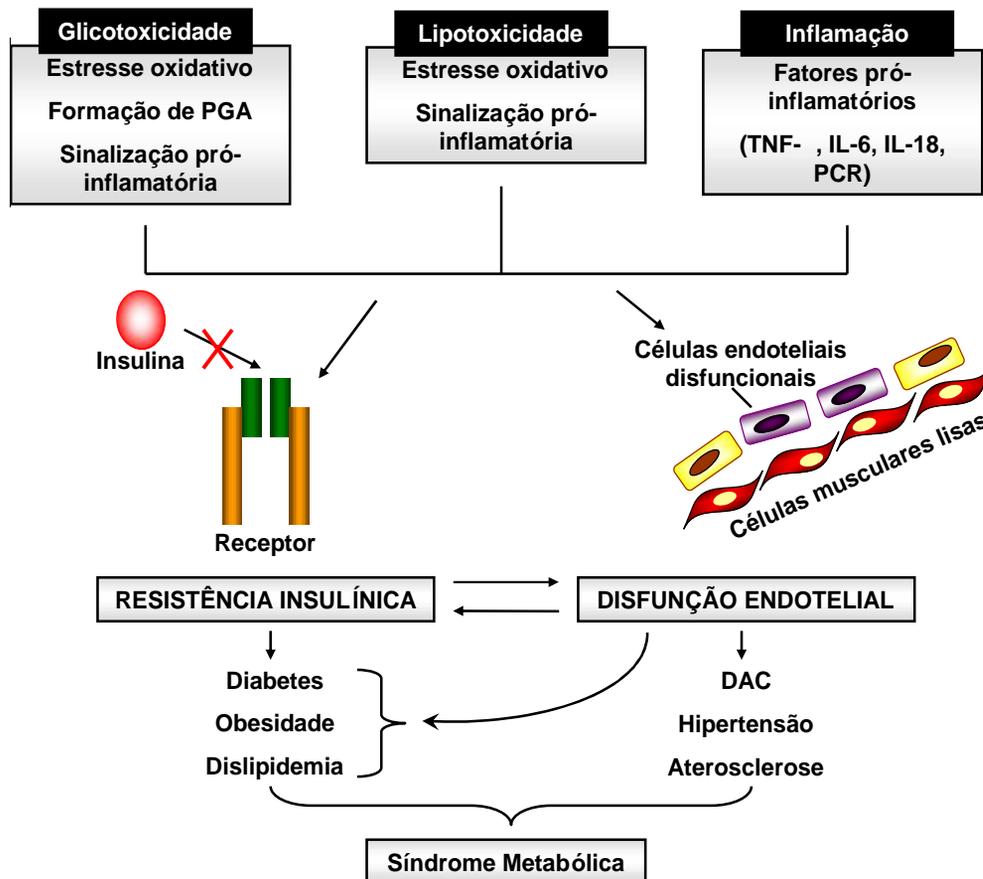
Em direção oposta à lipotoxicidade induzida pelos ácidos graxos livres, outra fração lipídica circulante – o HDL colesterol – apresenta efeito vasoprotetor por induzir aumento na síntese de NO pela eNOS (sendo um potente ativador desta enzima) (MINEO *et al.*, 2006; NATARAJAN *et al.*, 2010), com registros de que essa fração de colesterol aumenta a estabilidade e o acúmulo da proteína eNOS em humanos saudáveis (RÄMET *et al.*, 2003), além de exercer efeitos anti-inflamatórios (LIBBY *et al.*, 2011), com reconhecida ação cardioprotetora (HANSEL *et al.*, 2004). Esta fração de colesterol inibe ainda a oxidação de partículas de LDL colesterol (KUVIN *et al.*, 2003), reduzindo, assim, a progressão da placa aterosclerótica (GIELEN & LANDMESSER, 2011). Tal redução é observada pelo fato de a formação de células espumosas depender da oxidação das referidas partículas para que possam, então, ser fagocitadas no espaço subendotelial (ROSS, 1999) (**Figura 5**). Para o HDL colesterol, o mecanismo de ação responsável por seu efeito anti-inflamatório ainda não é completamente compreendido, mas se acredita que estas partículas são capazes de reduzir a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais – inibindo assim a adesão de monócitos que alimentam a progressão da aterosclerose, além de remover fosfolípidos oxidados e aldeídos de cadeias curtas das partículas de LDL colesterol, hidrolisando-os (SCHINDHELM *et al.*, 2009).

Mais uma relação viciosa se estabelece quando considerado o metabolismo lipídico. A hipertrigliceridemia influencia diretamente os níveis séricos de HDL colesterol e LDL colesterol, ao originar partículas disfuncionais de HDL, além de aumentar a concentração sérica de partículas de LDL pequenas e densas, estas mais facilmente oxidadas no espaço subendotelial (MILLER *et al.*, 2011).

Partículas de LDL colesterol oxidadas exibem uma variedade de propriedades biológicas, com considerável toxicidade (SALVAYRE *et al.*, 2002), promovendo aumento da concentração de cálcio intracelular (**Figura 4**) (aumento este retardado, porém sustentado), fato que resulta em morte celular (TANIYAMA & GRIENGLING, 2003; MINEO *et al.*, 2006), além de induzirem aumento da atividade da arginase (RYOO *et al.*, 2008) (**Figura 4**) e diminuírem a atividade das enzimas antioxidantes SOD e GPx. Como resultado destas alterações, ocorre redução da biodisponibilidade do NO , bem como indução da expressão de proteínas de adesão em células endoteliais, migração e proliferação de células musculares lisas e alterações da matriz extracelular (SALVAYRE *et al.*, 2002), além de recrutarem macrófagos, contribuindo assim para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas (GUTIERREZ *et al.*, 2006). Para a arginase, esta associação com os aspectos intrínsecos às

vias de sinalização redox na SMet é ainda mais evidente, por sua relação com alguns dos componentes desta síndrome, dentre os quais hipertensão (ZHANG *et al.*, 2004; RYOO *et al.*, 2008; HUYNH *et al.*, 2009) e diabetes (KASHYAP *et al.*, 2008; ROMERO *et al.*, 2008).

Figura 6 – Mecanismos de inter-relação entre a glicotoxicidade, lipotoxicidade e inflamação, observados comumente nos estados de resistência insulínica.



A glicotoxicidade, lipotoxicidade e inflamação alimentam de forma cíclica a resistência insulínica e a disfunção endotelial, compartilhando mecanismos fisiopatológicos. Como resultado dos distúrbios moleculares, observam-se diferentes graus de comprometimento orgânico, que, em conjunto, podem configurar o estabelecimento da SMet. PGA: produtos finais de glicação avançada; PCR: proteína C reativa; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; IL-18: interleucina 18; DAC: doença arterial coronariana. **Fonte:** adaptado de Kim *et al.*, 2006.

Neste contexto, não apenas os ácidos graxos livres, mas também outras moléculas são descritas como associadas aos prejuízos metabólicos relacionados à SMet (DEMIRCAN *et al.*, 2008). Entre elas, o ácido úrico, apesar de configurar um antioxidante endógeno em concentrações apropriadas, exerce efeito pró-oxidante quando em elevadas concentrações

(hiperuricemia) (SIMÃO *et al.*, 2008; KONDO *et al.*, 2009; UEHARA & ROSA, 2011), já sendo descrito como relacionado a anormalidades referentes à SMet, tais como a hipertensão, sendo capaz de promover estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial (STELLATO *et al.*, 2011). Além disso, o ácido úrico correlaciona-se com a severidade da aterosclerose coronariana (ZAPOLSKI *et al.*, 2011), com evidências de que ele possa desempenhar um papel patogênico na SMet (SIMÃO *et al.*, 2008), representando um fator de risco cardiovascular para os indivíduos com a referida síndrome (UEHARA & ROSA, 2011).

Em conjunto, as alterações metabólicas observadas na SMet – tais como obesidade, resistência insulínica, hipertensão e dislipidemia – podem promover disfunção endotelial, com comprometimento do equilíbrio redox (BALLETSCHOFER *et al.*, 2000; DANDONA *et al.*, 2005; SANTILLI *et al.*, 2011; TESAURO & CARDILLO, 2011). Além disso, a disfunção endotelial em si aumenta a suscetibilidade à aterosclerose, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes melito (NAPOLI & IGNARRO, 2009), estabelecendo-se uma estrutura cíclica de manutenção de dano entre SMet e disfunção endotelial, qual observado na **Figura 3**.

Um nítido exemplo desta associação pode ser observado através da forte relação entre obesidade visceral e disfunção endotelial, uma vez que a severidade do prejuízo endotelial se correlaciona com o grau de obesidade visceral (DAVEL *et al.*, 2011), com associação entre esta obesidade e o aumento na expressão de moléculas de adesão em células endoteliais (SCAGLIONE *et al.*, 2009). Diante disso, configura-se uma estrutura de retroalimentação de prejuízo orgânico (KIM *et al.*, 2006; GIONNOTTI & LANDMESSER, 2007), uma vez que os distúrbios metabólicos observados na síndrome – como os estados de hiperglicemia sustentada – promovem glicotoxicidade celular (pela formação de produtos finais de glicação avançada) (HAYDEN & TYAGI, 2002; OGAWA *et al.*, 2008), com maior apoptose de células endoteliais e redução em sua proliferação, além de aumento na produção de ERONs e redução na biodisponibilidade do $\cdot\text{NO}$ (uma vez que a glicose é capaz de, diretamente, atuar como sequestrador – *scavenger* – do $\cdot\text{NO}$, inativando-o, além de induzir a produção enzimática de $\cdot\text{O}_2^-$ via NADPH oxidase em células vasculares) (**Figura 6**), com prejuízo na translocação dos transportadores para glicose tipo 4 (GLUT4) para as membranas celulares (HAYDEN & TYAGI, 2002; KEANEY *et al.*, 2003; KIM *et al.*, 2006; MICHEL & VANHOUTTE, 2010; SERBAN *et al.*, 2010).

No que se refere aos aspectos fisiopatológicos, a disfunção endotelial pode ainda causar resistência insulínica e hiperinsulinemia, estas características marcantes da SMet.

Entretanto, a relação entre resistência insulínica e função endotelial remonta a “questão do ovo e da galinha”, não sendo ainda possível identificar qual seria a direção da relação causal entre ambas (STELLATO *et al.*, 2011).

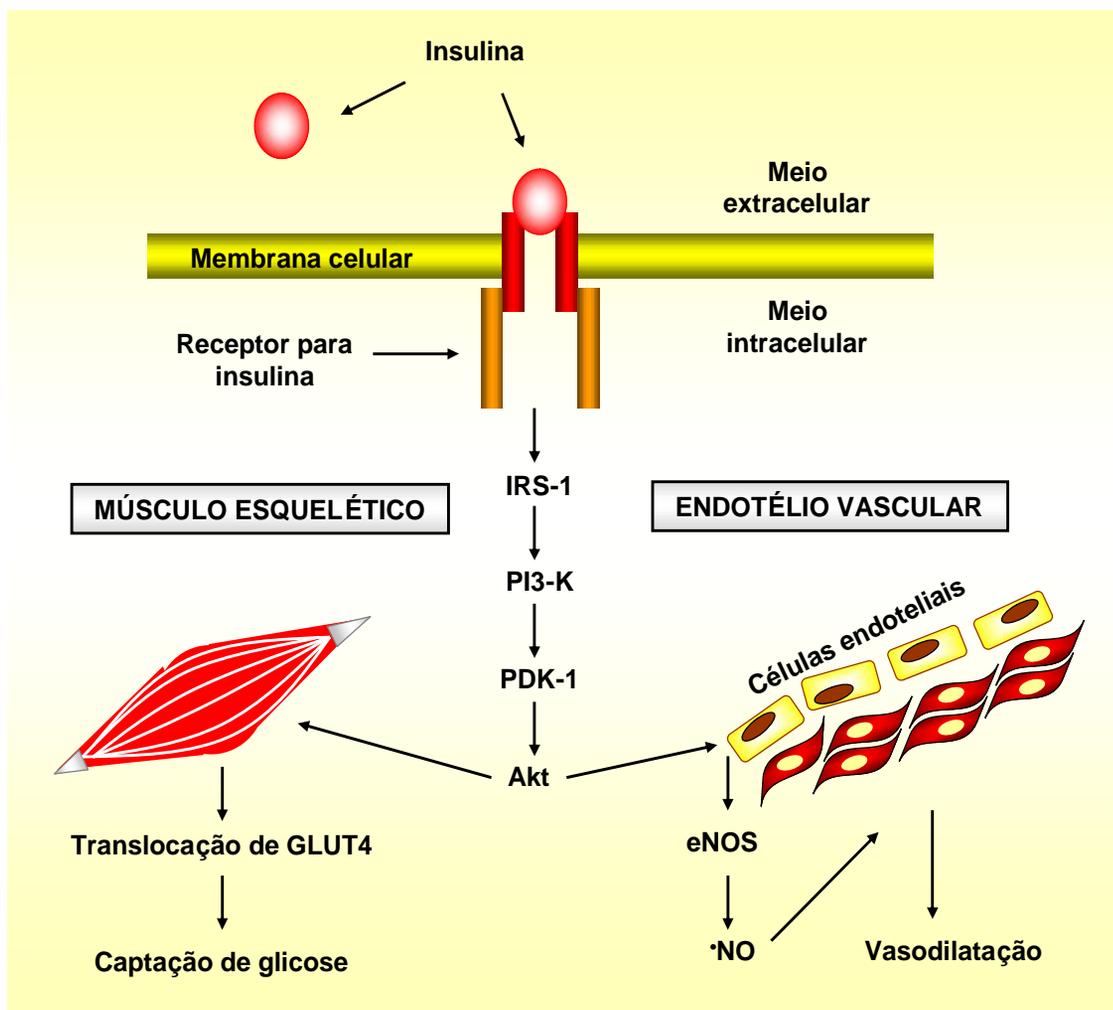
Não obstante a falta de compreensão quanto a alguns dos mecanismos patológicos envolvidos, a disfunção endotelial, desordem de natureza multifatorial e sistêmica (LANDMESSER *et al.*, 2004), já é descrita como uma manifestação da SMet (ODA & KAWAI, 2009), representando a ligação entre diferentes fatores de risco cardiovascular, como dislipidemia, diabete, hipertensão e obesidade (GIANNOTTI & LANDMESSER, 2007). Indivíduos que cursam com disfunção endotelial apresentam elevado risco para eventos cardiovasculares (SYVÄNEN *et al.*, 2011), dentre os quais insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular encefálico (VANHOUTTE *et al.*, 2009). Tal disfunção ultrapassa a magnitude de comprometimento da função endotelial, precedendo e predizendo a doença macrovascular clínica na aterogênese em humanos, razão pela qual passam o endotélio e seu estado disfuncional a constituir importantes alvos terapêuticos (ARCARO *et al.*, 2002).

Com sua disfuncionalidade, principalmente relativa às enzimas atuantes sobre o estado redox (DURANTE *et al.*, 2007; ROMERO *et al.*, 2008), inicia-se o processo de dano endotelial que não ficará restrito apenas à vasculatura (RYOO *et al.*, 2008), com progressão da disfunção metabólica que culminará com prejuízo orgânico morfofuncional e lesões de órgãos-alvo (KIM *et al.*, 2006) (**Figura 6**). E além desses efetores moleculares, é também marcante a participação hormonal nestes processos. Sobre o endotélio, além de estimular a vasodilatação por aumentar a biodisponibilidade do *NO , a insulina exerce efeito antiaterogênico, compreendendo-se assim a razão pela qual a progressão do processo ateromatoso é favorecida pela resistência insulínica. Desta forma, evidencia-se a forte relação entre a SMet e a disfunção endotelial, já que este estado sindrômico guarda relação com quadros de resistência insulínica (BLOOMGARDEN, 2003; RITCHIE & CONNELL, 2007).

Na vigência de resistência à insulina, ocorre comprometimento direto das cascatas intracelulares de transdução de sinal que culminam com a expressão de transportadores para glicose GLUT4 na musculatura esquelética, e de eNOS no endotélio vascular, já que o último constitui um tecido-alvo para a ação insulínica. Após se ligar ao seu receptor, a insulina permite a fosforilação do substrato receptor para insulina tipo 1 (IRS-1), com fosforilação de uma serina na enzima Akt, culminando com adequada resposta vasodilatadora e captação

periférica de glicose (STEINBERG *et al.*, 1996; KIM *et al.*, 2006), conforme descrito na **Figura 7**.

Figura 7 – Eventos induzidos pela fosforilação do receptor para insulina em células musculares esqueléticas e células endoteliais vasculares.



Após a ligação da insulina ao receptor específico, inicia-se uma cascata de ativação enzimática do substrato receptor para insulina-1 (IRS-1: *insulin receptor substrate-1*), com subsequente ação das enzimas fosfoinosítido 3-quinase (PI3-K: *phosphoinositide 3-kinase*), quinase-1 dependente de fosfoinosítido (PDK-1: *phosphoinositide dependent protein kinase-1*) e proteína quinase B (também conhecida como Akt). Como consequência dessa ativação em cadeia, observa-se maior captação de glicose pelas células musculares esqueléticas (através da adequada translocação dos transportadores para glicose GLUT4, do citosol para as membranas celulares), além de maior ativação da enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS: *endothelial nitric oxide synthase*), implicando maior difusão de óxido nítrico (•NO) para as células musculares lisas vasculares e, por conseguinte, vasorelaxamento dependente de endotélio. **Fonte:** adaptado de Kim *et al.*, 2006.

A repercussão do comprometimento de quaisquer destas etapas de sinalização pode ser evidenciada através da observação de que a disfunção vascular relaciona-se com obesidade,

de modo que a disfunção microvascular parece preceder o desenvolvimento de resistência insulínica e SMet. O dano à função endotelial também pode ser alimentado pelo aumento de ácidos graxos livres na circulação, ocorrência comum em pacientes com SMet (TESAURO & CARDILLO, 2011). Além disso, comprometimentos macrovasculares podem ser evidenciados, pois alterações nas cascatas do [•]NO estão diretamente relacionadas ao aumento da rigidez arterial (NAJJAR *et al.*, 2008).

Diante destes achados, a relação entre SMet e disfunção endotelial parece ser muito mais que científica, mas filosófica. Se até o momento não é possível decifrar o enigma da “questão do ovo e da galinha” (STELLATO *et al.*, 2011), que seja reconhecida a reciprocidade entre os mecanismos fisiopatológicos da SMet e aqueles determinantes do desequilíbrio redox. E se ainda assim não for possível definir “quem nasceu primeiro”, então que se atente para os dois “videntes”, suas inter-relações, mecanismos de dano e possíveis vias de intervenções terapêuticas.

3.11 Na marcha da SMet, do dano endotelial à lesão macrovascular: a aterosclerose

Tanto a rigidez arterial – já considerada uma lesão de órgão-alvo, com consequente redução da complacência vascular – quanto a disfunção endotelial representam fatores preditores independentes de morbimortalidade por doenças cardiovasculares (CHAE *et al.*, 1999; CUNHA, 2004; PLANTINGA *et al.*, 2008; SONG *et al.*, 2009; PHILLIPS *et al.*, 2010; HUYBRECHTS *et al.*, 2011). A rigidez arterial, por sua vez, reconhecida como um fator de risco cardiovascular (RYOO *et al.*, 2008) e o mais importante determinante do aumento da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso (esta uma medida que se correlaciona com a rigidez vascular), é amplamente utilizada na avaliação clínica de pacientes hipertensos, bem como em indivíduos com outros fatores de risco cardiovascular (NAJJAR *et al.*, 2008; AIT-OUFELLA *et al.*, 2010), por comprometer a perfusão tissular e aumentar a pós-carga cardíaca (FITCH *et al.*, 2001). Apesar de seus mecanismos ainda não serem completamente compreendidos (MCENIERY *et al.*, 2010), três fatores figuram como principais na determinação desta rigidez: as concentrações de elastina e colágeno no interior da parede arterial, a pressão de distensão e o tônus muscular liso (MCENIERY *et al.*, 2006).

Um importante contribuinte para o aumento da rigidez vascular é representado pela aterosclerose (O'ROURKE *et al.*, 2001), a mais prevalente causa de morbimortalidade em

todo o mundo, manifesta através das doenças cardiovasculares (KETELHUTH & HANSSON, 2011). O processo aterosclerótico inicia-se já na infância (TOIKKA *et al.*, 1999) – com a formação de estrias gordurosas – e se caracteriza pela deposição progressiva de conteúdo lipídico oxidado, células inflamatórias, áreas de necrose celular e fibrose no espaço subendotelial (ROSS, 1999; SALVAYRE *et al.*, 2002; GRIENGLING & FITZGERALD, 2003; LEITINGER, 2005; DEANFIELD *et al.*, 2007; KETELHUTH & HANSSON, 2011), sendo alimentado pela disfunção endotelial e pelo baixo grau de inflamação (VAN BUSSEL *et al.*, 2011). Esses processos somados culminam com remodelamento da parede arterial (KUVIN *et al.*, 2003), componente integral de muitas doenças vasculares, caracterizado por um mecanismo ativo de alterações em processos celulares que incluem crescimento, apoptose, migração, inflamação e proteínas de matriz extracelular, com importante participação das ERONs, implicando aumento da razão média:lúmen (GRIENGLING & ALEXANDER, 1996; TOUYZ, 2007; LEE & GRIENGLING, 2008; BRIONES *et al.*, 2009; TOUYZ *et al.*, 2011) (**Figura 5**).

As manifestações ateroscleróticas, apesar de randomicamente distribuídas por diversos leitos vasculares, apresentam-se de forma mais pronunciada nos pontos de curvaturas e bifurcação arterial, onde o fluxo sanguíneo se torna mais turbulento, com perda do padrão laminar que favorece a benéfica tensão de cisalhamento (DIMMELER *et al.*, 2002), com a ocorrência de aterosclerose no leito carotídeo representando um forte preditor de doenças cardiovasculares (ROMAN *et al.*, 2012). Cabe aqui, entretanto, uma ressalva quanto aos termos “aterosclerose” e “arterioesclerose”, que, apesar de semelhantes e comumente associados, são conceitualmente distintos. O primeiro refere-se à infiltração gordurosa do espaço subendotelial, ao passo que o segundo consiste na perda das propriedades elásticas arteriais, não necessariamente estando condicionado ao estabelecimento prévio da aterosclerose, mas diretamente relacionado ao aumento da rigidez arterial. E até mesmo a aterosclerose apresenta-se com duas etapas distintas em sua progressão, sendo a primeira delas o fenômeno de aterose (com passagem de conteúdo lipídico para o espaço subendotelial), seguindo-se a esclerose propriamente dita, com o aumento da rigidez vascular (BORTOLOTTI, 2004; CUNHA, 2004; MCENIERY *et al.*, 2005).

De fato, a aterosclerose – condição complexa resultante de fatores genéticos e ambientais – é reconhecida como uma desordem inflamatória da parede arterial (TEUPSER *et al.*, 2006; SAIJO *et al.*, 2009; ZHOU & LIAO, 2009; KETELHUTH & HANSSON, 2011) (**Figura 1**), sendo as doenças cardiovasculares aterotrombóticas definidas como estados de

inflamação crônica subclínica (VOLP *et al.*, 2008). Assim, a natureza sistêmica do processo aterosclerótico contribui para o desenvolvimento concomitante de doença arterial coronariana e doença cerebrovascular, com conseqüente aumento no risco de eventos isquêmicos, dentre os quais, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico (CACOUB *et al.*, 2009). Neste contexto, a disfunção endotelial é descrita como o primeiro passo na progressão deste processo (TESAURO & CARDILLO, 2011), com papel de destaque para a participação da resistência insulínica (ARCARO *et al.*, 2002). Após esta iniciação, uma seqüência de eventos deletérios é estabelecida, com importante prejuízo vascular anatomofisiológico, conforme mecanismos identificados na **Figura 5**.

Recentemente, alguns estudos apontaram para a associação entre SMet e aterosclerose (AGUILAR-SALINAS *et al.*, 2004; CARANTI *et al.*, 2008; BRUCE & HANSON, 2010; XU *et al.*, 2010), com identificação de aumento da rigidez aórtica em indivíduos com SMet (GUIZE *et al.*, 2008). Diante disso, acredita-se que a referida síndrome desempenhe importante papel no desencadeamento e manutenção da aterogênese (KOTANI *et al.*, 2010) e, portanto, na progressão do processo patológico cardiovascular (SHINOZAKI *et al.*, 2000; ARCARO *et al.*, 2002). Reconhecendo-se a natureza inflamatória da aterosclerose (ROSS, 1999; SAIJO *et al.*, 2009), sua relação com a SMet torna-se ainda mais forte quando se observa que o processo inflamatório – importante determinante do aumento da rigidez vascular (SCHNABEL *et al.*, 2008) – representa o elo de ligação entre tal síndrome e as doenças cardiovasculares (VOLP *et al.*, 2008). Ademais, os distúrbios glicêmicos, lipídicos (KIM *et al.*, 2006) e pressóricos – a hipertensão, com seu papel pró-inflamatório e pró-oxidante (ROSS, 1999; SCHIFFRIN & TOUYZ, 2004; TOUYZ, 2004; BRIONES & TOUYZ, 2010; TOUYZ & BRIONES, 2011; TOUYZ *et al.*, 2011) – já estão descritos como iniciadores dos prejuízos metabólicos celulares que desencadeiam o estresse oxidativo e, por conseguinte, o processo aterosclerótico. E apesar de reconhecida a associação entre aterosclerose, disfunção endotelial e estresse oxidativo, este mecanismo, em humanos, ainda não é completamente compreendido (LAVI *et al.*, 2008; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010).

Partindo-se da avaliação celular para a observação de parâmetros moleculares, níveis elevados de fator de necrose tumoral (TNF-) comprometem a reatividade vascular, seja de maneira direta, por fomentar o desequilíbrio entre vasodilatadores e vasoconstritores, seja de maneira indireta, por aumentar os níveis circulantes de ácidos graxos livres (TESAURO &

CARDILLO, 2011). Estas frações lipídicas, por sua vez, promovem dano direto à parede arterial, amplificando-se, assim, o prejuízo vascular (KIM *et al.*, 2006).

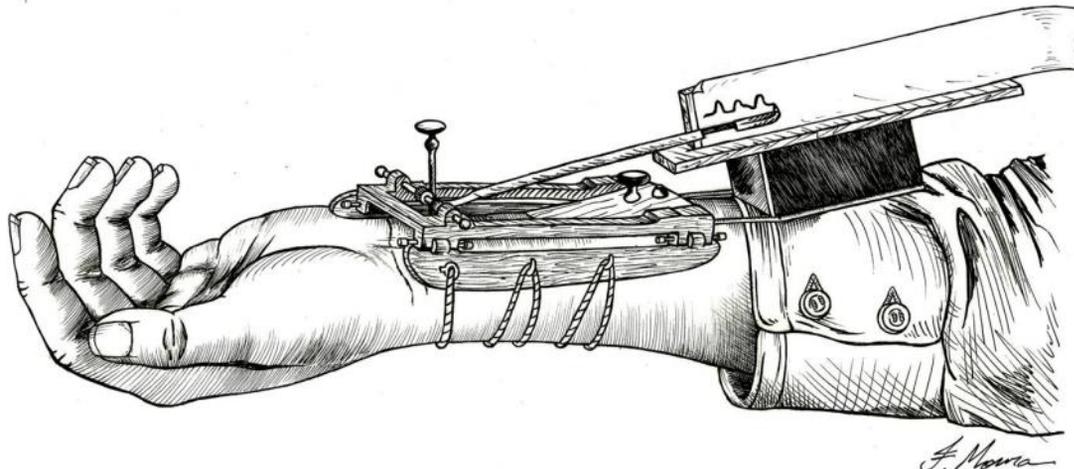
Além disso, uma vez que pacientes com SMet podem contar com níveis aumentados de TNF- (MITRAKOU, 2006; BRUCE & BYRNE, 2009), estabelece-se uma estreita conexão entre inflamação sistêmica, SMet e o processo inflamatório local aterosclerótico. Somando-se ao processo inflamatório instalado, a disfunção endotelial exerceria papel importante no dano vascular através da migração e proliferação de células musculares lisas, em decorrência da maior produção de ERONs (ERICKSON *et al.*, 2011) (**Figura 5**). Por fim, uma vez que esse processo não seja adequadamente contido, pode perdurar indefinidamente (ROSS, 1999).

3.12 Sob a ótica da avaliação vascular não invasiva: a tonometria de aplanção

Historicamente, muitas civilizações associaram as mudanças na textura e força do pulso arterial com estados patológicos (AVOLIO *et al.*, 2010). A interpretação do pulso arterial representava uma importante ferramenta propedêutica para médicos chineses, indianos, gregos e romanos, que exploravam a irregularidade do pulso arterial na condução diagnóstica. O médico grego Galeno, por exemplo, já havia descrito 27 diferentes variedades de pulso (PALATINI *et al.*, 2011), sendo a avaliação do pulso arterial humano tão antiga quanto os papiros egípcios, com referências ao exame do pulso que datam de 1600 a.C. (NELSON *et al.*, 2010), e os registros modernos sendo iniciados em 1860, após a criação do esfigmógrafo, por Jules Marey (DAVIES & STRUTHERS, 2003; NELSON *et al.*, 2010) (**Figura 8**).

Em 1872, Frederick Akbar Mahomed, ao desenvolver métodos para o registro do pulso arterial, destacava que *“uma vez que a informação que o pulso fornece é de tão grande importância, e tão frequentemente consultada, certamente deve ser vantagem nossa apreciar inteiramente tudo o que ela nos diz, e desenhar a partir disso cada detalhe que é capaz de transmitir”* (apud O’ROURKE *et al.*, 2001; O’ROURKE & ADJI, 2008). E apesar da relativa simplicidade com que Marey e Mahomed captavam as ondas de pulso, os registros obtidos são surpreendentemente similares àqueles observados por equipamentos atuais de alta tecnologia (PALATINI *et al.*, 2011).

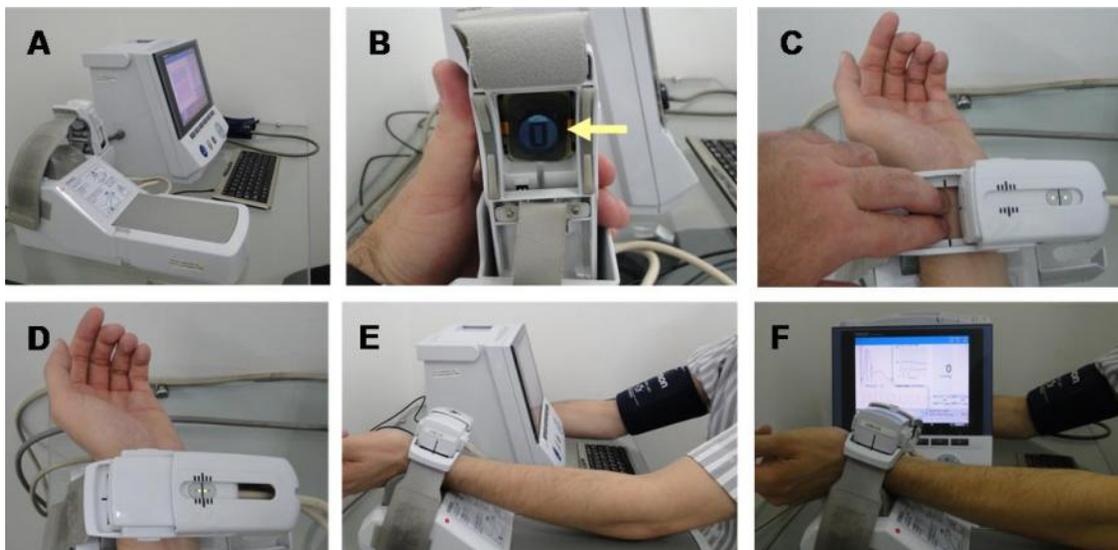
Figura 8 – Esfigmógrafo desenvolvido por Etienne Jules Marey em 1860.



Fonte: redesenhado de Nelson *et al.*, 2010.

Desde então, atenção crescente vem sendo dispensada à importância das mudanças nas propriedades mecânicas arteriais e, por conseguinte, da rigidez arterial no desenvolvimento das doenças cardiovasculares, predição de lesões de órgãos-alvo e mortalidade cardiovascular (HOPE *et al.*, 2002; LAURENT *et al.*, 2006; AHMED & AVOLIO, 2008; CHEN *et al.*, 2008; GRASSI & BORGHI, 2008; SCHNABEL *et al.*, 2008; DENGGO *et al.*, 2010; DUPREZ, 2010), com a criação de diferentes dispositivos cada vez mais sofisticados para este fim (HAYWARD *et al.*, 2002; DAVIES & STRUTHERS, 2003; CUNHA, 2004; TAKAZAWA, 2005; WASSERTHEURER *et al.*, 2008) (**Figura 9**) a partir do reconhecimento da importância clínica desta rigidez (SUGUWARA *et al.*, 2010). E ao invés de serem considerados como inovações para a avaliação da função arterial – utilizando-se de parâmetros de análise da rigidez de ordem local, regional ou sistêmica (VERMEERSCH *et al.*, 2009), tais dispositivos representam a reintrodução, com aprimoramento, da análise das ondas de pulso tão amplamente presente na prática clínica desde o século passado (O'ROURKE & ADJI, 2008), permitindo o diagnóstico de comprometimentos vasculares antes mesmo das manifestações clínicas de doenças relacionadas (MALACHIAS, 2004). E uma vez que os procedimentos invasivos para a medida das pressões centrais não podem ser rotineiramente utilizados na prática clínica (SMULYAN *et al.*, 2003), as medidas por metodologias não invasivas têm ganhado atenção crescente, sob o ponto de vista de sua maior aplicabilidade prática (PALATINI *et al.*, 2011).

Figura 9 – Sequência representativa do método para avaliação da função arterial por tonometria de aplanção.



(A) Dispositivo para captação das medidas; (B) microtransdutor capaz de identificar a onda de pulso periféricamente (seta); (C) palpação da artéria radial esquerda; (D) acoplamento do tonômetro sobre o correspondente anatômico radial; (E) posicionamento dos componentes do dispositivo nos membros superiores; (F) efetuação da medida das ondas de pulso para obtenção do AI. Informações sobre o equipamento disponíveis em http://www.omron-healthcare.com.sg/products_medicalprofessional_hem9000ai.htm. **Fonte:** imagens próprias do grupo de pesquisa.

Dentre os diferentes métodos de avaliação da função vascular, a tonometria de aplanção [“tonometria” – *tono* (do latim, “tonus”): tensão, estiramento; *metria* (do grego, “métron”): o que mede, medida; “aplanção”: tornar plano, aplinar, alisar] consiste num método não invasivo, reprodutível e confiável (YASMIN & BROWN, 1999; MILLASSEAU *et al.*, 2003; NELSON *et al.*, 2010) [com coeficientes de variação intra e interobservador para as medidas do *augmentation index* (AI, ou índice de amplificação) pelo tonômetro HEM-9000AI – OMRON® – de 3,6% e 2,4%, respectivamente, assegurando sua boa reprodutibilidade] (TAKAZAWA *et al.*, 2007), capaz de fornecer informações quanto às pressões centrais, estas com maior importância patofisiológica e clínica (CRILLY *et al.*, 2007b) e preditores de risco cardiovascular mais acurados que as pressões periféricas (WILKINSON *et al.*, 2000; O’ROURKE & ADJI, 2008; NELSON *et al.*, 2010; WOHLFAHRT *et al.*, 2012). Neste contexto, o método da tonometria de aplanção arterial baseia-se na técnica tonométrica pioneiramente utilizada em oftalmologia para a medida da pressão intraocular (método inicialmente descrito como capaz de mensurar níveis pressóricos através de paredes teciduais íntegras) (MACKAY *et al.*, 1959), sendo as artérias aplanadas sem que ocorra oclusão vascular (CRILLY *et al.*, 2007a).

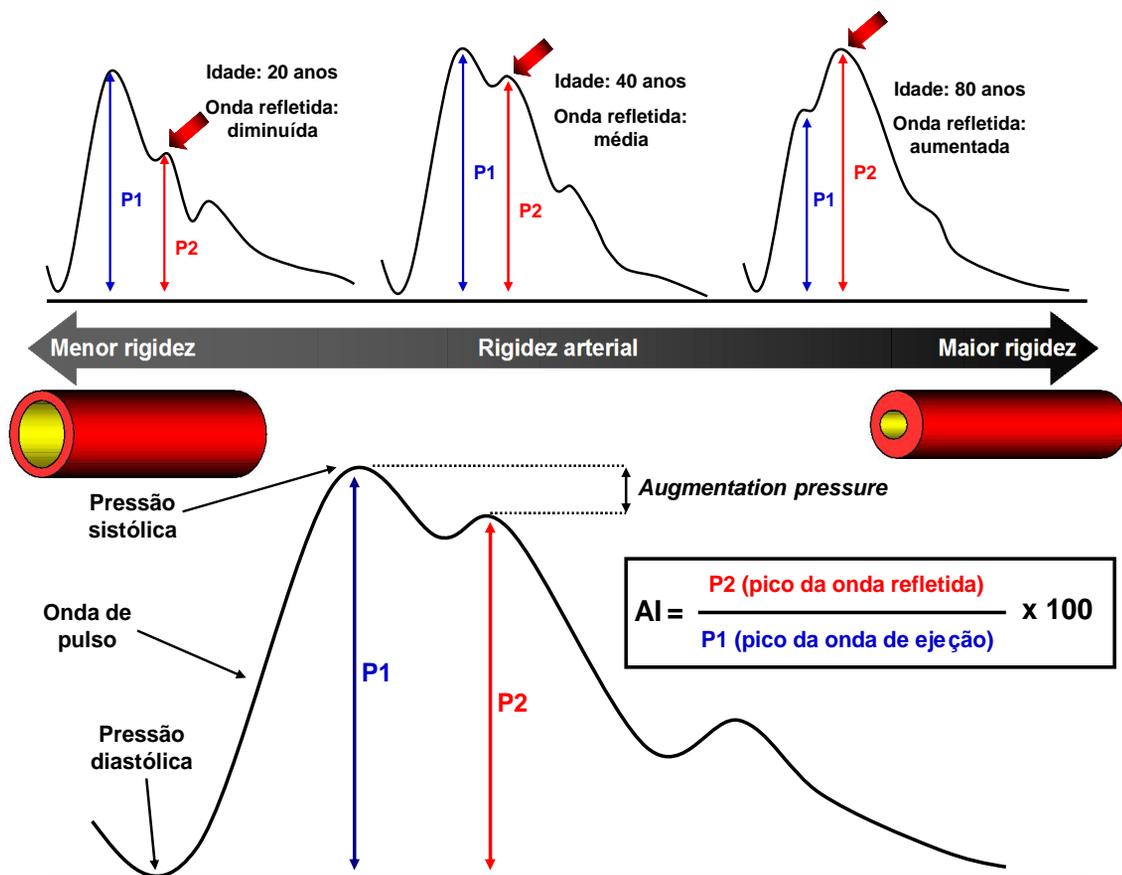
A maior acurácia oferecida pela avaliação tonométrica reside no fato de que as pressões obtidas através da artéria braquial (pelo método de esfigmomanometria) não são eficazes em estimar os valores da pressão central aórtica, particularmente a pressão central sistólica e a pressão de pulso central (SMULYAN *et al.*, 2003). Sob este aspecto, a importância do referido método na avaliação da resposta à terapia anti-hipertensiva é igualmente importante, uma vez que diferentes associações de fármacos anti-hipertensivos, apesar de promoverem reduções semelhantes nos níveis pressóricos obtidos a partir da artéria braquial, ocasionam reduções tensionais diferentes quando avaliadas as pressões centrais. Tal constatação reforça a relevância de serem avaliadas as medidas centrais quando considerada a resposta terapêutica (WILLIAMS *et al.*, 2006; PALATINI *et al.*, 2011).

O princípio da tonometria de aplanção consiste na observação das propriedades hemodinâmicas identificadas ao longo da árvore arterial. Durante o ciclo cardíaco, duas ondas de registros são identificadas: uma onda de ejeção, originada após a sístole, e uma onda de reflexão, decorrente do retorno sanguíneo promovido pelo sistema vascular periférico ao término da contração sistólica (**Figura 10**). Assim, a pressão registrada em qualquer ponto do sistema arterial é resultado da soma das ondas emitida e refletida, na dependência de três fatores: (1) a amplitude da ejeção ventricular, (2) a duração da ejeção ventricular, e (3) a velocidade da onda refletida a partir da periferia (SAFAR, 2004; NELSON *et al.*, 2010), de modo que a pressão da onda refletida captada pelo registro arterial radial se aproxima da pressão sistólica central aórtica (KIPS *et al.*, 2011; PALATINI *et al.*, 2011), sendo considerada um índice de pressão arterial central (VAZ-DE-MELO *et al.*, 2011).

O aumento da pressão central pode ser quantificado pela pressão adicionada ao pico de pressão sistólica com base na onda refletida, sendo esta pressão denominada pressão de amplificação (*augmentation pressure*, AG). A razão entre a pressão de amplificação e a pressão de pulso [a subtração entre as pressões sistólica e diastólica, estando associada à velocidade da onda de pulso (VOP) e sendo uma medida indireta de rigidez vascular] é definida como índice de amplificação (*augmentation index*, AI, ou índice de incremento) (MALACHIAS, 2004; PIZZI *et al.*, 2006; NAJJAR *et al.*, 2008; FISCHER-RASOKAT *et al.*, 2009; KORHONEN *et al.*, 2009; GIOLLO JR *et al.*, 2010; NELSON *et al.*, 2010). Tal índice representa uma medida indireta da rigidez arterial sistêmica (WILKINSON *et al.*, 2002; FANTIN *et al.*, 2007) (**Figura 10**), tendo sido inicialmente descrito como parâmetro associado ao acoplamento ventrículo-vascular (AVOLIO *et al.*, 2010) capaz de fornecer informações complementares quando da avaliação do risco cardiovascular (LONDON *et al.*,

2001; MOTA-GOMES *et al.*, 2006). Esta capacidade de avaliação mais refinada oferecida pelos valores do AI permite a obtenção de informações importantes que não podem ser acessadas através do método convencional de mensuração da pressão arterial braquial por esfigmomanometria. Segundo este método, por exemplo, não é possível distinguir entre um padrão normal e um padrão sustentado de estresse vascular por influência das ondas geradas ao longo do ciclo cardíaco, de modo que as informações obtidas através da tonometria refletem tanto o grau de dano vascular quanto, conseqüentemente, um provável dano ao funcionamento cardíaco (TAKAZAWA, 2005).

Figura 10 – Esquema representativo das variáveis determinantes do índice de amplificação (AI).



Com o progredir da idade, identifica-se aumento deste índice (imagens superiores). Uma vez que a onda refletida (P2) ocupa o numerador da razão para o cálculo do AI, quanto maior a onda refletida, maior será o valor do índice, o que implica maior rigidez vascular. Apesar de ser esperado o aumento da rigidez arterial com o progredir da idade, tal processo de envelhecimento vascular pode ser acelerado na vigência de fatores de risco cardiovascular, como aqueles observados na SMet. **Fonte:** adaptado de Mota-Gomes *et al.*, 2006.

Considerando-se que as propriedades mecânicas das artérias desempenham relevante papel na manutenção da função arterial, e que diferentes são as variáveis capazes de interferir na dinâmica vascular, quanto maior a rigidez arterial (e, portanto, menor sua distensibilidade ao fluxo que chega através da onda de ejeção), maior será a onda de pulso, mais precoce será o retorno da onda refletida, com maior pressão da onda refletida, aumento da pressão de pulso, da pressão de amplificação, da pós-carga ventricular, redução da pressão diastólica e, por fim, prejuízo à perfusão coronária (já que na circulação coronariana, o enchimento arterial processa-se na diástole) (BELLIEN *et al.*, 2010). Como esta pressão representa o numerador para o cálculo do índice de amplificação, constata-se que elevações da pressão de amplificação implicam aumento do valor do índice de amplificação, cujos resultados são expressos em percentual em relação à pressão de pulso. Quanto maiores os valores percentuais obtidos, maior será a rigidez vascular e, portanto, menos adequada a resposta vascular ao fluxo, com prejuízo à função arterial (GATZKA *et al.*, 2001; SAFAR, 2004; SUTTON-TYRRELL *et al.*, 2005; LAURENT *et al.*, 2006; BREWER *et al.*, 2007; FANTIN *et al.*, 2007; GIOLLO JR *et al.*, 2010; KOTSIS *et al.*, 2011). Além disso, o AI apresenta correlação positiva com aterosclerose coronariana e desfechos cardiovasculares (KHALEGUI & KULLO, 2007), com o índice obtido através da artéria radial sendo capaz de identificar pacientes com doença aterosclerótica (FISCHER-RASOKAT *et al.*, 2009).

A tonometria de aplanção da artéria radial permite uma avaliação não invasiva acurada da onda da pressão central de pulso (GIOLLO JR *et al.*, 2010; NELSON *et al.*, 2010), por meio do uso de sondas semelhantes a micromanômetros (40 microtransdutores) que registram as ondas de pulso periféricas continuamente (CHEN *et al.*, 1997; TAKAZAWA *et al.*, 2007), captando as variações da pressão intra-arterial (HAYWARD *et al.*, 2002). Tais sensores tonométricos são capazes de detectar os sinais de pulso mais fortes na anatomia do punho, selecionando a maior amplitude dentre as ondas de pulso captadas (AVOLIO *et al.*, 2010). Assim, os referidos equipamentos configuram-se importante alternativa à avaliação vascular (CRILLY *et al.*, 2007b), uma vez que os procedimentos invasivos de avaliação não podem ser amplamente utilizados na prática clínica (SMULYAN *et al.*, 2003).

Esta metodologia de avaliação não invasiva tonométrica apresenta-se como mais preditiva de eventos cardiovasculares que a pressão periférica avaliada pelo método usual de esfigmomanometria (NICHOLS, 2005; NELSON *et al.*, 2010), uma vez que o índice de amplificação derivado da artéria radial se correlaciona bem com aquele identificado na artéria aorta (ambos trazendo informações semelhantes) (MILLASSEAU *et al.*, 2003), permitindo

inferir, através de dados periféricos, acerca da condição de leitos arteriais outros (KOHARA *et al.*, 2005; SHINOHATA *et al.*, 2008). A referida avaliação tonométrica, portanto, configura-se um marcador de risco cardiovascular de alta confiabilidade, permitindo avaliar distúrbios relativos ao prejuízo à função endotelial (GIOLLO JR *et al.*, 2010) – pois o AI é também descrito como um indicador de função endotelial (CRILLY *et al.*, 2007). Além disso, a aplanação da artéria radial é anatomicamente facilitada, por esta artéria repousar sobre tecido ósseo (CHEN *et al.*, 1997; CAMERON *et al.*, 1998; LAURENT *et al.*, 2006) (o segmento da parede arterial anterior é facilmente aplanado entre o equipamento e a porção distal do rádio) (HOPE *et al.*, 2002; O'ROUKE & ADJI, 2008), diferentemente do desconforto e dificuldade observados para a realização da tonometria das artérias carótidas, que, por estarem em localização mais profunda no pescoço, e circundadas por tecido conectivo frouxo, não podem ser facilmente aplanadas, sofrendo ainda interferência dos movimentos respiratórios (TAKAZAWA *et al.*, 2007) e requerendo profissional altamente capacitado para tal (CHEN *et al.*, 1997; MILLASSEAU *et al.*, 2003; O'ROURKE & ADJI, 2008; O'ROURKE & ADJI, 2010; KIPS *et al.*, 2011).

Ainda para a avaliação carotídea, riscos existem quando da aplanação desta artéria, uma vez que o procedimento pode induzir bradicardia ou mesmo a ruptura de placas ateromatosas na parede arterial (MIYASHITA, 2012). A não utilização da artéria braquial na realização da tonometria, por sua vez, reside no fato de que esta artéria não está firmemente localizada em seu território anatômico, além de não poder ser adequadamente aplanada, pois seu trajeto incerto ao longo do úmero e a presença da aponeurose braquial interferem diretamente na captação do sinal pelo sensor (O'ROURKE & ADJI, 2008; O'ROURKE & ADJI, 2010; PALATINI *et al.*, 2011).

Para o padrão de representação gráfica do pulso arterial radial, a literatura descreve ainda a existência de três diferentes padrões de comportamento: A, B e C. O padrão A caracteriza-se por um comportamento de pulso oscilatório cuja principal característica é a acentuada reflexão da onda de pulso, conforme identificado na **Figura 10** (gráfico superior à direita, representação gráfica para indivíduos com idade de 80 anos). Para o padrão tipo C, observa-se espectro menos oscilatório, mais “monótono”, regular, com reflexão menor e mais difusa, de acordo com o gráfico superior à esquerda da **Figura 10** (registro da onda de pulso em indivíduos de 20 anos). O tipo B do registro da onda de pulso representa um ponto intermediário entre os referidos extremos (**Figura 10**, representação gráfica à idade de 40 anos) (MURGO *et al.*, 1980).

Apesar das vantagens descritas, algumas limitações ao uso da tonometria arterial radial podem ser enumeradas, dentre as quais o reduzido número de estudos referentes à metodologia (em comparação ao maior número de estudos com base nas pressões da artéria braquial), além da falta de conhecimento desta tecnologia por parte dos profissionais de saúde (NELSON *et al.*, 2010). Além disso, o uso de metodologias de análise periférica para posterior estimativa das pressões centrais pode requerer o uso de funções de transferência para conversão e estimativa de valores, já que as artérias periféricas são mais rígidas que aquelas centrais, o que resulta em processo de amplificação centrífuga mesmo em indivíduos saudáveis, avaliação esta que pode ser passível de erros (LAURENT *et al.*, 2006; SAFAR *et al.*, 2008; NELSON *et al.*, 2010; O'ROURKE & ADJI, 2010; PALATINI *et al.*, 2011). Assim, a análise destas funções de transferência representa um aspecto relevante a ser considerado quando da aplicação da tonometria, uma vez que o referido método tornou-se útil à avaliação não invasiva das propriedades arteriais pelo uso das funções de transferência, utilizadas para estimar a pressão central através de variáveis acessadas periféricamente (MUNIR *et al.*, 2008). Com base em métodos matemáticos, estas funções consistem em algoritmos específicos da programação dos diferentes equipamentos, permitindo o estudo indireto de parâmetros centrais através da análise dos leitões arteriais radial, braquial ou carotídeo (MIYASHITA, 2012).

E uma vez que a acurácia das funções de transferência tem sido questionada (TAKAZAWA *et al.*, 2007), em decorrência de sua validação em grupos seletos de pacientes (CAMERON *et al.*, 1998; LAURENT *et al.*, 2006; PALATINI *et al.*, 2011), Munir *et al.* (2008) demonstraram, após comparar as formas invasiva e não invasiva de avaliação vascular em humanos submetidos à angiografia diagnóstica, que tais funções não são necessariamente requeridas para estimar a pressão sistólica central, já que esta pode ser estimada pela onda de pulso periférica. Os resultados obtidos pelos autores sugerem que a pressão do ombro sistólico tardio da onda arterial periférica (representativa da onda refletida da periferia, com sentido centrípeto) é capaz de estimar a pressão arterial sistólica central de maneira semelhante à observada quando do uso de funções de transferência. Tal estimativa, entretanto, somente pode ser feita com confiabilidade caso os valores obtidos estejam calibrados com base em registros invasivos (SMULYAN *et al.*, 2003; MUNIR *et al.*, 2008).

No que se refere a esta calibração, muitos dos dispositivos disponíveis comercialmente utilizam funções de transferência baseadas naquelas derivadas de pacientes submetidos a cateterismos (registro invasivo), assegurando a reprodutibilidade e aplicabilidade de tais

métodos (DAVIES & STRUTHERS, 2003; SMULYAN *et al.*, 2003), permitindo, assim, estimar as pressões centrais de maneira confiável com base em registros não-invasivos periféricos (CHEN *et al.*, 1997). Caminhando na direção destes achados, Takazawa *et al.* (2007), em estudo de validação do equipamento HEM-9000AI (OMRON[®], Kyoto, Japão) demonstraram, após comparar valores obtidos através de mensurações invasivas com aqueles oriundos da avaliação de parâmetros registrados através das artérias radiais, que a pressão da onda refletida captada de forma não-invasiva por tonometria radial permite avaliar a pressão central aórtica de forma tão precisa quanto aquela baseada em funções de transferência validadas, além da evidência de significativa correlação entre o AI aórtico e o AI radial (TAKAZAWA *et al.*, 2007). Esta correlação entre os índices de amplificação central e periférico foi também descrita por Nichols (NICHOLS, 2005) e Munir *et al.* (MUNIR *et al.*, 2008).

Diante disso, e para melhor comparação entre diferentes índices de amplificação, é preciso considerar a frequência cardíaca como um dos principais fatores a influenciar os valores do AI (WILKINSON *et al.*, 2000; PARK & SHIM, 2005), através de alterações sobre o enchimento ventricular e a onda de ejeção, sendo recomendável que os valores percentuais sejam normalizados para uma frequência cardíaca uniforme de 75 batimentos por minuto (O'ROURKE *et al.*, 2001; CRILLY *et al.*, 2007a; GEDIKLI *et al.*, 2009; AVOLIO *et al.*, 2010; NELSON *et al.*, 2010), uma vez que a amplificação aumenta com a redução da frequência cardíaca (CAMERON *et al.*, 1998), em virtude do aumento no período de ejeção ventricular (O'ROURKE *et al.*, 2001).

Ainda sendo observados os parâmetros capazes de influenciar o AI, considerando-se que a onda de retorno depende do percurso desenvolvido pelo fluxo sanguíneo, e que em indivíduos mais altos, o comprimento arterial de retorno é maior, a onda refletida aparece mais tardiamente (GATZKA *et al.*, 2001), de modo que, para qualquer idade e qualquer segmento arterial considerado, a amplificação é maior em indivíduos de mais baixa estatura (O'ROURKE *et al.*, 2001). Assim, observa-se a necessidade de considerar também este parâmetro (estatura) durante a obtenção dos dados tonométricos (CAMERON *et al.*, 1998), podendo a consideração das diferentes estaturas ser realizada automaticamente pelo equipamento validado, através de algoritmos de processamento (equações lineares) que permitem essa adequação (BOUTOUYRIE & VERMEERSCH, 2010; KIPS *et al.*, 2011), registrando por meio de informações gráficas o estado vascular radial do indivíduo.

Além do AI, a velocidade da onda de pulso (VOP) – definida como a velocidade com a qual a onda de pulso trafega ao longo do comprimento arterial (OGAWA *et al.*, 2008; MCENIERY *et al.*, 2010) – também é parâmetro utilizado para a avaliação da rigidez vascular, sendo considerada o padrão ouro nesta avaliação (BOUTOUYRIE & VERMEERSCH, 2010; SUGAWARA *et al.*, 2010; PALATINI *et al.*, 2011), uma vez que quanto maior esta velocidade, maior a rigidez vascular e, portanto, menor a distensibilidade vascular (por resposta menos fisiológica ao fluxo) (BORTOLOTTI, 2007; KOVAITE *et al.*, 2007; GUROVICH *et al.*, 2009; WEBER *et al.*, 2009). Além disso, aspectos microvasculares podem ser avaliados, já que a velocidade da onda de pulso guarda relação inversamente proporcional com a função endotelial (MCENIERY *et al.*, 2006).

No que se refere à interferência de fatores outros, a literatura descreve a relação direta entre o aumento do AI e o processo de envelhecimento (O'ROURKE *et al.*, 2001; TAKAZAWA, 2005; MOTA-GOMES *et al.*, 2006) (**Figura 10**) decorrente de mudanças histológicas nos componentes arteriais, com redução no conteúdo de elastina na camada média e sua substituição por colágeno, além do aumento de cálcio na parede arterial (DAVIES & STRUTHERS, 2003; NICHOLS, 2005). Além disso, alguns dos distúrbios cardiometabólicos relacionados à SMet, dentre os quais hipertensão e diabetes (LAURENT *et al.*, 2006), associam-se ao aumento da rigidez vascular, com o AI sendo geralmente negativo em indivíduos jovens (AVOLIO *et al.*, 2010) com idade próxima aos 18 anos (MAHMUD & FEELY, 2003). Reconhecidamente, a SMet promove aceleração do envelhecimento vascular, com efeitos deletérios sobre as propriedades estruturais e funcionais da vasculatura, e favorecimento à formação de produtos finais de glicação avançada nos componentes de matriz extracelular (KOVAITE *et al.*, 2007), dentre os quais colágeno e elastina (BORTOLOTTI, 2004; SOLDATOS *et al.*, 2011) (**Figura 6**). Tais produtos agravam os mecanismos de disfunção endotelial por induzir aumento da produção de EROs via NADPH oxidase, por meio da ativação de receptores específicos (DAVEL *et al.*, 2011).

Frente a estas constatações, uma síntese acerca dos referidos comprometimentos múltiplos pode ser feita, paradoxalmente simplória e abrangente: o excesso de adiposidade abdominal, frequente em indivíduos com SMet, apresenta relação com o estado de inflamação crônica (SESSO *et al.*, 2003; KIM *et al.*, 2006; MITRAKOU, 2006; BRUCE & BYRNE, 2009; YORGUN *et al.*, 2011) e de rigidez arterial (DENGO *et al.*, 2010). A inflamação, expressa, por exemplo, por níveis circulantes aumentados de PCR (esta proteína também com produção extra-hepática, em artérias humanas) (KOBAYASHI *et al.*, 2003), associa-se

diretamente com o grau de rigidez vascular (KAMPUS *et al.*, 2007; LIEB *et al.*, 2009; VAN BUSSEL *et al.*, 2011), com a aterosclerose coronariana e aórtica (ZIESKE *et al.*, 2005), bem como com a SMet (ARMUTCU *et al.*, 2008), estando todos os componentes da SMet associados a níveis elevados de PCR (RIDKER *et al.*, 2003). A rigidez vascular, por sua vez, aparece condicionada ao estresse oxidativo (GEDIKLI *et al.*, 2009), com a SMet associando-se diretamente a alterações vasculares precoces, incluindo a rigidez arterial e a disfunção endotelial (GHIADONI *et al.*, 2008).

E por entre tantos pontos de partida que se inter-relacionam, por tantas expressões macroscópicas de mecanismos moleculares subjacentes, onde estaria o fio da meada? Haveria uma linha de chegada?

Qual a meia-vida de um dogma?

4 METODOLOGIA

4.1 Caracterização do estudo

O presente estudo caracteriza-se como epidemiológico, observacional e caso-controle, tendo sido executado no período compreendido entre novembro de 2010 e maio de 2012 na cidade de Maceió, Alagoas.

4.1.1 Definição da amostra

As unidades que compõem a amostra do presente estudo foram extraídas de forma não-probabilística da população da cidade de Maceió atendida em dois serviços de saúde desta cidade. Os indivíduos de pesquisa alocados no estudo foram definidos como “casos” e “controles”, conforme critérios destacados nos parágrafos subsequentes. Para o grupo dos “casos”, foram selecionados pacientes com diagnóstico de SMet atendidos regularmente nos ambulatórios de Endocrinologia e Angiologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL).

Para o grupo “controle”, foram selecionados indivíduos regularmente avaliados na Clínica de Exames Cardiológicos e Ecocardiografia Ltda – Clinicor (Avenida Moreira e Silva, nº 951, Farol, Maceió, Alagoas). Apesar de privada – em oposição à natureza pública do Hospital Universitário considerado – os pacientes oriundos de contatos obtidos na referida clínica exibem perfil socioeconômico semelhante àquele apresentado pelos pacientes selecionados no HUPAA/UFAL.

Todos os indivíduos da pesquisa foram inicialmente acessados através de contato telefônico após revisão de prontuários em ambas as instituições consideradas, quando aos pacientes eram explicados brevemente os objetivos da pesquisa, convidando-os à realização do primeiro encontro, onde seriam descritos detalhamentos dos protocolos a serem aplicados, e o paciente, indagado quanto ao seu desejo em e disponibilidade para participar do estudo.

4.1.2 Cálculo do tamanho da amostra

O presente estudo apresenta como foco de investigação a SMet, condição clínica para a qual não há, ainda, estudos epidemiológicos amplos que permitam estimar a real prevalência deste agravo na população brasileira. Assim, a determinação do tamanho da amostra por critério estatístico torna-se inviável, uma vez que a prevalência do agravo é necessariamente requerida para a execução deste cálculo.

Desta forma, diante da impossibilidade matemática de definição, o tamanho da amostra foi aqui estimado com base em estudos prévios para avaliação deste mesmo agravo, já publicados em veículos de divulgação internacional. Como exemplos, podem ser citados estudos com os respectivos números de participantes: 24 indivíduos com diagnóstico de SMet avaliados antes e após 6 meses de perda ponderal e realização de exercícios físicos (HAMDY *et al.*, 2003); 40 indivíduos obesos, dos quais 20 apresentando SMet e 20 sem este diagnóstico (VAN GUILDER *et al.*, 2006); 36 indivíduos com SMet em comparação a 33 controles (ARMUTCU *et al.*, 2008); 16 mulheres com diagnóstico de SMet em estudo de intervenção dietética (BASU *et al.*, 2009); 54 pacientes com SMet participantes de estudo placebo controlado com fármacos anti-hipertensivos, divididos em três grupos (BÄHR *et al.*, 2011) e 24 indivíduos com SMet randomizados em dois grupos, um deles submetido à prática de exercício físico (SONNENSCHNEIN *et al.*, 2011).

4.1.3 Aspectos éticos

Durante o primeiro encontro, antes da execução de quaisquer das etapas da pesquisa, os pacientes foram esclarecidos quanto aos procedimentos metodológicos a serem aplicados no decorrer do estudo, seguindo-se a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por aqueles que concordaram em participar de todas as etapas, conforme resolução nº 196/96 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde. Para aqueles que assinaram o TCLE no dia do primeiro encontro, as avaliações foram iniciadas imediatamente, aguardando-se o retorno dos que não manifestaram desejo imediato. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (CEP/UFAL) sob o número de protocolo 010501/2009-91, estando de acordo com os princípios constantes na Declaração de Helsinki (1964).

4.1.4 Definição dos casos: critérios de inclusão

Como critérios de inclusão para os pacientes integrantes do grupo de “casos” foram utilizados aqueles definidos como a versão “harmonizada” da SMet (ALBERTI *et al.*, 2009), aplicados os critérios para ambos os sexos. Segundo esta definição, receberiam o diagnóstico de SMet indivíduos que apresentassem, concomitantemente, pelo menos três dos seguintes critérios: circunferência abdominal ≥ 80 cm para mulheres ou ≥ 90 cm para homens; nível sérico de triglicérides ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL para mulheres ou < 40 mg/dL para homens; pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg; glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (**Tabela 4** e **Tabela 5**). Os pacientes incluídos apresentavam idade entre 30 e 65 anos inclusive, com base na faixa etária dos participantes previamente alocados no grupo de pesquisa.

4.1.5 Definição dos casos: critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que apresentavam idade < 30 anos ou > 65 anos (com base na faixa etária dos indivíduos inicialmente integrantes das atividades de pesquisa), pacientes acamados ou com importante limitação da capacidade funcional e aqueles em uso regular de suplementos ou polivitamínicos de natureza antioxidante. Também foram excluídos pacientes apresentando anormalidades que impossibilitassem a avaliação da função vascular pela técnica de tonometria de aplanção da artéria radial (pacientes com arritmia conhecida, pacientes em uso de marcapasso e aqueles nos quais a palpação da artéria radial esquerda não pôde ser efetuada), bem como aqueles que se negaram a participar do estudo.

4.1.6 Definição dos controles: critérios de inclusão

Para o grupo controle, foram selecionados indivíduos com faixa etária entre 30 e 65 anos (inclusive) que se apresentassem em bom estado geral de saúde, não somando, portanto, os três critérios mínimos necessários à definição de SMet, conforme os critérios da versão “harmonizada” para o diagnóstico desta condição síndrome (ALBERTI *et al.*, 2009). Este grupo foi obtido a partir de pacientes que realizavam exames de rotina (“*Check-up*”), o que permitiu a identificação de indivíduos sem comorbidades.

4.1.7 Definição dos controles: critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com idade < 30 anos ou > 65 anos, bem como aqueles que faziam uso de suplementos ou polivitamínicos antioxidantes. Também foram excluídos pacientes com alterações que impossibilitassem a avaliação da função vascular pela técnica de tonometria de aplanação da artéria radial esquerda, conforme descrito no item 5.1.5, além daqueles que, quando consultados, foram contrários a participar do estudo.

4.1.8 Grupos alocados durante a seleção

Após revisão de prontuários, foram pré-selecionados 107 pacientes (79 mulheres e 28 homens) como potenciais contatos, dos quais 51 representavam indivíduos do grupo dos “casos” (35 mulheres e 16 homens) e 56, indivíduos do grupo “controle” (44 mulheres e 12 homens).

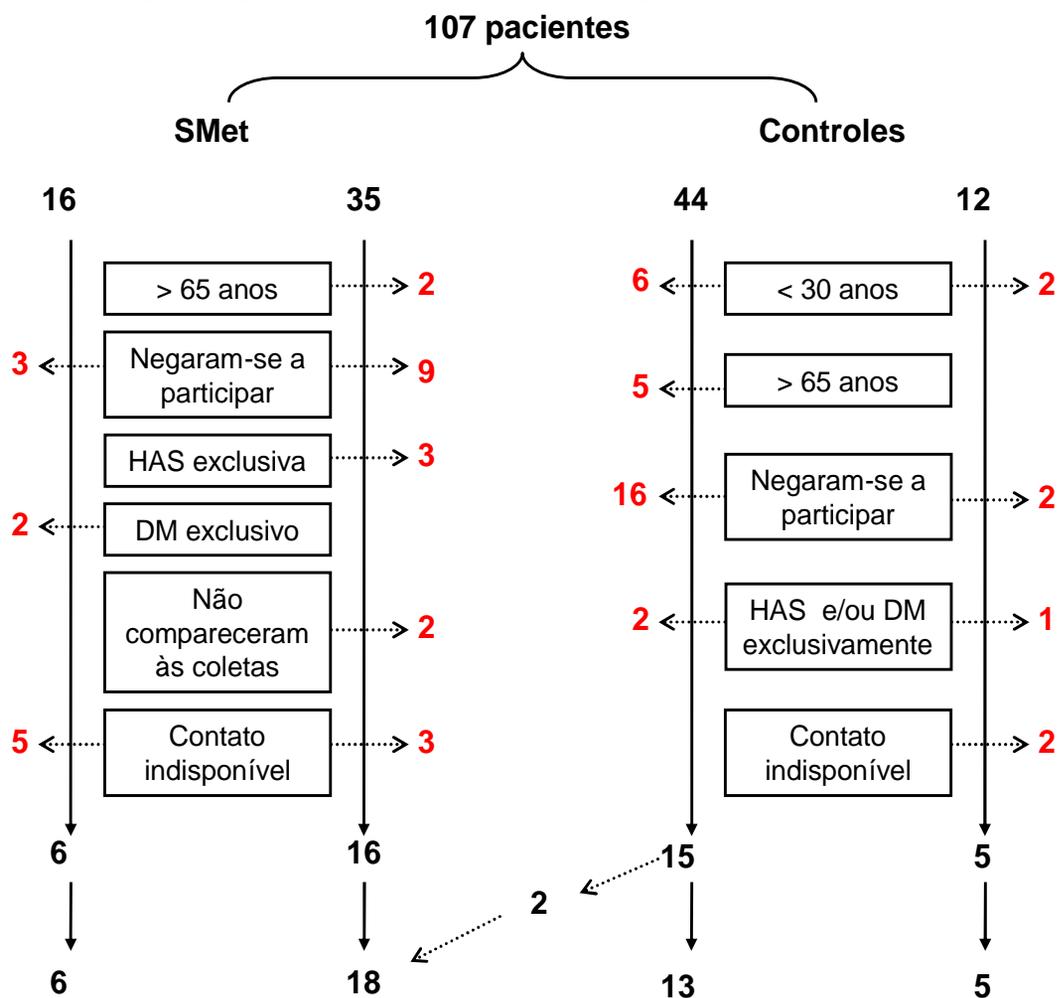
Do grupo dos “casos”, 29 pacientes foram excluídos (2 mulheres por apresentarem idade superior a 65 anos; 9 mulheres e 3 homens, por não terem manifestado desejo em participar do estudo; 3 mulheres, por apresentarem exclusivamente hipertensão arterial sistêmica e 2 homens, apresentando exclusivamente diabete melito, não somando, portanto, os critérios diagnósticos para a SMet; 2 mulheres que não compareceram a três dias de coleta de amostras biológicas – as coletas deveriam ser realizadas em dias fixos, em decorrência da necessidade de dióxido de carbono sólido (“gelo seco”) para a conservação das amostras – e 3 mulheres e 5 homens, que não foram contatados em decorrência do número telefônico incorreto nos registros disponíveis).

Para os indivíduos “controles” inicialmente selecionados, 36 foram excluídos (6 mulheres e 2 homens apresentaram idade inferior a 30 anos; 5 mulheres apresentaram idade superior a 65 anos; 16 mulheres e 2 homens não manifestaram desejo em participar do estudo; 2 mulheres e 1 homem haviam iniciado uso recente de medicação anti-hipertensiva ou hipoglicemiante oral; e 2 homens não foram contatados, em decorrência de número telefônico inválido nos registros disponíveis).

Também foi identificada migração de pacientes entre os grupos, uma vez que 2 pacientes do sexo feminino, inicialmente classificados como “controles” apresentaram, ao exame clínico e exames complementares, alterações que configuravam o diagnóstico de SMet.

Desta forma, após as exclusões e desistências, obteve-se para o estudo um grupo final de 42 pacientes (31 mulheres e 11 homens), com 24 indivíduos alocados no grupo dos “casos” (18 mulheres e 6 homens) e 18 indivíduos alocados no grupo “controle” (13 mulheres e 5 homens) (**Figura 11**). Os participantes foram pareados por idade, sexo, hábito tabágico e perfil socioeconômico.

Figura 11 – Esquema representativo da etapa de seleção dos pacientes.



SMet: Síndrome Metabólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes melito. Os números em vermelho correspondem aos pacientes gradativamente excluídos ao longo da seleção. **Fonte:** elaborada por Fonseca, 2012.

4.2 Avaliação clínica inicial

Todos os procedimentos de avaliação clínica foram efetuados em uma clínica privada de cardiologia da cidade de Maceió, Alagoas, e consistiram de anamnese e exame físico

executados por um único examinador (L.J.S.F.). As etapas de avaliação foram conduzidas em ambiente calmo e com temperatura controlada ($22 \pm 2^\circ\text{C}$).

Para a anamnese, após a identificação da queixa principal, foram colhidas informações quanto aos antecedentes pessoais patológicos e familiares, seguindo-se a avaliação física. Durante o exame físico, foram realizadas a ausculta cardíaca (nos focos aórtico, pulmonar, tricúspide e mitral) e respiratória (em ambos os campos pulmonares, anterior e posterior).

A medida da pressão arterial foi acessada através de equipamento oscilométrico eletrônico validado (Microlife[®], Widnau, Suíça) no braço esquerdo, adaptando-se o manguito compressor à circunferência do braço. Foram efetuadas três medidas consecutivas intercaladas por intervalos de 1 minuto cada, seguindo-se a realização da média das duas últimas medidas, essa tomada como referência para os valores pressóricos sistólico e diastólico. As medidas da pressão arterial seguiram o protocolo definido nas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), com o paciente sentado, com o dorso repousando adequadamente sobre a cadeira (sem estar curvado), livre de consumo prévio de bebidas alcoólicas ou café, em repouso mínimo de cinco minutos pré-aferição, o braço em alinhamento com o tórax (à altura do coração) e livre de roupas, com o cotovelo levemente fletido. O manguito foi posicionado aproximadamente 3 cm acima da fossa cubital, não estando o paciente no período pós-prandial imediato, tampouco com conteúdo vesical urinário. As pernas foram mantidas descruzadas e, antes da aferição, os pacientes foram orientados a não falar durante o procedimento. A frequência cardíaca, obtida pelo mesmo aparelho, foi também medida três vezes (concomitantemente à avaliação pressórica), seguindo-se a obtenção da média das duas últimas medidas. Para o cálculo da pressão arterial média (PAM), um parâmetro que informa sobre a perfusão tissular (RAZMINIA *et al.*, 2004), utilizaram-se as médias das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD), de acordo com a seguinte fórmula: $PAM = (PAS + 2PAD).3^{-1}$ (KAESS *et al.*, 2012). A pressão de pulso foi obtida pela subtração entre as pressões sistólica e diastólica (FRANKLIN *et al.*, 1999; SCUTERI *et al.*, 2004).

4.3 Avaliação antropométrica

Para a antropometria, foram acessados os parâmetros peso corporal, altura (estatura), índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), circunferência do pescoço

(CP) e relação cintura/quadril (RCQ), todos por um único examinador previamente treinado (L.J.S.F.).

O peso corporal foi mensurado em balança digital de precisão (Filizola[®], São Paulo, Brasil), com o paciente em posição ortostática, vestindo roupas leves e descalço, com os valores expressos em quilogramas (kg). A altura, com os valores expressos em metros (m), foi aferida utilizando-se estadiômetro com cursor de alumínio Filizola[®] acoplado à balança, com o paciente em ortostase (linha de visão perpendicular ao corpo, no plano horizontal de Frankfurt) e com os calcanhares em contato, tomando-se como referência para posicionamento da extremidade livre do estadiômetro o ponto mais alto da cabeça. A razão entre o peso e o quadrado da altura foi utilizada para o cálculo do IMC, expresso em kg.m^{-2} (WHO, 1995; FARIN *et al.*, 2005; LI *et al.*, 2007; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010).

Para a medida da CA, utilizou-se uma fita métrica para antropometria, em fibra de vidro, inelástica (Cardiomed[®], Curitiba, Brasil), tomando-se como referência o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca (com a identificação prévia destes marcos anatômicos por palpação), com a fita disposta em plano horizontal e sem tensão, imediatamente sobre a pele, e o registro do valor em centímetros (cm) mensurado ao final da expiração (WHO, 1995; WANG *et al.*, 2003; SIMÃO *et al.*, 2011). A medida da CP foi obtida com a cabeça em posição ereta, a linha de visão perpendicular ao corpo, posicionando-se a fita métrica imediatamente acima da margem superior da proeminência laríngea, paralelamente ao plano horizontal (HOEBEL *et al.*, 2010; YANG *et al.*, 2010).

Para a medida da circunferência da cintura, com o paciente ainda em ortostase, utilizou-se a mesma fita métrica inelástica, tomando-se como referência a menor medida da circunferência da cintura. A partir deste ponto, a fita era disposta horizontalmente e sem tensão, imediatamente sobre a pele, com a medida efetuada ao final da expiração (WHO, 1995; WANG *et al.*, 2003). A circunferência do quadril foi acessada tomando-se como referência a região de maior circunferência na anatomia do quadril (correspondente à localização dos trocânteres femorais) com a fita inelástica disposta exatamente à altura destes (PARK & SHIM, 2005). A RCQ, adimensional, foi obtida dividindo-se o valor encontrado para a circunferência da cintura pelo valor referente à circunferência do quadril (WHO, 1995; KLIPSTEIN-GROBUSCH *et al.*, 1997).

4.4 Avaliação eletrocardiográfica

Com o intuito de detectar arritmias que inviabilizassem a realização da tonometria de aplanção, os pacientes foram submetidos à realização de um eletrocardiograma de repouso (eletrocardiógrafo digital Micromed[®], Brasília/DF, Brasil).

4.5 Avaliação não invasiva da função arterial

A avaliação não invasiva da função arterial foi acessada através da técnica de tonometria de aplanção da artéria radial esquerda (**Figura 9**), conforme protocolo descrito por Mota-Gomes *et al.* (2006), utilizando-se o equipamento HEM-9000AI (OMRON[®], Kyoto, Japão) (**Figura 9A**), com base nas instruções do fabricante. Tal método baseia-se no uso de um tonômetro capaz de aplanar a artéria radial contra o osso radial sobre o qual o vaso repousa (CAMERON *et al.*, 1998; LAURENT *et al.*, 2006), sem, entretanto, ocasionar-lhe oclusão (CRILLY *et al.*, 2007a). Com base nesta aplanção, os micromanômetros do equipamento (**Figura 9B**) captam de forma contínua dois momentos durante a onda de pulso gerada, definidos como onda de ejeção (P1) e onda de reflexão (P2), permitindo a avaliação do grau de rigidez arterial (CHEN *et al.*, 1997; TAKAZAWA *et al.*, 2007).

Sucintamente, são tomados os mesmos cuidados necessários à realização da medida da pressão arterial. Os níveis pressóricos são captados pelo método oscilométrico no braço direito (**Figura 9E**). Antes da realização das medidas que permitem avaliar o índice de amplificação (*augmentation index*, AI), duas medidas de pressão arterial são efetuadas pelo aparelho e tomadas como referência, de modo que a sequência para a análise do AI somente poderá ocorrer na vigência de estabilidade pressórica (esta observada quando a diferença entre as duas pressões sistólicas verificadas não é superior a 10 mmHg e quando a diferença entre as pressões diastólicas não ultrapassa 5 mmHg).

Para a análise do AI, o braço esquerdo do paciente foi posicionado sobre o apoio do equipamento adequado ao punho, com a palpação da artéria radial esquerda (**Figura 9C**) e, após sua identificação, o posicionamento do tonômetro sobre seu correspondente anatômico na face anterior do punho esquerdo (**Figura 9D**). Para cada paciente, foram realizadas três medidas do AI (**Figura 9F**), não devendo o desvio padrão de cada medida ser maior que 10% (acima deste valor, a qualidade dos dados obtidos é reduzida). Valores percentuais elevados

para o AI relacionam-se a menor elasticidade arterial (MOTA-GOMES *et al.*, 2006). Além dos dados referentes ao AI, o equipamento de avaliação vascular informa ainda parâmetros relativos à pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão de pulso, pressão da onda de ejeção e pressão da onda refletida.

O procedimento foi realizado por um único avaliador no mesmo dia da avaliação clínica. Para o cálculo da pressão de amplificação (*augmentation pressure*, AG, correspondendo à influência da onda refletida sobre a pressão arterial sistólica), utilizou-se a seguinte fórmula: $AG = (AI \cdot PP) \cdot 100^{-1}$ (com valores expressos em mmHg), onde AI representa o valor do índice de amplificação e PP, o valor da pressão de pulso (FANTIN *et al.*, 2007). O denominador da equação é utilizado para que o valor final seja obtido em mmHg, uma vez que o AI é expresso em valor percentual e a AG, em mmHg.

4.6 Coleta de amostras biológicas

Para as análises bioquímicas, os pacientes foram submetidos à coleta de duas amostras de sangue venoso realizadas no mesmo dia (por punção periférica da veia intermédia do cotovelo), de aproximadamente 10 mL cada (uma destinada à análise bioquímica geral e outra, à análise dos parâmetros oxidativos), após jejum noturno de 12 horas.

Os pacientes foram ainda submetidos à realização de um exame sumário de urina (urina tipo 1), com coleta de uma amostra da primeira urina do dia (jato médio urinário).

4.7 Processamento e armazenamento das amostras biológicas

Imediatamente após a coleta de sangue, as amostras destinadas à análise da bioquímica geral foram tratadas no laboratório de análises clínicas da clínica de cardiologia Clinikor, conforme protocolos de rotina deste.

Os analitos destinados à avaliação do estado redox foram acondicionados rapidamente em banho de gelo (4°C), sendo em seguida centrifugados a 4000 rpm por 10 minutos em centrífuga Fanem[®] (São Paulo, Brasil), para a separação entre o plasma e os elementos figurados. Após, as amostras de plasma foram aliquotadas e armazenadas a -80°C

(inicialmente em dióxido de carbono sólido – “gelo seco”, sendo posteriormente transportadas para o ultrabiofreezer -80°C do Laboratório de Biologia Celular da Universidade Federal de Alagoas), onde permaneceram até a efetuação das dosagens bioquímicas. Tratamento semelhante às amostras de plasma foi dispensado aos eritrócitos, nos quais também foram realizadas dosagens referentes ao estado oxidativo.

As amostras de urina foram armazenadas à temperatura ambiente, imediatamente entregues no laboratório de análises clínicas, para avaliação bioquímica por métodos laboratoriais de rotina.

4.8 Dosagens bioquímicas gerais

No laboratório de análises clínicas da Clinicor foram realizados no sangue, conforme protocolos de rotina, hemograma (automatizado e revisado por patologista clínico), glicemia de jejum (por método enzimático automatizado), hemoglobina glicada estável (HbA1c, pelo método da afinidade do boronato, expressa em %), ureia (através do método cinético UV, expressa em mg.dL⁻¹), creatinina (método cinético automatizado, expressa em mg.dL⁻¹), ácido úrico (por método enzimático, expresso em mg.dL⁻¹), colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol e triglicerídeos (os cinco últimos referentes ao perfil lipídico, acessados por método enzimático colorimétrico, expressos em mg.dL⁻¹), alanina aminotransferase (ALT ou TGO – transaminase glutâmico-oxalacética), aspartato aminotransferase (AST ou TGP – transaminase glutâmico-pirúvica) (as duas últimas, por método cinético UV, expressas em U.mL⁻¹), sódio e potássio (pelo método do eletrodo seletivo, expressos em mEq.L⁻¹), além da dosagem sérica de proteína C reativa ultrasensível (PCR US, através do método da turbidimetria, expressa em mg.L⁻¹). O exame sumário de urina consistiu na avaliação das características físicas (cor, aspecto, odor, pH e densidade), análises bioquímicas (glicose, corpos cetônicos, proteínas, urobilinogênio, bilirrubina, hemoglobina, nitrito) e sedimentoscopia.

Para o cálculo da estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe), utilizou-se a fórmula simplificada MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*), uma equação capaz de estimar o ritmo de filtração glomerular com base nos valores de creatinina sérica (em mg.dL⁻¹) e idade (em anos), da seguinte forma: $TFGe = 186 \times \text{creatinina sérica}^{-1,154} \times \text{idade}^{-0,203} \times 1,212$. Para indivíduos do sexo feminino, o resultado foi ainda multiplicado por 0,742, uma

vez que indivíduos do sexo feminino apresentam, proporcionalmente, menor massa muscular que indivíduos do sexo masculino (KIRSZTAJN, 2007; BAI *et al.*, 2012; JAISURESH *et al.*, 2012; ZANOCCO *et al.*, 2012).

4.9 Dosagem sérica de ácidos graxos livres (AGL)

Para a dosagem sérica de ácidos graxos livres (AGL, também chamados ácidos graxos não esterificados), utilizou-se um *kit* comercial (Wako Chemicals GmbH[®], Neuss, Alemanha), segundo as instruções do fabricante, com adaptações para leitura em microplaca (Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia) realizadas no presente estudo. Sucintamente, a determinação quantitativa baseia-se em um ensaio enzimático colorimétrico, através do qual os AGL nas amostras são convertidos a Acil-CoA, AMP e ácido pirofosfórico pela ação da Acil-CoA sintetase, na presença de coenzima A (CoA) e adenosina 5-trifosfato dissódio (ATP). A Acil-CoA é então oxidada, formando 2,3-trans-enoil-CoA e peróxido de hidrogênio (H₂O₂) por ação enzimática da Acil-CoA oxidase. Na presença de peroxidase, o H₂O₂ formado origina um pigmento azul-violáceo pela oxidação-condensação com a 3-metil-N-etil-N-(-hidroxietil)-anilina (MEHA) e a 4-amino-antipirina (4-AA). Para o ensaio, foram plaqueados em duplicata 5µL de cada amostra, seguindo-se a adição de 150 µL de reagente 1 (tampão fosfato, pH 7.0; Acil-CoA sintetase; CoA; ATP; 4-AA; Acil-CoA oxidase; azida sódica) em cada poço. Após, as placas foram incubadas a 37°C durante 4'30''. Em seguida, foram adicionados 75 µL de reagente 2 (Acil-CoA oxidase; peroxidase; MEHA) em cada poço. Em seguida, a leitura foi efetuada após 10 minutos a 546 nm e 660 nm. Uma curva padrão com concentrações conhecidas de AGL foi preparada, utilizando-se 5 µL de cada ponto em duplicata para plaqueamento. A concentração de AGL foi obtida pela medida da absorbância do pigmento formado, com os resultados expressos em mmol.L⁻¹.

4.10 Dosagem sérica de insulina

A detecção quantitativa não-radioativa dos níveis séricos de insulina foi realizada utilizando-se *kit* comercial (Millipore[®], Missouri, EUA) por método de ELISA (*Enzyme-linked-immunosorbent serologic assay*) em microplaca, segundo as especificações do fabricante. Resumidamente, as moléculas de insulina humana foram capturadas em uma placa

de microtitulação pré-titulada com anticorpos monoclonais de camundongo anti-insulina humana, seguindo-se a ligação da insulina capturada a um segundo anticorpo monoclonal biotilado. Em seguida, os materiais que não sofreram ligação foram retirados por lavagem, adicionando-se peroxidase (*horseradish peroxidase*) aos anticorpos biotilados imobilizados, com nova lavagem para remoção dos conjugados não ligados à enzima. Por fim, foi realizada a quantificação dos conjugados enzima-anticorpos imobilizados através do monitoramento da atividade da peroxidase na presença do substrato 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina. A atividade enzimática foi medida espectrofotometricamente (leitor para microplacas Thermo Fisher Scientific®, Vantaa, Finlândia) a 450 nm, após acidificação dos produtos formados. Uma vez que o aumento na absorbância é diretamente proporcional à quantidade de insulina humana capturada, os valores foram calculados por meio de uma curva produzida a partir de padrões com concentrações conhecidas de insulina, sendo os resultados expressos em $\mu\text{U.L}^{-1}$.

4.11 Avaliação do estado de resistência insulínica através do índice HOMA-IR

Para avaliar o estado de resistência insulínica, utilizou-se o índice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*), um modelo matemático que permite estimar o grau de resistência insulínica através da observação dos valores de insulinemia de jejum e glicemia de jejum (WALLACE & MATTHEWS, 2002). Tal índice foi calculado utilizando-se a seguinte fórmula: $\text{HOMA-IR} = [\text{insulinemia de jejum } (\mu\text{U.mL}^{-1}) \times \text{glicemia de jejum } (\text{mmol.L}^{-1})] / 22,5$ (ADLER *et al.*, 2005; GONZÁLEZ-CHÁVEZ *et al.*, 2011; SIMÃO *et al.*, 2011), com os valores expressos em $\mu\text{U.mL}^{-1} \cdot \text{mmol.L}^{-1}$. Valores elevados para o referido índice traduzem maior grau de resistência insulínica.

4.12 Avaliação do estado redox

4.12.1 Dosagem da peroxidação lipídica plasmática

A quantificação da formação de malonildialdeído (MDA) pela quebra de hidroperóxidos lipídicos (LOOH) (OLUSI, 2002) é um método conveniente para determinar a peroxidação lipídica, refletindo o grau de dano aos lipídeos induzido pelas EROns e,

portanto, um marcador de estresse oxidativo (OLUSI, 2002; FURUKAWA *et al.*, 2004; KELISHADI *et al.*, 2007). Lipoproteínas plasmáticas, após reação com moléculas de LOOH, são decompostas em aldeídos reativos, como o MDA (MURROW *et al.*, 2012). Com base neste princípio, a mensuração indireta de metabólitos estáveis oriundos da ação de ERONs sobre componentes lipídicos (PREISER, 2012) – com boa sensibilidade espectrofotométrica (WALLIN *et al.*, 1993) – foi realizada em microplacas através da detecção de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*, TBARS), dentre as quais o MDA figura como a mais representativa, de acordo com o método descrito por Ohkawa *et al.* (1979), com adaptações realizadas por Rabelo (2004).

Resumidamente, aos 100 μL de amostra de plasma foram adicionados, sequencialmente, 10 μL do antioxidante BHT (*butylated hydroxytoluene*, hidroxitolueno butilado; concentração final de BHT = 5 mM) e 1250 μL de uma solução do ácido tiobarbitúrico (TBA) a 1,3 % (Sigma[®], St. Louis, EUA). Uma curva padrão foi preparada com 190 μL de diferentes concentrações de 1,1,3,3-tetra-metoxi-propano (0-7,5 nmol.L^{-1} , Sigma[®], St. Louis, EUA) e 10 μL de BHT (1 mmol.L^{-1}). Em paralelo, os padrões de malonildialdeído (MDA) foram diluídos com variação de 0–4 $\mu\text{mol.L}^{-1}$. Em seguida, o produto da reação foi incubado a 95°C durante 60 minutos. Após, a reação foi interrompida pela rápida imersão das amostras em banho de gelo (4°C) por 10 minutos. Posteriormente, as amostras foram centrifugadas a 4000 rpm (Herolab GmbH Laborgeraete[®], Wiesloch, Alemanha) por 8 minutos à temperatura de 10°C. Neste método, o MDA reage com o TBA, formando um pigmento rosa (ARMUTCU *et al.*, 2008; DEMIRCAN *et al.*, 2008). A leitura da absorbância foi realizada em um leitor para microplacas (Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia), em comprimento de onda múltiplo de 532 nm e 600 nm.

Os valores de TBARS foram expressos como equivalentes de [MDA] μM . [Proteína] mg.mL^{-1} . As dosagens foram conduzidas em duplicatas e normalizadas pela concentração de proteínas totais no plasma.

4.12.2 Dosagem sérica de proteínas totais

A dosagem de proteínas séricas totais se faz necessária para a normalização das demais dosagens plasmáticas. Para tanto, utilizou-se o método descrito por Bradford (1976). Inicialmente, utilizando-se a albumina de soro bovino (*Bovine Serum Albumine*, BSA 5

mg.mL⁻¹), obteve-se uma curva padrão com nove pontos (P1-P9), com concentrações crescentes de BSA ($\mu\text{g}.\mu\text{L}^{-1}$) diluídas em PBS (*Phosphate Buffered Saline*). Após, as amostras de plasma foram diluídas em PBS 0,01M na proporção de 1:500, sendo retirados 5 μL de cada amostra diluída para plaqueamento, com as dosagens conduzidas em duplicatas. Em seguida, foram adicionados 250 μL do reagente de Bradford (Sigma[®], St. Louis, EUA) em cada poço da microplaca. As placas foram cobertas com papel alumínio e, após 5 minutos, tiveram suas absorbâncias lidas em comprimento de onda de 595 nm (Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia). A concentração de proteínas nas amostras foi calculada a partir da equação da curva padrão de BSA obtida, com valores expressos em mg.mL⁻¹.

4.12.3 Preparo do lisado eritrocitário

As amostras de eritrócitos foram retiradas do ultrabiofreezer (-80°C) e descongeladas em gelo granulado (4°C). Em seguida, iniciou-se a lavagem das amostras, sendo pipetados 250 μL de eritrócito em *ependorfs* de 2 mL, aos quais foram adicionados 250 μL de solução salina (0,9%) resfriada a 4 °C, misturando-se levemente o conteúdo. Após decantação natural, nas amostras em que não houve diluição total, o sobrenadante foi descartado.

A este resíduo, foram adicionados 750 μL de água milliQ gelada (~4°C) para a realização da hemólise. Cada amostra foi então submetida à mistura em vórtex (Velp Scientifica[®], Milão, Itália) (um minuto em velocidade máxima), seguindo-se a centrifugação a 4°C e 5000 rpm, durante 40 minutos. Ao término desta etapa, o sobrenadante foi aliquotado e armazenado a -80°C, para posterior dosagem das atividades das enzimas SOD, catalase e arginase, conforme descrito a seguir.

4.12.4 Dosagem de hemoglobina

A dosagem de hemoglobina no lisado eritrocitário foi realizada utilizando-se *kit* comercial (Labtest[®], Belo Horizonte, Brasil), conforme especificações do fabricante. Sucintamente, o método consiste na determinação da concentração de hemoglobina por reação colorimétrica de ponto final. O ferro do grupo heme da hemoglobina, oxiemoglobina e carboxiemoglobina (Fe II) é oxidado ao estado férrico pelo ferricianeto formando hemiglobina (Hi), que se combina com o cianeto ionizado para produzir cianeto de

hemoglobina (HiCN). Este foi medido em espectrofotômetro (Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia), com absorvância em comprimento de onda de 540 nm.

Sendo a hemoglobina a proteína mais abundante em eritrócitos, sua dosagem se faz necessária para normalização quando das análises enzimáticas em eritrócitos.

4.12.5 Dosagem da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) no componente eritrocitário

A atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) foi determinada no lisado eritrocitário com leitura em microplaca (Nunc[®], Roskilde, Dinamarca), utilizando-se o *kit* comercial Fluka[®] (Sigma-Aldrich[®], St. Louis, EUA), conforme instruções do fabricante, a um comprimento de leitura de 450 nm (leitor para microplacas Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia). Sucintamente, o método é baseado na utilização de um sal solúvel em água, o WST-1 (2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H tetrazolium, sal monossódico), que é reduzido pelo ânion radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$). O produto desta reação é o cromógeno formazano (*formazan*). A conversão do $\cdot\text{O}_2^-$, produzido pela xantina oxidase (XO), em H_2O_2 pela SOD inibe a formação do cromógeno (BLANKENBERG *et al.*, 2003). Assim, a taxa de redução do WST-1 pelo $\cdot\text{O}_2^-$ é linearmente relacionada à atividade da enzima XO que, por sua vez, é inibida pela SOD. Desta forma, quanto maior a atividade da SOD na amostra avaliada, menor a concentração de fromazano no poço, pela redução da disponibilidade de $\cdot\text{O}_2^-$ para reagir com o WST-1. A atividade da SOD foi então expressa em unidades por miligrama de hemoglobina (UI.mg Hb⁻¹). Uma vez que a SOD encontra-se altamente expressa em eritrócitos, faz-se necessária a diluição das amostras de lisado eritrocitário em PBS antes do plaqueamento.

4.12.6 Dosagem plasmática da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD)

Para a dosagem da atividade da SOD nas amostras de plasma, o método utilizado foi semelhante àquele descrito para a dosagem desta enzima em eritrócitos. Entretanto, as amostras de plasma não foram previamente diluídas em PBS, sendo plaqueadas diretamente nos poços antes do início das reações. A atividade da SOD plasmática foi então expressa em UI.mg Proteína⁻¹.

4.12.7 Dosagem plasmática da concentração de peróxido de hidrogênio (H₂O₂)

A quantificação dos níveis plasmáticos de H₂O₂ foi realizada por fluorescência (Tecan 200 Infinite[®], Männedorf, Suíça), utilizando-se o *kit* comercial Amplex[®] Red Hydrogen Peroxide/Peroxidase Assay kit (Invitrogen, Paisley, Reino Unido), segundo as instruções do fabricante e com leitura em microplacas pretas (Nunclon Surface, Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia), tendo-se como parâmetros de medida comprimentos a 530 nm e 590 nm, respectivamente relacionados à excitabilidade e à emissão.

Em resumo, o ensaio utiliza o reagente Amplex[®] Red (10-acetil-3,7-diidrofenoxazina) para detecção do H₂O₂. O Amplex[®] Red, um substrato fluorogênico com especificidade para o H₂O₂, consiste num derivado incolor e não fluorescente da resorufina (ZHOU *et al.*, 1997). Na presença de peroxidase (HRP, *horseredish peroxidase*), o reagente Amplex[®] Red reage estequiometricamente com o H₂O₂ para originar um produto de oxidação vermelho-fluorescente, a resorufina. Uma curva padrão de H₂O₂ foi preparada, com concentrações variando de 0 a 10 μM. Em seguida, 50 μL dos pontos da curva ou das amostras foram plaqueados, adicionando-se 50 μL da solução reagente/HRP para o início da reação. Após, as placas foram incubadas à temperatura ambiente por 120 minutos, protegidas da luz, seguindo-se a leitura.

4.12.8 Dosagem da atividade da enzima catalase no componente eritrocitário

A mensuração da atividade de catalase (CAT) foi realizada em microplaca (Nunc[®], Roskilde, Dinamarca). Sucintamente, foram plaqueados, em duplicata, 100 μL do lisado eritrocitário de cada amostra. Para o início da reação, adicionou-se 20 μL de H₂O₂, este o substrato da reação promovida pela CAT (concentração final de H₂O₂ = 1mM). Em seguida, adicionou-se uma substância cromógena e o produto reacional foi quantificado em microplaca a 550 nm em espectrofotômetro (Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia). Uma curva padrão foi definida para calcular a concentração da enzima nas amostras, com os reagentes preparados imediatamente antes do início da reação.

Salienta-se que a metodologia utilizada para este ensaio foi padronizada no Laboratório de Reatividade Cardiovascular (LRC), encontrando-se no momento em fase final de escrita do documento envolvendo a proteção técnico-científica. Desta forma, os detalhes

específicos relacionados à metodologia não estão aqui expostos. A atividade relativa da enzima foi expressa em UI.mg Hb⁻¹ (sendo a hemoglobina utilizada para normalização em virtude da realização da dosagem em eritrócitos).

4.12.9 Dosagem plasmática da atividade da enzima catalase

Para a dosagem da atividade da catalase nas amostras de plasma, o método utilizado foi semelhante àquele descrito para a dosagem em eritrócitos. Entretanto, as amostras de plasma não foram previamente diluídas em PBS, sendo plaqueadas diretamente nos poços antes da adição dos reagentes. A concentração de CAT foi normalizada pela concentração total de proteínas no plasma através do método colorimétrico de Bradford (1976). A atividade da enzima foi expressa em UI.mg Proteína⁻¹.

4.12.10 Dosagem da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) no componente plasmático

À semelhança da dosagem dos níveis de H₂O₂, a mensuração da atividade plasmática da MPO foi realizada utilizando-se o *kit* comercial Amplex[®] Red Hydrogen Peroxide/Peroxidase Assay kit (Invitrogen, Paisley, Reino Unido), segundo as instruções do fabricante e com leitura em microplacas pretas (Nunclon Surface, Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia).

Uma curva padrão de MPO foi preparada, com concentrações variando de 0,0312 a 1UI.mL⁻¹. Em seguida, 50µL dos pontos da curva ou das amostras foram plaqueados, adicionando-se 50µL da solução de trabalho Amplex Red/H₂O₂ para o início da reação. Após, as placas foram incubadas à temperatura ambiente por 150 minutos, protegidas da luz. Em seguida, foi realizada a medida da fluorescência no comprimento de excitação de 530nm e emissão de 590nm em um espectrofluorímetro (Tecan 200 Infinite[®], Männedorf, Suíça).

4.12.11 Dosagem da atividade da enzima arginase no componente eritrocitário

A atividade da arginase foi determinada por método colorimétrico, conforme descrito anteriormente (SCHIMKE, 1970; SCHIMKE & DOYLE, 1970) e com adaptações para microensaios realizadas no Laboratório de Reatividade Cardiovascular (LRC). Sucintamente, o lisado eritrocitário foi dissolvido em PBS e homogeneizado sob resfriamento. Na sequência, 50 μL do lisado foram incubados com uma solução de Tris-HCl suplementado com cloreto de manganês a 60°C em estufa microprocessada por 10 minutos. Após esse período, a reação foi iniciada com a adição do substrato L-arginina (100 mmol.L^{-1}) e processada a 37°C por 1 hora. Ao término deste período, foram adicionados 400 μL de uma solução ácida para o término da reação. O reagente α -isonitrosopropiofenona foi adicionado à mistura. A reação seguinte processou-se por 45 minutos a 100°C , seguindo-se um período de incubação de 10 minutos, em ambiente escuro e à temperatura ambiente, imediatamente antes da leitura. A absorbância foi mensurada a 540 nm em um leitor para microplacas (Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia). Os dados foram normalizados pelos níveis de hemoglobina e a atividade enzimática, expressa em $\text{mmol}/\text{min}/\text{mL.mg Hb}^{-1}$.

4.12.12 Dosagem plasmática da atividade da enzima arginase

Para a atividade plasmática da arginase, o método utilizado foi semelhante ao descrito para as amostras de eritrócitos. Entretanto, as amostras de plasma não foram diluídas, mas pipetadas diretamente nos tubos (Nunc[®], Roskilde, Dinamarca), nos quais as reações se processaram, antes da transferência dos volumes para leitura em microplaca. Os dados foram normalizados pelos níveis de proteína sérica e a atividade enzimática, expressa em $\text{mmol}/\text{min}/\text{ml.mg Proteína}^{-1}$.

4.12.13 Dosagem plasmática dos níveis de nitrito

A mensuração da concentração plasmática de nitrito foi realizada com base no protocolo descrito por Misko *et al.* (1993), seguindo-se as adaptações para microplacas descritas pelos autores. O método apresenta sensibilidade 50 a 100 vezes maior para a detecção de nitrito em comparação ao método de Griess (MISKO *et al.*, 1993). Este ensaio para detecção fluorimétrica baseia-se na reação, sob condições ácidas, entre o nitrito e o

composto 2,3-diaminonaftaleno (DAN), originando o 1-(H)-naftotriazol (ou 2,3-diaminonaftotriazol), um produto altamente fluorescente.

Inicialmente, as amostras de plasma foram filtradas em um filtro 10.000 (Millipore[®], Missouri, EUA) para remoção da hemoglobina. Após, em placas pretas de 96 poços (Nunclon Surface, Thermo Fisher Scientific[®], Vantaa, Finlândia), estas necessárias para a medida ótima da intensidade da fluorescência, a 50µL de amostra de plasma (em duplicata) foram adicionados 100µL de água bideionizada. Em seguida, 10µL de DAN (0,05 mg.mL⁻¹ em HCl 0,62 M) foram adicionados e misturados imediatamente, com o DAN sempre protegido da luz. Após incubação a 20°C por 10 minutos, a reação foi finalizada por meio da adição de 5µL de NaOH (2,8 M). O produto formado (2,3-diaminonaftotriazol) foi medido utilizando-se um espectrofluorímetro (Tecan 200 Infinite[®], Männedorf, Suíça) com excitação a 365nm e emissão a 410nm. Os valores foram calculados com base na curva padrão de nitrito previamente preparada, sem normalização pela concentração de proteínas, uma vez que as amostras foram previamente desproteinizadas após a filtração plasmática.

4.13 Reavaliação dos pacientes

Imediatamente após a realização da tonometria de aplanção, os pacientes eram informados quanto ao estado de sua rigidez arterial e o significado prático deste dado, recebendo orientações gerais na dependência dos resultados obtidos.

Após a liberação dos resultados do eletrocardiograma e exames bioquímicos, novo encontro individual foi marcado com o intuito de fornecer cópias dos exames, além da interpretação dos mesmos, esclarecendo-se as dúvidas do voluntário. Na vigência de alterações laboratoriais que requeressem novos exames ou repetições dos mesmos, estes foram prontamente realizados no laboratório de análises clínicas da clínica Clinikor.

Para os pacientes com alterações modestas e sem fatores de risco cardiovascular, foram repassadas informações nutricionais por uma nutricionista e quanto à necessidade de mudança no estilo de vida. Para aqueles com alterações mais representativas, foram realizadas intervenções farmacológicas imediatas, com os devidos encaminhamentos para os ambulatórios especializados do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da

Universidade Federal de Alagoas (HUPAA/UFAL), incluindo-se o acompanhamento nutricional.

4.14 Tratamento dos dados e análise estatística

Consecutivamente à sua obtenção, os dados foram tabulados em planilhas eletrônicas no programa Excel (Microsoft[®], NY, EUA). Para a análise estatística de comparação entre os grupos, utilizou-se o programa GraphPad Prism[®], versão 5.00 (San Diego, CA, EUA), após transferência dos dados armazenados nas planilhas eletrônicas previamente elaboradas. A verificação da hipótese de normalidade dos dados foi realizada através do teste de Shapiro-Wilk, este utilizado em virtude de apresentar poder estatístico adequado para amostras relativamente pequenas. Para análise das variáveis contínuas com distribuição normal entre os grupos, utilizou-se o Teste *t* de Student. Para as variáveis que não apresentaram distribuição simétrica, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. As variáveis contínuas tiveram seus resultados expressos como média \pm desvio-padrão (DP), e as variáveis categóricas foram expressas em porcentagem. Foram ainda obtidos os valores das correlações de Pearson ou de Spearman entre as variáveis numéricas de interesse (antropometria, bioquímica e parâmetros cardiovasculares vs marcadores do estado redox), com os respectivos valores de *p* para a hipótese de correlação nula. Para as análises de correlação, foi utilizado o programa SPSS[®] (*Statistical Package for the Social Sciences*), versão 20.0 (Bangalore, Karnataka, Índia). A correlação de Pearson foi aplicada quando cada uma das variáveis envolvidas na análise apresentou distribuição normal e a correlação de Spearman, quando pelo menos uma das duas variáveis não exibiu distribuição simétrica. O nível de significância estatística foi considerado com valores de $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra e antropometria

Os dados da **Tabela 6** demonstram, no presente estudo, a predominância de indivíduos do sexo feminino em ambos os grupos. Não houve diferenças significativas para a idade ou altura entre os grupos. Para os indivíduos do grupo SMet, os parâmetros peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal (CA), relação cintura-quadril (RCQ) e circunferência do pescoço (CP) apresentaram-se significativamente aumentados em relação aos respectivos controles.

Tabela 6 – Caracterização e antropometria nos pacientes dos grupos controle e SMet.

	Grupo Controle (n = 18)		Grupo SMet (n = 24)		Valor de p
	(n / %)	(n / %)	(n / %)	(n / %)	
Sexo	5 / 27,77	13 / 72,23	6 / 25	18 / 75	
Idade (anos)	45,50 ± 7,45		50,17 ± 8,27		NS
Peso (kg)	68,63 ± 11,04		79,86 ± 17,83*		0,02
Altura (m)	1,60 ± 0,10		1,58 ± 0,10		NS
IMC (kg.m ⁻²)	26,69 ± 3,27		32,09 ± 7,10**		0,0073
CA (cm)	87,89 ± 7,65		103,3 ± 13,96***		0,0001
RCQ	0,83 ± 0,06		0,90 ± 0,09**		0,0042
CP (cm)	34,92 ± 3,24		37,46 ± 5,99*		0,03
Tabagismo	1 / 5,56		2 / 8,33		

Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student aplicado para os dados com distribuição normal (idade, CA e RCQ). Teste não paramétrico de Mann-Whitney aplicado para os parâmetros peso, altura, IMC e CP. SMet: Síndrome Metabólica; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; RCQ: relação cintura-quadril; CP: circunferência do pescoço; NS: não significativo. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,0001.

No que se refere à terapia medicamentosa, 18 dentre os 24 pacientes do grupo SMet (75% destes, portanto) faziam uso de algum fármaco para tratamento de hipertensão arterial sistêmica, descontrole glicêmico ou dislipidemia. Não houve registros do uso de tais fármacos no grupo controle. Além disso, nenhum dos indivíduos do sexo feminino, em ambos os grupos, estava sob efeito de reposição hormonal estrogênica ou combinada. Na **Tabela 7** são discriminados os fármacos utilizados pelos pacientes do grupo SMet, com os respectivos percentuais.

Tabela 7 – Fármacos utilizados pelos pacientes com diagnóstico de SMet.

Fármacos	(pacientes em uso / total)	%
-bloqueador	5 / 24	20,83
Diurético	6 / 24	25,00
iECA	5 / 24	25,00
BRA AT ₁	4 / 24	16,66
Bloqueador de canal para cálcio	4 / 24	16,66
Antagonista do receptor para aldosterona	1 / 24	4,16
Hipoglicemiante oral – biguanidas (metformina)	6 / 24	25,00
Hipoglicemiante oral – sulfonilureias (glibenclamida)	4 / 24	16,66
Estatinas	3 / 24	12,50
Insulina NPH	1 / 24	4,16

Os valores estão expressos em números absolutos e porcentagem. Os valores relativos não totalizam 100% em virtude de haver pacientes submetidos à terapia combinada. SMet: Síndrome Metabólica; iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA AT₁: bloqueador de receptor para angiotensina AT₁.

No grupo SMet, alguns pacientes faziam uso de terapia farmacológica combinada, com associação variando entre 2 e 6 fármacos. Tal associação é descrita na **Tabela 8**, em ordem crescente para o número de medicamentos associados.

Tabela 8 – Terapia farmacológica combinada nos pacientes do grupo SMet.

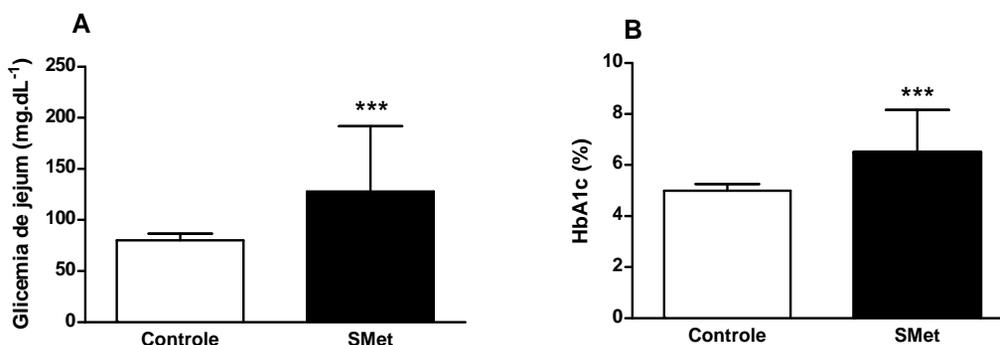
Associação de fármacos	(pacientes em uso/total)	%
Estatina, bloqueador de canal para cálcio	1 / 24	4,16
Diurético, BRA AT ₁	1 / 24	4,16
-bloqueador, diurético, hipoglicemiante oral – biguanidas (metformina)	1 / 24	4,16
Diurético, iECA, hipoglicemiante oral – biguanidas (metformina)	1 / 24	4,16
iECA, estatina, hipoglicemiante oral – biguanidas (metformina)	1 / 24	4,16
iECA, hipoglicemiante oral – biguanidas (metformina), hipoglicemiante oral – sulfonilureias (glibenclamida)	1 / 24	4,16
iECA, diurético, bloqueador de canal para cálcio, antagonista do receptor para aldosterona	1 / 24	4,16
iECA, diurético, bloqueador de canal para cálcio, insulina NPH	1 / 24	4,16
-bloqueador, bloqueador de canal para cálcio, BRA AT ₁ , diurético, estatina, hipoglicemiante oral – sulfonilureias (glibenclamida)	1 / 24	4,16

Os valores estão expressos em números absolutos e porcentagem. Os valores relativos não totalizam 100% pelo fato de alguns pacientes não fazerem uso de quaisquer medicamentos e outros apresentarem monoterapia. iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA AT₁: bloqueador de receptor para angiotensina AT₁.

5.2 Perfil glicêmico

Os resultados para o perfil glicêmico permitem identificar que os pacientes do grupo SMet apresentaram níveis mais elevados de glicemia de jejum (**Figura 12A**; controle $80,11 \pm 6,67$ vs SMet $127,80 \pm 64,10$ mg.dL⁻¹; $p < 0,0001$) e de hemoglobina glicada (HbA1c) (**Figura 12B**; controle $4,99 \pm 0,26$ vs SMet $6,50 \pm 1,66$ %; $p < 0,0001$) em comparação aos respectivos controles.

Figura 12 – Perfil glicêmico nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

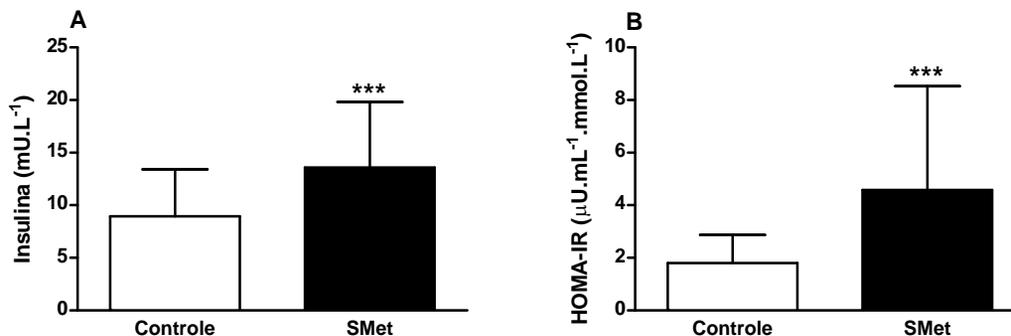


Os valores estão expressos como média \pm DP. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para ambos os dados, que não apresentaram distribuição normal. SMet: Síndrome Metabólica; HbA1c: hemoglobina glicada. *** $p < 0,0001$.

5.3 Insulinemia e resistência insulínica (índice HOMA-IR)

A avaliação da insulinemia de jejum (**Figura 13A**) e do estado de resistência insulínica (**Figura 13B**) demonstrou estarem ambos os parâmetros mais elevados nos indivíduos com SMet, em comparação aos respectivos controles (insulinemia: controles $8,95 \pm 4,44$ vs SMet $13,60 \pm 6,21$ mU.L⁻¹, $p < 0,0001$; HOMA-IR: controles $1,80 \pm 1,06$ vs SMet $4,58 \pm 3,95$ μ U.mL⁻¹.mmol.L⁻¹, $p < 0,0001$).

Figura 13 – Insulinemia de jejum e grau de resistência insulínica pelo cálculo do índice HOMA-IR nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).



Os valores estão expressos como média ± DP. Teste não paramétrico de Mann-Whitney. SMet: Síndrome Metabólica; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*. ***p < 0,0001.

5.4 Perfil lipídico

A **Tabela 9** destaca os resultados para o perfil lipídico identificado nos grupos controle e SMet. Comparativamente, observa-se o padrão de dislipidemia no grupo SMet, tendo este apresentado níveis séricos mais elevados para os valores de colesterol total, triglicerídeos e VLDL colesterol. O grupo SMet apresentou ainda maiores valores para as razões triglicerídeos/HDL colesterol e colesterol total/HDL colesterol, sem diferenças significativas para os parâmetros HDL colesterol, LDL colesterol e AGL.

Tabela 9 – Perfil lipídico nos pacientes dos grupos controle e SMet.

Parâmetro	Grupo Controle	Grupo SMet	Valor de p
Colesterol total (mg.dL ⁻¹)	182,70 ± 29,83	225,60 ± 53,86**	0,0041
Triglicerídeos (mg.dL ⁻¹)	81,39 ± 22,91	180,90 ± 110,3***	< 0,0001
HDL-c (mg.dL ⁻¹)	49,17 ± 5,76	48,63 ± 15,08	NS
LDL-c (mg.dL ⁻¹)	117,80 ± 28,78	139,70 ± 41,54	NS
VLDL-c (mg.dL ⁻¹)	15,57 ± 4,47	36,18 ± 22,06***	< 0,0001
Razão TG/HDL-c	1,69 ± 0,56	4,01 ± 2,48***	< 0,0001
Razão CT/HDL-c	3,76 ± 0,72	4,81 ± 1,07**	0,0008
AGL (mmol.L ⁻¹)	0,32 ± 0,10	0,36 ± 0,09	NS

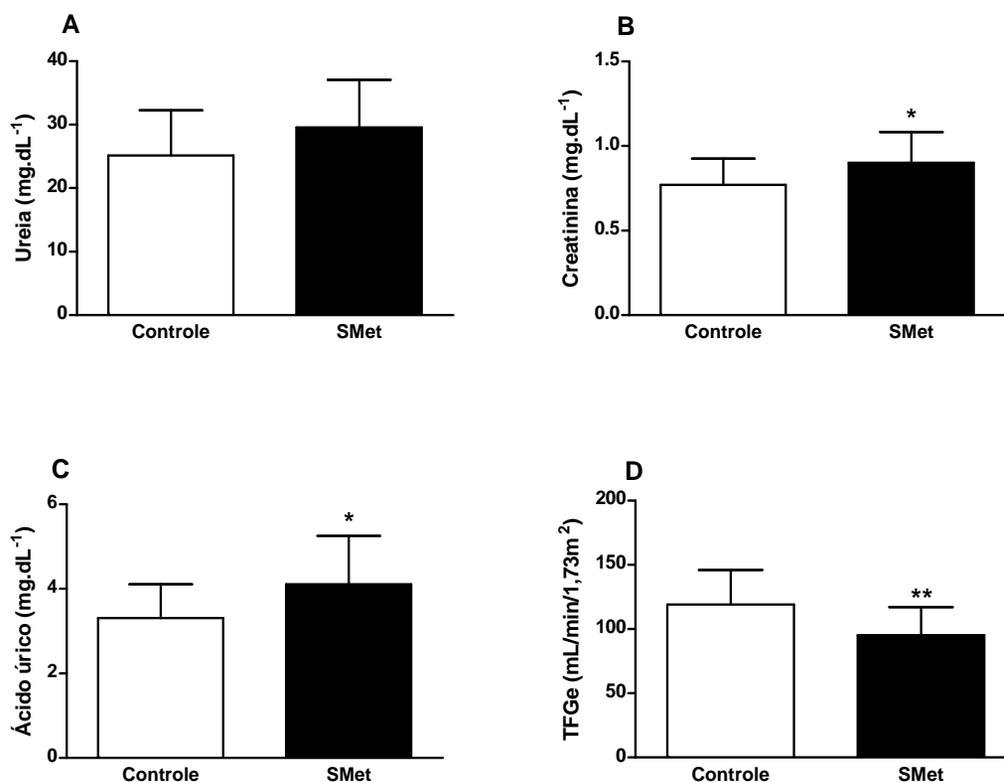
Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student aplicado para os dados com distribuição normal (colesterol total, LDL colesterol e AGL). Teste não paramétrico de Mann-Whitney aplicado para os demais parâmetros. SMet: Síndrome Metabólica; HDL-c: HDL colesterol; LDL-c: LDL colesterol; VLDL-c: VLDL

colesterol; TG: Triglicérides; CT: Colesterol total; AGL: ácidos graxos livres; NS: não significativo. Para o parâmetro LDL colesterol, uma medida no grupo SMet não foi efetuada (controle: n = 18; SMet: n = 23), uma vez que uma das amostras de plasma apresentou hipertrigliceridemia pronunciada no grupo SMet, o que impediu a determinação dos níveis de LDL colesterol para esta amostra. Para os demais parâmetros, o número de amostras foi semelhante àquele observado nos resultados que seguem (controle: n = 18; SMet: n = 24). *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,0001.

5.5 Função renal e uricemia

Entre os grupos, para os parâmetros de avaliação renal, não houve diferença significativa para a ureia (**Figura 14A**; controle $25,17 \pm 7,13$ vs SMet $29,58 \pm 7,50$ mg.dL⁻¹; p = 0,06). Entretanto, os indivíduos do grupo SMet apresentaram níveis séricos mais elevados de creatinina (**Figura 14B**; controle $0,77 \pm 0,15$ vs SMet $0,90 \pm 0,18$ mg.dL⁻¹; p = 0,0207) e ácido úrico (**Figura 14C**; controle $3,31 \pm 0,80$ vs SMet $4,11 \pm 1,14$ mg.dL⁻¹; p = 0,0150), com menor TFGe no grupo caso em comparação ao controle (**Figura 14D**; controle $119,00 \pm 27,12$ vs SMet $95,23 \pm 21,92$ mL/min/1,73m²; p = 0,0031).

Figura 14 – Avaliação da função renal e uricemia nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).



Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student. SMet: Síndrome Metabólica; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada. *p < 0,05; **p < 0,01.

5.6 Avaliação enzimática hepática e proteína C reativa ultrasensível

A análise das enzimas hepáticas AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) (**Tabela 10**) demonstra que, para ambas as enzimas, houve aumento significativo no grupo SMet, com redução da relação AST/ALT neste grupo, em relação aos controles. Para o parâmetro proteína C reativa ultrasensível (PCR US), não houve diferença significativa entre os grupos.

Tabela 10 – Avaliação enzimática hepática e níveis de proteína C reativa ultrasensível nos pacientes dos grupos controle e SMet.

Parâmetro	Grupo controle	Grupo SMet	Valor de p
AST (U.mL ⁻¹)	21,50 ± 8,05	32,63 ± 20,83*	0,0127
ALT (U.mL ⁻¹)	22,33 ± 9,77	46,88 ± 35,96***	0,0006
Razão AST/ALT	1,01 ± 0,29	0,78 ± 0,23**	0,0063
PCR US (mg.L ⁻¹)	2,77 ± 2,30	3,59 ± 3,94	NS

Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student para o parâmetro razão AST/ALT, que assumiu distribuição normal. Teste não paramétrico de Mann-Whitney para os parâmetros AST, ALT e PCR US. SMet: Síndrome Metabólica; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; PCR US: proteína C reativa ultrasensível; NS: não significativo. Para todos os parâmetros, grupo controle (n = 18) e grupo SMet (n = 24). *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,0001.

5.7 Parâmetros cardiovasculares

Os resultados obtidos para os parâmetros cardiovasculares pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), pressão de pulso (PP) e pressão arterial média (PAM) apresentaram-se significativamente mais elevados no grupo SMet em comparação aos respectivos controles (**Tabela 11**). Para a frequência cardíaca (FC), não houve diferença significativa entre os grupos.

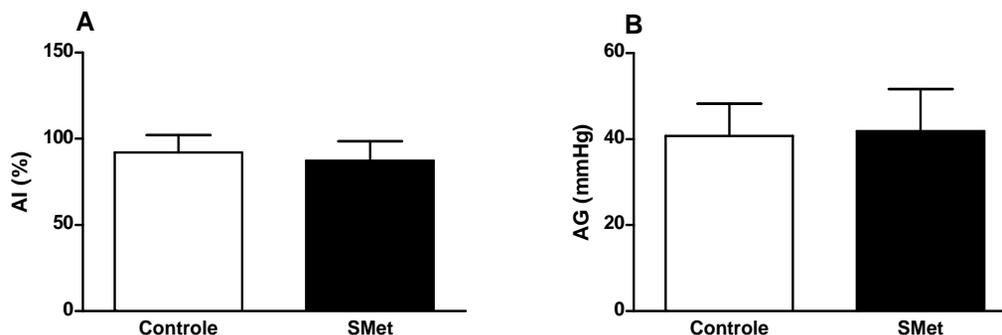
Tabela 11 – Parâmetros cardiovasculares nos pacientes dos grupos controle e SMet.

Parâmetro	Grupo controle	Grupo SMet	Valor de p
PAS (mmHg)	116,60 ± 9,18	134,00 ± 15,36***	0,0007
PAD (mmHg)	75,44 ± 5,92	81,75 ± 8,53**	0,0078
PAM (mmHg)	89,16 ± 5,94	99,16 ± 9,41***	0,0003
PP (mmHg)	41,14 ± 8,51	52,23 ± 12,24**	0,0021
FC (bpm)	72,58 ± 13,47	70,94 ± 12,68	NS

Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student para os dados de distribuição normal (PAD, PAM, PP e FC). Teste não paramétrico de Mann-Whitney para o parâmetro PAS. SMet: Síndrome Metabólica; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; PP: pressão de pulso; FC: frequência cardíaca; bpm: batimentos por minuto; NS: não significativo. Para todos os parâmetros, grupo controle (n = 18) e grupo SMet (n = 24). **p < 0,01; ***p < 0,0001.

5.8 Avaliação da função arterial

Os resultados da avaliação vascular não invasiva pela tonometria de aplanção não evidenciaram diferenças significativas para os parâmetros índice de amplificação (AI) e pressão de amplificação (AG) entre os grupos (**Figura 15A**: controle 92,07 ± 9,93 vs SMet 87,33 ± 11,27 %; p = 0,16 e **Figura 15B**: controle 40,70 ± 7,56 vs SMet 41,89 ± 9,80 mmHg; p = 0,67, respectivamente).

Figura 15 – Avaliação da função arterial nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

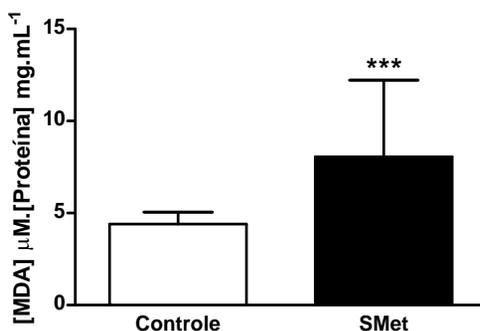
Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student. SMet: Síndrome Metabólica; AI: índice de amplificação; AG: pressão de amplificação.

5.9 Avaliação do balanço redox

5.9.1 Avaliação da peroxidação lipídica plasmática

Após a avaliação dos dados do estado redox sistêmico, identifica-se que os pacientes do grupo SMet apresentaram peroxidação lipídica plasmática significativamente maior que os indivíduos do grupo controle (**Figura 16**: controle $4.403,00 \pm 656,10$ vs SMet $7.996,00 \pm 4.195,00$ [MDA] μM . [Proteína] mg.mL^{-1} ; $p < 0,0001$).

Figura 16 – Avaliação da peroxidação lipídica plasmática nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

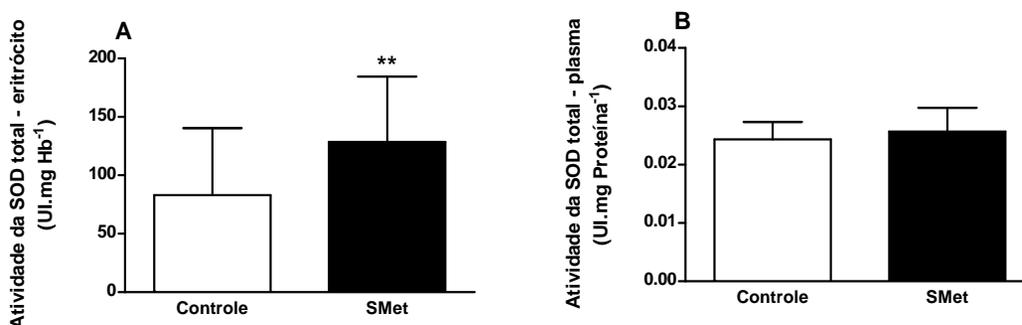


Os valores estão expressos como média \pm DP. Teste não paramétrico de Mann-Whitney. *** $p < 0,0001$. SMet: Síndrome Metabólica; MDA: malonildialdeído.

5.9.2 Atividade da superóxido dismutase (SOD)

A avaliação dos resultados enzimáticos relativos ao equilíbrio redox permitem observar maior atividade da SOD eritrocitária nos pacientes do grupo SMet (**Figura 17A**: controle $83,14 \pm 57,27$ vs SMet $128,60 \pm 55,88$ UI.mg Hb $^{-1}$; $p = 0,0063$), sem diferença significativa para a atividade desta enzima no plasma (**Figura 17B**: controle $0,024 \pm 0,001$ vs SMet $0,025 \pm 0,004$ UI.mg Proteína $^{-1}$; $p = 0,36$).

Figura 17 – Avaliação da atividade da enzima superóxido dismutase no componente eritrocitário (A) e plasmático (B) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

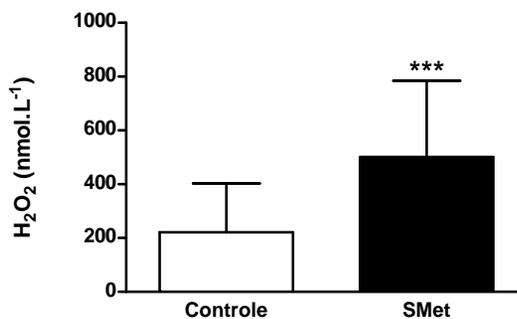


Os valores estão expressos como média \pm DP. Teste *t* de Student para a enzima SOD plasmática. Teste não paramétrico de Mann-Whitney para a SOD eritrocitária. ** $p < 0,01$. SMet: Síndrome Metabólica; SOD: superóxido dismutase; Hb: hemoglobina.

5.9.3 Concentração plasmática de peróxido de hidrogênio (H₂O₂)

A análise dos dados da concentração de H₂O₂ (**Figura 18**) evidenciou maior concentração plasmática desta espécie nos pacientes com SMet em comparação aos indivíduos do grupo controle (controle $221,30 \pm 181,70$ vs SMet $501,00 \pm 283,80$ nmol.L⁻¹; $p = 0,0007$).

Figura 18 – Avaliação da concentração plasmática de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

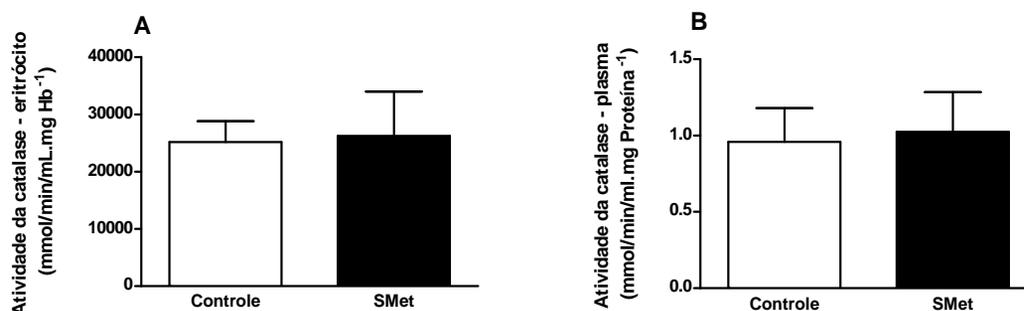


Os valores estão expressos como média \pm DP. Teste *t* de Student. *** $p < 0,001$. SMet: Síndrome Metabólica; H₂O₂: peróxido de hidrogênio.

5.9.4 Atividade da catalase

Para a enzima antioxidante catalase, não houve diferenças significativas na atividade eritrocitária (**Figura 19A**: controle $25,137 \pm 3,642$ vs SMet $26,213 \pm 7,775$ mmol/min/ml.mg Hb⁻¹; $p = 0,60$) ou plasmática (**Figura 19B**: controle $0,96 \pm 0,22$ vs SMet $1,02 \pm 0,27$ mmol/min/ml.mg Proteína⁻¹; $p = 0,46$) entre os grupos considerados.

Figura 19 – Avaliação da atividade da enzima catalase no componente eritrocitário (A) e plasmático (B) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

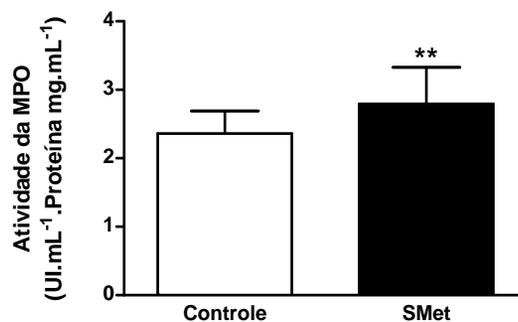


Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student para a catalase plasmática. Teste não paramétrico de Mann-Whitney para a catalase eritrocitária. SMet: Síndrome Metabólica; Hb: hemoglobina.

5.9.5 Atividade da mieloperoxidase (MPO)

Para a atividade plasmática da MPO, observou-se maior média para o grupo caso em comparação aos controles (**Figura 20**: controle $2,36 \pm 0,33$ vs SMet $2,80 \pm 0,53$ UI.mL⁻¹.Proteína mg.mL⁻¹; $p = 0,0043$).

Figura 20 – Avaliação da atividade plasmática da mieloperoxidase nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

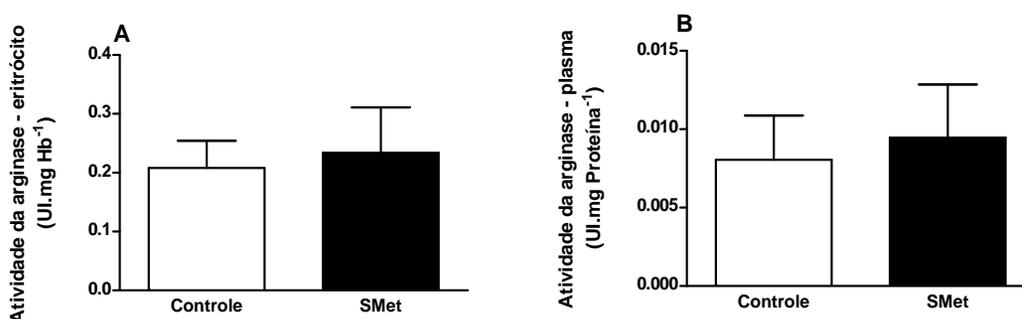


Os valores estão expressos como média ± DP. Teste *t* de Student. *** $p < 0,001$. SMet: Síndrome Metabólica; MPO: mieloperoxidase.

5.9.6 Atividade da arginase

À semelhança do observado para a atividade da catalase, não houve diferença significativa para a atividade da enzima arginase entre os grupos controle e SMet (**Figura 21A**, atividade eritrocitária: controle $0,21 \pm 0,04$ vs SMet $0,23 \pm 0,08$ UI.mg Hb⁻¹; $p = 0,28$; **Figura 21B**, atividade plasmática: controle $0,008 \pm 0,003$ vs SMet $0,009 \pm 0,003$ UI.mg Proteína⁻¹; $p = 0,11$).

Figura 21 – Avaliação da atividade da enzima arginase no componente eritrocitário (A) e plasmático (B) nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).

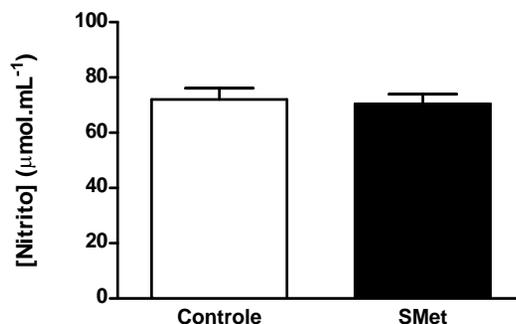


Os valores estão expressos como média \pm DP. Teste não paramétrico de Mann-Whitney. SMet: Síndrome Metabólica; Hb: hemoglobina.

5.9.7 Concentração plasmática de nitrito

Para a concentração plasmática de nitrito, não houve diferença significativa entre os grupos (**Figura 22**, controle $72,06 \pm 0,96$ vs SMet $70,48 \pm 0,71$ $\mu\text{mol.mL}^{-1}$, $p = 0,18$).

Figura 22 – Avaliação dos níveis plasmáticos de nitrito nos pacientes dos grupos controle (n = 18) e SMet (n = 24).



Os valores estão expressos como média \pm DP. Teste t de Student. SMet: Síndrome Metabólica.

5.10 Análises de correlação

Os resultados para as análises de correlação estão representados na **tabela 12**. Para a concentração sérica de MDA, foram observadas correlações positivas com os índices de obesidade (CA e IMC), níveis tensionais (PAS e PAD), marcadores do controle glicêmico (glicemia de jejum, HbA1c e índice HOMA-IR), triglicerídeos, relação triglicerídeos/HDL colesterol, AGL e o marcador de dano hepatocelular ALT.

A atividade da SOD eritrocitária demonstrou correlação positiva com os parâmetros HbA1c, triglicerídeos e razão triglicerídeos/HDL colesterol. Correlação positiva foi ainda observada entre a atividade da SOD plasmática e a PAD.

À análise da atividade da catalase eritrocitária, observou-se correlação positiva com a CP. Para a atividade da catalase plasmática, houve correlação positiva com os parâmetros RCQ, glicemia de jejum e razão triglicerídeos/HDL colesterol, além de correlação negativa com a variável HDL colesterol.

A atividade da arginase eritrocitária demonstrou correlação positiva com a glicemia de jejum, ao passo que a arginase plasmática correlacionou-se positivamente com os níveis de colesterol total.

Para a atividade da MPO, foram observadas correlações positivas com a CA, IMC, glicemia de jejum, HbA1c, HOMA-IR, triglicerídeos, razão triglicerídeos/HDL colesterol e os marcadores de dano hepático (AST e ALT), além de correlação negativa com a razão AST/ALT.

A concentração plasmática de H_2O_2 correlacionou-se positivamente com as variáveis HbA1c, colesterol total, triglicerídeos, LDL colesterol, razão triglicerídeos/HDL colesterol e ALT, e negativamente com a TFGe.

Quanto aos níveis séricos de nitrito, foi constatada correlação negativa com a RCQ. Para as demais correlações estudadas, não houve significância estatística.

Tabela 12 – Correlações das variáveis antropométricas, bioquímicas e cardiovasculares com os marcadores do estado oxidativo.

Variáveis antropométricas, bioquímicas e cardiovasculares	Marcadores do estresse oxidativo – r (valor de p)									
	MDA	SODe	SODp	CATe	CATp	ARGe	ARGp	MPO	H ₂ O ₂	Nitrito
CA	0,502 (0,001)**	0,024 (0,882)	0,050 (0,754)	0,129 (0,417)	0,257 (0,101)	0,161 (0,307)	0,034 (0,833)	0,452 (0,003)**	0,294 (0,059)	-0,103 (0,516)
IMC	0,368 (0,016)*	-0,106 (0,504)	0,006 (0,972)	0,158 (0,318)	0,168 (0,287)	0,101 (0,525)	0,076 (0,632)	0,319 (0,039)*	0,241 (0,124)	-0,062 (0,697)
RCQ	0,300 (0,054)	0,093 (0,557)	0,129 (0,415)	0,155 (0,327)	0,365 (0,018)*	0,291 (0,062)	-0,069 (0,663)	0,241 (0,125)	0,116 (0,465)	-0,421 (0,005)**
CP	0,281 (0,072)	-0,080 (0,614)	0,078 (0,623)	0,308 (0,047)*	0,219 (0,164)	-0,112 (0,479)	-0,064 (0,686)	0,130 (0,412)	-0,069 (0,665)	-0,119 (0,451)
PAS	0,481 (0,001)**	-0,023 (0,886)	0,226 (0,150)	0,275 (0,078)	0,152 (0,337)	0,102 (0,519)	-0,004 (0,982)	0,277 (0,076)	0,163 (0,302)	-0,096 (0,545)
PAD	0,425 (0,005)**	0,171 (0,279)	0,352 (0,022)*	0,002 (0,989)	0,017 (0,913)	-0,070 (0,660)	0,069 (0,663)	0,102 (0,519)	-0,038 (0,809)	-0,062 (0,697)
GJ	0,685 (<0,001)**	0,146 (0,356)	0,177 (0,262)	0,143 (0,365)	0,374 (0,015)*	0,312 (0,044)*	0,000 (0,998)	0,563 (<0,001)**	0,270 (0,083)	-0,143 (0,365)
HbA1c	0,755 (<0,001)*	0,494 (0,001)**	0,221 (0,159)	-0,183 (0,245)	0,154 (0,330)	0,092 (0,563)	0,123 (0,437)	0,549 (<0,001)**	0,431 (0,004)**	-0,124 (0,433)
HOMA-IR	0,612 (<0,001)**	0,264 (0,091)	0,119 (0,452)	-0,035 (0,827)	0,215 (0,171)	0,215 (0,171)	-0,030 (0,848)	0,501 (0,001)**	0,228 (0,147)	-0,015 (0,927)
CT	0,029 (0,854)	0,217 (0,167)	-0,113 (0,477)	-0,188 (0,232)	-0,163 (0,303)	0,119 (0,453)	0,314 (0,043)*	0,140 (0,377)	0,492 (0,001)**	-0,103 (0,518)
TG	0,495 (0,001)**	0,394 (0,010)*	0,005 (0,976)	-0,156 (0,323)	0,241 (0,124)	-0,051 (0,748)	0,155 (0,327)	0,392 (0,010)*	0,453 (0,003)**	-0,257 (0,101)
HDL-c	-0,211 (0,179)	-0,004 (0,978)	-0,124 (0,434)	-0,234 (0,136)	-0,337 (0,029)*	0,274 (0,079)	0,077 (0,629)	-0,162 (0,304)	0,222 (0,158)	-0,005 (0,977)
LDL-c	-0,079 (0,619)	0,108 (0,496)	-0,101 (0,524)	-0,105 (0,510)	-0,272 (0,081)	0,122 (0,441)	0,281 (0,071)	0,073 (0,645)	0,318 (0,040)*	-0,068 (0,670)
TG/HDL-c	0,532 (<0,001)**	0,376 (0,014)*	0,065 (0,681)	-0,079 (0,618)	0,344 (0,026)*	-0,146 (0,357)	0,114 (0,474)	0,443 (0,003)**	0,351 (0,023)*	-0,178 (0,258)
AGL	0,330 (0,033)*	-0,036 (0,823)	-0,068 (0,668)	-0,186 (0,237)	-0,029 (0,857)	0,285 (0,067)	-0,047 (0,766)	0,296 (0,057)	0,288 (0,065)	-0,020 (0,900)
Ácido úrico	0,045 (0,778)	0,071 (0,656)	-0,053 (0,741)	0,034 (0,831)	0,068 (0,668)	-0,038 (0,810)	-0,062 (0,697)	0,087 (0,585)	0,052 (0,744)	0,234 (0,136)
TFGe	-0,074 (0,640)	-0,120 (0,450)	-0,024 (0,882)	-0,032 (0,842)	0,092 (0,563)	-0,233 (0,138)	-0,117 (0,459)	-0,177 (0,261)	-0,339 (0,028)*	-0,073 (0,647)
AST	0,280 (0,072)	0,067 (0,673)	0,044 (0,784)	0,200 (0,204)	0,235 (0,135)	0,060 (0,708)	0,194 (0,218)	0,435 (0,004)**	0,258 (0,099)	-0,183 (0,246)
ALT	0,319 (0,040)*	0,038 (0,811)	0,036 (0,819)	0,247 (0,114)	0,202 (0,199)	0,154 (0,331)	0,104 (0,511)	0,548 (<0,001)**	0,335 (0,030)*	-0,141 (0,374)
AST/ALT	-0,199 (0,207)	-0,026 (0,870)	-0,103 (0,517)	-0,176 (0,266)	-0,106 (0,502)	-0,093 (0,557)	-0,117 (0,461)	-0,453 (0,003)**	-0,246 (0,117)	0,029 (0,856)
PCR-US	0,155 (0,326)	-0,126 (0,426)	-0,157 (0,319)	-0,049 (0,760)	-0,128 (0,418)	0,150 (0,342)	-0,159 (0,314)	0,190 (0,228)	0,082 (0,604)	0,110 (0,487)
AI	-0,160 (0,312)	-0,115 (0,469)	0,009 (0,955)	0,138 (0,385)	-0,080 (0,615)	0,282 (0,070)	0,050 (0,753)	-0,174 (0,271)	-0,067 (0,673)	0,220 (0,162)

Correlação de Pearson quando as variáveis analisadas apresentaram distribuição simétrica. Correlação de Spearman quando ao menos uma das variáveis analisadas não apresentou distribuição normal. r: coeficiente de correlação; MDA: malondialdeído; SODe: atividade da SOD eritrocitária; SODp: atividade da SOD plasmática; CATe: atividade da catalase

eritrocitária; CATp: atividade da catalase plasmática; ARGe: atividade da arginase eritrocitária; ARGp: atividade da arginase plasmática; MPO: atividade da mieloperoxidase plasmática; H₂O₂: concentração plasmática de peróxido de hidrogênio; CA: circunferência abdominal; IMC: índice de massa corporal; RCQ: relação cintura -quadril; CP: circunferência do pescoço; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; GJ: glicemia de jejum; HbA1c: hemoglobina glicada; HOMA -IR: *Homeostais Model Assessment Insulin Resistance*; CT: colesterol total; TG: triglicerídeos; HDL-c: HDL colesterol; LDL-c: LDL colesterol; AGL: ácidos graxos livres; TFG_e: taxa de filtração glomerular estimada; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; PCR-US: proteína C reativa ultrasensível; AI: *augmentation index* (índice de amplificação). Em negrito: valores para os quais foi observada significância estatística.

6 DISCUSSÃO

A SMet caracteriza-se pela coexistência de múltiplos fatores de risco cardiovascular com implicações cardiometabólicas diversas (MCNEILL *et al.*, 2005; HIROSE *et al.*, 2009; BREVETTI *et al.*, 2010; TESAURO & CARDILLO, 2011; SHEN *et al.*, 2012). Assim, a identificação de indivíduos com a referida síndrome permite reconhecer grupos que estão sob maior risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 2003; ALHASSAN *et al.*, 2008). Os prejuízos orgânicos decorrentes deste distúrbio metabólico podem ser manifestos através de diferentes variáveis clínicas (GRUNDY *et al.*, 2005; KISHIDA *et al.*, 2011), bioquímicas (BJÖRNTORP, 1990; MCLAREN, 1997; KOVAITE *et al.*, 2007) e vasculares (GUIZE *et al.*, 2008).

A análise do perfil dos participantes do presente estudo permite reconhecer a predominância de indivíduos do sexo feminino (**Tabela 6**), fato decorrente da dificuldade de adesão a todas as etapas do estudo por parte dos indivíduos do sexo masculino na população da qual foi extraída a amostra. Considerando-se que, em muitos domicílios do nosso estado, o homem geralmente representa o provedor da família, tal fato poderia responder, ainda que parcialmente, pela reduzida quantidade de indivíduos do sexo masculino neste estudo.

A predominância entre os gêneros foi semelhante entre os grupos, com 75% de mulheres nos casos e 72,23% nos controles (**Tabela 6**). Para a variável idade, não foi observada diferença significativa entre os grupos (controle $45,50 \pm 7,45$ vs SMet $50,17 \pm 8,27$ anos), fato importante de ser considerado, pois algumas das variáveis analisadas no estudo, como o grau de rigidez vascular (O'ROURKE *et al.*, 2001; MOTA-GOMES *et al.*, 2006; DAVIES *et al.*, 2010) e o estresse oxidativo (VIDA *et al.*, 2011), são influenciadas diretamente pelo progredir da idade, aumentando com o envelhecimento. Tomados em conjunto, a predominância uniforme entre os sexos e o padrão semelhante de idade entre os grupos destacam a homogeneidade da amostra considerada.

A observação do perfil antropométrico permite identificar o padrão de obesidade nos indivíduos integrantes do grupo SMet, uma vez que foram observados aumentos significativos para o IMC, CA, RCQ e CP em relação aos controles (**Tabela 6**). Para o IMC, uma medida classicamente utilizada como indicador de obesidade geral (FARIN *et al.*, 2006), a média dos indivíduos do grupo controle encontra-se na faixa de sobrepeso ($26,69 \pm 3,27$ kg.m⁻²,

portanto, 25 IMC 29,9), ao passo que a média do grupo SMet apresenta-se na faixa de obesidade grau I ($32,09 \pm 7,1 \text{ kg.m}^{-2}$, portanto, 30 IMC 34,9).

Frente a estes achados, a associação entre obesidade e SMet já é bem descrita na literatura, com a maior parte dos pacientes diagnosticados com tal síndrome exibindo níveis variáveis de sobrepeso e obesidade (CAMERON, 2010), apesar de registros referindo a possibilidade de ocorrência desta apresentação sindrômica ainda que na ausência da obesidade (REAVEN, 2005; REAVEN, 2006; FONSECA, 2008). O aumento significativo dos parâmetros de obesidade entre indivíduos com SMet foi também observado em estudo caso-controle por Sánchez-Rodríguez *et al.* (2010). Neste cenário, tamanha é a ligação entre os distúrbios do tecido adiposo, já descritos como manifestação de uma “adiposopatia” (SCAGLIONE *et al.*, 2009), e as alterações metabólicas da SMet, que a literatura destaca esta síndrome como a manifestação sistêmica de uma doença do tecido adiposo (ODA, 2011), justificando-se assim a alta prevalência de obesidade em pacientes com diagnóstico de SMet, qual observado no presente estudo.

A CA, cujo aumento associa-se à resistência insulínica (SULLIVAN & RATNER, 2011), é um reflexo da obesidade visceral (BALKAU *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2007), esta reconhecida como um estado inflamatório crônico (NAVAB *et al.*, 2009). No atual estudo, também foi identificado aumento significativo para este parâmetro de obesidade central, o que poderia ser esperado, uma vez que a CA representa um dos critérios diagnósticos para a SMet, apesar de não representar um critério obrigatório, segundo a definição diagnóstica aqui utilizada (ALBERTI *et al.*, 2009). Entretanto, a diferença observada entre os grupos foi deveras considerável ($p = 0,0001$), demonstrando que os pacientes do grupo SMet encontram-se excessivamente distanciados dos pontos de corte definidos como adequados. Conforme discutido adiante, diversas das alterações metabólicas identificadas, tanto para a bioquímica geral quanto para o estresse oxidativo, guardam relação direta com a excessiva adiposidade visceral estimada pela mensuração da CA.

Sob o ponto de vista metabólico, o aumento da concentração de tecido adiposo visceral prejudica o *clearance* hepático de insulina, ocasionando hiperinsulinemia periférica (GAUTIER *et al.*, 1999). Algumas ressalvas podem ser feitas quando avaliada a medida da CA como estimativa do grau de resistência insulínica, uma vez que esta medida engloba integralmente o conteúdo abdominal, sem distinções quanto à participação diferencial dos compartimentos adiposos visceral e subcutâneo. Tal aspecto merece ser destacado, uma vez

que o tecido adiposo subcutâneo não participaria de forma significativa com a liberação de ácidos graxos livres para a circulação hepática, não contribuindo, portanto, de forma representativa para os estados de resistência insulínica (ABATE *et al.*, 1995). Entretanto, apesar dos efeitos benéficos do tecido adiposo periférico (ODA & KAWAI, 2009), diversos estudos destacam que ele também pode exibir aspectos metabólicos desfavoráveis (FOX *et al.*, 2007; BHARDWAJ *et al.*, 2011).

Neste contexto, Abate *et al.* demonstraram que o tecido adiposo abdominal subcutâneo corresponde a cerca de duas vezes o tecido adiposo intraperitoneal, correlacionando-se o primeiro em maior escala com a taxa de captação de glicose que o segundo e, portanto, interferindo diretamente sobre a captação de glicose mediada pela insulina (ABATE *et al.*, 1995). Diante disso, mesmo sendo considerado na mensuração da CA, o tecido adiposo subcutâneo abdominal, ainda que não participe incisivamente do mecanismo de liberação de ácidos graxos livres para a circulação esplâncnica (BJÖRNTORP, 1990; SALMENNIEMI *et al.*, 2004; MITRAKOU, 2006), representa importante sensor metabólico da via de captação da glicose. Conforme discussão, nos parágrafos subsequentes, dos achados relativos ao estado de resistência insulínica nos grupos considerados no presente estudo, é possível reconhecer uma relevante interação entre a CA aumentada no grupo de casos e o estado de resistência insulínica observados nos pacientes considerados.

A RCQ, um índice que também esteve aumentado no grupo SMet, representa uma manifestação de obesidade visceral (ZAPOLSKI *et al.*, 2011), de modo que indivíduos com aumento desta razão apresentam maior probabilidade de desenvolver complicações metabólicas decorrentes da obesidade (ABATE *et al.*, 1995). O aumento da RCQ relaciona-se à obesidade central pelo fato de que o numerador da razão é representado pela medida da circunferência da cintura. Aqui se tem, portanto, mais um marcador indicativo de obesidade que pode responder, em conjunto com os demais desarranjos metabólicos observados na SMet, pelos prejuízos ao metabolismo glicêmico e lipídico observados no grupo de casos em comparação aos indivíduos controles no presente estudo.

A escolha de um parâmetro informativo a respeito da obesidade aparece condicionada não apenas ao treinamento do examinador para efetuar a medida antropométrica, mas também à capacidade deste parâmetro refletir adequadamente o grau de obesidade no indivíduo. Ryan *et al.* (2008), em estudo comparativo entre a CA e o IMC, demonstraram que tais medidas se correlacionam bem entre si, para ambos os sexos, além de apresentarem relação similar

quanto aos graus de resistência insulínica. Diante disso, os autores reforçam que, frente à maior dificuldade para acuradamente quantificar a CA, o IMC tornar-se-ia uma medida clinicamente mais útil (RYAN *et al.*, 2008). Segundo Farin *et al.*, que também identificaram relação semelhante entre estas duas medidas antropométricas, bem como entre elas e os estados de resistência insulínica (FARIN *et al.*, 2005; FARIN *et al.*, 2006), a maior utilidade do IMC em relação à CA reside no fato de que esta última apresenta relatos na literatura de pelo menos 14 diferentes maneiras de aferição (WANG *et al.*, 2003), sendo o IMC, portanto, uma medida menos passível de variações analíticas. Entretanto, estas observações ainda não são universalmente aceitas pela comunidade científica, pela existência de relatos de que a combinação destes dois parâmetros antropométricos seria mais adequada na avaliação do risco de morbimortalidade que os mesmos parâmetros tomados isoladamente (LI *et al.*, 2007), devendo também este aspecto ser considerado quando da avaliação antropométrica para os indicativos de obesidade.

A CP também esteve significativamente aumentada no grupo SMet (**Tabela 6**), sendo descrita como marcador de distribuição de gordura corporal, representativa de obesidade geral (BEN-NOUN & LAOR, 2006). Tal parâmetro já é bem descrito como fortemente correlacionado a fatores de risco cardiovascular em indivíduos obesos (BEN-NOUN & LAOR, 2003). O aumento desta medida antropométrica correlaciona-se não apenas com o aumento da gordura corporal global, mas também com os níveis de insulina (MEDEIROS *et al.*, 2011). Na direção destes achados, Yang *et al.* demonstraram que, em pacientes diabéticos, a CP esteve relacionada ao IMC e à CA, bem como à SMet (YANG *et al.*, 2010). E uma vez que a obesidade (seja ela total ou abdominal) aparece estreitamente ligada à resistência insulínica e aos diferentes componentes da SMet (ALHASSAN *et al.*, 2008), e que a CP relaciona-se a anormalidades metabólicas identificadas nos estados de resistência insulínica (LAAKSO *et al.*, 2002), o aumento da CP no grupo de casos corrobora os demais achados de obesidade nos pacientes do grupo SMet. No presente estudo, portanto, todos os achados referentes à obesidade (IMC, CA, RCQ e CP) foram concorrentes, apontando para o acúmulo excessivo de tecido adiposo no grupo caso.

A análise dos resultados do perfil glicêmico (níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada, HbA1c) evidencia considerável prejuízo nesta regulação nos pacientes do grupo SMet. De maneira semelhante à CA, é plausível esperar que os níveis glicêmicos de jejum estejam aumentados no grupo de casos, conforme evidenciado em diversos estudos envolvendo pacientes com SMet (KOVAITE *et al.*, 2007; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*,

2010; SIMÃO *et al.*, 2011), uma vez que estes níveis também representam um critério diagnóstico para a síndrome, apesar de nem todos os pacientes diagnosticados com SMet apresentarem descontrole glicêmico, já que, segundo os critérios diagnósticos aqui utilizados, nenhum dos parâmetros é definido como obrigatório (ALBERTI *et al.*, 2009).

Na mesma direção que a glicemia de jejum, a HbA1c, parâmetro que informa sobre o controle glicêmico de longo prazo, refletindo uma média do controle glicêmico nos últimos três meses (ALAM *et al.*, 2006), esteve aumentada no grupo SMet. Esta elevação evidencia que a desregulação glicêmica não foi manifesta pontualmente no momento das coletas de amostras biológicas, reforçando a dificuldade de controle metabólico crônico para estes parâmetros no grupo considerado. Ambos os achados, portanto, sugerem a necessidade de reconsiderar a terapêutica medicamentosa e não medicamentosa nestes pacientes, como forma de otimizar o controle glicêmico. Sob este aspecto, mais uma conexão pode ser estabelecida entre os parâmetros de obesidade e de controle glicêmico observados no presente estudo, uma vez que a literatura descreve a associação entre aumento da CA e do IMC e a elevação dos níveis glicêmicos (FARIN *et al.*, 2006).

De forma semelhante ao descrito em diferentes estudos (KOVAITE *et al.*, 2007; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010; SIMÃO *et al.*, 2011), no presente trabalho os pacientes com SMet cursaram com um padrão de dislipidemia, com a elevação dos níveis de colesterol total, triglicerídeos e VLDL colesterol, sem diferenças significativas para os níveis de HDL colesterol ou LDL colesterol.

Tais anormalidades relacionam-se diretamente a diferentes prejuízos cardiometabólicos, com implicações que perpassam o metabolismo lipídico, interferindo também na homeostase glicêmica (GORAN *et al.*, 2001; EVANS *et al.*, 2002; DANDONA *et al.*, 2005). A associação entre os níveis séricos de triglicerídeos e as doenças cardiovasculares já é bem conhecida, representando esta fração lipídica um fator de risco independente para as supracitadas doenças (MILLER *et al.*, 2011). Além disso, níveis elevados de triglicerídeos podem refletir o excesso de insulina circulante (SULLIVAN & RATNER, 2011), estabelecendo-se assim mais um estreito elo entre os metabolismos lipídico e glicêmico e suas respectivas alterações marcadamente observadas no grupo caso. Reforçando a ligação entre os triglicerídeos e a SMet, Ninomiya *et al.*, ao estudarem a associação entre os diferentes componentes da SMet, demonstraram que os níveis de triglicerídeos foram os que mais se correlacionaram com a condição sindrômica (NINOMIYA *et al.*, 2004), com a elevação desta

fração lipídica associada ao aumento da CA e do IMC (FARIN *et al.*, 2006). Diante disso, observa-se que os achados de hipertrigliceridemia e obesidade, tomados em conjunto, concordam com aqueles descritos na literatura para indivíduos com SMet.

Referindo-se ao metabolismo das lipoproteínas, a hiperinsulinemia, geralmente presente nos estados de elevação dos triglicerídeos (SULLIVAN & RATNER, 2011), associa-se à redução nas concentrações de HDL colesterol (CHEN *et al.*, 1991). A hipertrigliceridemia, por sua vez, é capaz de interferir diretamente no metabolismo do HDL colesterol e do LDL colesterol (MILLER *et al.*, 2011). O aumento nas concentrações séricas de triglicerídeos diminui os níveis de HDL colesterol por promover o transporte de colesterol das partículas de HDL para o VLDL colesterol (CREAGER *et al.*, 2003), sendo a produção deste último altamente dependente do acúmulo de triglicerídeos no citoplasma dos hepatócitos. Além disso, a dislipidemia, reconhecida nos quadros de resistência insulínica, caracteristicamente exhibe níveis elevados de VLDL colesterol (ADIELS *et al.*, 2008). Uma vez que o VLDL colesterol representa o precursor do LDL colesterol, explicar-se-ia assim o aumento dos níveis desta lipoproteína nos quadros de hipertrigliceridemia (BERNEISS & KRAUSS, 2002). Alguns dos achados de dislipidemia no grupo SMet no presente estudo (como a elevação nos níveis de triglicerídeos e VLDL colesterol) concordam não apenas com o estado de resistência insulínica por eles desenvolvido, segundo os indicadores de tal resistência descritos adiante, mas também com os representativos índices de obesidade observados neste grupo em comparação aos controles.

Como forma de melhor avaliar a relação entre os metabolismos lipídico e glicídico, relação esta já descrita de longa data (DOLE, 1956; GROOP *et al.*, 1989; BODEN *et al.*, 1994), foram acessados e comparados os níveis séricos de ácidos graxos livres [AGL, também conhecidos como ácidos graxos não esterificados (BICKERTON *et al.*, 2008)], sem diferença significativa para tal parâmetro entre os grupos avaliados (**Tabela 9**).

Considerando-se que os AGL representam o produto da lipólise dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, principalmente no tecido adiposo abdominal subcutâneo (este a principal fonte de AGL) (KARPE *et al.*, 2011), e que a insulina exerce potente efeito anti-lipolítico (GOLAY *et al.*, 1986), poder-se-ia esperar que, em indivíduos com SMet, nos quais foram identificados marcadores de um estado de resistência insulínica, o prejuízo na ação deste hormônio implicasse perda do efeito anti-lipolítico, com conseqüente aumento da taxa

de lipólise no tecido adiposo e, por fim, incremento nos níveis de AGL circulantes, em comparação aos indivíduos do grupo controle (fato este não observado no presente estudo).

Entretanto, apesar de diferentes relatos na literatura acerca da maior concentração de AGL circulantes em indivíduos apresentando obesidade (GOLAY *et al.*, 1986; WIESENTHAL *et al.*, 1999) e estados de resistência insulínica (KREBS *et al.*, 2000), tal observação não é, ainda, consensual (BICKERTON *et al.*, 2008), uma vez que, à semelhança do aqui observado, amplos estudos epidemiológicos não definiram uma associação entre os níveis de AGL e medidas de obesidade, podendo inclusive ser identificada redução da taxa lipolítica por quilograma de massa de tecido adiposo em indivíduos obesos, culminando com a normalização dos níveis séricos de AGL (KARPE *et al.*, 2011). Tais fatos poderiam responder, ainda que parcialmente, pela ausência de diferença entre as concentrações de AGL nos grupos avaliados no presente estudo.

Neste contexto, considerando-se que os diferentes compartimentos adiposos abdominais (se viscerais ou subcutâneos) apresentam efeitos metabólicos distintos (MITRAKOU, 2006; ODA & KAWAI, 2009), é preciso destacar ainda que, no presente estudo, não foram utilizados exames de imagem para diferenciação deste conteúdo (se predominantemente intra-abdominal ou subcutâneo). Uma vez que, conforme descrito, a principal fonte de AGL é representada pelo tecido adiposo abdominal subcutâneo (KARPE *et al.*, 2011), é plausível sugerir que nos pacientes com SMet aqui selecionados haja predominância de acúmulo adiposo visceral, em detrimento do acúmulo subcutâneo, contribuindo, assim, para a menor concentração sérica de ácidos graxos não esterificados no referido grupo. Frente a estas constatações, é possível reconhecer que este aspecto metabólico é ainda controverso e merecedor de novas avaliações, no sentido de melhor esclarecer as possíveis interrelações existentes entre obesidade e níveis circulantes de AGL.

A resistência insulínica representa uma característica chave da SMet (ADIELS *et al.*, 2008). Uma medida amplamente aceita para a avaliação do estado de resistência insulínica consiste no cálculo do índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistance*), representado pela seguinte fórmula: $HOMA-IR = [\text{insulinemia de jejum } (\mu\text{U.L}^{-1}) \times \text{glicemia de jejum } (\text{mmol.L}^{-1})] / 22,5$ (ADLER *et al.*, 2005; SIMÃO *et al.*, 2011). A análise da insulinemia no grupo SMet evidenciou concentração sérica mais elevada neste grupo em relação ao grupo controle, sugerindo um estado de resistência insulínica nestes pacientes, uma vez que, a despeito da maior concentração deste peptídeo hormonal, os níveis glicêmicos

mantiveram-se alterados (**Figura 12**). Tal resistência insulínica foi confirmada pela maior média para o índice HOMA-IR no grupo caso (**Figura 13**). Estas observações corroboram os achados da literatura segundo os quais o estado de resistência insulínica desempenha papel central na manutenção dos distúrbios metabólicos evidenciados na SMet (REAVEN, 2009; RUAN & GUAN, 2009; CAMERON, 2010).

Entretanto, aqui é importante ressaltar que alguns fatores identificados no grupo caso podem interferir nos valores obtidos para o índice HOMA-IR. Para a determinação deste índice de resistência insulínica, faz-se necessária a quantificação da insulinemia de jejum. Neste contexto, um paciente do grupo caso fazia uso de insulina NPH, ao passo que quatro pacientes estavam em uso regular de um secretagogo de insulina (glibenclamida). Nestes pacientes, portanto, apesar da possível aplicabilidade do índice considerado, os níveis séricos de insulina podem não refletir adequadamente as concentrações basais que seriam esperadas para este hormônio, podendo ocorrer uma superestimativa deste indicador nos referidos pacientes, razão pela qual os resultados obtidos devem ser interpretados com cautela para os pacientes sob uso dos referidos hipoglicemiantes (WALLACE *et al.*, 2004). Entretanto, à análise dos dados excluindo-se os pacientes submetidos ao tratamento com glibenclamida e insulina, o nível de significância para a diferença entre os grupos foi mantido. Além disso, o reduzido número de pacientes com possíveis interferentes nesta análise, associado aos demais marcadores de resistência insulínica descritos adiante, permitem considerar a configuração deste estado de resistência insulínica no grupo caso.

Apesar de um índice amplamente difundido para a avaliação do grau de resistência insulínica, o HOMA-IR ainda não é rotineiramente utilizado na prática clínica. Diante disso, a literatura já descreve a associação entre a razão triglicérides/HDL colesterol com a resistência insulínica (MAROTTA *et al.*, 2010; GONZÁLEZ-CHAVEZ *et al.*, 2011) e a SMet (KIMM *et al.*, 2010). Neste contexto, estudo de Vasques *et al.* demonstrou que a relação triglicérides/HDL colesterol foi o melhor indicador bioquímico do perfil lipídico na avaliação de níveis elevados de HOMA-IR (VASQUES *et al.*, 2009), podendo esta razão ser utilizada para estimar o grau de resistência insulínica do indivíduo, por sua maior acessibilidade na prática clínica. Além desta razão, a relação colesterol total/HDL colesterol também representa uma ferramenta útil nas investigações de casos de resistência insulínica, associando-se independentemente com o prejuízo à ação deste hormônio (KAWAMOTO *et al.*, 2011a).

Diversos estudos apontam as vantagens de utilização deste método prático e de baixo custo, destacando as diferentes informações que podem ser inferidas a partir deste quociente. McLaughlin *et al.* (2003), por exemplo, relataram que a relação triglicerídeos/HDL colesterol apresenta-se como um substituto para estimar a resistência insulínica em indivíduos com IMC na faixa de sobrepeso (sendo alocados no estudo 258 indivíduos com idade média de 50 anos, dos quais 127 eram homens e 131, mulheres) (MCLAUGHLIN *et al.*, 2003). Esta razão é descrita como poderoso preditor não apenas da resistência insulínica, mas também de risco para doença arterial coronariana (REAVEN, 2002). Além disso, esta razão correlaciona-se com o número de partículas de LDL colesterol pequenas e densas, reconhecidamente mais aterogênicas (TOIKKA *et al.*, 1999; MILLER *et al.*, 2011).

Diante destas observações, no presente estudo, os indivíduos do grupo SMet apresentaram níveis mais elevados para a relação triglicerídeos/HDL colesterol (controle: $1,69 \pm 0,56$ vs SMet: $4,01 \pm 2,48$, $p < 0,0001$), bem como para a relação colesterol total/HDL colesterol (controle: $3,76 \pm 0,72$ vs SMet: $4,81 \pm 1,07$, $p = 0,0008$) (**Tabela 9**), sugerindo maior resistência à ação da insulina neste grupo. Desta forma, as duas razões observadas no perfil lipídico destes pacientes reafirmam a ocorrência de resistência insulínica nestes indivíduos. Tal ocorrência é ainda reforçada pelos achados de obesidade aumentada, conforme descrito. Assim, este estado de resistência insulínica poderia atuar como um mantenedor das condições de desregulação metabólica observada nos indivíduos diagnosticados com SMet.

Referindo-se às demais lipoproteínas consideradas, o HDL colesterol representa uma fração lipídica cardioprotetora, por atuar como um antioxidante (DEMIRCAN *et al.*, 2008), além de participar da modulação da inflamação, ao reduzir a adesão monocítica em células endoteliais, (NAVAB *et al.*, 2009) e do mecanismo de transporte reverso do colesterol (LIBBY *et al.*, 2011), contribuindo para a redução do risco de progressão da aterosclerose (CASTELLI *et al.*, 1977; KUVIN *et al.*, 2003; NATARAJAN *et al.*, 2010). Em sentido oposto, o LDL colesterol desempenha importante papel na progressão da placa ateromatosa (ROSS, 1999). Apesar de descrições na literatura de que pacientes com SMet exibem níveis reduzidos de HDL colesterol e níveis elevados de LDL colesterol em relação àqueles sem este diagnóstico sindrômico (ODA & KAWAI, 2009), no presente estudo não houve diferenças significativas entre os grupos caso e controle para ambas as lipoproteínas, evidenciando que, para os grupos considerados, os níveis destas frações lipídicas foram quantitativamente semelhantes.

Apesar destas observações nos grupos aqui considerados, em condições de hipertrigliceridemia, como observado no presente estudo para os indivíduos do grupo SMet, as partículas de HDL colesterol podem ser disfuncionais, estando as partículas de LDL colesterol mais susceptíveis às modificações oxidativas que alimentam a progressão do processo ateromatoso. Além disso, em indivíduos diabéticos, as partículas de LDL colesterol podem ser ainda mais aterogênicas, mesmo que em concentrações dentro da normalidade (MILLER *et al.*, 2011). Assim, tais constatações evidenciam que a ausência de diferença estatística observada entre os grupos não os coloca, necessariamente, sob o mesmo risco cardiovascular quando levadas em consideração as concentrações das referidas frações lipídicas, uma vez que não apenas os aspectos quantitativos, mas também os qualitativos precisam ser considerados quando observado o perfil das lipoproteínas nos estados de perda da homeostase metabólica.

A associação metabólica entre obesidade abdominal e hipertrigliceridemia já é descrita como “cintura hipertrigliceridêmica” (MILLER *et al.*, 2011), face às interações observadas entre a obesidade visceral e a trigliceridemia na SMet (MILLER *et al.*, 2011; SULLIVAN & RATNER, 2011). Evidenciando a força desta associação, Ryan *et al.* (2008) demonstraram que indivíduos apresentando valores normais para a CA segundo os critérios da Federação Internacional do Diabetes (*International Diabetes Federation*, IDF), ponto de corte para a CA utilizado no presente estudo (ALBERTI *et al.*, 2009), exibiam menor trigliceridemia em comparação àqueles com valores aumentados para a CA (RYAN *et al.*, 2008). Os achados do presente estudo estão em concordância com as referidas descrições na literatura, uma vez que o aumento da CA no grupo SMet foi acompanhado por níveis consideráveis de hipertrigliceridemia em relação aos respectivos controles.

A avaliação da função renal em pacientes com SMet constitui um aspecto relevante a ser considerado na prática clínica, uma vez que esta síndrome associa-se a elevado risco de disfunção renal, ainda que na ausência de anormalidades do controle glicêmico (ZAPOLSKI *et al.*, 2011).

No atual estudo, os pacientes do grupo SMet apresentaram maiores concentrações de creatinina sérica que os respectivos controles (controle: $0,77 \pm 0,15$ vs SMet: $0,9 \pm 0,18$ mg.dL⁻¹; $p = 0,0207$) (**Figura 14B**). Entretanto, é preciso considerar que a creatinina está sujeita a variações decorrentes, principalmente, da quantidade de massa muscular presente no indivíduo (LUKASKI, 1987). Além disso, sabendo-se que a creatinina sérica, isoladamente,

não constitui um bom marcador de função renal, por se manter inalterada em estágios nos quais já se observa decréscimo da função renal (KIRSZTAJN, 2007), além de sua dosagem sérica, foi realizado no presente estudo o cálculo para taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), de acordo com a fórmula MDRD (KIRSZTAJN, 2007; JAISURESH *et al.*, 2012). Tal fórmula representa uma medida bastante fidedigna para este fim, apresentando forte correlação com o *clearance* de inulina, este o padrão ouro para a determinação da taxa de filtração glomerular (FLORKOWSKI & CHEN-HARRIS, 2011).

Após análise dos resultados obtidos para as TFGe nos grupos controle e SMet, constatou-se função renal significativamente menor nestes pacientes em relação àqueles (controle: $119 \pm 27,12$ vs SMet: $95,23 \pm 21,92$ mL/min/1,73m²; $p = 0,0031$) (**Figura 14D**). A reduzida TFGe identificada no grupo SMet do presente estudo está em concordância com o descrito por Oda e Kawai. Em estudo caso-controle com indivíduos diagnosticados com SMet (1.880 homens e 1.079 mulheres, dos quais 353 indivíduos com SMet), estes autores identificaram menor TFGe no grupo de casos (ODA & KAWAI, 2009), reforçando-se, portanto, a relação entre disfunção renal e SMet.

Representando a SMet um estado de resistência insulínica (CNOP *et al.*, 2002; REAVEN, 2009; RUAN & GUAN, 2009), sua relação com o dano renal deve ser considerada, já que a literatura descreve a associação entre a redução da função renal e a resistência insulínica (KLACHKO & WHALEY-CONNELL, 2011). Uma vez que o prejuízo à função renal pode ocorrer independentemente de desregulações do controle glicêmico (ZAPOLSKI *et al.*, 2011), é provável que o perfil de descontrole para a glicemia de jejum e HbA1c observado nos pacientes do grupo SMet neste estudo atue como um agravante à função renal no grupo SMet, esta sensivelmente diminuída em relação ao grupo controle. Além disso, a menor TFGe no grupo SMet foi acompanhada pela identificação de indicadores de resistência insulínica no referido grupo, podendo este estado de resistência contribuir para a função renal menos adequada no grupo caso.

A elevação da uricemia no grupo SMet configura outro achado deste estudo (**Figura 14C**). Para os níveis elevados de ácido úrico, também é possível estabelecer uma ligação com os marcadores de resistência insulínica nos pacientes com SMet, pois a hiperinsulinemia associa-se ao prejuízo na excreção renal de ácido úrico (LI *et al.*, 2011). Os elevados níveis glicêmicos, bem como a maior concentração de HbA1c no grupo SMet refletem, em conjunto com o maior valor para as relações triglicerídeos/HDL colesterol, colesterol total/HDL

colesterol e o índice HOMA-IR, um estado de maior resistência insulínica capaz de responder pelo aumento da uricemia nos indivíduos do grupo SMet. Entretanto, o ácido úrico não apenas é uma consequência da resistência insulínica, podendo promover ou mesmo agravar os estados de resistência a este hormônio (ARMUTCU *et al.*, 2008), observando-se entre a uricemia e a resistência à insulina uma retroalimentação metabólica deletéria na qual ambos os fatores podem ser causa ou consequência da referida disfunção (STELLATO *et al.*, 2011). Assim, é plausível supor que os achados do presente estudo – elevação dos níveis de ácido úrico e da resistência insulínica – possam ser sustentados por esta via de retroalimentação.

Considerando-se que a elevação da uricemia representa uma anormalidade frequentemente identificada em pacientes com SMet (ZAPOLSKI *et al.*, 2011; RODRIGUES *et al.*, 2012; TAKAYAMA *et al.*, 2012) (citada inclusive na primeira definição de SMet, esta pela OMS) (WHO, 1999), semelhante ao observado neste estudo, o aumento significativo deste marcador em indivíduos com SMet também foi encontrado por Sánchez-Rodríguez *et al.* em estudo caso-controle (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010). Diante de tamanha associação entre uricemia e a SMet, este composto orgânico já é aventado como uma causa subjacente da referida síndrome (SIMÃO *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2011c; ZAPOLSKI *et al.*, 2011). Mais uma conexão entre a uricemia e a SMet pode ser identificada, uma vez que a literatura descreve a forte associação entre o ácido úrico e a relação cintura-quadril (RCQ) – este um indicador de obesidade visceral –, bem como entre esse ácido e estados de disfunção renal (ZAPOLSKI *et al.*, 2011), corroborando os achados antropométricos e metabólicos do presente estudo, uma vez que, conforme pontuado, todas estas anormalidade foram observadas nos pacientes do grupo caso.

Para as enzimas hepáticas, foi observado aumento de ambas as transaminases, com redução da relação AST/ALT nos indivíduos do grupo caso. Considerando-se o papel central exercido pelo fígado nas condições de desregulação metabólica evidenciadas na SMet (CHEN *et al.*, 1991; GORAN *et al.*, 2001; ROSS *et al.*, 2002; PARK & SHIM, 2005), estas alterações enzimáticas traduzem o grau de comprometimento deste órgão, além de alimentarem a manutenção de prejuízos à homeostase glicêmica e lipídica (RASZEJA-WYSZOMIRSKA *et al.*, 2010).

A relação entre a enzima ALT e a SMet foi relatada por Oda e Kawai (2009), ao compararem os níveis deste marcador entre pacientes com o referido quadro sindrômico e indivíduos saudáveis (ODA & KAWAI, 2009), qual observado no atual estudo. Esta

transaminase é geralmente utilizada como um marcador de lesão hepática (PAN *et al.*, 2011), correlacionando-se com a concentração de gordura neste órgão (KOTRONEN & YKI-JÄRVINEN, 2008). Além disso, na ausência de doenças hepáticas específicas, este marcador associa-se com a resistência insulínica (YUEH *et al.*, 2011). Os resultados dos indicadores de prejuízo à referida ação hormonal observados no presente estudo, portanto, estão em consonância com os níveis significativamente elevados da referida transaminase no grupo SMet.

Na direção destes achados, estudo de Yueh *et al.* (2011) demonstrou que a elevação sérica de ALT esteve associada à SMet em humanos, de modo que, dentre os componentes diagnósticos da síndrome, apenas o HDL colesterol não demonstrou associação com a referida enzima hepática (YUEH *et al.*, 2011), reforçando-se a associação entre prejuízo hepático e SMet. Neste estudo, entretanto, todos os participantes eram abstêmios e foram submetidos à sorologia para pesquisa de hepatites B e C (causas potenciais de elevação crônica de transaminases), sendo inclusos na pesquisa apenas aqueles nos quais o resultado sorológico foi negativo. A pesquisa para exclusão de causas de hepatopatias virais no presente estudo foi realizada apenas durante a anamnese, sem comprovação sorológica, representando esta uma limitação à possibilidade de exclusão diagnóstica, conforme destacado em outros estudos (PAN *et al.*, 2011), uma vez que existe a possibilidade do curso crônico assintomático das hepatites B e C (HATZAKIS *et al.*, 2011).

Da mesma forma, não se pode afastar o possível efeito do consumo alcoólico, ainda que esporádico, sobre os hepatócitos (7 dentre os 24 pacientes do grupo SMet e 4 dentre os 18 pacientes do grupo controle relataram consumo moderado de fermentados e um paciente de cada grupo, consumo de destilados). Apesar disso, a literatura descreve que, geralmente, na doença hepática alcoólica, o índice AST/ALT é maior que 1, e na maioria das vezes, superior a 2 (ZAMIN JR *et al.*, 2002). No presente estudo, os pacientes do grupo SMet apresentaram média de valores inferior a 1 para esta relação ($0,78 \pm 0,23$ vs $1,01 \pm 0,29$ nos controles, $p = 0,0063$), de modo que estes achados sugerem fortemente o diagnóstico de doença hepática gordurosa não-alcoólica (DHGNA) (ZAMIN JR *et al.*, 2002) nos indivíduos do grupo SMet. O método padrão-ouro para diagnóstico desta anormalidade consiste na biópsia hepática (HANLEY *et al.*, 2005; DUVNJAK *et al.*, 2007; KOTRONEN & YKI-JÄRVINEN, 2008). Entretanto, por ser invasivo, este procedimento não é aplicável rotineiramente, razão pela qual o marcador considerado no presente estudo apresenta-se como útil ao sugerir o diagnóstico de DHGNA.

Referindo-se à etiologia da esteatose hepática, é provável que ela resulte da resistência insulínica (ADIELS *et al.*, 2008), condição esta reforçada pelos dados do índice HOMA-IR aqui apresentados. A DHGNA, caracterizada pela deposição anormal de gordura nos hepatócitos (EL-KOOFY *et al.*, 2012), representa uma das complicações da obesidade (PAN *et al.*, 2011) e a principal causa de elevação crônica das transaminases (HANLEY *et al.*, 2005; KOTRONEN & YKI-JÄRVINEN, 2008), sendo atualmente considerada não apenas como uma doença hepática (FU *et al.*, 2011), mas como a manifestação hepática da SMet (BRUCE & BYRNE, 2009; ONYEKWERE *et al.*, 2011). Todos estes parâmetros (resistência insulínica, DHGNA, obesidade e elevação das transaminases) foram direta ou indiretamente reconhecidos nos pacientes do grupo SMet do presente estudo, corroborando os dados da literatura relativos à provável descrição fisiopatológica da DHGNA e sua ligação com a SMet.

O espectro de apresentação clínica da DHGNA varia desde a simples esteatose, passando pela esteato-hepatite não-alcoólica (com inflamação e necrose de hepatócitos), podendo evoluir para cirrose (DUVNJAK *et al.*, 2007; PRASAD *et al.*, 2011). Pacientes com diagnóstico de DHGNA apresentam maior taxa de mortalidade que a população geral (MOHAMMADI *et al.*, 2011), razão que justifica sua investigação em indivíduos com SMet. Atualmente, a descrição da patogênese da DHGNA baseia-se na “teoria dos dois golpes” (“*two-hit theory*”), segundo a qual o primeiro “golpe” seria decorrente do acúmulo de gordura hepática, seguindo-se o estresse oxidativo hepático como o segundo “golpe” (UCHIYAMA *et al.*, 2006; MOHAMMADI *et al.*, 2011). No presente estudo, a deposição anormal de gordura hepática nos pacientes com SMet é sugerida pela redução da relação AST/ALT, de modo que a avaliação do estresse oxidativo sistêmico foi constatada através dos marcadores do estado redox, conforme descrito adiante. Na direção destes achados, Pereira-Lancha *et al.* ressaltam que o acúmulo de gordura hepática representa um dos mecanismos primários relacionados à resistência insulínica no curso da obesidade (PEREIRA-LANCHA *et al.*, 2012). Diante disso, os achados de índices de obesidade, acúmulo de gordura hepática e resistência insulínica nos indivíduos do grupo caso concordam com a associação de mecanismos de prejuízo orgânico descrita na literatura para pacientes com SMet. Por desempenhar o fígado papel central na manutenção do equilíbrio metabólico (MALHI *et al.*, 2010), tais fatores somados podem, portanto, contribuir para a manutenção das desregulações metabólicas observadas no grupo caso. Apesar de no presente estudo não ter sido avaliado o grau de estresse oxidativo hepático (por inviabilidade técnica, dado o caráter invasivo da coleta de amostras de tecido hepático), a avaliação sistêmica deste parâmetro permite apontá-lo como um agressor potencial, uma vez

que o desequilíbrio redox em microambientes orgânicos específicos tende a não ser restrito, difundindo-se para ambientes outros (FURUKAWA *et al.*, 2004; ARMUTCU *et al.*, 2008). Além disso, para os indicadores antropométricos de obesidade, a literatura descreve ainda a associação entre a CA e a DHGNA (KOTRONEN & YKI-JÄRVINEN, 2008). O aumento da obesidade abdominal no presente estudo, acompanhado do índice sugestivo de DHGNA para os pacientes do grupo SMet, soma-se a estes achados.

À avaliação de parâmetros inflamatórios, a proteína C reativa (PCR), uma proteína de fase aguda (VOLP *et al.*, 2008; KAWAMOTO *et al.*, 2011a) de produção hepática (RIDKER, 2003), é um marcador sensível de risco cardiovascular (RIDKER *et al.*, 2004; ZAPOLSKI *et al.*, 2011) e de inflamação sistêmica (PRADHAM *et al.*, 2001), com potencial efeito pró-oxidante (KELISHADI *et al.*, 2007).

A elevação dos níveis de PCR em indivíduos com SMet já é descrita (VOLP *et al.*, 2008; ZAPOLSKI *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2012), podendo este marcador contribuir diretamente para a patogênese das características da SMet (PRAVENEK *et al.*, 2011), fornecendo informação prognóstica sobre risco em todos os níveis de severidade da referida síndrome (RIDKER *et al.*, 2003). Uma vez que a SMet configura um quadro de resistência insulínica (REAVEN, 2004; CHAN *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2010), a resistência hepática à este hormônio pode promover aumento na produção de PCR (ALISI *et al.*, 2011). Apesar de todos estes relatos na literatura, entretanto, não foi identificada, no presente estudo, diferença significativa para os níveis de PCR entre os grupos considerados, apesar de a SMet ser geralmente associada a estados de inflamação crônica (GOLBIDI *et al.*, 2012).

Diante disso, o uso crônico de metformina, uma biguanida insulino-sensibilizadora (LEVRI *et al.*, 2005; KLACHKO & WHALEY-CONNELL, 2011; DULEBA *et al.*, 2012), por 25% dos indivíduos do grupo de casos (**Tabela 7**) pode ter contribuído para diminuir a produção de PCR nestes pacientes, mantendo-a em níveis tais que impediram a identificação desta diferença, já que uma das ações da metformina consiste na redução da resistência hepática à insulina (BAILLARGEON *et al.*, 2004). A melhora da sensibilidade insulínica decorre do fato deste hormônio apresentar seu maior efeito sobre o fígado, diminuindo ainda a liberação hepática de glicose (FUJITA *et al.*, 2010). Reforçando esses relatos, De Jager *et al.* (2005), em estudo randomizado, demonstraram que, em pacientes com diagnóstico de diabetes melito tipo 2 em uso intensivo de insulina, o tratamento adjuvante com metformina durante

16 semanas foi capaz de reduzir os níveis de PCR em comparação ao placebo (DE JAGER *et al.*, 2005).

Frente a estas constatações, poder-se-ia aventar o seguinte questionamento: *como a metformina poderia exercer este efeito sobre a produção de PCR, sendo ineficiente em promover o controle glicêmico adequado, segundo os resultados identificados para os níveis de glicemia de jejum e HbA1c?* Para responder a esta interrogação, é preciso considerar que o referido hipoglicemiante oral exerce efeitos cardioprotetores (FUJITA *et al.*, 2010) independentemente da eficácia no controle glicêmico (OTANI, 2011), sendo capaz de reduzir a morbimortalidade por eventos macrovasculares (DE JAGER *et al.*, 2005). Diante disso, torna-se plausível considerar a metformina como um potencial interferente nos níveis de PCR no grupo considerado.

Além do efeito da metformina sobre a síntese hepática de PCR, diferentes drogas hipolipemiantes são descritas como capazes de reduzir os níveis desta proteína, incluindo as estatinas (RIDKER *et al.*, 2004). Assim, apesar do reduzido número de pacientes do grupo SMet no presente estudo em uso de estatinas (12,50 %) (**Tabela 7**), é preciso considerar o potencial efeito deste fármaco sobre os níveis da PCR, bem como sobre as lipoproteínas HDL colesterol e LDL colesterol (com efeito de elevação dos níveis da primeira e redução da segunda) (STANCU & SIMA, 2001; MATTHAN *et al.*, 2003), que, à semelhança do referido marcador inflamatório, não apresentaram diferença significativa entre os grupos. À análise dos dados da PCR, excluindo-se do grupo caso aqueles indivíduos em uso de metformina, estatina, ou metformina-estatina, não houve diferença significativa entre os grupos para o referido marcador inflamatório ($p = 0,6238$; $p = 0,9438$ e $p = 0,6376$, respectivamente). Entretanto, a redução no número amostral não permite excluir a interferência destes fármacos nos níveis de PCR.

À observação dos parâmetros pressóricos, constatou-se níveis mais elevados de PAS e PAD nos pacientes do grupo SMet, com semelhante elevação da PAM (**Tabela 11**). Tal fato é relevante, uma vez que a hipertensão associa-se ao risco cardiovascular aumentado, bem como à maior ocorrência de doença renal (MANIMUNDA *et al.*, 2011), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico e insuficiência cardíaca (MILLAR & LEVER, 2000). Além disso, considerando-se que mais da metade (62,50 %) dos pacientes do grupo SMet faziam uso de pelo menos um fármaco anti-hipertensivo (**Tabelas 7 e 8**), os resultados

sugerem um controle inadequado deste parâmetro, reforçando a necessidade de reavaliação terapêutica no grupo considerado.

Neste sentido, os achados de obesidade no presente estudo são compatíveis com descrições da literatura, segundo as quais o IMC está fortemente associado aos níveis pressóricos (FARIN *et al.*, 2006), contribuindo a obesidade visceral para o desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica (SCAGLIONE *et al.*, 2010). Além disso, é reconhecida a forte associação entre a hipertensão arterial e a hiperuricemia (STELLATO *et al.*, 2011), com ambas as condições sendo consideradas estados que cursam com resistência insulínica (KIM & REAVEN, 2004; ARMUTCU *et al.*, 2008; GUPTA & GUPTA, 2010). Todos estes achados enumerados foram identificados no grupo SMet, reforçando-se, assim, a ideia de que tais desregulações cardiometabólicas na referida síndrome não ocorrem ao acaso.

Os resultados da PP também evidenciaram seu aumento nos integrantes do grupo SMet, sendo este valor pressórico reconhecido como forte preditor de doença cardiovascular (CHAE *et al.*, 1999), representando um marcador de risco mais sensível que outros índices de pressão arterial em indivíduos de meia idade e idosos (SCHILLACI *et al.*, 2005). No presente estudo, tal fato merece ser destacado, uma vez que os pacientes do grupo SMet apresentam-se com média de idade de $50,17 \pm 8,27$ anos. O aumento desta pressão pode comprometer diretamente a função cardíaca, por resultar, em longo prazo, em hipertrofia cardíaca. Este aumento é capaz de promover ainda redução da perfusão coronariana, quando observada queda na pressão arterial diastólica (STEHWER *et al.*, 2008), apontando para mais uma provável via de dano orgânico decorrente dos prejuízos metabólicos identificados no curso da SMet.

Ainda à avaliação dos parâmetros cardiovasculares, a frequência cardíaca é descrita como um indicador global de disfunção autonômica (ODA & KAWAI, 2009) associado à SMet (ODA, 2011). Oda e Kawai, em estudo caso-controle sobre a associação entre a frequência cardíaca e a SMet, identificaram que este parâmetro esteve aumentado no grupo caso, evidenciando a ocorrência de disfunção autonômica no curso da SMet (ODA & KAWAI, 2009). Comparando-se tais resultados com os achados do presente estudo, no qual não foi identificada diferença significativa entre os grupos, estabelecer-se-ia uma aparente discrepância entre o descrito na literatura e o aqui apresentado. Entretanto, é preciso considerar que no estudo de Oda e Kawai, houve predominância de indivíduos do sexo masculino (1.880 homens e 1.079 mulheres foram incluídos no estudo), em oposição à

predominância de indivíduos do sexo feminino para os dados aqui apresentados (coletados de 11 homens e 29 mulheres). E uma vez que os autores sugerem que pode haver diferenças gênero-específicas nos mecanismos de determinação da disfunção autonômica na SMet (ODA & KAWAI, 2009), esta inversão quantitativa entre os gêneros pode responder pela aparente divergência entre os dados do presente estudo e aqueles descritos na literatura.

Atualmente, já é reconhecido que a medida da pressão arterial através da artéria braquial, geralmente, representa de maneira inadequada a pressão central aórtica, principalmente a pressão arterial sistólica central e a pressão de pulso (PP) (SMULYAN *et al.*, 2003). A rigidez arterial, por sua vez, está associada de maneira independente com a morbimortalidade cardiovascular (PLANTINGA *et al.*, 2008; DUPREZ, 2010; HUYBRECHTS *et al.*, 2011). Diante disso, o diagnóstico precoce da rigidez vascular com métodos não invasivos, particularmente antes do desenvolvimento de complicações cardiovasculares, permite identificar indivíduos sob elevado risco que podem se beneficiar de intervenções terapêuticas precoces (FRANKLIN, 2005). Neste contexto, diferentes métodos existem para tal fim, todos com limitações na obtenção ou interpretação dos dados (MAHMUD & FEELY, 2003).

A análise das ondas de pulso através da técnica de tonometria de aplanação permite a caracterização não-invasiva da rigidez vascular em diferentes leitos arteriais (LIEB *et al.*, 2009), uma vez que a aplanação arterial permite a captação, pelo sensor, da verdadeira pressão intra-arterial (KELLY *et al.*, 1989). Dentre os parâmetros avaliados, o AI apresenta forte correlação com o padrão-ouro (i.e., a velocidade da onda de pulso, VOP) (MITCHELL *et al.*, 2010) para a avaliação da rigidez arterial aórtica (YASMIN & BROWN, 1999; LANTELME *et al.*, 2002). Além disso, o AI derivado a partir da onda de pulso da artéria radial correlaciona-se fortemente com o AI obtido através da onda de pulso aórtica (SHINOHATA *et al.*, 2008).

Apesar da associação entre alguns dos componentes da SMet e a rigidez vascular apresentar aspectos divergentes na literatura (SCUTERI *et al.*, 2004; FRANKLIN, 2005; VAZ-DE-MELO *et al.*, 2011), diversos estudos têm demonstrado o aumento desta rigidez em indivíduos com SMet (STEHOWER *et al.*, 2008; MCENIERY *et al.*, 2010; LI *et al.*, 2011). Tal fenômeno de prejuízo vascular aparece diretamente relacionado ao número de critérios presentes no curso da síndrome. Entretanto, os mecanismos através dos quais este processo ocorre não foram completamente elucidados, apesar da reconhecida participação da

hipertensão arterial, da obesidade central e dos níveis glicêmicos de jejum elevados na determinação do comprometimento arterial na SMet (STEHOWER *et al.*, 2008).

Frente a estas constatações, estabelece-se um aparente paradoxo no presente estudo, uma vez que, em oposição ao vastamente registrado na literatura (DENGO *et al.*, 2010; MCENIERY *et al.*, 2010), não houve diferença significativa entre os grupos controle e SMet quando avaliado o AI, um marcador indireto de rigidez vascular, diretamente associado à macroangiopatia (OGAWA *et al.*, 2008). Para a AG, correspondente à contribuição que a onda refletida confere à pressão arterial sistólica (FANTIN *et al.*, 2007) e representando um dos determinantes do AI (NELSON *et al.*, 2010), também não houve diferença significativa entre os grupos.

Apesar da VOP e o AI serem descritos como marcadores de rigidez vascular (MALACHIAS, 2004; PIZZI *et al.*, 2006; NAJJAR *et al.*, 2008; FISCHER-RASOKAT *et al.*, 2009; NELSON *et al.*, 2010), nem sempre ambos estão alterados na mesma direção. Kovaite *et al.*, por exemplo, em estudo caso-controle (61 pacientes casos e 125 pacientes controles) com objetivo de investigar a relação da SMet com a rigidez arterial, não identificaram diferença significativa para o AI obtido através da artéria radial pelo equipamento *SphygmoCor* (PWV Medical, Sidney, Austrália) entre os grupos controle e SMet (KOVAITE *et al.*, 2007), à semelhança do presente estudo (no qual utilizou-se o mesmo marcador acessado através de um dispositivo distinto). Entretanto, os autores identificaram associação entre a SMet e o aumento da VOP, qual observado em outros estudos (SCHILLACI *et al.*, 2005). Diante destas observações, é preciso considerar o método utilizado durante a avaliação da função vascular, uma vez que diferentes padrões de resposta podem ser observados através do emprego de metodologias distintas. Além disso, considerando-se que o AI relaciona-se inversamente à frequência cardíaca (esta podendo representar um fator de confusão) (MAHMUD & FEELY, 2003), não é possível excluir a influência desta nos resultados obtidos (VAZ-DE-MELO *et al.*, 2011). Além disso, é preciso ainda considerar o uso de - bloqueadores por 20,83% dos pacientes do grupo SMet (**Tabela 7**), fato que interfere diretamente na redução da frequência cardíaca, podendo este evento exercer influência sobre o parâmetro de rigidez avaliado.

Estudos clínicos e experimentais evidenciam a relação entre o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a rigidez arterial (LIEB *et al.*, 2009), sendo reconhecida na vasculatura a existência de um sistema renina-angiotensina local (SCHULZ *et al.*, 2008). Este

sistema pode ter sua atividade estimulada pela hiperglicemia e a hiperinsulinemia crônicas, implicando hipertrofia da parede vascular e fibrose, com consequente aumento da rigidez arterial (STEHOWER *et al.*, 2008). No presente estudo, nove pacientes (37,50%) do grupo SMet (**Tabela 7**) faziam uso regular de inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores AT₁ de receptor para angiotensina, fato que pode ter contribuído para a redução dos efeitos deste sistema sobre a parede vascular, sendo, desta forma, um dos prováveis fatores influentes na ausência de diferença significativa para os valores percentuais de AI.

Reforçando esta hipótese, Stehower *et al.* destacam que a terapia mais potente capaz de reduzir a rigidez arterial consiste no tratamento incisivo da hipertensão arterial sistêmica através de agentes farmacológicos (STEHOWER *et al.*, 2008). Além disso, as estatinas, apesar de seu uso por um reduzido número de pacientes (três indivíduos, correspondendo a 12,50% do total) no presente estudo, podem reverter anormalidades relacionadas à rigidez arterial (DENGO *et al.*, 2010; NELSON *et al.*, 2010) de forma mais pronunciada em artérias musculares (ZIEMAN *et al.*, 2005). A metformina, por sua vez, relaciona-se à redução de eventos macrovasculares em pacientes diabéticos (LÜSCHER *et al.*, 2003), sendo necessário também considerar estes aspectos quando da avaliação da rigidez vascular neste grupo de pacientes.

Em concordância com estas evidências, a literatura descreve ainda diferentes fármacos como capazes de promover diminuição da rigidez vascular, dentre os quais diuréticos (LAURENT *et al.*, 2006), -bloqueadores, bloqueadores de canal para cálcio, antagonistas de receptor para aldosterona, além dos já referidos inibidores da enzima conversora da angiotensina e antagonistas do receptor AT₁ para angiotensina (MAHMUD & FEELY, 2003; WILKINSON *et al.*, 2004; ZIEMAN *et al.*, 2005; LAURENT *et al.*, 2006), fármacos estes também utilizados pelos pacientes com SMet no presente estudo (**Tabela 7**). O efeito destes fármacos, entretanto, é complexo, variando com o tempo de uso e os diferentes territórios arteriais (MAHMUD & FEELY, 2003), devendo ser considerado também um potencial influente quando observado o parâmetro rigidez arterial no grupo SMet.

Ainda no que se refere à avaliação da função arterial nos grupos aqui considerados, o efeito benéfico da ação hormonal sobre a função endotelial e vascular já é descrito na literatura, seja para a reposição estrogênica isolada (HIGASHI *et al.*, 2001; MIURA *et al.*, 2003) ou para a reposição hormonal combinada (SITGES *et al.*, 2001; MIURA *et al.*, 2003; SCHIERBECK *et al.*, 2012). Neste contexto, Vita e Keaney Jr (2001), em levantamento de

treze estudos com reposição hormonal estrogênica ou combinada em humanos, reconheceram o predomínio de achados benéficos sobre a função vascular para diferentes critérios de avaliação (dilatação mediada pelo fluxo na artéria braquial, concentração plasmática de nitrito/nitrato, ocorrência de eventos cardiovasculares, e resposta coronariana e da microcirculação cutânea à acetilcolina) (VITA & KEARNEY JR, 2001). Além disso, recentemente, em estudo randomizado com 1006 mulheres saudáveis com idade entre 45 e 58 anos, menopausadas e divididas em dois grupos (502 mulheres recebendo reposição hormonal e 504 sem reposição), Schierbeck *et al.* (2012) concluíram que a reposição hormonal com 17-estradiol e acetato de noretisterona reduziu o risco de mortalidade, infarto agudo do miocárdio e insuficiência cardíaca no grupo tratado, sem aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama e acidente vascular encefálico quando a terapia é iniciada precocemente (SCHIERBECK *et al.*, 2012). No presente estudo, entretanto, nenhuma das pacientes fazia uso de qualquer tipo de reposição hormonal, eliminando a interferência desta ação exógena sobre a avaliação arterial e endotelial.

Para o parâmetro hipertensão, esta influência sobre a função vascular é também representativa, ainda que na ausência do quadro hipertensivo franco. Como exemplo desta possível contribuição, Taddei *et al.* (1996), em estudo comparativo entre indivíduos normotensos, prole de pacientes com hipertensão arterial essencial, e indivíduos prole de normotensos, observaram redução na resposta vasodilatadora arterial braquial à acetilcolina no primeiro grupo, reconhecendo que o prejuízo vascular parece preceder o estabelecimento do quadro de hipertensão arterial (TADDEI *et al.*, 1996). Na direção destes achados, Meaney *et al.* observaram menor diâmetro e complacência carotídeos em crianças e adultos jovens com história parental de hipertensão em comparação a semelhante grupo sem a referida história familiar (MEANEY *et al.*, 1999). Diante destas observações, e considerando esta possível interferência, nova análise dos dados do AI foi realizada, retirando-se do grupo controle os filhos de pacientes hipertensos, na tentativa de observar se o referido prejuízo vascular poderia estar mascarando a ausência de diferença entre os grupos. Entretanto, a nova análise não demonstrou diferença entre os grupos para o AI ($p = 0,1268$). Ainda assim, uma vez que restaram apenas 5 indivíduos no grupo controle para esta avaliação, a considerável redução amostral pode comprometer a análise estatística.

Nos últimos anos, o papel das EROs sobre o sistema cardiovascular tem sido razão de crescente interesse de pesquisa (PARAVICINI & TOUYZ, 2006; BRIONES & TOUYZ, 2010; GWATHMEY *et al.*, 2010; LU *et al.*, 2010). O estresse oxidativo, termo descritor de

condições que envolvem níveis cronicamente elevados de EROs (PARAVICINI & TOUYZ, 2006; SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010), caracteriza-se por um desequilíbrio entre a produção e inativação das referidas espécies (LANDMESSER *et al.*, 2004; LI *et al.*, 2010), com resultante favorecimento aos fatores pró-oxidantes (TANIYAMA & GRIENGLING, 2003; THOMAS *et al.*, 2008). Este desequilíbrio pode resultar na oxidação de macromoléculas biológicas, tais como DNA, proteínas, carboidratos e lipídeos, comprometendo sua funcionalidade em graus variados (PUNG & CHILIAN, 2010).

O estresse oxidativo associa-se diretamente à SMet (ARMUTCU *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2010; PUNG & CHILIAN, 2010; OTANI, 2011), podendo explicar o surgimento dos seus fatores de risco, aventando-se, assim, que este desequilíbrio possa conduzir a uma visão patogênica global para a referida síndrome (GRATTAGLIANO *et al.*, 2008).

Os resultados da avaliação do estresse oxidativo entre os grupos no presente estudo evidenciam o estado de desequilíbrio redox identificado nos pacientes do grupo SMet em comparação aos respectivos controles, quando avaliados os níveis de peroxidação lipídica plasmática (um marcador de dano oxidativo) (FURUKAWA *et al.*, 2004; MAHBOOB *et al.*, 2005) (**Figura 16**) e a atividade da enzima antioxidante SOD eritrocitária (**Figura 17A**), ambos elevados no grupo de casos. Frente a estas observações, algumas considerações precisam ser feitas no que se refere às possíveis interações observadas entre este padrão de desequilíbrio redox e as características clínicas e bioquímicas observadas no referido quadro sindrômico dos indivíduos estudados.

A obesidade representa um determinante chave do estresse oxidativo sistêmico em humanos (MEIGS *et al.*, 2007; SIMÃO *et al.*, 2008; OTANI, 2011), com esta alteração antropométrica associando-se ao aumento de marcadores do estresse oxidativo (VAN GUILDER *et al.*, 2006). Ambas as alterações – obesidade e desequilíbrio do estado redox – foram observadas nos pacientes com SMet no presente estudo. Reconhecidamente, em humanos, os marcadores de estresse oxidativo estão comumente aumentados na maioria das doenças agudas e crônicas (PREISER, 2012). Neste contexto, Fujita *et al.* (2006), em estudo com pacientes com SMet (44 homens e 61 mulheres, divididos entre grupos caso – 36 indivíduos – e controle – 69 indivíduos) evidenciaram a ocorrência de estresse oxidativo sistêmico aumentado na presença da SMet (através do marcador 8-epi-prostaglandina F₂ em amostras de urina), estando ele fortemente correlacionado com a obesidade visceral (FUJITA *et al.*, 2006). Reforçando estas observações, Kelishad *et al.* (2007), em estudo com 512

estudantes com idade entre 10 e 18 anos (estratificados em indivíduos de baixo peso, peso normal, sobrepeso e obesos), descreveram a significativa associação entre a obesidade abdominal e a SMet com o estresse oxidativo, ao avaliar os níveis séricos de MDA (KELISHAD *et al.*, 2007). Os elevados índices de obesidade na amostra deste estudo estão, portanto, em concordância com o aumento nos níveis séricos de MDA identificados no grupo SMet, conforme observado nos estudos descritos.

Além da obesidade visceral, o aumento na produção das EROs está ainda diretamente relacionado a outros determinantes da SMet, dentre os quais hipertensão (SANTILLI *et al.*, 2011), hiperglicemia, dislipidemia e resistência insulínica (FERRO *et al.*, 2011), sendo o estresse oxidativo um forte contribuinte na perpetuação de tais estados de resistência hormonal (GRATTAGLIANO *et al.*, 2008). Além disso, o ácido úrico – consideravelmente aumentado nos indivíduos com SMet do presente estudo em comparação aos controles – pode reagir com EROs, como o ONOO^- , originando produtos de oxidação capazes de aumentar a oxidação de lipídeos (IMARAN *et al.*, 2010) e mediar efeitos orgânicos danosos que contribuem para o estabelecimento da SMet (GERSCH *et al.*, 2009; IMARAM *et al.*, 2010). Frente a estas constatações, a desregulação cardiometabólica identificada no grupo de casos neste estudo pode contribuir para o aumento da peroxidação lipídica, além de ser alimentada pelo prejuízo oxidativo observado.

Considerando-se o metabolismo glicêmico no desequilíbrio redox, Gratagliano *et al.* destacam que os estados de hiperglicemia podem induzir o estresse oxidativo através de diferentes mecanismos, incluindo a formação de produtos finais de glicação avançada (*Advanced Glycation End Products*, AGEs), os quais podem, via ativação do complexo enzimático NADPH oxidase, aumentar a produção de ânions radicais superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) (GRATTAGLIANO *et al.*, 2008). Além disso, Creager *et al.* afirmam que a produção de $\text{O}_2^{\cdot-}$, no curso da hiperglicemia, pode estar aumentada pela maior participação da cadeia mitocondrial transportadora de elétrons. Por esta via ocorre ainda maior produção de AGEs (CREAGER *et al.*, 2003), observando-se, portanto, um ciclo vicioso entre a formação de AGEs e a produção de $\text{O}_2^{\cdot-}$, em última análise podendo contribuir para a manutenção de maiores níveis de lipoperoxidação. Este cenário pode implicar ainda redução da biodisponibilidade do NO , uma vez que este, ao reagir com o $\text{O}_2^{\cdot-}$, origina o peroxinitrito (ONOO^-) (LAVI *et al.*, 2008; SANKARALINGAM *et al.*, 2010; LOB *et al.*, 2011), uma espécie altamente reativa e oxidante (KATUSIC, 2007). Desta forma, é possível que os

achados de descontrole glicêmico observados nos pacientes do grupo SMet estejam contribuindo com o agravamento do estado de estresse oxidativo observado no mesmo grupo.

Reconhecidamente, o estresse oxidativo relaciona-se ao processo de envelhecimento (HARMAN, 2001; PACHER *et al.*, 2007; TREUTING *et al.*, 2008; SALMON *et al.*, 2010; VIDA *et al.*, 2011). Tal conceito foi inicialmente proposto por Denham Harman na década de 1950, com a descrição de que o envelhecimento associa-se ao ataque às células por radicais livres (HARMAN, 1956). Diante destas observações, foi definido o conceito da teoria dos radicais livres para o processo de envelhecimento, a chamada *The free radical theory of aging* (HARMAN, 1981). Entretanto, a ausência de diferença significativa entre os grupos para o parâmetro idade permite considerar a não interferência desta variável na determinação do estado oxidativo observado entre os grupos. Além disso, diferenças gênero-específicas são descritas no que se refere ao estabelecimento do estresse oxidativo (REN, 2007). Neste cenário, é preciso atentar para o efeito benéfico da ação estrogênica sobre o estado redox, uma vez que a literatura descreve o aumento do estresse oxidativo nos estados de depleção estrogênica (HA *et al.*, 2004). Diante disso, para a classificação etária, em ambos os grupos considerados, os indivíduos do sexo feminino encontravam-se, predominantemente, no curso da perimenopausa ou menopausa, estando, portanto, sob influência de um ambiente hormonal afim. Além disso, nenhuma das pacientes estava sob reposição hormonal estrogênica, eliminando-se a possibilidade de interferência hormonal exógena sobre os parâmetros do estresse oxidativo avaliados.

Os dados do presente estudo evidenciam a maior atividade da enzima antioxidante SOD, frente a uma maior peroxidação lipídica. Tais resultados são convergentes, uma vez que a produção excessiva de $\cdot\text{O}_2^-$ pode promover o aumento nas concentrações de H_2O_2 (conforme observado no presente estudo, pelos resultados da **Figura 18**) e $\cdot\text{OH}$, os quais podem elevar os níveis de peroxidação lipídica, com prejuízo às membranas celulares (OHARA *et al.*, 1993) e implicações importantes para a função endotelial (THOMAS *et al.*, 2008).

A peroxidação lipídica consiste num processo mediado pela formação de radicais livres que ocorre em todas as membranas celulares (OLUSI, 2002). Os achados para este processo no presente estudo estão em concordância com aqueles descritos por Demircan *et al.* (2008). Em estudo caso-controle contando com 30 indivíduos (18 mulheres e 12 homens) com diagnóstico de SMet e 37 indivíduos saudáveis (20 mulheres e 17 homens), os autores identificaram aumento nos níveis de MDA no plasma dos pacientes com SMet, refletindo,

portanto, maior grau de peroxidação lipídica nestes indivíduos, reforçando com esta observação que o estresse oxidativo aparece aumentado em pacientes com a referida síndrome (DEMIRCAN *et al.*, 2008). Em concordância com estas observações, Lee (2001) também identificou maior concentração sérica de MDA em pacientes com SMet (70 indivíduos) (definida pelo autor como “Síndrome da Resistência Insulínica”) em comparação a indivíduos controles (196 indivíduos), concluindo que o aumento do estresse oxidativo pode contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular na SMet (LEE, 2001). Na direção destes achados, Venturini *et al.* (2012) evidenciaram o estado de desequilíbrio redox com aumento dos níveis de oxidação plasmática (concentração de hidroperóxidos lipídicos, H₂O₂ e produtos da oxidação proteica avançada) em 44 indivíduos obesos com SMet quando comparados a 29 indivíduos obesos sem diagnóstico da referida síndrome (VENTURINI *et al.*, 2012). Estes achados corroboram aqueles observados no presente estudo, uma vez que as alterações entre os índices de obesidade e a lipoperoxidação sérica foram concorrentes.

Os resultados obtidos para a peroxidação lipídica plasmática no presente estudo concordam ainda com aqueles apresentados por Armutcu *et al.* (2008), os quais identificaram aumento da peroxidação lipídica plasmática através da detecção dos níveis de MDA em 36 indivíduos com SMet em comparação a um grupo controle de 33 indivíduos saudáveis (ARMUTCU *et al.*, 2008). Em oposição a estes achados, em estudo caso-controle com 113 indivíduos (dos quais 63 apresentavam SMet), Sánchez-Rodríguez *et al.* (2010), utilizando-se da metodologia das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), qual no presente estudo, identificaram níveis elevados de peroxidação lipídica plasmática em pacientes com SMet em relação aos indivíduos alocados no grupo controle, porém sem atingir significância estatística (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2010). Na direção destes achados, Sjogren *et al.* (2005), ao investigar marcadores do estresse oxidativo e sua relação com a SMet em 289 indivíduos do sexo masculino, não identificaram associação entre a maioria dos fatores de risco metabólicos relacionados à SMet e o marcador de estresse oxidativo sistêmico 8-epi-prostaglandina F₂. Os autores atribuem a ausência de associação ao estado moderado de SMet identificado nos participantes do estudo, uma vez que estes eram indivíduos saudáveis, preenchendo critérios para SMet sem, entretanto, cursarem com comorbidades instaladas (SJOGREN *et al.*, 2005).

Tais divergências remontam algumas considerações descritas na literatura, segundo as quais a ocorrência de estresse oxidativo em indivíduos com SMet é controversa (SEET *et al.*, 2010; COLAS *et al.*, 2011). Aqui, entretanto, esta aparente discrepância pode refletir um pior

estado metabólico dos pacientes alocados no presente estudo, uma vez que, a despeito do uso de hipoglicemiantes orais e agentes anti-hipertensivos, os pacientes do grupo SMet exibiram desregulação do metabolismo glicêmico e dislipidemia consideráveis, além de elevação dos parâmetros pressóricos, com níveis elevados de significância para estas variáveis em relação aos controles. Tais achados sugerem que, no atual estudo, os indivíduos do grupo caso não apenas preenchem marginalmente os critérios para a SMet, distanciando-se consideravelmente dos pontos de corte diagnósticos.

Um ponto importante a ser aqui destacado consiste na presença de pacientes tabagistas nos grupos considerados (**Tabela 6**). Reconhecidamente, o tabagismo relaciona-se à promoção do estresse oxidativo sistêmico (SU *et al.*, 1998; KEANEY *et al.*, 2003; HUTCHESON & ROCIC, 2012). Tal constatação não é recente, uma vez que Frei *et al.*, já no início da década de 1990, haviam descrito que a exposição de plasma humano à fase gasosa do cigarro implica dano oxidativo a lipídeos após a rápida depleção dos níveis de ascorbato, com conseqüente aumento da peroxidação lipídica (FREI *et al.*, 1991). Assim, é preciso considerar a provável influência do hábito tabágico sobre os níveis de lipoperoxidação nos pacientes incluídos no estudo. Entretanto, é improvável que a presença de 2 indivíduos tabagistas (dentre os 24 pacientes do grupo caso) seja responsável pela considerável diferença estatística para a concentração de MDA observada entre os grupos ($p < 0,0001$). Além disso, uma vez que os pacientes foram pareados também pelo hábito tabágico (observando-se proporcionalidade entre fumantes e não fumantes entre os grupos), o efeito do tabagismo sobre a peroxidação lipídica plasmática e o estado oxidativo global seria observado de modo semelhante em ambos os grupos.

A elevação nos níveis de peroxidação lipídica plasmática no grupo SMet foi acompanhada pelo aumento da atividade da SOD eritrocitária (**Figura 17A**). Esta enzima representa a maior defesa antioxidante endógena (UCHIYAMA *et al.*, 2006), dismutando o $\cdot\text{O}_2^-$ em O_2 e H_2O_2 , segundo a reação $2\cdot\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$ (FUKAI & USHIO-FUKAI, 2011; MONTEZANO & TOUYZ, 2011). Entretanto, diferentes achados são descritos na literatura quanto à resposta das enzimas antioxidantes aos insultos oxidativos. Olusi, por exemplo, ao estudar a atividade da Cu-ZnSOD eritrocitária em indivíduos obesos, observou diminuição da atividade desta enzima nestes indivíduos, em comparação aos não obesos (OLUSI, 2011). Viroonudomphol *et al.* (2000), por sua vez, destacam que, à semelhança da glutatona peroxidase, a SOD, através de uma resposta adaptativa, é capaz de aumentar sua atividade nos estados de elevada lipoperoxidação, como medida compensatória para contornar

o desequilíbrio redox que ameaça se instalar (VIROONUDOMPHOL *et al.*, 2000). Além deste aumento na atividade enzimática, já se reconhece que os genes codificadores de enzimas antioxidantes podem responder às variações nas concentrações de EROs (DAVIES, 2000), sendo estas capazes de regular a expressão de fatores antioxidantes (MANSEGO *et al.*, 2011). Tal medida compensatória se manifesta na tentativa de superar a ação potencialmente danosa das EROs produzidas excessivamente (DEMIRCAN *et al.*, 2008; BRIONES & TOUYZ, 2010). Entretanto, uma vez que o processo de estresse oxidativo seja mantido de maneira indefinida, este mecanismo compensatório não mais será capaz de eliminar o excesso de radicais livres formados, favorecendo, assim, a ação dos pró-oxidantes (VIROONUDOMPHOL *et al.*, 2000; DEMIRCAN *et al.*, 2008; OLUSI, 2011). Diante destas observações, é plausível sugerir que a resposta enzimática antioxidante aparece condicionada, também, ao tempo de instalação do insulto oxidativo, estando, no presente estudo, elevada para a SOD com o intuito de reduzir a concentração de agentes oxidantes.

Ainda à avaliação do estado de desequilíbrio redox, os pacientes do grupo SMet exibiram maior atividade plasmática da enzima MPO em comparação aos controles (**Figura 20**). Esta enzima, já descrita como um importante fator de risco cardiovascular (SCHINDHELM *et al.*, 2009), é capaz de prever quanto à mortalidade em longo prazo em pacientes pós-infarto agudo do miocárdio (MOCATTA *et al.*, 2007). Tal enzima configura-se ainda um poderoso preditor de desfechos cardiovasculares desfavoráveis em pacientes com síndromes coronarianas agudas (BALDUS *et al.*, 2003), sendo útil em estratificar o risco de indivíduos que se apresentam com precordialgia (BRENNAN *et al.*, 2003). Além disso, a MPO é capaz de potencializar os efeitos oxidativos de seu cosubstrato, o H₂O₂ (NICHOLLS & HAZEN, 2005). Uma vez que os níveis séricos deste peróxido também estiveram aumentados no grupo SMet (**Figura 18**), os dados do presente estudo sugerem a participação da via MPO-H₂O₂ nos mecanismos de desequilíbrio redox observados, sendo ela uma via indutora de peroxidação lipídica nos indivíduos com SMet. Assim, os níveis elevados de lipoperoxidação no grupo caso podem decorrer, dentre outros fatores, tanto da ação direta do H₂O₂ sobre componentes lipídicos (FONG *et al.*, 1973; OHARA *et al.*, 1993; SPITELLER, 1998), quanto da amplificação de dano oxidativo induzido pela MPO (KLEBANOFF, 2005). Considerando-se ainda que a hipercolesterolemia é capaz de promover o aumento na atividade da MPO (STAPLETON *et al.*, 2010), a maior concentração sérica de colesterol nos pacientes do grupo caso pode ser apontada como um contribuinte neste processo.

Frente a estas observações, as maiores concentrações séricas de H_2O_2 nos pacientes com SMet podem responder, ainda que parcialmente, pelos níveis pressóricos elevados, já que a literatura descreve uma associação positiva entre níveis de H_2O_2 e hipertensão, estando os primeiros elevados mesmo em indivíduos normotensos com história familiar positiva para hipertensão (LACY *et al.*, 1998). Nesta direção, Van der Zwan *et al.* (2010) demonstraram, em estudo com 746 participantes, dos quais 432 hipertensos, que o impacto da MPO sobre os níveis tensionais é maior na vigência de estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia (ressalta-se aqui o importante estado de descontrole glicêmico observado nos pacientes do grupo caso no presente estudo), destacando que a presença de SMet amplifica a relação entre a atividade da MPO e a pressão arterial (VAN DER ZWAN *et al.*, 2010). Diante destas observações, os achados do presente estudo apontam para a inter-relação de múltiplas vias metabólicas por entre as quais o estresse oxidativo figura como regulador crítico.

Ainda em referência aos estados de dislipidemia, os dados do presente estudo evidenciam maior concentração de colesterol total no grupo SMet. Estudos relatam a associação entre a hipercolesterolemia e o estresse oxidativo (KEANEY *et al.*, 2003), de modo que tanto em roedores (MUGGE *et al.*, 1991) quanto em humanos (YANG *et al.*, 2008), este estado hiperlipidêmico favorece o aumento na produção de EROs (GRIENGLING & FITZGERALD, 2003). Neste contexto, Ohara *et al.* (1993), em estudo pioneiro utilizando-se de um modelo de hipercolesterolemia induzida por dieta em coelhos, demonstraram que, em vasos hipercolesterolêmicos, ocorre aumento na produção de $\cdot O_2^-$, apontando como prováveis fontes produtoras as células endoteliais ou monócitos-macrófagos (OHARA *et al.*, 1993). Diante disso, é plausível sugerir que o aumento do estresse oxidativo sistêmico observado nos pacientes com SMet possa ser adicionalmente influenciado pelos elevados níveis de lipemia. Somando-se a isso, a literatura descreve ainda a associação entre os estados pró-oxidantes e a concentração plasmática de triglicerídeos (SIMÃO *et al.*, 2008), de modo que a hipertrigliceridemia constatada nos pacientes do grupo SMet pode contribuir para o agravamento do desequilíbrio redox observado no grupo de casos, já que, conforme pontuado, ela é descrita como capaz de favorecer o aumento do estresse oxidativo (DEMIRCAN *et al.*, 2008).

Para o metabolismo das lipoproteínas, observa-se uma forte correlação entre estas carreadoras de colesterol e o estresse oxidativo, uma vez que as partículas de LDL colesterol pequenas e densas estão mais propensas à oxidação pelas EROs (DEMIRCAN *et al.*, 2008), contribuindo assim para a formação das células espumosas (*foam cells*), elementos

fundamentais à formação da placa ateromatosa (GRIENGLING & ALEXANDER, 1996; ALOM-RUIZ *et al.*, 2008; LIBBY *et al.*, 2011; RYOO *et al.*, 2011). Em associação com as desregulações do metabolismo lipídico, portanto, este desequilíbrio redox pode contribuir para a deterioração do quadro clínico de pacientes dislipidêmicos (SIMÃO *et al.*, 2011), podendo este somatório estar implicado no prejuízo cardiovascular nos indivíduos do grupo SMet no presente estudo.

O ácido úrico, produto final do metabolismo das purinas em humanos (LI *et al.*, 2011c; STELLATO *et al.*, 2011; TAKAYAMA *et al.*, 2012), associa-se ao aumento da produção de EROs (ARMUTCU *et al.*, 2008) via ativação do sistema nicotinamida adenina dinucleotídeo oxidase (SIMÃO *et al.*, 2008), com registros de que promova estresse oxidativo na vasculatura (STELLATO *et al.*, 2011). Tal ácido apresenta ação metabólica dual, podendo atuar como antioxidante (GERSCH *et al.*, 2008; SIMÃO *et al.*, 2008) ou mesmo como pró-oxidante, quando em elevadas concentrações (SIMÃO *et al.*, 2008; KONDO *et al.*, 2009; UEHARA & ROSA, 2011). Frente a tal dualismo, seu exato papel no estado redox ainda permanece por ser definido (ARMUTCU *et al.*, 2008). Entretanto, Venturini *et al.* (2012) identificaram elevação nos níveis séricos de ácido úrico em indivíduos sobrepeso com SMet em comparação àqueles com sobrepeso sem diagnóstico de SMet, reconhecendo ainda correlação positiva entre a uricemia e os produtos da oxidação proteica avançada (VENTURINI *et al.*, 2012). Diante destas observações, é possível considerar que, no presente trabalho, o ácido úrico atue como um favorecedor do estado pró-oxidante, em vista não apenas a elevação dos níveis uricêmicos no grupo SMet, mas também o perfil de obesidade e desequilíbrio redox observado.

Ainda sob o ponto de vista metabólico, o maior estado de estresse oxidativo pode promover aumento da glicação de proteínas (ARMUTCU *et al.*, 2008). Neste aspecto, os pacientes integrantes do grupo SMet exibiram níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), podendo este achado ser um indicativo da participação do estresse oxidativo neste mecanismo de glicação proteica, respondendo, ainda que parcialmente, por níveis mais elevados desta proteína glicada no grupo de casos.

Na sequência das vias envolvidas no balanço redox, após a ação da SOD sobre o $\cdot\text{O}_2^-$, ocorre a formação de H_2O_2 , um composto mais estável que, sob ação da catalase [$2\text{H}_2\text{O}_2 + \text{catalase} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$ (HAYDEN & TYAGI, 2002; PUNG & CHILIAN, 2010)] ou da glutatona peroxidase (GPx), é convertido a H_2O e O_2 (WOLIN, 2000; TANIYAMA &

GRIENGLING, 2003; XU & TOUYZ, 2006). O aumento da atividade da SOD, por conseguinte, promoveria o aumento nos níveis do substrato para a catalase, conforme os resultados para a concentração sérica de H_2O_2 nos pacientes do grupo SMet aqui apresentados. Entretanto, no presente estudo, o aumento da atividade da SOD eritrocitária nos pacientes do grupo SMet não foi acompanhado por alterações significativas na atividade da catalase (eritrocitária ou plasmática) (**Figura 19**). Diante disso, é preciso considerar que a atividade da catalase pode ser inibida em ambientes com elevados níveis de $\cdot O_2^-$ (RATHOD *et al.*, 2011), de modo que a maior peroxidação lipídica observada no grupo SMet pode participar desta possível inativação enzimática, impedindo que a atividade da catalase se eleve frente à maior produção de radicais livres. Além disso, uma vez que a atividade da GPx, uma potente enzima antioxidante (RIDKER *et al.*, 2004), não foi aqui avaliada, e sendo ela uma das vias de degradação do H_2O_2 , não é possível excluir sua participação neste processo. É ainda possível considerar que o excesso de H_2O_2 decorrente do aumento da atividade da SOD observado no presente estudo possa estar sendo consumido no processo de peroxidação lipídica, contribuindo para o aumento desta no grupo SMet, uma vez que o H_2O_2 , reconhecidamente, é capaz de promover aumento da referida peroxidação (FONG *et al.*, 1973; OHARA *et al.*, 1993; SPITELLER, 1998), podendo assim contribuir para a maior detecção de MDA plasmático no grupo de casos. Desta forma, a esperada sobrecarga de substrato para a catalase poderia não ocorrer, em parte justificando a ausência de diferença significativa entre os grupos para a referida enzima.

A avaliação da atividade da arginase plasmática e eritrocitária entre os pacientes controles e SMet não permitiu identificar diferenças significativas entre os grupos (**Figura 21**). A arginase, enzima encontrada predominantemente no fígado, rins e eritrócitos, converte a L-arginina em ureia e ornitina (WHITE *et al.*, 2006; KASHYAP *et al.*, 2008; RYOO *et al.*, 2011), atuando como importante regulador da síntese de $\cdot NO$ (DURANTE *et al.*, 2007). Em situações de aumento da atividade desta enzima, observa-se redução da biodisponibilidade do $\cdot NO$ (HOROWITZ *et al.*, 2007), uma vez que a arginase compete com a eNOS pelo mesmo substrato, a L-arginina (DURANTE *et al.*, 2007; KATUSIC, 2007; GRÖNROS *et al.*, 2011).

Em estados de prejuízo metabólico, o aumento da atividade desta enzima já é descrita na literatura. Kashyap *et al.*, por exemplo, identificaram o aumento da atividade basal da arginase plasmática em pacientes diabéticos, em comparação a indivíduos controles (KASHYAP *et al.*, 2008), com registros ainda do aumento da atividade desta enzima em fígados de ratos diabéticos em comparação aos não diabéticos (ROMERO *et al.*, 2008). Além

disso, White *et al.* (2006), em estudo sobre o papel da arginase na disfunção endotelial relacionada ao envelhecimento em ratos idosos, discutem a expressão constitutiva desta enzima em células endoteliais de numerosos leitos vasculares (WHITE *et al.*, 2006). Na direção destes achados, Ryoo *et al.* (2008) demonstraram que a atividade da arginase II está aumentada em aorta de camundongos susceptíveis à aterosclerose (RYOO *et al.*, 2008). Diante destas observações, a ausência de diferença significativa observada no presente estudo não permite excluir a contribuição da arginase nas desregulações cardiometabólicas observadas no grupo caso considerado, uma vez que a participação desta enzima em microambientes outros que não no componente sanguíneo não foi avaliada neste estudo, por inviabilidade técnica de acesso a amostras de tecido hepático e vasos. Além disso, o aumento da atividade da arginase relaciona-se à rigidez vascular (RYOO *et al.*, 2008), de modo que os achados do presente estudo para os índices de rigidez arterial e atividade da arginase (ausência de diferença estatística entre ambos entre os grupos controle e SMet) caminham na mesma direção. Desta forma, é possível reconhecer que a distribuição orgânica da arginase, bem como o estado metabólico de cada indivíduo, precisam ser considerados quando da avaliação deste componente enzimático.

Para a avaliação das dosagens enzimáticas do estado redox, é importante destacar o estudo da atividade destas enzimas no componente plasmático. Esta avaliação foi possível no presente trabalho após padronizações das metodologias previamente definidas para a análise enzimática nos componentes teciduais e eritrocitário. Os resultados aqui obtidos demonstram que o método proposto é útil na quantificação destas atividades em amostras de plasma, com faixas de detecção bastante reduzidas (de ordem de 10^{-2} UI.mg Proteína⁻¹ para a SOD – **Figura 17B** –, e de 10^{-1} mmol/min/mL.mg Proteína⁻¹ para catalase – **Figura 19B** –, e de 10^{-3} UI.mg Proteína⁻¹ para arginase – **Figura 21B**). Diversos estudos descrevem avaliações semelhantes em componentes teciduais específicos, tais como aorta (ROMERO *et al.*, 2008), fígado (RATHOD *et al.*, 2011) e ventrículo esquerdo de ratos (GRÖNROS *et al.*, 2011), bem como no componente eritrocitário de coelhos (DAVIES *et al.*, 2002) e humanos (ANDERSEN *et al.*, 1997; BLANKENBERG *et al.*, 2003; FERRO *et al.*, 2011; CHEN *et al.*, 2012), com alguns registros para as referidas atividades enzimáticas no componente plasmático (SÖZMEN *et al.*, 2001; ISOGAWA *et al.*, 2009; ERDELY *et al.*, 2010; BUIJSSE *et al.*, 2012). Diante disso, os resultados do presente estudo apontam para uma proposta promissora de abordagem para avaliação enzimática, permitindo estudar a participação destas enzimas no compartimento plasmático nos mecanismos de desequilíbrio redox sistêmico.

A função endotelial é descrita como um potente preditor de eventos cardiovasculares (DE CIUCEIS *et al.*, 2011), de modo que o prejuízo a esta função implica aumento do risco cardiovascular (MCENIERY *et al.*, 2006). Neste contexto, fatores relacionados à SMet, dentre os quais hiperglicemia (CREAGER *et al.*, 2003), hipertensão e obesidade central (BAI *et al.*, 2012), além da hipercolesterolemia (SAVOIA & SCHIFFRIN, 2007; FARAH *et al.*, 2012), podem promover disfunção endotelial.

A avaliação bioquímica direta deste estado disfuncional, entretanto, ainda não pode ser acessada facilmente, uma vez que o NO , o principal fator associado à referida avaliação, apresenta curta meia vida, razão pela qual sua mensuração em humanos é dificultada (LAUER *et al.*, 2001; LIN *et al.*, 2007; FUJITA *et al.*, 2011). Diante disso, a quantificação dos seus metabólitos representa uma ferramenta útil para avaliação indireta da atividade da eNOS e da função endotelial (KELM *et al.*, 1999; KLEINBONGARD *et al.*, 2006; SIMÃO *et al.*, 2011; GHASEMI *et al.*, 2012), representando uma medida confiável da produção endógena de NO , uma vez que, no sangue, este componente gasoso é convertido em nitrito e nitrato (metabólitos estáveis) (LAUER *et al.*, 2001; LIN *et al.*, 2007). Tal fidedignidade de avaliação reside no fato de que a conversão de NO em nitrito se dá na proporção de 1:1 (KELM *et al.*, 1999). Além desta relação de proporcionalidade, Kleinbongard *et al.* (2006) demonstraram que as concentrações plasmáticas de nitrito refletem o grau de disfunção endotelial em humanos, ao observar um padrão semelhante de decaimento para a dilatação mediada pelo fluxo e as concentrações plasmáticas de nitrito (correlação positiva entre estes dois parâmetros). Os autores observaram ainda que a adição progressiva de fatores de risco cardiovascular esteve associada à menor concentração de nitrito plasmático (KLEINBONGARD *et al.*, 2006).

Diferentes condições de desequilíbrio metabólico podem acarretar diminuição da biodisponibilidade do NO . Em estados de hipercolesterolemia, por exemplo, redução nas concentrações de NO podem ser observadas na vigência de níveis aumentados de O_2^- (CAI & HARRISON, 2000). O ácido úrico, por sua vez, é capaz de reagir diretamente com o NO , inativando-o, através da formação do produto 6-aminouracil (GERSCH *et al.*, 2008). Entretanto, a despeito dos diferentes distúrbios metabólicos – descontrole glicêmico, hipertensão, obesidade, hipercolesterolemia e maior concentração de ácido úrico – terem sido observados no grupo caso, não houve diferença significativa para as concentrações plasmáticas de nitrito entre os grupos (**Figura 22**). Diante destes achados, é preciso considerar alguns dos potenciais fatores a interferir na ausência de diferença observada.

Os resultados apresentados pela literatura quanto às concentrações de NO em indivíduos com diagnóstico de SMet ainda não são consensuais (GHASEMI *et al.*, 2012). Simão *et al.* (2011), por exemplo, em estudo caso controle com pacientes com SMet (50 indivíduos em cada grupo), identificaram menor concentração sérica de nitrito/nitrato pelo método de Griess nos indivíduos do grupo caso, apontando para a menor concentração de NO no grupo SMet (SIMÃO *et al.*, 2011). Entretanto, é importante destacar que no referido estudo, nenhum dos pacientes do grupo caso estava sob uso de fármacos hipoglicemiantes ou drogas capazes de interferir no metabolismo de lipoproteínas, sem menção ao uso de anti-hipertensivos. Em oposição a estes achados, Ueyama *et al.* descreveram maior concentração de nitrito/nitrato com o aumento do número de critérios diagnósticos para a SMet em um grupo de japoneses (209 homens e 399 mulheres) com idade entre 39 e 85 anos. Tal resultado foi definido como “inesperado”, por refletir o incremento na concentração de NO à medida que novos fatores de risco para a SMet foram adicionados. Frente aos achados, os autores sugerem uma possível via de regulação positiva da síntese de NO , com caráter compensatório mediante os distúrbios metabólicos que se somam na referida condição síndrome (UEYAMA *et al.*, 2008). Neste contexto, as divergências apontadas por diferentes estudos podem decorrer das particularidades das amostras consideradas, incluindo-se o tempo de evolução do processo mórbido, o tipo de terapia farmacológica empregada, bem como o tempo de estabelecimento da mesma. Além disso, a sensibilidade do método utilizado para tais avaliações também merece ser considerada. Diferentemente dos estudos acima citados, no presente trabalho utilizou-se o ensaio fluorimétrico do 2,3-diaminonaftaleno (DAN) para a detecção dos níveis plasmáticos de nitrito, um método mais sensível que o ensaio pela reação de Griess (MISKO *et al.*, 1993).

No que se refere aos potenciais influentes nos níveis de nitrito plasmático, um fator que deve ser destacado é a participação dos componentes proteicos na dieta dos indivíduos do estudo. Uma vez que já é descrita a interferência destes constituintes sobre os níveis de nitrito/nitrato plasmáticos (RAAT *et al.*, 2009), e que os pacientes não foram orientados a fazer modificações no padrão dietético antes das coletas, não é possível excluir a participação destes componentes na determinação dos níveis de nitrito dos grupos considerados. Entretanto, alguns fatores minimizam de maneira importante esta interferência, dentre os quais o jejum noturno de 12 horas antes das coletas sanguíneas, além da etapa de desproteinização das amostras antes da efetiva realização das dosagens por fluorimetria.

No presente estudo, diferentes fármacos com potencial interferência sobre a função endotelial eram regularmente utilizados pelos pacientes do grupo caso. Dentre eles, merecem destaque os inibidores da enzima conversora de angiotensina, os bloqueadores de receptor para angiotensina II, a metformina e as estatinas. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores de receptor para angiotensina II, por exemplo, demonstraram efeito semelhante na melhora da função endotelial em humanos com doença arterial coronariana por um período de tratamento de quatro semanas, sendo empregados os fármacos ramipril e losartan, respectivamente. Esta melhora foi ainda acompanhada pelo aumento em 200% na atividade da SOD extracelular nos referidos pacientes (HORNIG *et al.*, 2001).

Para os hipoglicemiantes orais, a metformina promoveu melhora na função endotelial em humanos com diagnóstico de diabetes melito tipo 2 submetidos à administração de 500 miligramas deste fármaco duas vezes ao dia durante três meses, em comparação ao placebo (MATHER *et al.*, 2001). Na direção destes achados, O'Hora *et al.* (2012) demonstraram, pela primeira vez, ser este fármaco capaz de promover dilatação em artérias ilíacas (em um modelo experimental com suínos), através do estímulo à liberação de ¹NO (O'HORA *et al.*, 2012).

As estatinas, por sua vez, fármacos amplamente utilizados para controle dos estados de dislipidemia, são capazes de promover efeitos pleiotrópicos, incluindo-se a melhora da função endotelial, independentemente do controle dos níveis de lipemia (ANDREADOU *et al.*, 2012; GRIGORE *et al.*, 2012; MURROW *et al.*, 2012). O efeito benéfico das estatinas sobre a função endotelial em animais (ANDREADOU *et al.*, 2012), cultura de células endoteliais de cordão umbilical humano (BERGH *et al.*, 2012; HOL *et al.*, 2012) e em humanos (BRIASOULIS *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2012; MOSE *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2012) já é descrito na literatura. A sinvastatina, por exemplo, na dose diária de 20 miligramas por quatro semanas promoveu melhora na resposta vasodilatadora à acetilcolina em indivíduos com hipercolesterolemia moderada (O'DRISCOLL *et al.*, 1997). Assim, é preciso considerar a participação potencial do efeito farmacológico sobre a ausência de diferença significativa entre os grupos para as concentrações de nitrito. Neste contexto, a análise dos dados excluindo-se do grupo caso os pacientes em uso de metformina, iECA/bloqueadores do receptor para angiotensina II e estatinas não permitiu identificar diferença significativa nos níveis de nitrito entre os grupos ($p = 0,3155$; $p = 0,5811$ e $p = 0,3038$, respectivamente, com o valor de $p = 0,74$ quando excluídos todos os indivíduos em uso de quaisquer dentre os referidos fármacos). Mesmo com a ausência de diferença entre os grupos para a concentração de nitrito no plasma com a retirada dos indivíduos sob terapia farmacológica, a redução no

número amostral não permite excluir a participação dos fármacos na determinação dos níveis plasmáticos de nitrito.

A SMet e a obesidade são descritas como estados de inflamação crônica (NAVAB *et al.*, 2009; OUCHI *et al.*, 2011). Neste cenário, citocinas inflamatórias (KRÖNCKE *et al.*, 1998; UPMACIS *et al.*, 2011), dentre as quais TNF- α , interleucina 6 (IL-6) (KLEINERT *et al.*, 2004), interleucina 1 (IL-1) e interferon gama (INF- γ) (GELLER *et al.*, 1993) são capazes de induzir a enzima óxido nítrico sintase induzível (*inducible nitric oxide synthase*, iNOS), com produção de $\cdot\text{NO}$ em maior quantidade e por períodos mais prolongados (MONCADA, 1999) que a eNOS (NATHAN, 1997). Diante disso, a maior atividade da iNOS pode também contribuir para a ausência de diferença nos níveis de nitrito entre os grupos, uma vez que nos pacientes com SMet, dada a vigência de um processo inflamatório crônico, esta enzima pode responder por maiores concentrações de $\cdot\text{NO}$, estatisticamente equiparando as concentrações dos metabólitos nas amostras plasmáticas dos grupos considerados. Nesta linha de pensamento, Asl *et al.* (2008), após identificarem concentração de nitrito/nitrato consideravelmente maior em indivíduos com SMet, citam a via da iNOS como um possível mecanismo ativado nestes indivíduos (ASL *et al.*, 2008). Entretanto, no presente estudo, níveis séricos de citocinas inflamatórias capazes de induzir o aumento da expressão da iNOS não foram mensurados, tampouco a atividade ou expressão da iNOS, permitindo apenas considerar este mecanismo como um provável interferente nos níveis de $\cdot\text{NO}$.

Ainda no que se refere à avaliação indireta da função endotelial, é importante destacar que, à semelhança dos níveis de nitrito, não houve diferença significativa entre os grupos para a análise da tonometria de aplanção radial (AI), esta um marcador indireto para avaliação da função endotelial (CRILLY *et al.*, 2007; GIOLLO JR *et al.*, 2010), de modo que os dados da concentração sérica de nitrito e aqueles obtidos para a avaliação não invasiva da função arterial foram concorrentes, em conjunto traduzindo a ausência de diferença significativa no que concerne à função endotelial entre os grupos considerados.

Sob o ponto de vista de metabolismo hepático e desequilíbrio redox, Videla *et al.* (2004) demonstraram a relação entre estresse oxidativo e DHGNA, identificando aumento significativo deste prejuízo oxidativo hepático (através de biópsia neste órgão) em pacientes com esta anormalidade metabólica (VIDELA *et al.*, 2004). Além disso, o aumento da peroxidação lipídica plasmática é descrito em pacientes com fígado gorduroso, obesidade abdominal (GRATTAGLIANO *et al.*, 2008) e SMet (GRATTAGLIANO *et al.*, 2008).

À semelhança destes achados, os maiores índices de obesidade nos pacientes com SMet no presente estudo também foram acompanhados de maior detecção sérica de MDA, refletindo maior estresse oxidativo sistêmico nestes indivíduos. A ocorrência de maiores índices de estresse oxidativo nos quadros de obesidade pode decorrer da maior concentração de ácidos graxos nos adipócitos, fato que pode induzir a ativação local do complexo enzimático NADPH oxidase, com subsequente aumento na produção de espécies reativas de oxigênio que não permanecem restritas apenas no tecido adiposo, aumentando o estresse oxidativo no sangue, bem como em outros órgãos (ARMUTCU *et al.*, 2008), implicando, assim, aumento do estresse oxidativo sistêmico (FURUKAWA *et al.*, 2004). Esta via, portanto, pode atuar como uma das responsáveis pelos prejuízos metabólicos observados no grupo caso.

A vigência do estado de desequilíbrio redox no grupo SMet no presente estudo é ainda mais representativa quando considerada a cobertura terapêutica à qual os pacientes estavam submetidos. Diversos fármacos administrados ao grupo são descritos como capazes de exercer efeitos antioxidantes, dentre os quais metformina (KHOURI *et al.*, 2004), estatinas, bloqueadores de canal para cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptor para angiotensina (CERIELLO & MOTZ, 2004), demonstrando que mesmo o uso crônico destes fármacos não foi capaz de atenuar consideravelmente o estado de estresse oxidativo nos pacientes com SMet. Diante destas observações, é possível considerar ainda que a terapia farmacológica instituída possa não estar sendo eficaz pela amplificação de dano induzida pelo estresse oxidativo nos indivíduos considerados.

Para as análises de correlação, aquela positiva entre a concentração de MDA e os marcadores de obesidade, inclusive obesidade central, caminha na direção dos achados de Olusi (2002). Este autor demonstrou, em indivíduos obesos comparados a indivíduos não-obesos, que a obesidade severa associa-se positivamente com a peroxidação lipídica plasmática (OLUSI, 2002). Ainda no que concerne à antropometria, Furukawa *et al.* (2004) descreveram correlação significativa entre o IMC e a CA com a lipoperoxidação plasmática pelo método das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) em indivíduos com SMet (FURUKAWA *et al.*, 2004), à semelhança dos resultados aqui descritos. O achado de correlação positiva entre a atividade da catalase eritrocitária e a CP reforça as associações acima descritas, uma vez que, no curso da obesidade, o estabelecimento de estados pró-oxidantes pode favorecer o aumento compensatório de fatores enzimáticos antioxidantes (DAVIES, 2000, MANSEGO *et al.*, 2011).

Os níveis de peroxidação lipídica no presente estudo correlacionaram-se ainda positivamente com as médias de PAS e PAD, sendo também identificada correlação positiva entre a atividade da SOD plasmática e a PAD. Diante disso, é preciso considerar o papel crítico do acúmulo de AGLs no tecido adiposo e a consequente ativação local do complexo enzimático NADPH oxidase (ARMUTCU *et al.*, 2008). Este último, ao produzir maiores quantidades de $\cdot\text{O}_2^-$, participaria não somente da manutenção da concentração de níveis elevados de lipoperóxidos, mas também do descontrole pressórico, por reagir avidamente com o $\cdot\text{NO}$, originando ONOO^- (THOMAS *et al.*, 2008) e, como consequência, comprometer o vasorelaxamento dependente de $\cdot\text{NO}$. Tais fatores, portanto, relacionam-se diretamente não apenas às variações nos níveis de lipoperoxidação, mas também à atividade da SOD, principal defesa endógena contra ERONs (FUKAI & USHIO-FUKAI, 2011). Assim, a via da NADPH oxidase pode ser aventada como um provável participante na manutenção do descontrole pressórico observado no grupo caso.

Alguns registros na literatura associam o estresse oxidativo às condições metabólicas evidenciadas na SMet, à semelhança das alterações constatadas no presente estudo. Meigs *et al.* (2007), por exemplo, observaram associação positiva entre estresse oxidativo sistêmico e a resistência insulínica em humanos, utilizando-se como marcadores a concentração plasmática de MPO e a relação 8-epi-prostaglandina F_2 urinária/creatinina urinária (MEIGS *et al.*, 2007). As correlações positivas entre os marcadores de controle glicêmico e a peroxidação lipídica do presente estudo e da referida descrição na literatura, portanto, caminham na mesma direção.

Frente a estas observações, a maior peroxidação lipídica plasmática observada no grupo caso, acompanhada das correlações positivas entre a mesma e os fatores de risco cardiovascular, dentre os quais quatro daqueles definidos como critérios diagnósticos para a SMet (apenas para o HDL-c não foi identificada correlação significativa), aponta para sua possível aplicabilidade durante a avaliação clínica de indivíduos sob maior risco cardiovascular. Novos estudos, com maior número amostral e prospectivos, são necessários, como forma de melhor definir o valor preditivo deste marcador do estado oxidativo em condições de prejuízo cardiometabólico. A utilização da referida metodologia aparece como promissora adjuvante na avaliação do estado oxidativo, uma vez que consiste em um ensaio colorimétrico de rápida execução, reproduzível e de baixo custo (a análise da lipoperoxidação em cada amostra plasmática custa em média setenta centavos de real, já sendo considerada a dosagem em duplicata).

À análise do perfil lipídico, observou-se correlação positiva entre os níveis de MDA e a lipemia, mais precisamente para a concentração de triglicerídeos e AGLs, entre a atividade da SOD eritrocitária e os triglicerídeos. Correlação positiva foi também observada entre a atividade da arginase plasmática e o colesterol total. Considerando-se que os lipídeos representam um dos alvos para a ação das ERONs (NICHOLLS & HAZEN, 2005; PUNG & CHILIAN, 2010), e sendo os níveis de MDA um reflexo da lipoperoxidação (WALLIN *et al.*, 1993), apesar de não ser possível estabelecer uma relação causal entre as variáveis, tais inter-relações fazem com que as correlações se justifiquem. Explicação semelhante pode ser sugerida para a correlação positiva observada entre a peroxidação lipídica e o marcador enzimático de dano hepatocelular ALT, uma vez que os níveis elevados de lipoperoxidação são bem descritos em indivíduos com SMet (LEE, 2001; KELISHAD *et al.*, 2007; DEMIRCAN *et al.*, 2008), e a DHGNA, sugerida neste estudo pela razão AST/ALT menor que uma unidade, é definida como a manifestação hepática da SMet (ONYEKWERE *et al.*, 2011). Tais observações apontam para uma possível justificativa no paralelo entre os níveis de ALT e a lipoperoxidação.

Para as correlações ao estudo da MPO, observou-se perfil semelhante àquele constatado nas correlações da peroxidação lipídica plasmática, mais uma vez apontando para uma provável via de indução de dano oxidativo mediado pela MPO. Os achados de correlação para as concentrações de H_2O_2 reforçam a participação desta via, uma vez que, conforme anteriormente pontuado, a MPO é capaz de amplificar o potencial oxidativo de seu cosubstrato, o H_2O_2 (NICHOLLS & HAZEN, 2005), em última análise alimentando a manutenção de níveis elevados de lipoperoxidação. Além disso, uma vez que a literatura descreve a redução da TGFe em pacientes com SMet (ODA & KAWAI, 2009), considerando-se a correlação negativa observada entre as concentrações de H_2O_2 e a TFGc, é possível sugerir a participação do estresse oxidativo no prejuízo à função renal observada nestes indivíduos.

Para os marcadores de controle glicêmico, observaram-se correlações positivas entre a atividade da SOD eritrocitária e HbA1c, bem como entre a referida enzima e a relação triglicerídeos/HDL-c. Correlação positiva foi ainda observada entre a atividade da catalase plasmática e os marcadores glicemia de jejum e razão triglicerídeos/HDL colesterol. Tais correlações também se demonstraram positivas entre os parâmetros de controle glicêmico e os marcadores MPO e H_2O_2 . Ainda para as variáveis relativas ao metabolismo glicídico, tais marcadores foram os que mais se correlacionaram positivamente com os níveis de MDA,

evidenciando a ligação entre controle glicêmico e estresse oxidativo. Dentre eles, merecem destaque as maiores forças de correlação observadas, em ordem decrescente, entre a peroxidação lipídica e os níveis de HbA1c, seguindo-se da glicemia de jejum e por fim, do índice HOMA-IR. Frente a estas observações, tais resultados reforçam a associação já descrita pela literatura entre o estado de estresse oxidativo e os distúrbios metabólicos evidenciados na SMet, em especial o descontrole glicêmico (CREAGER *et al.*, 2003; GRATAGLIANO *et al.*, 2008; FERRO *et al.*, 2011). Neste contexto, Bandeira *et al.* (2012) recentemente demonstraram, em pacientes com diabetes melito tipo 2, a existência de forte correlação entre a peroxidação lipídica plasmática e os níveis glicêmicos, especialmente com a glicemia de jejum, independentemente da presença de hipertensão arterial sistêmica associada (BANDEIRA *et al.*, 2012). Além disso, uma vez que a maioria das enzimas que participam dos processos de oxido-redução mostram-se polimórficas (HOVNIK *et al.*, 2009), estudos de análise de polimorfismos demonstraram que a presença do genótipo TT (valina/valina) no gene codificador da SOD2 esteve associado com controle menos adequado do diabetes em comparação aos genótipos CT (alanina/valina) e CC (alanina/alanina) em humanos (FLEKAC *et al.*, 2008), reforçando a supracitada relação entre estado oxidativo e controle glicêmico.

Mais uma associação entre o estado oxidativo e o metabolismo glicêmico é apontada pelo reconhecimento da correlação positiva entre a atividade da arginase eritrocitária e a glicemia de jejum no presente estudo. Uma vez que a maior atividade da arginase já é descrita como capaz de promover estresse oxidativo em diferentes modelos experimentais (HAYASHI *et al.*, 2006; RYOO *et al.*, 2008) e tecidos diversos (ROMERO *et al.*, 2008; GRÖNROS *et al.*, 2011), e que o controle glicêmico guarda estreita relação com a lipoperoxidação, tais achados de correlação são convergentes. Somando-se a isso, observaram-se ainda correlações negativa entre a atividade da catalase plasmática e a concentração sérica de HDL-c e positiva entre a atividade da arginase plasmática e o colesterol total. Considerando-se que o HDL-c exerce efeitos anti-inflamatórios (LIBBY *et al.*, 2011) e antioxidantes (KUVIN *et al.*, 2003), com a catalase representando uma defesa antioxidante endógena (LEE & GRIENGLING, 2008; ERICKSON *et al.*, 2011) e a arginase, um potencial contribuinte para o estresse oxidativo (KATUSIC, 2007; RYOO *et al.*, 2008), tais correlações são justificadas, uma vez que em condições de reduzida concentração de HDL-c ocorre favorecimento ao estado pró-oxidante (DEMIRCAN *et al.*, 2008).

Por fim, foi observada ainda correlação negativa entre os níveis de nitrito plasmático e a RCQ. Diante deste achado, é preciso considerar que a obesidade associa-se a estados de

estresse oxidativo (MEIGS *et al.*, 2007), nos quais pode ser observado prejuízo às ações do NO (TESAURO & CARDILLO, 2011). Assim, ainda que sem uma definição de relação causal entre as variáveis, a correlação constatada aponta para mais uma ligação entre os distúrbios metabólicos evidenciados na SMet e os marcadores de estresse oxidativo.

Algumas limitações podem ser enumeradas no presente estudo. Primeiro, o tamanho relativamente pequeno da amostra não permite assegurar que a ausência de diferença significativa para alguns dos parâmetros avaliados realmente ocorra na população geral, de modo que novos estudos com maior número amostral fazem-se necessários, como forma de considerar esta possibilidade. Entretanto, apesar do número amostral relativamente pequeno, a ocorrência de diferença significativa para alguns dentre os parâmetros avaliados, principalmente aqueles relacionados ao estresse oxidativo, evidencia a participação deste processo como importante contribuinte nos estados de desregulação metabólica observados. Segundo, tratando-se de um estudo transversal, apesar das análises de correlação, não é possível estabelecer uma relação de causalidade entre as diferentes variáveis consideradas, o que se tornaria acessível através do delineamento de estudos longitudinais. Terceiro, não foi possível precisar o tempo de diagnóstico de SMet na amostra estudada, um aspecto relevante a ser considerado, uma vez que a estratificação do grupo de acordo com o tempo de evolução do agravo permitiria estudar a interferência deste parâmetro sobre os marcadores de estresse oxidativo e função arterial considerados. A definição do tempo de curso do agravo (SMet) foi inviável, uma vez que apenas para os critérios hipertensão arterial e diabetes havia registros acerca do ano de diagnóstico. Considerando-se que mesmo antes do estabelecimento do quadro hipertensivo ou do diabetes franco, o indivíduo pode somar critérios para SMet, os registros nos prontuários poderiam não informar adequadamente o real tempo de diagnóstico para a SMet. Esta definição cronológica torna-se ainda mais difícil quando considerados os critérios de dislipidemia e obesidade abdominal, sendo a definição do tempo de ocorrência para este último, particularmente, limitada. Por fim, a amostra avaliada apresenta peculiaridades da população local, de modo inferências com respeito a grupos de pacientes outros, ainda que com diagnóstico de SMet, devem ser feitas com parcimônia.

7 SUMÁRIO DOS PRINCIPAIS ACHADOS

- À caracterização da amostra, os pacientes com SMet apresentaram maiores índices de obesidade (geral e abdominal), com níveis tensionais mais elevados, considerável desregulação bioquímica e maior grau de resistência insulínica em comparação aos controles, a despeito da terapia farmacológica específica;
- Não houve diferença entre os grupos controle e SMet para o indicador de rigidez arterial considerado. Diante disso, observa-se o possível reconhecimento de marcadores bioquímicos capazes de melhor traduzir alterações deletérias precoces em pacientes com SMet, de acordo com o constatado para os indicadores do estado redox;
- Os pacientes do grupo SMet exibiram considerável desequilíbrio redox sistêmico em comparação aos respectivos controles, conforme observado pela maior peroxidação lipídica plasmática e maior atividade da SOD eritrocitária, com a provável participação da via MPO-H₂O₂ como indutora de lipoperoxidação no grupo considerado;
- Entre os grupos controle e SMet, não ocorreu diferença significativa para as concentrações séricas de nitrito, tampouco para a atividade da arginase eritrocitária e plasmática;
- Não foram identificadas, para as condições experimentais aqui apresentadas, correlações significativas entre a função arterial e os marcadores do estresse oxidativo nos grupos considerados;
- A ocorrência de correlações significativas entre os parâmetros bioquímicos e antropométricos com os marcadores do estresse oxidativo (destacando-se o observado para a peroxidação lipídica plasmática, a atividade da SOD e arginase eritrocitárias, a MPO e o H₂O₂ plasmáticos) aponta para a importante contribuição do estresse oxidativo na manutenção dos distúrbios metabólicos associados à SMet.

8 CONCLUSÃO

Os achados do presente estudo apontam para a regulação crítica exercida pelo estresse oxidativo na patogenia dos mecanismos de desequilíbrio cardiometabólico durante o curso da SMet em humanos. A maior concentração de H_2O_2 advindo da atividade aumentada da SOD eritrocitária figura como um provável mecanismo indutor de peroxidação lipídica em indivíduos com SMet, com a amplificação do dano oxidativo possivelmente associada à maior atividade da MPO plasmática. Por fim, estas observações permitem ainda considerar a utilização, na prática clínica, de marcadores de dano oxidativo de baixo custo e reprodutíveis, dentre os quais a peroxidação lipídica plasmática pelo método das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS).

9 REFERÊNCIAS

ABATE N, GARG A, PESHOCK RM, STRAY-GUNDERSEN J, GRUNDY SM. Relationships of Generalized and Regional Adiposity to Insulin Sensitivity in Men. **J Clin Invest** 1995; 96: 88–98.

ABDILLA N, TORMO MC, FABIA MJ, CHAVES FJ, SAEZ G, REDON J. Impacto f the components of metabolic syndrome on oxidative stress and enzymatic antioxidant activity in essential hypertension. **Journal of Human Hypertension** 2007; 21: 68–75.

ABU-SOUD HM, HAZEN SL. Nitric Oxide Is a Physiological Substrate for Mammalian Peroxidases. **The Journal of Biological Chemistry** 2000; 275: 37524–37532.

ADIELS M, OLOFSSON S, TASKINEN M, BORÉN J. Overproduction of Very Low-Density Lipoprotein Is the Hallmark of the Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2008; 28: 1225–1236.

ADLER AI, LEVY JC, MATTHEWS DR, STRATTON IM, HINES G, HOLMAN RR. Insulin sensitivity at diagnosis of Type 2 diabetes is not associated with subsequent cardiovascular disease (UKPDS 67). **Diabet Med** 2005; 22: 306–311.

AGRAWAL A, MABALIRAJAN U, AHMAD T, GHOSH B. Emerging Interface Between Metabolic Syndrome and Asthma. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology** 2011; 44: 1–6.

AGUILAR-SALINAS CA, ROJAS R, GÓMEZ-PÉREZ FJ, VALLES V, RIOS-TORRES JM, FRANCO A, OLAIZ G, RULL JA, SEPÚLVEDA J. High Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico. **Archives of Medical Research** 2004; 35: 76–81.

AHMED Q, AVOLIO A. Determination of Aortic Pulse Wave Velocity From Waveform Decomposition of the Central Aortic Pressure Pulse. **Hypertension** 2008; 51: 188–195.

AIT-OUFELLA H, COLLIN C, BOZEC E, LALOUX B, ONG K, DUFOUIL C, BOUTOUYRIE P, LAURENT S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. **Journal of Hypertension** 2010; 28: 2336–2341.

ALAM T, WEINTRAUB N, WEINREB J. What Is the Proper Use of Hemoglobin A1c Monitoring in the Elderly? **J Am Med Dir Assoc** 2006; 7: S60–S64.

ALBERTI KGMM, ECKEL RH, GRUNDY SM, ZIMMET PZ, CLEEMAN JI, DONATO KA, FRUCHART J, JAMES PT, LORIA CM, SMITH Jr SC. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation** 2009; 120: 1640–1645.

ALBERTI KGMM, ZIMMET P, SHAW J, for the International Diabetes Federation (IDF) Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. **The Lancet** 2005; 366: 1059–1062.

ALBERTI KGMM, ZIMMET PZ. Should we dump the metabolic syndrome? No. **BMJ** 2008; 336: 641.

ALHASSAN S, KIAZAND A, BALISE RR, KING AC, REAVEN GM, GARDNER CD. Metabolic syndrome: do clinical criteria identify similar individuals among overweight premenopausal women? **Metabolism Clinical and Experimental** 2008; 57: 49–56.

ALISI A, CIANFARANI S, MANCO M, AGOSTINI C, NOBILI V. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: Pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. **Annals of Medicine** 2011; DOI:10.3109/07853890.2010.547869.

ALMEIDA T, MARQUES M, MOJZITA D, AMORIM MA, SILVA RD, ALMEIDA B, RODRIGUES P, LUDOVICO P, HOHMANN S, MORADAS-FERREIRA P, CORTE-REAL M, COSTA V. Isc1p Plays a Key Role in Hydrogen Peroxide Resistance and Chronological Lifespan through Modulation of Iron Levels and Apoptosis. **Molecular Biology of the Cell** 2008; 19: 865–876.

ALOM-RUIZ SP, ANILKUMAR N, SHAH AM. Reactive Oxygen Species and Endothelial Activation. **Antioxid Redox Signal** 2008; 10(6): 1089–1100.

ALVAREZ MM, VIEIRA ACR, SICHIERI R, VEIGA GV. Prevalence of metabolic syndrome and of its specific components among adolescents from Niterói City, Rio de Janeiro State, Brazil. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2011; 55(2): 164–70.

ANDERSEN HR, NIELSEN JB, NIELSEN F, GRANDJEAN P. Antioxidant enzyme activities in human erythrocytes. **Clinical Chemistry** 1997; 43(4): 562–568.

ANDERSON JG, TAYLOR AG. The Metabolic Syndrome and Mindy-Body Therapies: A Systematic Review. **Journal of Nutrition and Metabolism** 2001; DOI:10.1155/2011/276419.

ANDREADOU I, FARMAKIS D, PROKOVAS E, SIGALA F, ZOGA A, SPYRIDAKI K, PAPALOIS A, PAPAPETROPOULOS A, ANASTASIOU-NANA M, KREMASTINOS DT, ILIODROMITIS EK. Short-term statin administration in hypercholesterolaemic rabbits resistant to postconditioning: effects on infarct size, endothelial nitric oxide synthase, and nitro-oxidative stress. **Cardiovascular Research** 2012; 94: 501–509.

ANG E-T, TAI Y-K, LO S-Q, SEET R, SOONG T-W. Neurodegenerative diseases: exercising toward neurogenesis and neuroregeneration. **Frontiers in Aging Neuroscience** 2010; DOI:10.3389/fnagi.2010.00025.

ARCARO G, CRETTI A, BALZANO S, LECHI A, MUGGEO M, BONORA E, BONADONNA RC. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans: Sites and Mechanisms. **Circulation** 2002; 105: 576–582.

ARMUTCU F, ATAYMEN M, ATMACA H, GUREL A. Oxidative stress markers, C-reactive protein and heat shock protein 70 levels in subjects with metabolic syndrome. **Clin Chem Lab Med** 2008; 46(6): 785–790.

ARNER P, BERNARD S, SALEHPOUR M, POSSNERT G, LIEBL J, STEIER P, BUCHHOLZ BA, ERIKSSON M, ARNER E, HAUNER H, SKURK T, RYDÉN M, FRAYN KN, SPALDING KL. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. **Nature** 2011; DOI:10.1038/nature10426.

ASKIE LM, BAUR LA, CAMPBELL K, DANIELS LA, HESKETH K, MAGAREY A, MIHRSHAHI S, RISSEL C, SIMES J, TAYLOR B, TAYLOR R, VOYSEY M, WEN LM, EPOCH Collaboration. The Early Prevention of Obesity in CHildren (EPOCH) Collaboration – an Individual Patient Data Prospective Meta-Analysis. **BMC Public Health** 2010; 10: 728.

ASL SZ, GHASEMI A, AZIZI F. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. **Clinical Biochemistry** 2008; 41: 1342–1347.

AVOLIO AP, BUTLIN M, WALSH A. Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis – their role in enhancing cardiovascular assessment. **Physiol Meas** 2010; 31: R1–R47.

BÄHR I-N, TRETTER P, KRÜGER J, STARK RG, SCHIMKUS J, UNGER T, KAPPERT K, SCHOLZE J, PARHOFER KG, KINTSCHER U. High-Dose Treatment With Telmisartan Induces Monocytic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Target Genes in Patients With the Metaboilic Syndrome. **Hypertension** 2011; 58: 725–732.

BAILLARGEON J-P, JAKUBOWICZ DJ, IOURNO MJ, JAKUBOWICZ S, NESTLER JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and nomal indices of insulin sensitivity. **Fertility and Sterility** 2004; 82(4): 893–902.

BAI Q, LAI X, ZHANG A-H, LU X-H, TIAN S-L, FAN M-H, WANG Y, WANG T. Metabolic syndrome and its components associated with endothelial dysfunction in chronic kidney disease patients. **Vascular Health and Risk Management** 2012; 8: 15–21.

BAKER AR, GOODLOE RJ, LARKIN EK, BAECHLE DJ, SONG YE, PHILLIPS LS, GRAY-MCGUIRE CL. Multivariate association analysis of the components of metabolic syndrome from the Framingham Heart Study. **BMC Proceedings** 2009; 3(Suppl 7): S42. DOI:10.1186/1753-6561-3-S7-S42.

BALDUS S, HEESCHEN C, MEINERTZ T, ZEIHNER AM, EISERICH JP, MÜNDEL T, SIMOONS ML, HAMM CW, on the behalf of the CAPTURE Investigators. Myeloperoxidase Serum Levels Predict Risk in Patients With Acute Coronary Syndromes. **Circulation** 2003; 108: 1440–1445.

BALDUS S, HEITZER T, EISERICH J, LAU D, MOLLNAU H, ORTAK M, PETRI S, GOLDMAN B, DUCHSTEIN H-J, BERGER J, HELMCHEN U, FREEMAN BA, MEINERTZ T, MÜNDEL T. Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion. **Free Radical Biology Medicine** 2004; 37: 902–911.

BALKAU B, CHARLES MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabet Med** 1999; 16: 442–3.

BALKAU B, DEANFIELD JE, DESPRÉS J, BASSAND J, FOX KAA, SMITH SC, JR, BARTER P, TAN C, GAAL LC, WITTCHEN H, MASSIEN C, HAFFNER SM. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA). A Study of Waist Circumference, Cardiovascular Disease, and Diabetes Mellitus in 168 000 Primary Care Patients in 63 Countries. **Circulation** 2007; 116: 1942–1951.

BALLETSCHOFER BM, RITTIG K, ENDERLE MD, VOLK A, MAERKER E, JACOB S, MATTHAEI S, RETT K, HÄRING HU. Endothelial Dysfunction Is Detectable in Young Normotensive First-Degree Relatives of Subjects With Type 2 Diabetes in Association With Insulin Resistance. **Circulation** 2000; 101: 1780–1784.

BANDEIRA SM, GUEDES GS, FONSECA LJS, PIRES AS, GELAIN DP, MOREIRA JCF, RABELO LA, VASCONCELOS SML, GOULART MOF. Characterization of Blood Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Increase in Lipid Peroxidation and SOD Activity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** 2012; DOI: 10.1155/2012/819310.

BARANOVA A, TRAN TP, BIRERDINC A, YOUNOSSI ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. **Aliment Pharmacol Ther** 2011; 33: 801–814.

BARZILAY JI, ABRAHAM L, HECKBERT SR, CUSHMAN M, KULLER LH, RESNICK HE, TRACY RP. The Relation of Markers of Inflammation to the Development of Glucose Disorders in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. **Diabetes** 2001; 50: 2384–2389.

BASU A, WILKINSON M, PENUGONDA K, SIMMONS B, BETTS NM, LYONS TJ. Freeze-dried strawberry powder improves lipid profile and lipid peroxidation in women with metabolic syndrome: baseline and post intervention effects. **Nutrition Journal** 2009; 8: 43. DOI:10.1186/1475-2891-8-43.

BECKER-CATANIA SG, GREGORY TL, YANG Y, GAU C-L, VELLIS J, CEDERBAUM SD, IYER RK. Loss of Arginase I Results in Increased Proliferation of Neuronal Stem Cells. **Journal of Neuroscience Research** 2006; 84: 735–746.

BELLIEN J, FAVRE J, IACOB M, GAO J, THUILLEZ C, RICHARD V, JOANNIDÈS R. Arterial Stiffness Is Regulated by Nitric Oxide and Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor During Changes in Blood Flow in Humans. **Hypertension** 2010; 55: 674–680.

BEN-NOUN LL, LAOR A. Relationship between changes in neck circumference and cardiovascular risk factors. **Exp Clin Cardiol** 2006; 11(1): 14–20.

BEN-NOUN LL, LAOR A. Relationship of Neck Circumference to Cardiovascular Risk Factors. **Obes Res** 2003; 11: 226–231.

BERGH N, LARSSON P, ULFHAMMER E, JERN S. Effect of shear stress, statins and TNF- α on hemostatic genes in human endothelial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 2012; 420: 166–171.

BERNEIS KK, KRAUSS RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. **J Lipid Res** 2002; 43: 1363–1379.

BERTOLUCI MC, QUADROS AS, SARMENTO-LEITE R, SCHAAN BD. Insulin resistance and triglyceride/HDL_C are associated with coronary artery disease. **Diabetology & Metabolic Syndrome** 2010; 2: 11.

BESTERMANN JR, WH. The ADMA-Metformin Hypothesis: Linking the Cardiovascular Consequences of the Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. **Cardiorenal Med** 2011; 1: 211–219.

BHARDWAJ S, MISRA A, MISRA R, GOEL K, BHATT SP, RASTOGI K, VIKRAM NK, GULATI S. High Prevalence of Abdominal, Intra-Abdominal and Subcutaneous Adiposity and Clustering of Risk Factors among Urban Asian Indians in North India. **PLoS ONE** 2011; 6(9): e24362. DOI:10.1371/journal.pone.0024362.

BICKERTON AST, ROBERTS R, FIELDING BA, TORNQVIST H, BLAAK EE, WAGENMAKERS AJM, GILBERT M, HUMPHREYS SM, KARPE F, FRAYN KN. Adipose tissue fatty acid metabolism in insulin-resistant men. **Diabetologia** 2008; 51: 1466–1474.

BJÖRNTORP P. “Portal” Adipose Tissue as a Generator of Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes. **Arteriosclerosis** 1990; 10(4): 493–496.

BLANKENBERG S, RUPPRECHT HJ, BICKEL C, TORZEWSKI M, HAFNER G, TIRET L, SMIEJA M, CAMBIEN F, MEYER J, LACKNER KJ, for the AtheroGene Investigators. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular events in Patients with Coronary Artery Disease. **N Engl J Med** 2003; 349: 1605–13.

BLOOMGARDEN ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care** 2003; 26(3): 933–939.

BODEN G, CHEN X, RUIZ J, WHITE JV, ROSSETTI L. Mechanisms of Fatty Acid-induced Inhibition of Glucose Uptake. **J Clin Invest** 1994; 93: 2438–2446.

BÖGER RH, SYDOW K, BORLAK J, THUM T, LENZEN H, SCHUBERT B, TSIKAS D, BODE-BÖGER SM. LDL Cholesterol Upregulates Synthesis of Asymmetrical Dimethylarginine in Human Endothelial Cells: Involvement of *S*-Adenosylmethionine-Dependent Methyltransferases. **Circ Res** 2000; 87: 99–105.

BORTOLOTTO LA. Alterações da rigidez arterial na hipertensão, diabetes, insuficiência renal e doenças sistêmicas. **Rev Bras Hipertens** 2004; 11(3): 161–168.

BORTOLOTTO LA. Alterações das Propriedades Funcionais e Estruturais de Grandes Artérias no Diabetes Mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2007; 51/2: 176–184.

BOUTOUYRIE P, VERMEERSCH SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’. The Reference Values for Arterial Stiffness’ Collaboration. **European Heart Journal** 2010; 31: 2338–2350.

BRADFORD MM. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. **Anal Biochem** 1976; 72: 248–254.

BRAY GA. Pathophysiology of obesity. **Am J Clin Nutr** 1992; 55: 488S–92S.

BRENNAN M-L, PENN MS, VAN LENTE F, NAMBI V, SHISHEHBOR MH, AVVILLES RJ, GOORMASTIC M, PEPOY ML, MCERLEAN ES, TOPOL EJ, NISSEN SE, HAZEN SL. Prognostic Value of Myeloperoxidase in Patients with Chest Pain. **N Engl J Med** 2003; 349: 1595–1604.

BREVETTI G, LAURENZANO E, GIUGLIANO G, LANERO S, BREVETTI L, LUCIANO R, CHIARIELLO M. Metabolic syndrome and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases** 2010; 20: 676–682.

BREWER GJ. Epigenetic oxidative redox shift (EORS) theory of aging unifies the free radical and insulin signaling theories. **Exp Gerontol** 2010; 45(3): 173–179.

BREWER LC, CHAI H, BAILEY KR, KULLO IJ. Measures of arterial stiffness and wave reflection are associated with walking distance in patients with peripheral arterial disease. **Atherosclerosis** 2007; 191: 384–390.

BRIASOULIS A, TOUSOULIS D, ANDROULAKIS ES, PAPAGEORGIOU N, LATSIOS G, STEFANADIS C. Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis: Focus on Novel Therapeutic Approaches. **Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery** 2012; 7: 21–32.

BRIET M, SCHIFFRIN EL. The Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome. **Curr Hypertens Rep** 2011; 13: 163–172.

BRIONES AM, RODRÍGUEZ-CRIADO N, HERNANZ R, GARCÍA-REDONDO AB, RODRIGUES-DÍEZ RR, ALONSSO MJ, EGIDO J, RUIZ-ORTEGA M, SALAICES M. Atorvastatin Prevents Angiotensin II-Induced Vascular Remodeling and Oxidative Stress. **Hypertension** 2009; 54: 142–149.

BRIONES AM, TOUYZ RM. Oxidative Stress and Hypertension: Current Concepts. **Curr Hypertens Rep** 2010; 12: 135–142.

BRITTON KA, FOX CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. **Circulation** 2011; 124: e837–e841.

BRUCE KD, BYRNE CD. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. **Postgrad Med J** 2009; 85: 614–621.

BRUCE KD, HANSON MA. The Developmental Origins, Mechanisms, and Implications of Metabolic Syndrome. **J Nutr** 2010; 140: 648–652.

BRUNO G, MERLETTI F, BIGGERI A, BARGER G, FERRERO S, RUNZO C, CERAI SP, PAGANO G, CAVALLO-PERIN P. Metabolic Syndrome as a Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 2004; 27: 2689–2694.

BUIJSSE B, LEE D-H, STEFFEN L, ERICKSON RR, LUEPKER RV, JACOBS JR DR, HOLTZMAN JL. Low Serum Glutathione Peroxidase Activity Is Associated with Increased Cardiovascular Mortality in Individuals with Low HDLc's. **PLoS ONE** 2012; DOI: 10.1371/journal.pone.0038901.

CABLE JC, TAN GD, ALEXANDER SPH, O'SULLIVAN SE. The activity of the endocannabinoid metabolizing enzyme fatty acid amide hydrolase in subcutaneous adipocytes correlates with BMI in metabolically healthy humans. **Lipids in Health and Disease** 2011; 10: 129.

CACOUB P, CAMBOU JP, KOWNATOR S, BELLIARD JP, BEREGI JP, BRANCHEREAU A, CARPENTIER P, LÉGER P, LUIZY F, MAÏZA D, MIHCI E, HERRMANN MA, PRIOLLET P. Prevalence of peripheral arterial disease in high-risk patients using ankle-brachial index in general practice: a cross-sectional study. **Int J Clin Pract** 2009; 63(1): 63–70.

CAGAMPANG FR, POORE KR, HANSON MA. Developmental origins of the metabolic syndrome: Body clocks and stress responses. **Brain, Behavior and Immunity** 2011; 25: 214–220.

CAI H, GRIENGLING KK, HARRISON DG. The vascular NADPH oxidases as therapeutic targets in cardiovascular diseases. **TRENDS in Pharmacological Sciences** 2003; 24(9): 471–478.

CAI H, HARRISON DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. **Cir Res** 2000; 87: 840–844.

CAMERON AJ, MAGLIANO DJ, ZIMMET PZ, WELBORN TA, COLAGIURI S, TONKIN AM, SHAW JE. The metabolic syndrome as a tool for predicting future diabetes: the AusDiab Study. **J Intern Med** 2008; 264: 177–186.

CAMERON AJ, ZIMMET PZ, SHAW JE, ALBERTI KGMM. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement. **Diabet Med** 2009; 26: 306–309.

CAMERON AJ, ZIMMET PZ, SODERBERG S, ALBERTI KMM, SICREE R, TUOMILEHTO J, CHITSON P, SHAW JE. The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes mellitus in Mauritius. **Diabet Med** 2007; DOI:10.1111/j.1464-5491.2007.02288.x.

CAMERON A. The metabolic syndrome: Validity and utility of clinical definitions for cardiovascular disease and diabetes risk prediction. **Maturitas** 2010; 65: 117–121.

CAMERON JD, MCGRATH BP, DART AM. Use of Radial Artery Applanation Tonometry and a Generalized Transfer Function To Determine Aortic Pressure Augmentation in Subjects With Treated Hypertension. **J Am Coll Cardiol** 1998; 32: 1214–20.

CARANTI DA, LAZZER S, DÂMASO AR, AGOSTI F, ZENARO R, MELLO MT, TUFIK S, SARTORIO A. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome in Brazilian and Italian obese adolescents: a comparison study. **Int J Clin Pract** 2008; 62(10): 1526–1532.

CARDOZO E, PAVONE ME, HIRSHFELD-CYTRON JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. **Trends in Endocrinology and Metabolism** 2011; 22(3): 103–109.

CASTELLI WP, DOYLE JT, GORDON T, HAMES CG, HJORTLAND MC, HULLEY SB, KAGAN A, ZUKEL WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. **Circulation** 1977; 55: 767–772.

Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em <http://www.cdc.gov/nchs/icd.htm>. Acesso em 22 de novembro de 2011.

CEREDA E, CASSANI E, BARICHELLA M, CACCIALANZA R, PEZZOLI G. Anthropometric indices of fat distribution and cardiometabolic risk in Parkinson's disease. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases** 2001; DOI:10.1016/j.numecd.2011.04.004.

CERIELLO A, MOTZ E. Is Oxidative Stress the Pathogenic Mechanism Underlying Insulin Resistance, Diabetes, and Cardiovascular Disease? The Common Soil Hypothesis Revisited. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2004; 24: 816–823.

CHAE CU, PFEFFER MA, GLYNN RJ, MITCHELL GF, TAYLOR JO, HENNEKENS CH. Increased Pulse Pressure and Risk of Heart Failure in the Elderly. **JAMA** 1999; 281(7): 631–639.

CHA JC, IVANOV V, ROOMI MW, KALINOVSKY T, NIEDZWIECKI A, RATH M. Nutritional improvement of metabolic syndrome parameters in immature fructose-fed wild-type mice. **Molecular Medicine Reports** 2011; 4: 1053–1059.

CHAN DC, WATTS GF, NG TWK, YAMASHITA S, BARRETT PHR. Effect of weight loss on markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome. **Eur J Clin Invest** 2008; 30(10): 743–751.

CHANG C-I, LIAO JC, KUO L. Arginase modulates nitric oxide production in activated macrophages. **Am J Physiol** 1998; 274(Heart Circ Physiol 43): H342–H348.

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): 1195–1200.

CHEN C-H, NEVO E, FETICS B, PAK PH, YIN FCP, MAUGHAN WL, KASS DA. Estimation of Central Aortic Pressure Waveform by Mathematical Transformation of Radial Tonometry Pressure. **Circulation** 1997; 95: 1827–1836.

CHEN G, HUANG C, CHANG M, CHEN C, CHEN S, HUANG C, CHAO P. Two unhealthy dietary habits featuring a high fat content and a sucrose-containing beverage intake, alone or in combination, on inducing metabolic syndrome in Wistar rats and C57BL/6J mice. **Metabolism Clinical and Experimental** 2011; 60: 155–164.

CHENG TO. Metabolic Syndrome in China. **Circulation** 2004; 109: e180.

CHEN S-J, YEN C-H, HUANG Y-C, LEE B-J, HSIA S, LIN P-T. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. **PLoS ONE** 2012; 7(9): e45693. DOI:10.1371/journal.pone.0045693.

CHEN W, SRINIVASAN SR, BERENSON GS. Differential impact of heart rate on arterial wall stiffness and thickness in young adults: The Bogalusa Heart Study. **Journal of the American Society of Hypertension** 2008; 2(3): 152–157.

CHEN Y-DI, SHEU WH-H, SWISLOCKI ALM, REAVEN GM. High Density Lipoprotein Turnover in Patients With Hypertension. **Hypertension** 1991; 17: 386–393.

CHEN Z, PENG I-C, CUI X, LI Y-S, CHIEN S, SHYY JY-J. Shear stress, SIRT1, and vascular homeostasis. **PNAS** 2010; 107(22): 10268–10273.

CNOP M, LANDCHILD MJ, VIDAL J, HAVEL PJ, KNOWLES NG, CARR DR, WANG F, HULL RL, BOYKO EJ, RETZLAFF BM, WALDEN CE, KNOPP RH, KAHN SE. The Concurrent Accumulation of Intra-Abdominal and Subcutaneous Fat Explains the Association Between Insulin Resistance and Plasma Leptin Concentrations. **Diabetes** 2002; 51: 1005–1015.

COLAS R, SASSOLAS A, GUICHARDANT M, CUGNET-ANCEAU C, MORET M, MOULIN P, LAGARDE M, CALZADA C. LDL from obese patients with the metabolic syndrome show increased lipid peroxidation and activate platelets. **Diabetologia** 2011; DOI:10.1007/s00125-011-2272-8.

CREAGER MA, LÜSCHER TF, CONSENTINO F, BECKMAN JA. Diabetes and Vascular Disease. Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part I. **Circulation** 2003; 108: 1527–1532.

CRILLY M, COCH C, BRUCE M, CLARK H, WILLIAMS D. Indices of cardiovascular function derived from peripheral pulse wave analysis using applanation tonometry: a measurement repeatability study. **Vascular Medicine** 2007a; 12: 189–197.

CRILLY M, COCH C, BRUCE M, CLARK H, WILLIAMS D. Repeatability of central aortic blood pressures measured non-invasively using radial applanation tonometry and peripheral pulse wave analysis. **Blood Press** 2007b; 16(4): 262–9.

CRILLY M, COCH C, CLARK H, BRUCE M, WILLIAMS D. Repeatability of the measurement of augmentation index in the clinical assessment of arterial stiffness using radial applanation tonometry. **Scand J Clin Lab Invest** 2007; 67(4): 413–22.

CRUZ ML, WEINGENSBURG MJ, HUANG TT, BALL G, SHAIBI GQ, GORAN MI. The Metabolic Syndrome in Overweight Hispanic Youth and the Role of Insulin Sensitivity. **J Clin Endocrinol Metabol** 2004; 89(1): 108–113.

CUNHA RS. Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas. **Rev Bras Hipertens** 2004; 11(3): 152–156.

DANDONA P, ALJADA A, CHAUDHURI A, MOHANTY P, GARG R. Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. **Circulation** 2005; 111: 1448–1454.

DAUGHERTY A, DUNN JL, RATERI DL, HEINECKE JW. Myeloperoxidase, a Catalyst for Lipoprotein Oxidation, Is Expressed in Human Atherosclerotic Lesions. **J Clin Invest** 1994; 94: 437–444.

DAVEL AP, WENCESLAU CF, AKAMINE EH, XAVIER FE, COUTO GK, OLIVEIRA HT, ROSSONI LV. Endothelial dysfunction in cardiovascular and endocrine-metabolic diseases: an update. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 2011; 44: 920–932.

DAVIES JI, BAKSI J, FRANCIS DP, HADJILOIZOU N, WHINNETT ZI, MANISTY CH, AGUADO-SIERRA J, FOALE RA, MALIK IS, TYBERG JV, PARKER KH, MAYET J, HUGHES AD. The arterial reservoir pressure increases with aging and is the major determinant of the aortic augmentation index. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2010; 298: H580–H586.

DAVIES JI, STRUTHERS AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. **J Hypertens** 2003;463–472.

DAVIES KJA. Oxidative Stress, Antioxidant Defenses, and Damage Removal, Repair, and Replacement Systems. **IUBMB Life** 2000; 50: 279–289.

DAVIS RL, LAVINE CL, ARREDONDO MA, MCMAHON P, TENNER JR TE. Differential Indicators of Diabetes-Induced Oxidative Stress in New Zealand White Rabbits: Role of Dietary Vitamin E Supplementation. **Int Jnl Experimental Diab Res** 2002; 3: 185–192.

DEANFIELD JE, HALCOX JP, RABELINK TJ. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. **Circulation** 2007; 115: 1285–1295.

DE CIUCEIS C, PORTERI E, RIZZONI D, CORBELLINI C, LA BORIA E, BOARI GEM, PILU A, MITTEMPERGHER F, DI BETTA E, CASELLA C, NASCIMBENI R, ROSEI CA, RUGGERI G, CAIMI L, ROSEI EA. Effects of Weight Loss on Structural and Functional Alterations of Subcutaneous Small Arteries in Obese Patients. **Hypertension** 2011; 58: 29–36.

DE FERRANTI SD, GAUVREAU K, LUDWIG DS, NEUFELD EJ, NEWBURGER JW, RIFAI N. Prevalence of the Metabolic Syndrome in American Adolescents: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Circulation** 2004; 110: 2494–2497.

DEIGNAN JL, LIVESAY JC, SHANTZ LM, PEGG AE, O'BRIEN WE, IYER RK, CEDERBAUM SD, GRODY WW. Polyamine homeostasis in Arginase knockout mice. **Am J Physiol Cell Physiol** 2007; 293: C1296–C1301.

DE JAGER J, KOOY A, LEHERT PH, BETS D, WULFFELÉ MG, TEERLINK T, SCHEFFER PG, SCHALKWIJK CG, DONKER AJM, STEHOUWER CDA. Effects of

short-term treatment with metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. **Journal of Internal Medicine** 2005; 257: 100–109.

DE KLOET AD, KRAUSE EG, WOODS SC. The Renin Angiotensin System and the Metabolic Syndrome. **Physiol Behav** 2010; 100(5): 525–534.

DEMIRCAN N, GÜREL A, ARMUTCU F, ÜNALACAK M, AKTUNÇ E, ATMACA H. The evaluation of serum cyctatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. **Med Sci Monit** 2008; 14(2): CR97–101.

DENGO AL, DENNIS EA, ORR JS, MARINIK EL, EHRlich E, DAVY BM, DAVY KP. Arterial Destiffening With Weight Loss in Overweight and Obese Middle-Aged and Other Adults. **Hypertension** 2010; 55: 855–861.

DIAS RG, NEGRÃO CE, KRIEGER MH. Nitric Oxide and the Cardiovascular System: Cell Activation, Vascular Reactivity and Genetic Variant. **Arq Bras Cardiol** 2011; 96(1): 68–75.

DIMMELER S, HAENDELER J, ZEIHNER AM. Regulation of endothelial cell apoptosis in atherothrombosis. **Current Opinion in Lipidology** 2002; 13: 531–536.

DULEBA AJ. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. **Steroids** 2012; 77: 306–311.

DOLE VP. A relationship between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose. **J Clin Invest** 1956; 35: 150–154.

DUPREZ DA. Arterial Stiffness and Endothelial Function: Key Players in Vascular Health. **Hypertension** 2010; 55: 612–613.

DURANTE W, JOHNSON FK, JOHNSON RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology** 2007; 34: 906–911.

DUVNJAK M, LEROTI I, BARSİ N, TOMASI V, VIROVI JL, VELAGI V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. **World J Gastroenterol** 2007; 14: 4539–50.

ECKEL RH, ALBERTI KGMM, GRUNDY SM, ZIMMET PZ. The metabolic syndrome. **The Lancet** 2010; 375: 181–183.

ECKEL RH, KAHN R, ROBERTSON RM, RIZZA RA. Preventing Cardiovascular Disease and Diabetes. **Diabetes Care** 2006; 29(7): 1697–1699.

EISERICH JP, BALDUS S, BRENNAN M-L, MA W, ZHANG C, TOUSSON A, CASTRO L, LUSIS AJ, NAUSEEF WM, WHITE CR, FREEMAN BA. Myeloperoxidase, a Leukocyte-Derived Vascular NO Oxidase. **Science** 2002; 296: 2391–2394.

EL-KOOFY NM, ANWAR GM, EL-RAZIKY MS, EL-HENNAWY AM, EL-MOUGY FM, EL-KARAKSY HM, HASSANIN FM, HELMY HM. The Association of Metabolic

Syndrome, Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Overweight/Obese Children. **The Saudi Journal of Gastroenterology** 2012; 18(1): 44–49.

ENDEMANN DH, SCHIFFRIN EL. Endothelial Dysfunction. **J Am Soc Nephrol** 2004; 15: 1983–1992.

ERDELY A, KEPKA-LENHART D, SALMEN-MUNIZ R, CHAPMAN R, HULDERMAN T, KASHON M, SIMEONOVA PP, MORRIS JR SM. Arginase Activities and Global Arginine Bioavailability in Wild-Type and ApoE-Deficient Mice: Responses to High Fat and High Cholesterol Diets. **PLoS ONE** 5(12): e15253. DOI:10.1371/journal.pone.0015253.

ERICKSON JR, HE BJ, GRUMBACH IM, ANDERSON ME. CaMKII in the cardiovascular system: sensing redox states. **Physiol Rev** 2011; 91: 885–915.

EVANS JL, GOLDFINE ID, MADDUX BA, GRODSKY GM. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathways: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. **Endocrine Reviews** 2002; 23(5): 599–622.

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.

FANTIN F, MATTOCKS A, BULPITT CJ, BAYANA W, RAJKUMAR C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? **Age and Ageing** 2007; 36: 43–48.

FARAH R, JUBRAN F, KHAMISY-FARAH R. Effects of statins on oxidative stress and primed polymorphonuclear leukocytes in hyperlipidemic patients. **Biotechnic & Histochemistry** 2012; DOI:10.3109/10520295.2012.719243.

FARIN HMF, ABBASSI F, REAVEN GM. Body mass index and waist circumference correlate to the same degree with insulin-mediated glucose uptake. **Metabolism Clinical and Experimental** 2005; 54: 1323–1328.

FARIN HMF, ABBASSI F, REAVEN GM. Comparison of Body Mass Index Versus Waist Circumference With the Metabolic Changes That Increase the Risk of Cardiovascular Disease in Insulin-Resistant Individuals. **Am J Cardiol** 2006; 98: 1053–1056.

FÉLÉTOU M, VANHOUTTE PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2006; 291: H985–H1002.

FERRO FED, LIMA VBS, SOARES NRM, ALMONDES KGS, PIRES LV, COZZOLINO SMF, MARREIRO DN. Parameters of Metabolic Syndrome and Its Relationship with Zincemia and Activities of Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase in Obese Women. **Biol Trace Elem Res** 2011; 143: 787–793.

FISCHER-RASOKAT U, BRECK F, ZEIHNER AM, SPYRIDOPOULOS I. Radial augmentation index unmasks premature coronary artery disease in younger males. **Blood Press Monit** 2009; 14(2): 59–67.

FITCH RM, VERGONA R, SULLIVAN ME, WANG Y-X. Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. **Cardiovascular Research** 2001; 51: 351–358.

FLEKAC M, SKRHA J, HILGERTOVA J, LACINOVA Z, JAROLIMKOVA M. Gene polymorphisms of superoxide dismutases and catalase in diabetes mellitus. **BMC Medical Genetics** 2008; 9: 30. DOI:10.1186/1471-2350-9-30.

FLORKOWSKI CM, CHEN-HARRIS JS. Methods of Estimating GFR - Different Equations Including CKD-EPI. **Clin Biochem Rev** 2011; 32(2): 75–9.

FONG K-L, MCCAY PB, POYER JL, KEELE BB, MISRA H. Evidence that peroxidation of lysosomal membranes is initiated by hydroxyl free radicals produced during flavin enzyme activity. **J Biol Chem** 1973; 248: 7792–7797.

FONSECA FAH. Síndrome metabólica sem obesidade central: mito ou realidade? **Rev Bras Hipertens** 2008; 15(3): 168–169.

FONSECA VA. The Metabolic Syndrome, Hyperlipidemia, and Insulin Resistance. **Clinical Cornerstone** 2005; 7[2/3]: 61–72.

FORD ES, LI C, SATTAR N. Metabolic Syndrome and Incident Diabetes. **Diabetes Care** 2008; 31: 1898–1904.

FORD ES, MOKDAD AH, GILES WH, BROWN DW. The Metabolic Syndrome and Antioxidant Concentrations: Findings From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes** 2003; 52: 2346–2352.

FÖRSTERMANN U, SESSA WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal** 2011; DOI:10.1093/eurheartj/ehr304.

FOX CS, MASSARO JM, HOFFMANN U, POU KM, MAUROVICH-HORVAT P, LIU C, VASAN RS, MURABITO JM, MEIGS JB, CUPPLES LA, D'AGOSTINO RB, O'DONNELL CJ. Abdominal Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Compartments. **Circulation** 2007; 116: 39–48.

Framingham Heart Study: A Project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University. Disponível em <http://www.framinghamheartstudy.org>. Acesso em 21 de novembro de 2011.

FRANKLIN SS. Arterial Stiffness and Hypertension: A Two-Way Street? **Hypertension** 2005; 45: 349–351.

FRANKLIN SS, KHAN SA, WONG ND, LARSON MG, LEVY D. Is Pulse Pressure Useful in Predicting Risk for Coronary Heart Disease? The Framingham Heart Study. **Circulation** 1999; 100: 354–360.

FREI B, FORTE TM, AMES BN, CROSS CE. Gas phase oxidants of cigarette induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. **Biochem J** 1991; 277: 133–138.

FU J-F, SHI H-B, LIU L-R, JIANG P, LIANG L, WANG C-L, LIU X-Y. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? **World J Gastroenterol** 2011; 17(6): 735–742.

FUJITA K, NISHIZAWA H, FUNAHASHI T, SHIMOMURA I, SHIMABUKURO M. Systemic Oxidative Stress is Associated With Visceral Fat Accumulation and the Metabolic Syndrome. **Circ J** 2006; 70: 1437–1442.

FUJITA K, WADA K, NOZAKI Y, YONEDA M, ENDO H, TAKAHASHI H, KIRIKOSHI H, INAMORI M, KOBAYASHI N, KUBOTA K, SAITO S, NAKAJIMA A. Serum nitric oxide metabolite as a biomarker of visceral fat accumulation: Clinical significance of measurement for nitrate/nitrite. **Med Sci Monit** 2011; 17: CR123–131.

FUJITA Y, HOSOKAWA M, FUJIMOTO S, MUKAI E, ABUDUKADIER A, OBARA A, OGURA M, NAKAMURA Y, TOYODA K, NAGASHIMA K, SEINO Y, INAGAKI N. Metformin suppresses hepatic gluconeogenesis and lowers fasting blood glucose levels through reactive nitrogen species in mice. **Diabetologia** 2010; 53: 1472–1481.

FUKAI T, USHIO-FUKAI M. Superoxide Dismutases: Role in Redox Signalling, Vascular Function, and Diseases. **Antioxid Redox Signal** 2011; 15: 1583–1606.

FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. **Nature** 1980; 288(27): 373–376.

FURUKAWA S, FUJITA T, SHIMABUKURO M, IWAKI M, YAMADA Y, NAKAJIMA Y, NAKAYAMA O, MAKISHIMA M, MATSUDA M, SHIMOMURA I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **J Clin Invest** 2004; 114: 1752–1761.

GADDAM KK, VENTURA HO, LAVIE CJ. Metabolic Syndrome and Heart Failure – The Risk, Paradox, and Treatment. **Curr Hypertens Rep** 2011; 13: 142–148.

GALE EAM. Should we dump the metabolic syndrome? Yes. **BMJ** 2008; 336: 640.

GAO L, MANN GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling. **Cardiovascular Research** 2009; 82: 9–20.

GATZKA CD, KINGWELL BA, CAMERON JD, BERRY KL, LIANG Y-L, DEWAR EM, REID CM, JENNINGS GL, DART AM, and the ANBP2 investigators. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. **Journal of Hypertension** 2001; 19: 2197–2203.

GAUTIER JF, MILNER MR, ELAM E, CHEN K, RAVUSSIN E, PRATLEY RE. Visceral adipose tissue is not increased in Pima Indians compared with equally obese Caucasians and is not related to insulin action and secretion. **Diabetologia** 1999; 42: 28–34.

GEDIKLI O, OZTURK S, YILMAZ H, BAYKAN M, KIRIS A, DURMUS I, KARAMAN K, KARAHAN C, CELIK S. Low total antioxidative capacity levels are associated with augmentation index but not pulse-wave velocity. **Heart Vessels** 2009; 24: 366–370.

GELLER DA, NUSSLER AK, DI SILVIO M, LOWENSTEIN CJ, SHAPIRO RA, WANG SC, SIMMONS RL, BILLIAR TR. Cytokines, endotoxin, and glucocorticoids regulate the inducible nitric oxide synthase in hepatocytes. **PNAS** 1993; 90: 522–526.

GERSCH C, PALII SP, IMARAM W, KIM KM, KARUMANCHI SA, ANGERHOFER A, JOHNSON RJ, HENDERSON GN. Reactions of peroxynitrite with uric acid: formation of reactive intermediates, alkylated products and tiuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids** 2009; 28(2): 118–149.

GERSCH C, PALII SP, KIM KM, ANGERHOFER A, JOHNSON RJ, HENDERSON GN. Inactivation of Nitric Oxide by Uric Acid. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids** 2008; 27(8): 967–978.

GHASEMI A, ZAHEDIASL S, AZIZI F. High serum nitric oxide metabolites and incident metabolic syndrome. **Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation** 2012; 72: 523–530.

GHIADONI L, PENNO G, GIANNARELLI C, PLANTINGA Y, BERNARDINI M, PUCCI L, MICCOLLI R, TADDEI S, SALVETTI A, DEL PRATO S. Metabolic Syndrome and Vascular Alterations in Normotensive Subjects at Risk of Diabetes Mellitus. **Hypertension** 2008; 51[part 2]: 440–445.

GIANNOTTI G, LANDMESSER U. Endothelial Dysfunction as an Early Sign of Atherosclerosis. **Herz** 2007; 32(7): 568–572.

GIELEN S, LANDMESSER U. Can we escape natural history? A new look at HDL in coronary artery disease. **Heart** 2011; DOI:10.1136/heartjnl-2011-300612.

GIOLLO Jr LT, MOTA-GOMES MA, MARTIN JFV. A avaliação da resposta anti-hipertensiva com tonometria de aplanção. **Rev Bras Hipertens** 2010; 17(3): 189–190.

GOLAY A, SWISLOCKI ALM, CHEN Y-D I, JASPAN JB, REAVEN GM. Effects of Obesity on Ambient Plasma Glucose, Free Fatty Acid, Insulin, Growth Hormone, and Glucagon Concentrations. **J Clin Endocrinol Metabol** 1986; 63: 481–484.

GOLBIDI S, MESDAGHINIA A, LAHER I. Exercise in the Metabolic Syndrome. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity** 2012; DOI: 10.1155/2012/349710.

GONGORA MC, QIN Z, LAUDE K, KIM HW, MCCANN L, FOLZ JR, DIKALOV S, FUKAI T, HARRISON DG. Role of Extracellular Superoxide Dismutase in Hypertension. **Hypertension** 2006; 48: 473–481.

GONZÁLEZ-CHÁVEZ A, SIMENTAL-MENDIA LE, ELIZONDO-ARGUETA S. elevated triglycerides/HDL-cholesterol ratio associated with insulin resistance. **Cir Cir** 2011; 79: 115–119.

GORAN MI, BERGMAN RN, GOWER BA. Influence of Total vs. Visceral Fat on Insulin Action and Secretion in African American and White Children. **Obesity Research** 2001; 9(8): 423–431.

GRASSI G, BORGHI C. Central blood pressure as estimate of cardiovascular risk: potentials and limitations. **Journal of Hypertension** 2008; 26: 16–17.

GRATTAGLIANO I, PALMIERI VO, PORTINCASA P, MOSCHETTA A, PALAASCIANO G. Oxidative stress-induced risk factors associated with metabolic syndrome: a unifying hypothesis. **Journal of Nutritional Biochemistry** 2008; 19: 491–504.

GRIENGLING KK, ALEXANDER AW. Endothelial control of the cardiovascular system: recent advances. **FASEB J** 1996; 10: 283–292.

GRIENGLING KK, FITZGERALD GA. Oxidative Stress and Cardiovascular Injury. Part II: Animal and Human Studies. **Circulation** 2003; 108: 2034–2040.

GRIENGLING KK, HARRISON DG. Dual Role of Reactive Oxygen Species in Vascular Growth. **Cir Res** 1999; 85: 562–563.

GRIENGLING KK, SORESCU D, USHIO-FUKAI M. NAD(P)H Oxidase: Role in Cardiovascular Biology and Disease. **Circ Res** 2000; 86: 494–501.

GRIENGLING KK, USHIO-FUKAI M. NADH/NADPH Oxidase and Vascular Function. **Trends Cardiovasc Med** 1997; 7: 301–307.

GRIENGLING KK, USHIO-FUKAI M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. **Regulatory Peptides** 2000; 91: 21–27.

GRIGORE L, RASELLI S, GARLASCHELLI K, REDAELLI L, NORATA GD, PIRILLO A, CATAPANO AL. Effect of treatment with pravastatin or ezetimibe on endothelial function in patients with moderate hypercholesterolemia. **Eur J Clin Pharmacol** 2012; DOI: 10.1007/s00228-012-1345-z.

GRONNER MF, BOSI PL, CARVALHO AM, CASALE G, CONTRERA D, PEREIRA MA, DIOGO TM, TORQUATO MTCG, SOUZA GMD, OISHI J, LEAL AMO. Prevalence of metabolic syndrome and its association with educational inequalities among Brazilian adults: a population-based study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** 2011; 44: 713–719.

GRÖNROS J, JUNG C, LUNDBERG JO, CERRATO R, ÖSTENSON C-G, PERNOW J. Arginase inhibition restores in vivo coronary microvascular function in type 2 diabetic rats. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2011; 300: H1174–H1181.

GROOP LC, BONADONNA RC, DELPRATO S, RATHEISER K, ZYCK K, FERRANNINI E, DEFRONZO RA. Glucose and Free Fatty Acid Metabolism in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus: Evidence for Multiple Sites of Insulin Resistance. **J Clin Invest** 1989; 84: 205–213.

GROOP L, ORHO-MELANDER M. The dysmetabolic syndrome. **Journal of Internal Medicine** 2001; 250: 105–120.

GRUNDY SM, BREWER B, CLEEMAN JI, SMITH Jr SC, LENFANT C, for the Conference Participants. 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: 433–438.

GRUNDY SM, CLEEMAN JI, DANIELS SR, DONATO KA, ECKEL RH, FRANKLIN BA, GORDON DJ, KRAUSS RM, SAVAGE PJ, SMITH JR SC, SPERTUS JA, COSTA F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement, Executive Summary. **Circulation** 2005; 112: e285–e290.

GRUNDY SM. Metabolic Syndrome Pandemic. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2008; 28: 629–636.

GRUNDY SM. Point: The Metabolic Syndrome Still Lives. **Clinical Chemistry** 2005; 51(8): 1352–1354.

GRUNDY SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. **J Am Coll Cardiol** 2012; 59: 635–43.

GUIZE L, PANNIER B, THOMAS F, BEAN K, JÉGO B, BENETOS A. Recent advances in metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Archives of Cardiovascular Disease** 2008; 101: 577–583.

GUPTA A, GUPTA V. Metabolic syndrome: What are the risks for humans? **BioScience Trends** 2010; 4(5): 204–212.

GUROVICH AN, BECK DT, BRAITH RW. Aortic Pulse Wave Analysis Is Not a Surrogate for Central Arterial Pulse Wave Velocity. **Exp Biol Med** 2009; 234: 1399–1344.

GUTIERREZ J, BALLINGER SW, DARLEY-USMAR VM, LANDAR A. Free Radicals, Mitochondria, and Oxidized Lipids: The Emerging Role in Signal Transduction in Vascular Cells. **Circ Res** 2006; 99: 924–932.

GWATHMEY TYM, PENDERGRASS KD, REID SD, ROSE JC, DIZ DI, CHAPPELL MC. Angiotensin-(1-7)-Angiotensin-Converting Enzyme 2 Attenuates Reactive Oxygen Species Formation to Angiotensin II Within the Cell Nucleus. **Hypertension** 2010; 55: 166–171.

HA JB. Oxidative Stress in Ovariectomy Menopause and Role of Chondroitin Sulfate. **Arch Pharm Res** 2004; 27: 867–872.

HAMDY O, LEDBURY S, MULLOOLY C, JAREMA C, PORTER S, OVALLE K, MOUSSA A, CASELLI A, CABALLERO AE, ECONOMIDES PA, VEVES A, HORTON ES. Lifestyle Modification Improves Endothelial Function in Obese Subjects With the Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Care** 2003; 26: 2119–2125.

HAMER M, MALAN NT, HARVEY BH, MALAN L. Depressive symptoms and sub-clinical atherosclerosis in Africans: Role of metabolic syndrome, inflammation and sympathoadrenal function. **Physiology & Behavior** 2011; 104: 744–748.

HANLEY AJG, WILLIAMS K, FESTA A, WAGENKNECHT LE, D'AGOSTINO RB, HAFFNER SM. Liver Markers and Development of the Metabolic Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Diabetes** 2005; 54: 3140–3147.

HANSEL B, GIRAL P, NOBECOURT E, CHANTEPIE S, BRUCKERT E, CHAPMAN J, KONTUSH A. Metabolic Syndrome Is Associated with Elevated Oxidative Stress and Dysfunctional Dense High-Density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity. **J Clin Endocrinol Metab** 2004; 89: 4963–4971.

HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **J Gerontol** 1956; 11: 298–300.

HARMAN D. Aging: Overview. **Ann N Y Acad Sci** 2001; 928: 1–21. DOI:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05631.x.

HARMAN D. The aging process. **Proc Natl Acad Sci** 1981; 78: 7124–7128.

HATZAKIS A, WAIT S, BRUIX J, BUTI M, CARBALLO M, CAVALERI M, COLOMBO M, DELAROCQUE-ASTAGNEAU E, DUSHEIKO G, ESMAT G, ESTEBAN R, GOLDBERG D, GORE C, LOK ASF, MANNS M, MARCELLIN P, PAPTAEODORIDIS G, PETERLE A, PRATI D, PIORKOWSKY N, RIZZETTO M, ROUDOT-THORAVAL F, SORIANO V, THOMAS HC, THURSZ M, VALLA D, VAN DAMME P, VELDHUIJZEN IK, WEDEMEYER H, WIESSING L, ZANETTI AR, JANSSEN HLA. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. **Journal of Viral Hepatitis** 2011; 18(Suppl. 1): 1–16.

HAYASHI T, ESAKI T, SUMI D, MUKHERJEE T, IGUCHI A, CHAUDHURI G. Modulating role of estradiol on Arginase II expression in hyperlipidemic rabbits as an atheroprotective mechanism. **PNAS** 2006; 103: 10485–10490.

HAYDEN MR, TYAGI SC. Islet Redox Stress: The Manifold Toxicities of Insulin Resistance, Metabolic Syndrome and Amylin Derived Islet Amyloid in Type 2 Diabetes Mellitus. **J Pancreas** 2002; 3(4): 86–108.

HAYWARD CS, KRAIDLY M, WEBB CM, COLLINS P. Assessment of Endothelial Function Using Peripheral Waveform Analysis. **J Am Coll Cardiol** 2002; 40: 521–8.

HEY C, BOUCHER J-L, GOFF SV, KETTERER G, WESSLER I, RACKÉ K. Inhibition of Arginase in rat and rabbit alveolar macrophages by N^ω-hydroxy-D,L-inospisine, effects on L-arginine utilization by nitric oxide synthase. **British Journal of Pharmacology** 1997; 121: 395–400.

HIGASHI Y, SANADA M, SASAKI S, NAKAGAWA K, GOTO C, MATSUURA H, OHAMA K, CHAYAMA K, OSHIMA T. Effect of Estrogen Replacement Therapy on Endothelial Function in Peripheral Resistance Arteries in Normotensive and Hypertensive Postmenopausal Women. **Hypertension** 2001; 37: 651–657.

HIROSE H, KAWABE H, KOMIYA N, SAITO I. Relations between Serum Reactive Oxygen Metabolites (ROMs) and Various Inflammatory and Metabolic Parameters in a Japanese Population. **J Atheroscler Thromb** 2009; 16(2): 77–82.

HOEBEL S, DE RIDDER JH, MALAN L. The association between anthropometric parameters, the metabolic syndrome and microalbuminuria in black Africans: the SABPA study. **Cardiovasc J Afr** 2010; 21: 148–152.

HØBJERRE L, ALIBEGOVIC AC, SONNE MP, DELA F, VAAG A, BRUUN JM, STALLKNECHT B. Increased lipolysis but diminished gene expression of lipases in subcutaneous adipose tissue of healthy young males with intrauterine growth retardation. **J Appl Physiol** 2011; DOI:10.1152/jappphysiol.00960.2011.

HOL J, OTTERDAL K, BRELAND UM, STANG E, PEDERSEN TM, HAGELSTEEN K, RANHEIM T, KASPRZYCKA M, HALVORSEN B, HARALDSEN G, AUKRUST P. Statins Affect the Presentation of endothelial Chemokines by Targeting to Multivesicular Bodies. **PLoS ONE** 2012; 7(7): e40673. DOI:10.1371/journal.pone.0040673.

HONG Y, JIN X, MO J, LIN H-M, DUAN Y, PU M, WOLBRETTE DL, LIAO D. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all cause mortality – results of a prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. **J Intern Med** 2007; 262: 113–123.

HOPE SA, TAY DB, MEREDITH IT, CAMERON JD. Comparison of generalized and gender-specific transfer functions for the derivation of aortic waveform. **Am J Physiol Heart Circ Physiol** 2002; 283: H1150–H1156.

HORNIG B, LANDMESSER U, KOHLER C, AHLERSMANN D, SPIEKERMANN S, CHRISTOPH A, TATGE H, DREXLER H. Comparative Effect of ACE Inhibition and Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist on Bioavailability of Nitric Oxide in Patients With Coronary Artery Disease: Role of Superoxide Dismutase. **Circulation** 2001; 103: 799–805.

HOROWITZ S, BINION DG, NELSON VM, KANAA Y, JAVADI P, LAZAROVA Z, ANDREKOPOULOS C, KALYANARAMAN B, OTTERSON MF, RAFIEE P. Increased Arginase activity and endothelial dysfunction in human inflammatory disease. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol** 2007; 292: G1323–G1336.

HOVNIK T, DOLŽAN V, BRATINA NU, PODKRAJŠEK KT, BATTELINO T. Genetic Polymorphisms in Genes Encoding Antioxidant Enzymes Are Associated With Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes. **Diabetes Care** 2009; 32: 2258–2262.

HUTCHESON R, ROCIC P. The Metabolic Syndrome, Oxidative Stress, Environment, and Cardiovascular Disease: The Great Exploration. **Experimental Diabetes Research** 2012; DOI: 10.1155/2012/271028.

HUYBRECHTS SAM, DEVOS DG, VERMEERSCH SJ, MAHIEU D, ACHTEN E, DE BACKER TLM, SEGERS P, VAN BORTEL LM. Carotid to femoral pulse wave velocity: a comparison of real traveled aortic path lengths determined by MRI and superficial measurements. **J Hypertens** 2011; 29: 1577–1582.

HUYNH NN, ANDREWS KL, HEAD GA, KHONG SML, MAYOROV DN, MURPHY AJ, LAMBERT G, KIRIAZIS H, XU Q, DU X-J, CHIN-DUSTING JPF. Arginase II Knockout

Mouse Display a Hypertensive Phenotype Despite a Decreased Vasoconstrictory Profile. **Hypertension** 2009; 54: 294–301.

IGNARRO LJ, BUGA GM, WOOD KS, BYRNS RE, CHAUDHURI G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. **PNAS** 1987; 84: 9265–9269.

IMARAM W, GERSCH C, KIM KM, JOHNSON RJ, HENDERSON GN, ANGERHOFER A. Radicals in the Reaction between Peroxynitrite and Uric Acid Identified by Electron Spin Resonance Spectroscopy and Liquid Chromatography Mass Spectrometry. **Free Radic Biol Med** 2010; 49(2): 275–281.

ISOGAWA A, YAMAKADO M, YANO M, SHIBA T. Serum superoxide dismutase activity correlates with the components of metabolic syndrome or carotid artery intima-media thickness. **Diabetes Research and Clinical Practice** 2009; 86: 213–218.

IYAMU EW, PERDEW H, WOODS GM. Cystein-iron promotes Arginase activity by driving the Fenton reaction. **Biochem Biophys Res Commun** 2008; 376(1): 116–120.

JAISURESH K, SHARMA RK, MEHROTHRA S, KAUL A, BADAURIA DS, GUPTA A, PRASAD N, JAIN A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate in voluntary kidney donors. **Exp Clin Transplant** 2012; 10(1): 14–7.

JIANG L, KIANG Y, QIU B, WANG F, DUAN X, YANG X, YANG J, HUANG W, WANG N. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a rural Chinese population. **Clinica Chimica Acta** 2011; 412: 1983–1988.

JIN R, LOSCALZO J. Vascular Nitric Oxide: Formation and Function. **J Blood Med** 2010; 1: 147–162.

KAESS BM, RONG J, LARSON MG, HAMBURG NM, VITA JA, LEVY D, BENJAMIN EJ, VASAN RS, MITCHELL GF. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. **JAMA** 2012; 308: 875–881.

KAHN R, BUSE J, FERRANNINI E, STERN M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. **Diabetes Care** 2005; 28: 2289–2304.

KAMPUS P, KALS J, RISTIMÄE T, MUDA P, ULST K, ZILMER K, SALONEN RM, TUOMAINEN T-P, TEESALU R, ZILMER M. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. **Journal of Hypertension** 2007; 25: 819–825.

KARPE F, DICKMANN JR, FRAYN KN. Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation. **Diabetes** 2011; 60(10): 2441–2449.

KASHYAP SR, LARA A, ZHANG R, PARK YM, DEFRONZO RA. Insulin Reduces Plasma Arginase Activity in Type 2 Diabetic Patients. **Diabetes Care** 2008; 31(1): 134–139.

KARAHOCAGIL MK, ASLAN M, CEYLAN MR, CIKMAN A, SUNNETCIOGLU M, KUCUKOGLU ME, TASKIN A. Serum myeloperoxidase activity and oxidative stress in patients with acute brucellosis. **Clinical Biochemistry** 2012; 45: 733–736.

KATANO S, NAKAMURA Y, NAKAMURA A, MURAKANI Y, TANAKA T, TAKEBAYASHI T, OKAYAMA A, MIURA K, OKAMURA T, UESHIMA H for HIPOP-OHP Research Group. Relationship between sleep duration and clustering of metabolic syndrome diagnostic components. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy** 2011; 4: 119–125.

KATUSIC ZS. Mechanisms of Endothelial Dysfunction Induced by Aging: Role of Arginase I. **Circ Res** 2007; 101: 640–641.

KAWAMOTO R, TABARA Y, KOHARA K, MIKI T, KUSUNOKI T, TAKAYAMA S, ABE M, KATOH T, OHTSUKA N. Association between fasting plasma glucose and high-sensitivity C-reactive protein: gender differences in a Japanese community-dwelling population. **Cardiovascular Diabetology** 2011a; 10: 51.

KAWAMOTO R, TABARA Y, KOHARA K, MIKI T, KUSUNOKI T, TAKAYAMA S, ABE M, KATOH T, OHTSUKA N. Relationships between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults. **Lipids in Health and Disease** 2011; 10: 79.

KEANEY JF, LARSON MG, VASSAN RS, WILSON PWF, LIPINSKA I, COREY D, MASSARO JM, SUTHERLAND P, VITA JA, BENJAMIN EJ. Obesity and Systemic Oxidative Stress. Clinical Correlates of Oxidative Stress in the Framingham Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2003; 23: 434–439.

KELISHADI R, SHARIFI M, KHOSRAVI A, ADELI K. Relationship Between C-Reactive Protein and Atherosclerotic Risk Factors and Oxidative Stress Markers Among Young Persons 10–18 Years Old. **Clinical Chemistry** 2007; 53(3): 456–464.

KELLY R, HAYWARD C, AVOLIO A, O'ROURKE M. Noninvasive Determination of Age-Related Changes in the Human Arterial Pulse. **Circulation** 1989; 80: 1652–1659.

KELM M, PREIK-STEINHOFF H, PREIK M, STRAUER BE. Serum nitrite sensitively reflects endothelial NO formation in human forearm vasculature: evidence for biochemical assessment of the endothelial L-arginine–NO pathway. **Cardiovascular Research** 1999; 41: 765–772.

KETELHUTH DFJ, HANSSON GK. Cellular immunity, low-density lipoprotein and atherosclerosis: Break of tolerance in the artery wall. **Thromb Haemost** 2011; DOI:10.1160/TH11-05-0321.

KHALEGUI M, KULLO IJ. Aortic augmentation index is associated with ankle-brachial index: A community-based study. **Atherosclerosis** 2007; 195: 248–253.

KHANAM MA, QIU C, LINDEBOOM W, STREATFIELD PK, KABIR ZN, WAHLIN . The Metabolic Syndrome: Prevalence, Associated Factors, and Impact on Survival among Older Persons in Rural Bangladesh. **PLoS ONE** 2011; 6(6): 1–7.

KHOURI H, CO F, BONNEFONT-ROUSSELOT D, LEGRAND A, JORE D, GARDÈS-ALBERT M. Radical-induced oxidation of metformin. **Eur J Biochem** 2004; 271: 4745–4752.

KIM J, MONTAGNANI M, KOH KK, QUON MJ. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. **Circulation** 2006; 113: 1888–1904.

KIMM H, LEE SW, LEE HS, SHIM KW, CHO CY, YUN JE, JEE SH. Associations Between Lipid Measures and Metabolic Syndrome, Insulin Resistance and Adiponectin. **Circulation Journal** 2010; 74: 931–937.

KIM SH, REAVEN GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. **Diabetes Vasc Dis Res** 2004; 2: 68–75.

KIMURA Y, MATSUSHITA Y, NANRI A, MIZOUE T. Metabolic syndrome and depressive symptoms among Japanese men and women. **Environ Health Prev Med** 2011; DOI:10.1007/s12199-011-0206-1.

KIPS JG, SCHUTTE AE, VERMEERSCH SJ, HUISMAN HW, VAN ROOYEN JM, GLYN MC, FOURIE CM, MALAN L, SCHUTTE R, VAN BORTEL LM, SEGERS P. Comparison of central pressure estimates obtained from SphygmoCor, Omron HEM-9000AI and carotid applanation tonometry. **J Hypertens** 2011; 29: 1115–1120.

KIRSZTAJN GM. Avaliação do ritmo de filtração glomerular. **J Bras Patol Med Lab** 2007; 43(4): 257–264.

KISHIDA K, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y, SHIMOMURA I. Visceral adiposity as a target for the management of the metabolic syndrome. **Annals of Medicine** 2011; DOI:10.3109/07853890.2011.564202.

KLACHKO D, WHALEY-CONNELL A. Use of Metformin in Patients with Kidney and Cardiovascular Diseases. **Cardiorenal Med** 2011; 1: 87–95.

KLEBANOFF SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. **J Leukoc Biol** 2005; 598–625.

KLEINBONGARD P, DEJAM A, LAUER T, JAX T, KERBER S, GHARINI P, BALZER J, ZOTZ RB, SCHARF RE, WILLERS R, SCHECHTER AN, FEELISCH M, KELM M. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. **Free Radical Biology & Medicine** 2006; 40: 295–302.

KLEINERT H, PAUTZ A, LINKER K, SCHWARZ PM. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. **European Journal of Pharmacology** 2004; 500: 255–266.

KLIPSTEIN-GROBUSCH K, GEORG T, BOEING H. Interviewer Variability in Anthropometric Measurements and Estimates of Body Composition. **International Journal of Epidemiology** 1997; 26(Suppl. 1): S174–S180.

KOBAYASHI S, INOUE N, OHASHI Y, TERASHIMA M, MATSUI K, MORI T, FUJITA H, AWANO K, KOBAYASHI K, AZUMI H, EJIRI J, HIRATA K, KAWASHIMA S, HAYASHI Y, YOKOZAKI H, ITOH H, YOKOYAMA M. Interaction of Oxidative Stress and Inflammatory Response in Coronary Plaque Instability. Important Role of C-Reactive Protein. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2003; 23: 1398–1404.

KOHARA K, TABARA Y, OSHIUMI A, MIYAWAKI Y, KOBAYASHI T, MIKI T. Radial Augmentation Index: A Useful and Easily Obtainable Parameter for Vascular Aging. **AJH** 2005; 18: 11S–14S.

KONDO T, HIROSE M, KAGEYAMA K. Roles of Oxidative Stress and Redox Regulation in Atherosclerosis. **J Atheroscler Thromb** 2009; 16: 532–538.

KONNOV MV, DOBORDZHINIDZE LM, DEEV AD, GRATSIANSKI NA. Waist circumference below metabolic syndrome harmonizing criteria is associated with increased cardiovascular risk. **Kardiologija** 2010; 50(9): 23–7.

KONO M, TATSUMI K, SAIBARA T, NAKAMURA A, TANABE N, TAKIGUCHI Y, KURIYAMA T. Obstructive Sleep Apnea Syndrome Is Associated With Some Components of Metabolic Syndrome. **Chest** 2007; 131: 1387–1392.

KORHONEN PE, SYVÄNEN KT, VESALAINEN RK, KANTOLA IM, KAUTIAINEN H, JÄRVENPÄÄ S, AARNIO PT. Ankle-brachial index is lower in hypertensive than in normotensive individuals in a cardiovascular risk population. **Journal of Hypertension** 2009; 27: 2036–2043.

KOTANI K, MIYAMOTO M, TANIGUCHI N. Clinical Significance of the Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in Hypertension. **Current Hypertension Reviews** 2010; 6: 251–253.

KOTRONEN A, YKI-JÄRVINEN H. Fatty Liver: A Novel Component of the Metabolic Syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2008; 28: 27–38.

KOTSIS V, STABOULI S, KARAFILLIS I, NILSSON P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. **J Hypertens** 2011; 29: 1847–1853.

KOVAITE M, PETRULIONIENE Z, RYLISKYTE L, BADARIENE J, DZENKEVICIUTE V, CYPIONE A, LAUCEVICIUS A, POLENA S, GINTAUTAS J. Systemic Assessment of Wall Structure and Function in Metabolic Syndrome. **Proc West Pharmacol** 2007; 50: 00–00.

KRAUSHAAR LE, KRÄMER A. Are we losing the battle against cardiometabolic disease? The case for a paradigm shift in primary prevention. **BMC Public Health** 2009; 9: 64.

KREBS M, STINGL H, NOWOTNY P, WEGHUBER D, BISCHOF M, WALDHÄUSL W, RODEN M. Prevention of in Vitro Lipolysis by Tetrahydrolipstatin. **Clinical Chemistry** 2000; 46: 950–954.

KRÖNCKE K-D, FEHSEL K, KOLB-BACHOFEN V. Inducible nitric oxide synthase in human diseases. **Clin Exp Immunol** 1998; 113: 147–156.

KUMAR S, SUD N, FONSECA FV, HOU Y, BLACK SM. Shear stress stimulates nitric oxide signaling in pulmonary arterial endothelial cells via a reduction in catalase activity: role of protein kinase C . **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol** 2010; 298: L105–L116.

KUO LE, CZARNECKA M, KITLINSKA JB, TILAN JU, KVET ANSKÝ R, ZUKOWSKAA Z. chronic Stress, Combined with a High-Fat/High-Sugar Diet, Shifts Sympathetic Ssignaling toward Neuropeptide Y and Leads to Obesity and the Metabolic Syndrome. **Ann NY Acad Sci** 2008; 1148: 232–237.

KUSHIYAMA M, SHIMAZAKI Y, YAMASHITA Y. Relationship Between Metabolic Syndrome and Periodontal Disease in Japanese Adults. **J Periodontol** 2009; 80: 1610–1615.

KUVIN JT, PATEL AR, MANDEEP S, RAND WM, SLINEY KA, PANDIAN NG, KARAS RH. Relation Between High-Density Lipoprotein Cholesterol and Peripheral Vasomotor Function. **Am J Cardiol** 2003; 92: 275–279.

LAAKSO M, MATILAINEN V, KEINÄNEN-KIUKAANNIEMI S. Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. **International Journal of Obesity** 2002; 26: 873–875.

LACY F, KAILASAM MT, O'CONNOR DT, SCHMID-SCHÖNBEIN GW, PARMER RJ. Plasma Hydrogen Peroxide Production in Human Essential Hypertension. Role of Heredity, Gender, and Ethnicity. **Hypertension** 2000; 36: 878–884.

LACY F, O'CONNOR DT, SCHIMID-SCHÖNBEIN GW. Plasma hydrogen peroxide production in hypertensives and normotensive subjects at genetic risk of hypertension. **J Hypertens** 1998; 16: 291–303.

LAKKA H, 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(21): 2709–2716.

LANDMESSER U, HORNIG B, DREXLER H. Endothelial Function: A Critical Determinant in Atherosclerosis? **Circulation** 2004; 109[suppl II]: II-27–II-33.

LANTELME P, MESTRE C, LIEVRE M, GRESSARD A, MILON H. Heart Rate: An Important Confounder of Pulse Wave Velocity Assessment. **Hypertension** 2002; 39: 1083–1087.

LAUER T, PREIK M, RASSAF T, STRAUER BE, DEUSSEN A, FEELISCH M, KELM M. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. **PNAS** 2001; 98(22): 12814–12819.

LAURENT S, COCKCROFT J, BORTEL LV, BOUTOUYRIE P, GIANNATTASIO C, HAYROZ D, PANNIER B, VLACHOPOULOS C, WILKINSON I, STRUIJKER-BOUDIER H, on the behalf of the European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **European Heart Journal** 2006; 27: 2588–2605.

LAVI S, YANG EH, PRASAD A, MATHEW V, BARNES GW, RIHAL CS, LERMAN LO, LERMAN A. The Interaction Between Coronary Endothelial Dysfunction, Local Oxidative Stress, and Endogenous Nitric Oxide in Humans. **Hypertension** 2008; 51: 127–133.

LAVOIE M-E, LHORET-RABASA R, ZIAI S, LAVOIE J-C. Blood Glutathione Peroxidase Activity in Relation with the Risk of Cardiovascular Diseases in Obese Women. **J Diabetes Metab** 2011; 2: 136. DOI:10.4172/2155-6156.1000136.

LEE J, MA S, HENG D, TAN C, CHEW S, HUGHES K, TAI E. Should Central Obesity Be an Optimal or Essential Component of the Metabolic Syndrome? **Diabetes Care** 2007; 30: 343–347.

LEE K-U. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. **Diabetes Research and Clinical Practice** 2001; 54(Suppl. 2): S29–S33.

LEE MY, GRIENGLING KK. Redox Signaling, Vascular Function, and Hypertension. **Antioxid Redox Signal** 2008; 10(6): 1045–1059.

LEHOUX S. Redox signaling in vascular responses to shear and stretch. **Cardiovascular Research** 2006; 71: 269–279.

LEIBOWITZ A, SCHIFFRIN EL. Immune Mechanisms in Hypertension. **Curr Hypertens Rep** 2011; DOI: 10.1007/s11906-011-0224-9.

LEITINGER N. Oxidized phospholipids as triggers of inflammation in atherosclerosis. **Mol Nutr Food Res** 2005; 49: 1063–1071.

LEU H-B, CHUNG C-M, LIN S-J, JONG Y-S, PAN W-H, CHEN J-W. Adiponectin Gene Polymorphism Is Selectively Associated with the Concomitant Presence of Metabolic Syndrome and Essential Hypertension. **PLoS ONE** 6(5): e19999. DOI:10.1371/journal.pone.0019999.

LEVRI KM, SLAYMAKER E, LAST A, YEB J, FERENEC J, D'AMICO F, WILSON SA. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review. **Ann Fam Med** 2005; 3: 457–461.

LEY SH, HARRIS SB, MAMAKEESICK M, NOON T, FIDDLER E, GITTELSON J, WOLEVER TMS, CONNELLY PW, HEGELE RA, ZINMAN B, HANLEY AJG. Metabolic syndrome and its components as predictors of incident type 2 diabetes mellitus in an Aboriginal community. **CMAJ** 2009; 180(6): 617–24.

LIBBY P, RIDKER PM, HANSSON GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. **Nature** 2011; 473: 317–325.

LI C, FORD ES, MCGUIRE LC, MOKDAD AH. Increasing Trends in Waist Circumference and Abdominal Obesity among U.S. Adults. **Obesity** 2007; 15(1): 216–223.

LI C-I, KARDIA SRL, LIU C-S, LIN W-Y, LIN C-H, LEE Y-D, SUNG F-C, LI T-C, LIN C-C. Metabolic syndrome is associated with changes in subclinical arterial stiffness – A community-based Taichung Community Health Study. **BMC Public Health** 2011a; 11: 808.

LI FYL, CHENG KKY, LAM KSL, VANHOUTTE PM, XU A. Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. **Acta Physiol** 2011; 203: 167–180.

LI M, FUKAGAWA NK. Age-Related Changes in Redox Signaling and VSMC Function. **Antioxid Redox Signal** 2010; 12(5): 641–655.

LI M, SLOBODA DM, VICKERS MH. Maternal Obesity and Developmental Programming of Metabolic Disorders in Offspring: Evidence from Animal Models. **Experimental Diabetes Research** 2011b; DOI:10.1155/2011/592408.

LIEB W, LARSON MG, BENJAMIN EJ, YIN X, TOFLER GH, SELHUB J, JACQUES PF, WANG TJ, VITA JA, LEVY D, VASAN R, MITCHELL GF. Multimarker Approach to Evaluate Correlates of Vascular Stiffness: The Framingham Heart Study. **Circulation** 2009; 119: 37–43.

LIN L-Y, LEE W-J, SHEN H-N, YANG W-S, PAI N-H, SU T-C, LIAU C-S. Nitric oxide production is paradoxically decreased after weight reduction surgery in morbid obesity patients. **Atherosclerosis** 2007; 190: 436–442.

LIN Q-C, ZHANG X-B, CHEN G-P, HUANG D-Y, DIN H-B, TANG A-Z. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome in nonobese adults. **Sleep Breath** 2011; DOI:10.1007/s11325-011-0544-7.

LI Q, YANG Z, LU B, WEN J, YE Z, CHEN L, HE M, TAO X, ZHANG W, HUANG Y, ZHANG Z, QU S, HU R. Serum uric acid level and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. **Cardiovascular Diabetology** 2011c; 10: 72.

LIU B, ZHANG J-Y, CAO H-M, WANG Q, WANG H-B. Effect of Rosuvastatin on ROCK Activity, Endothelial Function, and Inflammation in Asian Patients with Atherosclerosis. **Intern Med** 2012; 51: 1177–1182.

LI W, SHI Y, YANG R, CUI J, XIAO Y, WANG B, LE G. Effect of somatostatin analog on high-fat diet-induced metabolic syndrome: Involvement of reactive oxygen species. **Peptides** 2010; 31: 625–629.

LOB HE, VINH A, LI L, BLINDER Y, OFFERRMANN S, HARRISON DG. Role of Vascular Extracellular Superoxide Dismutase in Hypertension. **Hypertension** 2011; 58: 232–239.

LONDON GM, BLACHER J, PANNIER B, GUÉRIN AP, MARCHAIS SJ, SAFAR ME. Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure. **Hypertension** 2001; 38: 434–438.

LORENZO C, OKOLOISE M, WILLIAMS K, STERN MP, HAFFNER SM. The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 2003; 26: 3153–3159.

LOVE TJ, QURESHI AA, KARLSON EW, GELFAND JM, CHOI HK. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis. **Arch Dermatol** 2011; 147(4): 419–424.

LU D, KASSAB GS. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. **J R Soc Interface** 2011; 8: 1379–1385.

LUFT FC. Free-radical production and function in blood vessels. **Journal of the American Society of Hypertension** 2011; 5(3): 125–127.

LUKASKI HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. **Am J Clin Nutr** 1987; 46: 537–56.

LÜSCHER TF, CREAGER MA, BECKMAN JA, COSENTINO F. Diabetes and Vascular Disease. Pathophysiology, Clinical Consequences, and Medical Therapy: Part II. **Circulation** 2003; 108: 1655–1661.

LYLE AN, GRIENGLING KK. Modulation of Vascular Smooth Muscle Signaling by Reactive Oxygen Species. **Physiology** 2005; 21: 269–280.

MACALLISTER RJ, FICKLING SA, WHITLEY GSJ, VALLANCE P. Metabolism of methylarginines by human vasculature; implications for the regulation of nitric oxide synthesis. **Br J Pharmacol** 1994; 112: 43–48.

MACKAY RS, MARG E, OECHSLI R. Automatic Tonometer with Exact Theory: Various Biological Applications. **Science** 1959; 131: 1668–1669.

MAGNUSSEN CG, KOSKINEN J, CHEN W, THOMSON R, SCHMIDT MD, SRINIVASAN SR, KIVIMÄKI M, MATTSSON N, KÄHÖNEN M, LAITINEN T, TAITTONEN L, RÖNNEMAA T, VIKARI JSA, BERENSON GS, JUONALA M, RAITAKARI OT. Pediatric Metabolic Syndrome Predicts Adulthood Metabolic Syndrome, Subclinical Atherosclerosis, and Type 2 Diabetes Mellitus but Is No Better Than Body Mass Index Alone: The Bogalusa Heart Study and the cardiovascular Risk in Young Finns Study. **Circulation** 2010; 122: 1604–1611.

MAHBOOB M, RAHMAN MF, GROVER P. Serum lipid peroxidation and antioxidant enzyme levels in male and female diabetic patients. **Singapore Med J** 2005; 46(7): 322–324.

MAHMUD A, FEELY J. Antihypertensive drugs and arterial stiffness. **Expert Rev Cardiovas Ther** 2003; 1(1): 65–78.

MALACHIAS MVB. A rigidez arterial como marcador de lesão no presente e preditor de risco no futuro. **Rev Bras Hipertens** 2004; 11(3): 157–160.

MALHI H, GUICCIARDI ME, GORES GJ. Hepatocyte Death: A Clear and Present Danger. **Physiol Rev** 2010; 90: 1165–1194.

MALIK S, WONG ND, FRANKLIN SS, KAMATH TV, L'ITALIEN GJ, PIO JR, WILLIAMS R. Impact of the Metabolic Syndrome on Mortality From Coronary Heart

Disease, Cardiovascular Disease, and All Causes in United States Adults. **Circulation** 2004; 110: 1245–1250.

MALLE E, BUCH T, GRONE H-J. Myeloperoxidase in kidney disease. **Kidney International** 2003; 64: 1956–1967.

MANIMUNDA SP, SUGUNAN AP, BENEGAL V, BALAKRISHNA N, RAO MV, PESALA KS. Association of hypertension with risk factors & hypertension related behaviour among the aboriginal Nicobarese tribe living in Car Nicobar Island, India. **Indian J Med Res** 2011; 133: 287–293.

MANNINEN V, TENKANEN L, KOSKINEN P, HUTTUNEN JK, MÄNTTÄRI M, HEINONEN OP, FRICK MH. Joint Effects of Serum Triglyceride and LDL Cholesterol and HDL Cholesterol Concentrations on Coronary Heart Disease Risk in the Helsinki Heart Study: Implications for Treatment. **Circulation** 1992; 85: 37–45.

MANSEGO ML, REDON J, MARTINEZ-HERVAS S, REAL JT, MARTINEZ F, BLESAS S, GONZALEZ-ALBERT V, SAEZ GT, CARMENA R, CHAVES FJ. Different Impacts of Cardiovascular Risk Factors on Oxidative Stress. **Int J Mol Sci** 2011; 12: 6146–6163; DOI:10.3390/ijms12096146.

MAROTTA T, RUSSO BF, FERRARA A. Triglyceride-to-HDL-cholesterol Ratio and Metabolic Syndrome as Contributors to Cardiovascular Risk in Overweight Patients. **Obesity** 2010; 18: 1608–1613.

MARTIN W. Robert F. Furchgott, Nobel laureate (1916-2009) – a personal reflection. **British Journal of Pharmacology** 2009; 158: 633–637.

MASUZAKI H, PATERSON J, SHINYAMA H, MORTON NM, MULLINS JJ, SECKL JR, FLIER JS. A Transgenic Model of Visceral Obesity and the Metabolic Syndrome. **Science** 2001; 294: 2166–2170.

MATHER KJ, VERMA S, ANDERSON TJ. Improved Endothelial Function With Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of the American College of Cardiology** 2001; 37: 1344–50.

MATSUZAWA Y, FUNAHASHI T, KIHARA S, SHIMOMURA I. Adiponectin and Metabolic Syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2004; 24: 29–33.

MATTHAN NR, GIOVANNI A, SCHAEFER EJ, BROWN BG, LICHTENSTEIN AH. Impact of simvastatin, niacin, and/or antioxidants on cholesterol metabolism in CAD patients with low HDL. **J Lipid Res** 2003; 44: 800–806.

MCENIERY CM, SPRATT M, MUNNERY M, YARNELL J, LOWE GD, RUMLEY A, GALLACHER J, BEN-SHLOMO Y, COCKCROFT JR, WILKINSON IB. An Analysis of Prospective Risk Factors for Aortic Stiffness in Men: 20-Year Follow-Up From the Caerphilly Prospective study. **Hypertension** 2010; 56: 36–43.

MCENIERY CM, WALLACE S, MACKENZIE IS, MCDONNELL B, YASMIN, NEWBY DE, COCKCROFT JR, WILKINSON IB. Endothelial Function Is Associated With Pulse

Pressure, Pulse Wave Velocity, and Augmentation Index in Healthy Humans. **Hypertension** 2006; 48: 602–608.

MCENIERY CM, YASMIN, HALL I, QASEM A, WILKINSON IB, COCKCROFT JR, on the behalf of the ACCT (The Anglo-Cardiff Collaborative Trial) Investigators. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity. **J Am Coll Cardiol** 2005; 46: 1753–60.

MCLAREN D. Is Insulin Resistance Becoming a Global Epidemic? **Nutrition** 1997; 13: 64–66.

MCLAUGHLIN T, ABASSI F, CHEAL K, CHU J, LAMENDOLA C, REAVEN G. Use of Metabolic Markers To Identify Overweight Individuals Who Are Insulin Resistant. **Ann Intern Med** 2003; 139: 802–809.

MCNEILL AM, ROSAMOND WD, GIRMAN, CJ, GOLDEN SH, SCHIMIDT MI, EAST HE, BALLANTYNE CM, HEISS G. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. **Diabetes Care** 2005; 28: 385–390.

MEANEY E, SAMANIEGO V, ALVA F, VALDOVINOS RA, MARRUFO R, VELA A, ALLEN T, MISRA A, MADSEN R. Increased Arterial Stiffness in Children with a Parental History of Hypertension. **Pediatr Cardiol** 1999; 20: 203–205.

MEDEIROS CAM, DE BRUIN VMS, CASTRO-SILVA C, ARAÚJO SMHA, CHAVES JR CM, DE BRUIN PFC. Neck circumference, a bedside clinical feature related to mortality of acute ischemic stroke. **Rev Assoc Med Bras** 2011; 57(5): 559–564.

MEIGS JB. Epidemiology of the Metabolic Syndrome, 2002. **Am J Manag Care** 2002; 8: S283–S292.

MEIGS JB, LARSON MG, FOX CS, KEANEY JF, VASAN RS, BENJAMIN EJ. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. The Framingham Offspring Study. **Diabetes Care** 2007; 30: 2529–2535.

MEUWESE MC, STROES ESG, HAZEN SL, VAN MIERT JN, KUIVENHOVEN JA, SCHAUB RG, WAREHAM NJ, LUBEN R, KASTELEIN JJP, KHAW K-T, BOEKHOLDT M. Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals. **J Am Coll Cardiol** 2007; 50: 159–65.

MICHEL T, VANHOUTTE PM. Cellular signaling and NO production. **Eur J Physiol** 2010; 459: 807–816.

MILLAR JA, LEVER AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. **Hypertension** 2000; 36: 907–911.

MILLASSEAU SC, PATEL SJ, REDWOOD SR, RITTER JM, CHOWIENCZYK PJ. Pressure Wave Reflection Assessed From the Peripheral Pulse. Is a Transfer Function Necessary? **Hypertension** 2003; 41: 1016–1020.

MILLER M, STONE NJ, BALLANTYNE C, BITTNER V, CRIQUI M, GINSBERG HN, GOLDBERG AC, HOWARD WJ, JACOBSON MS, KRIS-ETHERTON PM, LENNIE TA, LEVI M, MAZZONE T, PENNATHUR S, on the behalf of the American Heart Association Clinical Lipidology, Thrombosis, and Prevention Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, Council on Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Nursing, and Council on the Kidney in Cardiovascular Disease. Triglycerides and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From The American Heart Association. **Circulation** 2011; 123: 2292–2333.

MINEO C, DEGUCHI H, GRIFFIN JH, SHAUL PW. Endothelial and Antithrombotic Actions of HDL. **Circ Res** 2006; 98: 1352–1364.

Ministério da Saúde do Brasil. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=919. Acesso em 14 de setembro de 2011.

MISKO TP, SCHILLING RJ, SALVEMINI D, MOORE WM, CURRIE MG. A Fluorometric Assay for the Measurement of Nitrite in Biological Samples. **Analytical Biochemistry** 1993; 214: 11–16.

MITCHELL GF, HWANG S-J, VASAN RS, LARSON MG, PENCINA MJ, HAMBURG NM, VITA JA, LEVY D, BENJAMIN EJ. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. **Circulation** 2010; 121: 505–511.

MITRAKOU A. Women's Health and the Metabolic Syndrome. **Ann NY Acad Sci** 2006; 1092: 33–48.

MIURA S, TANAKA E, MORI A, TOYA M, TAKAHASHI K, NAKAHARA K, OHMACHI M, KURACHI H. Hormone replacement therapy improves arterial stiffness in normotensive postmenopausal women. **Maturitas** 2003; 45: 293–298.

MIYASHITA H. Clinical Assessment of Central Blood Pressure. **Current Hypertension Reviews** 2012; 8: 80–90.

MOCATTA TJ, PILBROW AP, CAMERON VA, SENTHILMOHAN R, FRAMPTON CM, RICHARDS M, WITERBOURN CC. Plasma Concentrations of Myeloperoxidase Predict Mortality After Myocardial Infarction. **J Am Coll Cardiol** 2007; 49: 1993–2000.

MOHAMMADI A, BAZAZI A, GHASEMI-RAD M. Evaluation of atherosclerotic findings in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **International Journal of General Medicine** 2011; 4: 717–722.

MOK CC, KO GTC, HO LY, YU KL, CHAN PT, TO CH. Prevalence of Atherosclerotic Risk Factors and the Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Inflammatory Arthritis. **Arthritis Care & Research** 2011; 63(2): 195–202.

MONCADA S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. **J R Soc Med** 1999; 92: 164–169.

MONTEZANO AC, TOUYZ RM. Reactive Oxygen Species and Endothelial Function – Role of NOS Uncoupling and NOX Family NADPH Oxidases. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology** 2011; “Accepted Article” DOI:10.1111/j.1742-7843.2011.00785.x.

MOON S-S, LEE Y-S, KIM J-G, KIM S-W, JEONG J-Y, JEON E-J, SEO H-A, PARK KS, KWAK SH, LEE I-K. Relationship of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase gene polymorphisms with metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Endocr J** 2011; DOI:10.1507/endocrj.EJ11-0035.

MORRIS JR SM. Arginine metabolism in vascular biology and disease. **Vascular Medicine** 2005; 10: S83–87.

MORRIS JR SM. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases. **British Journal of Pharmacology** 2009; 157: 922–930.

MOSE FA, LARSEN T, BECH JN, PEDERSEN EB. Effects of Atorvastatin on Systemic and Renal Nitric Oxide in Healthy Man. **Clinical and Experimental Hypertension** 2012; DOI: 10.3109/10641963.2012.702835.

MOTA-GOMES MA, FEITOSA AM, BRANDÃO MCB, CHAVES H. Augmentation Index – novo preditor de risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens** 2006; 13(1): 63–64.

MUGGE A, ELWELL JH, PETERSON TE, HOFMEYER TG, HEISTAD DD, HARRISON DG. Chronic treatment with polyethylene-glycolated superoxide dismutase partially restores endothelium-dependent vascular relaxations in cholesterol-fed rabbits. **Circ Res** 1991; 69: 1293–1300.

MUNIR S, GUILCHER A, KAMALESH T, CLAPP B, REDWOOD S, MARBER M, CHOWIENCZYK P. Peripheral Augmentation Index Defines the Relationship Between Central and Peripheral Pulse Pressure. **Hypertension** 2008; 51: 112–118.

MURGO JP, WESTERHOF N, GIOLMA JP, ALTOBELLI SA. Aortic Input Impedance in Normal Man: Relationship to Pressure Wave Forms. **Circulation** 1980; 62(1): 105–116.

MURROW JR, SHER S, ALI S, UPHOFF I, PATEL R, PORKERT M, LE N-A, JONES D, QUYYUMI AA. The differential effect of statins on oxidative stress and endothelial function: Atorvastatin versus pravastatin. **Journal of Clinical Lipidology** 2012; 6: 42–49.

NAGRA RM, BECHER B, TOURTELLOTTE WW, ANTEL JP, GOLD D, PALADINO T, SMITH RA, NELSON JR, REYNOLDS WF. Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. **Journal of Neuroimmunology** 1997; 78: 97–107.

NAJJAR SS, SCUTERI A, LAKATTA EG. Arterial Aging: Is It an Immutable Cardiovascular Risk Factor? **Hypertension** 2005; 46: 454–462.

NAJJAR SS, SCUTERI A, SHETTY V, WRIGHT JG, MULLER DC, FLEG JL, SPURGEON HP, FERRUCCI L, LAKATTA EG. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident

Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. **J Am Coll Cardiol** 2008; 51: 1377–83.

NAKAGAWA H, ISOGAWA A, TATEISHI R, TANI M, YOSHIDA H, YAMAKADO M, KOIKE K. Serum gamma-glutamyltransferase level is associated with serum superoxide dismutase activity and metabolic syndrome in a Japanese population. **J Gastroenterol** 2011; DOI:10.1007/s00535-011-0477-8.

NAPOLI C, IGNARRO LJ. Nitric Oxide and Pathogenic Mechanisms Involved in the Development of Vascular Diseases. **Arch Pharm Res** 2009; 32(8): 1103–1108.

NATARAJAN P, RAY KK, CANNON CP. High-Density Lipoprotein and Coronary Heart Disease: Current and Future Therapies. **J Am Coll Cardiol** 2010; 55: 1283–99.

NATHAN C. Inducible Nitric Oxide Synthase: What Difference Does It Make? **J Clin Invest** 1997; 100: 2417–2423.

NATHANSON D, NYSTRÖM T. Hypoglycemic pharmacological treatment of type 2 diabetes: Targeting the endothelium. **Molecular and Cellular Endocrinology** 2009; 297: 112–126.

NAVAB M, ANANTHARAMAIAH GM, REDDY ST, VAN LENTEN BJ, FOGELMAN AM. HDL as a Biomarker, Potential Therapeutic Target, and Therapy. **Diabetes** 2009; 58: 2711–2717.

NELSON MR, STEPANEK J, CEVETTE M, COCALCIUC M, HURST RT, TAJIK AJ. Noninvasive Measurement of Central Vascular Pressures With Arterial Tonometry: Clinical Revival of the Pulse Pressure Waveform? **Mayo Clin Proc** 2010; 85(5): 460–472.

NICHOLLS SJ, HAZEN SL. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005; 25: 1102–1111.

NICHOLS WW. Clinical Measurement of Arterial Stiffness Obtained From Noninvasive Pressure Waveforms. **AJH** 2005; 18: 3S–10S.

NILIUS B, SERBAN DN, VANHOUTTE PM. Robert F. Furchgott and his heritage: endothelial vasomotor control. **Eur J Physiol** 2010; 459: 785–786.

NINOMIYA JK, L'ITALIEN G, CRIQUI MH, WHYTE JL, GAMST A, CHEN RS. Association of the Metabolic Syndrome With History of Myocardial Infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Circulation** 2004; 109: 42–46.

NITTA K. Possible Link between Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in the Development of Cardiovascular disease. **Cardiology Research and Practice** 2011; DOI:10.4061/2011/963517.

NOCK NL, WANG X, THOMPSON CL, SONG Y, BAECHLE D, RASKA P, STEIN CM, GRAY-MCGUIRE C. Defining genetic determinants of the Metabolic Syndrome in the Framingham Heart Study using association and structural equation modeling methods. **BMC Proceedings** 2009; 3(Suppl 7): S50. DOI:10.1186/1753-6561-3-S7-S50.

ODA E, KAWAI R. Significance of Heart Rate in the Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Related Risk Factors in Japanese. **Circ J** 2009; 73: 1431–1436.

ODA E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. **Acta Diabetol** 2011; DOI:10.1007/s00592-011-0309-6.

O'DRISCOLL G, GREEN D, TAYLOR RR. Simvastatin, an HMG–Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function Within 1 Month. **Circulation** 1997; 95: 1126–1131.

OGAWA O, HIRAOKA K, WATANABE T, KINOSHITA J, KAWASUMI M, YOSHII H, KAWAMORI R. Diabetic retinopathy is associated with pulse wave velocity, not with the augmentation index of pulse waveform. **Cardiovascular Diabetology** 2008; DOI:10.1186/1475-2840-7-11.

OHARA Y, PETERSON TE, HARRISON D. Hypercholesterolemia Increases Endothelial Superoxide Anion Production. **J Clin Invest** 1993; 91: 2546–2551.

OHKAWA H, OHISHI N, YAGI K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem** 1979; 95: 351–358.

O'HORA TR, MARKOS F, WIENSPERGER NF, NOBLE MIM. Metformin Causes Nitric Oxide-mediated Dilataion in a Shorter Time Than Insulin in the Iliac Artery of the Anesthetized Pig. **J Cardiovasc Pharmacol** 2012; 59: 182–187.

OLUSI S. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte citoprotective enzymes in humans. **International Journal of Obesity** 2002; 26:1159–1164.

Omron Healthcare Europe B.V. Disponível em http://www.omron-healthcare.com.sg/products_medicalprofessional_hem9000ai.htm. Acesso em 20 de outubro de 2011.

ONYEKWERE CA, OGBERA AO, BALOGUN BO. Non-alcoholic fatty liver disease and thhe metabolic syndrome in an urban hospital serving na African community. **Annals of Hepatology** 2011; 10(2): 119–124.

O'RAHILLY SP. The metabolic syndrome: all in the mind? **Diabetic Medicine** 1999; 16: 355–357.

Organização Mundial da Saúde. Disponível em <http://www.who.int/gho/ncd/en/index.html>. Acesso em 06 de setembro de 2011.

O'ROURKE MF, ADJI A. Basis for use of central blood pressure measurement in office clinical practice. **Journal of the American Society of Hypertension** 2008; 2(1): 28–38.

O'ROURKE MF, ADJI A. Clinical use of applanation tonometry: Hope remains in Pandora's box. **Journal of Hypertension** 2010; 28: 229–233.

O'ROURKE MF, PAUCA A, JIANG X-J. Pulse wave analysis. **Br J Clin Pharmacol** 2001; 51: 507–522.

OSAKI Y, TANIGUCHI S, TAHARA A, OKAMOTO M, KISHIMOTO T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancer in Japan. **Cancer Epidemiology** 2011; DOI:10.1016/j.canep.2011.03.007.

OTANI H. Oxidative Stress as Pathogenesis of Cardiovascular Risk Associated with Metabolic Syndrome. **Antiox Redox Signal** 2011; 15: 1911–1926.

OUCHI N, PARKER JL, LUGUS JJ, WALSH K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. **Nature** 2011; 11: 85–97.

PACHER P, BECKMAN JS, LIAUDET L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. **Physiol Rev** 2007; 87: 315–424.

PALATINI P, CASIGLIA E, GASOWSKI J, GLUSZEK J, JANKOWSKI P, NARKIEWICZ K, SALADINI F, STOLARZ-SKRZYPEK K, TIKHONOFF V, BORTEL L, WOJCIECHOWSKA W, KAWECKA-JASZCZ K. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. **Vascular Health and Risk Management** 2011; 7: 725–739.

PALMER RMJ, FERRIGE AG, MONCADA S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. **Nature** 1987; 327: 524–526.

PAN J, QU H, RENTFRO A, MCCORMICK JB, FISHER-HOCH SP, FALLON MB. Prevalence of Metabolic Syndrome and Risk of Abnormal Serum Alanine Aminotransferase in Hispanics: A Population-Based Study. **PLoS ONE** 2011; 6(6): 1–6.

PAN S. Molecular Mechanisms Responsible for the Atheroprotective Effects of Laminar Shear Stress. **Antioxid Redox Signal** 2009; 11: 1669–1682.

PANZA JA, QUYYUMI AA, BRUSH JE, EPSTEIN SE. Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential Hypertension. **N Engl J Med** 1990; 323: 22–7.

PAPAHARALAMBUS CA, GRIENDLING KK. Basic Mechanisms of Oxidative Stress and Reactive Oxygen Species in Cardiovascular Injury. **TCM** 2007; 17(2): 48–54.

PARAVICINI TM, TOUYZ RM. Redox signaling in hypertension. **Cardiovascular Research** 2006; 71: 247–258.

PARK S-H, SHIM KW. Reduction in Visceral Adiposity is Highly Related to Improvement in Vascular Endothelial Dysfunction among Obese Women: An Assessment of Endothelial Function by Radial Artery Pulse Wave Analysis. **Yonsei Med J** 2005; 46(4): 511–518.

PARK Y-M, PROVINCE MA, GAO X, FEITOSA M, WU J, MA D, RAO DC, KRAJA AT. Longitudinal trends in the association of metabolic syndrome with 550 k single-nucleotide polymorphisms in the Framingham Heart Study. **BMC Proceedings** 2009; 3(Suppl 7): S116. DOI:10.1186/1753-6561-3-S7-S116.

PATEL MS, SRINIVASAN M. Metabolic Programming in the Immediate Postnatal Life. **Ann Nutr Metab** 2011; 58(suppl 2): 18–28.

PEREIRA-LANCHA LO, CAMPOS-FERRAZ PL, JANCHÁ JR AH. Obesity: considerations about etiology, metabolism, and the use of experimental models. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy** 2012; 5: 75–87.

PHILLIPS LK, PEAKE JM, ZHANG X, HICKMAN IJ, KOLADE O, SACRE JW, HUANG BE, SIMPSON P, LI SH, WHITEHEAD JP, SHARMAN JE, MARTIN JH, PRINS JB. The Effect of a High-Fat Meal on Postprandial Arterial Stiffness in Men with Obesity and Type 2 Diabetes. **J Clin Endocrinol Metab** 2010; 95(9): 4455–4459.

PIMENTA AM, GAZZINELLI A, VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ G. Prevalência da síndrome metabólica e seus fatores associados em área rural de Minas Gerais (MG, Brasil). **Ciência & Saúde Coletiva** 2011; 16(7): 3297–3306.

PIZZI O, BRANDÃO AA, MAGALHÃES MEC, POZZAN R, BRANDÃO AP. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens** 2006; 13(1): 59–62.

PLADEVALL M, SINGAL B, WILLIAMS LK, BROTONS C, GUYER H, SADURNI J, FALCES C, SERRANO-RIOS M, GABRIEL R, SHAW JE, ZIMMET PZ, HAFFNER S. A Single Factor Underlies the Metabolic Syndrome. **Diabetes Care** 2006; 29: 113–122.

PLANTINGA Y, GHIADONI L, MAGAGNA A, GIANNARELLI C, PENNO G, PUCCI L, STEFANO T, DEL PRATO S, SALVETTI A. Peripheral wave reflection and endothelial function in untreated essential hypertensive patients with and without the metabolic syndrome. **Journal of Hypertension** 2008; 26: 1216–1222.

POU KM, MASSARO JM, HOFFMANN U, VASAN RS, MAUROVICH-HORVAT P, LARSON MG, KEANEY JF, MEIGS JB, LIPINSKA I, KATHIRESAN S, MURABITO JM, O'DONNELL CJ, BENJAMIN EJ, FOX CS. Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Volumes Are Cross-Sectionally Related to Markers of Inflammation and Oxidative Stress: The Framingham Heart Study. **Circulation** 2007; 116: 1234–1241.

POVEL CM, BOER JMA, IMHOLZ S, DOLLÉ MET, FESKENS EJM. Genetic variants in lipid metabolism are independently associated with multiple features of the metabolic syndrome. **Lipids in Health and Disease** 2011; 10: 118.

PRADHAN AD, MANSON JE, RIFAI N, BURING JE, RIDKER PM. C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus. **JAMA** 2001; 286(3): 327–334.

PRASAD KK, DEBI U, SINHA SK, NAIN CK, SINGH K. Hepatobiliary Disorders in Celiac Disease: An Update. **International Journal of Hepatology** 2011; DOI: 10.4061/2011/438184.

PRAVENEK M, KAJIYA T, ZÍDEK V, LANDA V, MLEJNEK P, ŠIMÁKOVÁ M, ŠILHAVÝ J, MALÍNSKÁ H, OLIYARNYK O, KAZDOVÁ L, FAN J, WANG J, KURTZ

TW. Effects of Human C-Reactive Protein on Pathogenesis of Features of the Metabolic Syndrome. **Hypertension** 2011; 57: 731–737.

PREISER J-C. Oxidative Stress. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition** 2012; DOI: 10.1177/0148607111434963.

PUNG YF, CHILIAN WM. Corruption of coronary collateral growth in metabolic syndrome: Role of oxidative stress. **World J Cardiol** 2010; 2(12): 421–427.

RAAT NJH, NOGUCHI AC, LIU VB, RAGHAVACHARI N, LIU D, XU X, SHIVA S, MUNSON PJ, GLADWIN MT. Dietary nitrate and nitrite modulate blood and organ nitrite and the cellular ischemic stress response. **Free Radic Biol Med** 2009; 47: 510–517.

RABELINK TJ, LUSCHER TF. Endothelial Nitric Oxide Synthase: Host Defense Enzyme of the Endothelium? **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2006; 26: 267–271.

RABELO LA. **Disfunção endotelial na aterosclerose: papel do peróxido de hidrogênio e tratamento preventivo com o flavonoide diocleína**. 2004. 152f. Tese (Doutorado em Ciências: Fisiologia e Farmacologia) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

RÄMET ME, RÄMET M, LU Q, NICKERSON M, SAVOLAINEN MJ, MALZONE A, KARAS RH. High-Density Lipoprotein Increases the Abundance of eNOS Protein in Human Vascular Endothelial Cells by Increasing its Half-Life. **J Am Coll Cardiol** 2003; 41: 2288–97.

RAMOS DC, MEHTA R, CASTRO JDLL, LIMONES RC, RUBI EG, AGUILAR-SALINAS CA. Awareness of Abdominal Obesity as a cardiometabolic Risk Factor (The 5A Study): Mexico. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy** 2011; 4: 107–117.

RASZEJA-WYSZOMIRSKA J, SZYMANIK B, ŁAWNICZAK M, KAJOR M, CHWIST A, MILKIEWICZ P, HARTLEB M. Validation of the BARD scoring system in Polish patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **BMC Gastroenterology** 2010; 10: 67.

RATHOD D, DODIYA H, GOSWAMI S. Effect of Nicorandil: A Potassium Channel Opener against Experimentally-induced Hyperlipidemia. **International Journal of Pharmacology** 2011; 7: 690–696.

RAZ I, ELDOR R, CERNEA S, SHAFRIR E. Diabetes: Insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. **Diabetes Metab Res Rev** 2005; 21: 3–14.

RAZMINIA M, TRIVEDI A, MOLNAR J, ELBZOUR M, GUERRERO M, SALEM Y, AHMED A, KHOSLA S, LUBELL DL. Validation of a New Formula for Mean Arterial Pressure Calculation: The New Formula is Superior to the Standard Formula. **Catheter Cardiovasc Interv** 2004; 63: 419–425.

REAVEN G. Insulin Resistance, Type 2 Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: The End of the Beginning. **Circulation** 2005a; 112: 3030–3032.

REAVEN GM. Counterpoint: Just Being Alive Is Not Good Enough. **Clinical Chemistry** 2005; 51(8): 1354–1357.

REAVEN GM. Is diagnosing metabolic syndrome a uniquely simple way to predict incident type 2 diabetes mellitus? **CMAJ** 2009; 180(6): 601–602.

REAVEN GM. Metabolic Syndrome: Pathophysiology and Implications for Management of Cardiovascular Disease. **Circulation** 2002; 106: 286–288.

REAVEN GM. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes** 1988; 37: 1595–1600.

REAVEN GM. Role of Insulin Resistance in Human Disease (Syndrome X): An Expanded Definition. **Ann Rev Med** 1993; 44: 121–31.

REAVEN GM. The Individual Components of the Metabolic Syndrome: Is There a Raison d’Etre? **Journal of the American College of Nutrition** 2007; 26(3): 191–195.

REAVEN GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? **Am J Clin Nutr** 2006; 83: 1237–1247.

REAVEN G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. **Endocrinol Metab Clin N Am** 2004; 33: 283–303.

REAVEN GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. **Clinical Chemistry** 2005b; 51(6): 931–938.

REAVEN GM. Why a Cluster is Truly a Cluster: Insulin Resistance and Cardiovascular Disease. **Clinical Chemistry** 2008; 54(5): 785–787.

REDDIGAN JI, ARDERN CI, RIDDELL MC, KUK JL. Relation of Physical Activity to Cardiovascular Disease Mortality and the Influence of Cardiometabolic Risk Factors. **Am J Cardiol** 2011; DOI:10.1016/j.amjcard.2011.07.005.

REDON J, CIFKOVA R, LAURENT S, NILSSON P, NARKIEWICZ K, ERDINE S, MANCIA G. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. **J Hypertens** 2009; 27: 441–451.

REMMERS F, DELEMARRE-VAN DE WAAL HA. Developmental Programming of Energy Balance and Its Hypothalamic Regulation. **Endocrine Reviews** 2011; 32: 272–311.

REN J. Influence of gender on oxidative stress, lipid peroxidation, protein damage and apoptosis in hearts and brains from spontaneously hypertensive rats. **Clin Exp Pharmacol Physiol** 2007; 34: 432–8.

RIAD A, WESTERMAN D, VAN LINTHOUT S, MOHR Z, UYULMAZ S, BECHER PM, RÜTTEN H, WOHLFART P, PETERS H, SCHULTHEISS H-P, TSCHÖPE C. Enhancement of endothelial nitric oxide synthase production reverses vascular dysfunction and inflammation in the hindlimbs of a rat model of diabetes. **Diabetologia** 2008; 51: 2325–2332.

RIDKER PM, BROWN NJ, VAUGHAN DE, HARRISON DG, MEHTA JL. Established and Emerging Plasma Biomarkers in the Prediction of First Atherothrombotic Events. **Circulation** 2004; 109[suppl IV]: IV-6–IV-19.

RIDKER PM, BURING JE, COOK NR, RIFAI N. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events. An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women. **Circulation** 2003; 107: 391–397.

RIDKER PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. **Circulation** 2003; 107: 363–369.

RITCHIE SA, CONNELL JMC. The link between abdominal obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease. **Nutrition, Metabolism & cardiovascular Diseases** 2007; 17: 319–326.

RITT M, OTT C, RAFF U, SCHNEIDER MP, SCHUSTER I, HILGERS KF, SCHLAICH MP, SCHMIEDER RE. Renal Vascular Endothelial Function in Hypertensive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. **American Journal of Kidney Diseases** 2009; 53(2): 281–289.

ROCHA E. Síndrome Metabólica – Uma Entidade com Indefinições, mas que é útil Identificar na Prática Clínica. **Rev Port Cardiol** 2008; 27(12): 1531–1537.

RODRIGUES SL, BALDO MP, CAPIGANA DP, MAGALHÃES P, DANTAS EM, MOLINA MDCB, SALAROLI LB, MORELATO RL, MILL JG. Gender Distribution of Serum Uric Acid and Cardiovascular Risk Factors: Population Based Study. **Arq Bras Cardiol** 2012; 98(1): 13–21.

ROJAS A, FIGUEROA H, RE L, MORALES MA. Oxidative Stress at the Vascular Wall. Mechanistic and Pharmacological Aspects. **Archives of Medical Research** 2006; 37: 436–448.

ROMAN MJ, KIZER JR, BEST LG, LEE ET, HOWARD BV, SHARA NM, DEVEREUX RB. Vascular Biomarkers in the Prediction of Clinical Cardiovascular Disease: The Strong Heart Study. **Hypertension** 2012; 59:DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181925.

ROMERO MJ, PLATT DH, TAWFIK HE, LABAZI M, EL-REMESSY AB, BARTOLI M, CALDWELL RB, CALDWELL RW. Diabetes-induced Coronary Vascular Dysfunction Involves Increased Arginase Activity. **Circ Res** 2008; 102: 95–102.

ROSS R, ARU J, FREEMAN J, HUDSON R, JANSSEN I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2002; 282: E657–E663.

ROSS R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. **N Engl J Med** 1999; 340(2): 115–126.

RUAN X, GUAN Y. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. **Journal of Diabetes** 2009; 1: 236–245.

RUDOLPH V, FREEMAN BA. Cardiovascular Consequences When Nitric Oxide and Lipid Signaling Converge. **Circ Res** 2009; 105: 511–522.

RYAN MC, FARIN HMF, ABBASI F, REAVEN GM. Comparison of Waist Circumference Versus Body Mass Index in Diagnosing Metabolic Syndrome and Identifying Apparently Healthy Subjects at Increased Risk of Cardiovascular Disease. **Am J Cardiol** 2008; 102: 40–46.

RYOO S, BERKOWITZ DE, LIM HK. Endothelial arginase II and atherosclerosis. **Korean J Anesthesiol** 2011; 61: 3–11.

RYOO S, GUPTA G, BENJO A, LIM HK, CAMARA A, SIKKA G, LIM HK, SOHI J, SANTHANAM L, SOUCY K, TUDAY E, BARABAN E, ILIES M, GERSTENBLITH G, NYHAN D, SHOUKAS A, CHRISTIANSON DW, ALP NJ, CHAMPION HC, HUSO D, BERKOWITZ DE. Endothelial Arginase II: A Novel Target for the Treatment of Atherosclerosis. **Circ Res** 2008; 102: 923–932.

SABEVA NS, LIU J, GRAF GA. The ABCG5 ABCG8 sterol transporter and phytosterols: implications for cardiometabolic disease. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity** 2009; 16: 172–177.

SABIO G, KENNEDY NJ, CAVANAGH-KYROS J, JUNG DY, KO HJ, ONG H, BARRETT T, KIM JK, DAVIS RJ. Role of Muscle c-Jun NH₂-Terminal Kinase 1 in Obesity-Induced Insulin Resistance. **Molecular and Cellular Biology** 2010; 30(1): 106–115.

SAFAR ME, BLACHER J, PROTOGEROU A, ACHIMASTOS A. Arterial stiffness and central hemodynamics in treated hypertensive subjects according to brachial blood pressure classification. **J Hypertens** 2008; 26: 130–137.

SAFAR M. Fatores mecânicos preditores do risco cardiovascular. **Rev Bras Hipertens** 2004; 11(3): 175–179.

SAIJO Y, UTSUGI M, YOSHIOKA E, FUKUI T, SATA F, NAKAGAWA N, HASEBE N, YOSHIDA T, KISHI R. Inflammation as a cardiovascular risk factor and pulse wave velocity as a marker of early-stage atherosclerosis in the Japanese population. **Environ Health Prev Med** 2009; 14: 159–164.

SALAZAR MR, CARBAJAL HA, ESPECHE WG, DULBECCO CA, AIZPURÚA M, MARILLET AG, ECHEVERRÍA RF, REAVEN GM. Relationships among insulin resistance, obesity, diagnosis of the metabolic syndrome and cardio-metabolic risk. **Diabetes & Vascular Disease Research** 2011; 8(2): 109–116.

SALMENNIEMI U, RUOTSALAINEN E, PIHLAJAMÄKI J, VAUHKONEN I, KAINULAINEN S, PUNNONEN K, VANNINEN E, LAAKSO M. Multiple Abnormalities in Glucose and Energy Metabolism and Coordinated Changes in Levels of Adiponectin, Cytokines, and Adhesion Molecules in Subjects With Metabolic Syndrome. **Circulation** 2004; 110: 3842–3848.

SALMON AB, RICHARDSON A, PEREZ VI. Update on the oxidative stress theory of aging: Does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? **Free Radic Biol Med** 2010. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.015.

SALVAYRE R, AUGÉ N, BENOIST H, NEGRE-SALVAYRE A. Oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis. **Biochimica et Biophysica Acta** 2002; 1585: 213–221.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ MA, MARTÍNEZ-CRUZ M, CORREA-MUÑOZ E, MENDONZA-NÚÑEZ VM. Relationship between Metabolic Syndrome Components and Oxidative Stress in Elderly Community-Dwelling Mexicans. **Ann Nutr Metab** 2010; 56: 302–307.

SANKARALINGAM S, XU H, DAVIDGE ST. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia. **Cardiovascular Research** 2010; 85: 194–203.

SAN MARTÍN A, GRIENGLING KK. Redox Control of Vascular Smooth Muscle Migration. **Antioxid Redox Signal** 2010; 12(5): 625–640.

SANTHANAM L, CHRISTIANSON DW, NYHAN D, BERKOWITZ DE. Arginase and vascular aging. **J Appl Physiol** 2008; 105: 1632–1642.

SANTHANAM L, LIM HK, LIM HK, MIRIEL V, BROWN T, PATEL M, BALANSON S, RYOO S, ANDERSON M, IRANI K, KHANDAY F, DI CONSTANZO L, NYHAN D, HARE JM, CHRISTIANSON DW, RIVERS R, SHOUKAS A, BERKOWITZ DE. Inducible NO Synthase-Dependent S-Nitrosylation and Activation of Arginase I Contribute to Age-Related Endothelial Dysfunction. **Cir Res** 2007; 101: 692–702.

SANTILLI F, VAZZANA N, LIANI R, GUAGNANO MT, DAVI G. Platelet activation in obesity and metabolic syndrome. **Obesity Reviews** 2010; DOI:10.1111/j.1467-789X.2011.00930.x.

SATOH H, KISHI R, TSUTSUI H. Metabolic syndrome is a significant and independent risk factor for increased arterial stiffness in Japanese subjects. **Hypertens Res** 2009; 32(12): 1067–71.

SAVOIA C, SCHIFFRIN EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. **Clinical Science** 2007; 112: 375–384.

SCAGLIONE R, DI CHIARA T, CARIELLO T, LICATA G. Visceral obesity and metabolic syndrome: two faces of the same medal? **Intern Emerg Med** 2010; 5(2): 111–9.

SCHIERBECK LL, REJNMARK L, TOFTENG CL, STILGREN L, EIKEN P, MOSEKILDE L, KØBER L, JENSEN J-E B. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. **BMJ** 2012; 345: e6409. DOI:10.1136/bmj.e6409.

SCHIFFRIN EL. Oxidative Stress, Nitric Oxide Synthase, and Superoxide Dismutase: A Matter of Imbalance Underlies Endothelial Dysfunction in the Human Coronary Circulation. **Hypertension** 2008a; 51: 31–32.

SCHIFFRIN EL. The Flame That Lights the Fire: Oxidative Stress, Inflammation, and Renal Damage in Angiotensin II-Induced Hypertension. **Hypertension** 2008b; 52: 205–206.

SCHILLACI G, PIRRO M, VAUDO G, MANNARINO MR, SAVARESE G, PUCCI G, FRANKLIN SS, MANNARINO E. Metabolic Syndrome Is Associated With Aortic Stiffness in Untreated Essential Hypertension. **Hypertension** 2005; 45: 1078–1082.

SCHIMIDT MI, DUNCAN BB, AZEVEDO E SILVA G, MENEZES AM, MONTEIRO CA, BARRETO SM, CHOR D, MENEZES PR. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais – Série Saúde no Brasil. **The Lancet** 2011; 61–74. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60135-9.

SCHIMKE RT, DOYLLE D. Control of Enzyme Levels in Animal Tissues. **Annu Rev Biochem** 1970; 39: 929–976.

SCHINDHELM RK, VAN DER ZWAN LP, TEERLINK T, SCHEFFER PG. Myeloperoxidase: A Useful Biomarker for Cardiovascular Disease Risk Stratification? **Clinical Chemistry** 2009; 55: 1462–1470.

SCHIMKE RT. In: H. Tabot and C.W. Tabor (Eds.). **Methods in Enzymology** 1970; Vol. 17. Academic Press, London, p. 313.

SCHNABEL R, LARSON MG, DUPUIS J, LUNETTA KL, LIPINSKA I, MEIGS JB, YIN X, RONG J, VITA JA, NEWTON-CHEH C, LEVY D, KEANY JR JF, VASAN RS, MITCHELL GF, BENJAMIN EJ. Relations of Inflammatory Biomarkers and Common Genetic Variants With Arterial Stiffness and Wave Reflection. **Hypertension** 2008; 51: 1651–1657.

SCHULZ E, JANSEN T, WENZEL P, DAIBER A, MÜNZEL T. Nitric Oxide, Tetrahydrobiopterin, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction in Hypertension. **Antioxid Redox Signal** 2008; 10: 1115–1126.

SCHWEDHELM E, MAAS R, FREESE R, JUNG D, LUKACS Z, JAMBRECINA A, SPICKLER W, SCHULZE F, BÖGER RH. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on the nitric oxide metabolism. **Br J Clin Pharmacol** 2007; DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02990.x.

SCUTERI A, NAJJAR SS, MULLER DC, ANDRES R, HOUGAKU H, METTER EJ, LAKATTA EG. Metabolic Syndrome Amplifies the Age-Associated Increases in Vascular Thickness and Stiffness. **J Am Coll Cardiol** 2004; 43(8): 1388–95.

SEET R C-S, LEE C-Y J, LIM ECH, QUEK AML, HUANG S-H, KHOO C-M, HALLWELL B. Markers of Oxidative Damage Are Not Elevated in Otherwise Healthy Individuals With the Metabolic Syndrome. **Diabetes Care** 2010; 33: 1140–1142.

SERBAN DN, NILIUS B, VANHOUTTE PM. The endothelial saga: the past, the present, the future. **Eur J Physiol** 2010; 459: 787–792.

SESSO HD, BURING JE, RIFAI N, BLAKE GJ, GAZIANO JM, RIDKER PM. C-Reactive Protein and the Risk of Developing Hypertension. **JAMA** 2003; 290(22): 2945–2951.

SHEN J, GOYAL A, SPERLING L. The Emerging Epidemic of Obesity, Diabetes, and the Metabolic Syndrome in China. **Cardiology Research and Practice** 2012; DOI:10.1155/2012/178675.

SHINOHATA R, NAKATSU T, YUKI Y, NISHITANI A, MASHIMA K, TOYONAGA S, OGAWA H, HIROHATA S, USUI S, KITAWAKI T, KUSACHI S. Association of augmentation index of radial pressure wave form with diurnal variation pattern of blood pressure in untreated patients with essential hypertension. **J Hypertens** 2008; 26: 535–543.

SHINOZAKI K, NISHIO Y, OKAMURA T, YOSHIDA Y, MAEGAWA H, KOJIMA H, MASADA M, TODA N, KIKKAWA R, KASHIWAGI A. Oral Administration of Tetrahydrobiopterin Prevents Endothelial Dysfunction and Vascular Oxidative Stress in the Aortas of Insulin-Resistant Rats. **Circ Res** 2000; 87: 566–573.

SIMÃO ANC, DICHI JB, BARBOSA DS, CECCHINI R, DICHI I. Influence of uric acid and -glutamyltransferase on total antioxidant capacity and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. **Nutrition** 2008; 24: 675–681.

SIMÃO ANC, LOZOVY MAB, SIMÃO TNC, VENTURINI D, BARBOSA DS, DICHI JB, MATSUO T, CECCHINI R, DICHI I. Immunological and biochemical parameters of patients with metabolic syndrome and the participation of oxidative and nitrosative stress. **Braz J Med Biol Res** 2011; 44(7): 707–712.

SIMKOVÁ A, BULAS J, MUTÍN J, KOZLÍKOVÁ K, JANIGA I. Metabolic syndrome and aortic stiffness. **Vnitř Lek** 2010; 56(9 Suppl): 1000–4.

SIMMONS D, THOMPSON CF. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among Adult New Zealanders of Polynesian and European Descent. **Diabetes Care** 2004; 27(12): 3002–3004.

SIMMONS RK, ALBERTI KGMM, GALE EAM, COLAGIURI S, TUOMILEHTO J, QIAO Q, RAMACHANDRAN A, TAJIMA N, MIRCHOV IB, BEN-NAKHI A, REAVEN G, SAMBO BH, MENDIS S, ROGLIC G. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia** 2010; 53: 600–605.

SINGMANN P, BAUMERT J, HERDER C, MEISINGER C, HOLZAPFEL C, KLOPP N, WICHMANN H-E, KLINGENSPOR M, RATHMANN W, The KORA group, ILLIG T, GRALLERT H. Gene-Gene Interaction between *APOA5* and *USF1*: Two Candidate Genes for the Metabolic Syndrome. **Obes Facts** 2009; 2: 235–242.

SITGES M, HERAS M, ROIG E, DURAN M, MASOTTI M, ZURBANO MJ, ROQUÉ M, SANZ G. Acute and mid-term combined hormone replacement therapy improves endothelial function in post-menopausal women with angina and angiographically normal coronary arteries. **European Heart Journal** 2001; 22: 2116–2124.

SJOGREN P, BASU S, ROSELL M, SILVEIRA A, DE FAIRE U, VESSBY B, HAMSTEN A, HELLENIUS M-L, FISHER RM. Measurements of Oxidized Low-Density Lipoprotein and Oxidative stress Are Not Related and Not Elevated in Otherwise Healthy Men With the Metabolic Syndrome. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005; 25: 2580–2586.

SMULYAN H, SIDDIQUI DS, CARLSON RJ, LONDON GM, SAFAR ME. Clinical Utility of Aortic Pulses and Pressures Calculated From Applanated Radial-Artery Pulses. **Hypertension** 2003; 42: 150–155.

Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol** 2010; 91(1supl.1): 1–51.

SOLDATOS G, JANDELEIT-DAHNS K, THOMSON H, FORMOSA M, D'ORSA K, CALKIN AC, COOPER ME, AHIMASTOST AA, KINGWELL BA. Large artery biomechanics and diastolic dysfunction in patients with Type 2 diabetes. **Diabet Med** 2011; 28: 54–60.

SONG BG, PARK JB, CHO SJ, LEE SY, KIM JH, CHOI SM, PARK JH, PARK YH, CHOI J, LEE S, PARK SW. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population. **Heart Vessels** 2009; 24: 413–418.

SONNENSCHN K, HORVÁTH T, MULLER M, MARKOWSKI A, SIEGMUND T, JACOB C, DREXLER H, LANDMESSER U. Exercise training improves *in vivo* endothelial repair capacity of early endothelial progenitor cells in subjects with metabolic syndrome. **European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation** 2011; DOI:10.1177/1741826710389373.

SORRENTINO SA, BAHLMANN FH, BESLER C, MÜLLER M, SCHULZ S, KIRCHHOFF N, DOERRIES C, HORVÁTH T, LIMBOURG A, LIMBOURG F, FLISER D, HALLER H, DREXLER H, LANDMESSER U. Oxidant Stress Impairs *In Vivo* Reendothelialization Capacity of Endothelial Progenitor Cells From Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Restoration by the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- Agonist Rosiglitazone. **Circulation** 2007; 116: 163–173.

SÖZMEN EY, SÖZMEN B, DELEN Y, ONAT T. Catalase/Superoxide Dismutase (SOD) and Catalase/Paraoxonase (PON) Ratios May Implicate Poor Glycemic Control. **Archives of Medical Research** 2001; 32: 283–287.

SPITELLER G. Linoleic acid peroxidation – the dominant lipid peroxidation process in low density lipoprotein – and its relationship to chronic diseases. **Chemistry and Physics of Lipids** 1998; 95: 105 –162.

SRINIVASAN M, KATEWA SD, PALANIYAPPAN A, PANDYA JD, PATEL MS. Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2006; 291: E792–E799.

STANCU C, SIMA A. Statins: mechanisms of action and effects. **J Cell Mol Med** 2001; 5(4): 378–387.

STAPLETON PA, GOODWILL AG, JAMES ME, BROCK RW, FRISBEE JC. Hypercholesterolemia and microvascular dysfunction: interventional strategies. **Journal of Inflammation** 2010; 7: 54.

STEHOUWER CDA, HENRY RMA, FERREIRA I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. **Diabetologia** 2008; 51: 527–539.

STEINBERG HO, CHAKER H, LEAMING R, JOHNSON A, BRECHTEL G, BARON AD. Obesity/Insulin Resistance Is Associated with Endothelial Dysfunction: Implications for the Syndrome of Insulin Resistance. **J Clin Invest** 1996; 97: 2601–2610.

STELLATO D, MORRONE LF, GIORGIO CD, GESUALDO L. Uric acid: a starring role in the intricate scenario of metabolic syndrome with cardio-renal damage? **Intern Emerg Med** 2011; DOI 10.1007/s11739-011-0642-3.

STOLAR M. Metabolic syndrome: controversial but useful. **Cleveland Clinic Journal of Medicine** 2007; 74(3): 199–208.

STÜHLINGER MC, ABASSI F, CHU JW, LAMENDOLA C, MCLAUGHLIN TL, COOKE JP, REAVEN GM, TSAO PS. Relationship Between Insulin Resistance and an Endogenous Nitric Oxide Synthase Inhibitor. **JAMA** 2002; 287(11): 1420–1426.

SUGAWARA J, HAYASHI K, YOKOI T, TANAKA H. Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: Impact of Different Arterial Path Length Measurements. **Artery Res** 2010; 4(1): 27–31.

SU L, CHEN TH. Association of androgenic alopecia with metabolic syndrome in men: a community-based survey. **British Journal of Dermatology** 2010; 163: 371–377.

SULLIVAN SD, RATNER RE. Should the Metabolic Syndrome Patient with Prediabetes Be Offered Pharmacotherapy? **Curr Diab Rep** 2011; 11: 91–98.

SUTTON-TYRRELL K, NAJJAR SS, BOUDREAU RM, VENKITACHALAM L, KUPELIAN V, SIMONSICK EM, HAVLIK R, LAKATTA EG, SPURGEON H, KRITCHEVSKY S, PAHOR M, BAUER D, NEWMAN A, for the Health ABC Study. Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults. **Circulation** 2005; 111: 3384–3390.

SU Y, HAN W, GIRALDO C, LI YD, BLOCK ER. Effect of Cigarette Smoke Extract on Nitric Oxide Synthase in Pulmonary Artery Endothelial Cells. **Am J Respir Cell Mol Biol** 1998; 19: 819–825.

SUZUKI T, HIRATA K, ELKIND MSV, JIN Z, RUNDEK T, MIYAKE Y, BODEN-ALBALA B, TULLIO MRD, SACCO R, HOMMA S. Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Risk of Cardiovascular Events: the Northern Manhattan Study. **Am Heart J** 2008; 156(2): 405–410.

SYVÄNEN K, KORHONEN P, PARTANEN A, AARNIO P. Endothelial function in a cardiovascular risk population with borderline ankle-brachial index. **Vascular Health and Risk Management** 2011; 7: 97–101.

TADDEI S, VIRDIS A, MATTEI P, GHIADONI L, SUDANO I, SALVETTI A. Defective L-Arginine–Nitric Oxide Pathway in Offspring of Essential Hypertensive Patients. **Circulation** 1996; 94: 1298–1303.

TAKAYAMA S, KAWAMOTO R, KUSUNOKI T, ABE M, ONJI M. Uric acid is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in a Japanese elderly population without metabolic syndrome. **Cardiovascular Diabetology** 2012; 11: 2. DOI:10.1186/1475-2840-11-2.

TAKAZAWA K. Augmentation Index in Heart Disease. **AJH** 2005; 18: 15S–18S.

TAKAZAWA K, KOBAYASHI H, SHINDO N, TANAKA N, YAMASHINA A. Relationship Between Radial and Central Arterial Pulse Wave and Evaluation of Central Aortic Pressure Using the Radial Arterial Pulse Wave. **Hypertens Res** 2007; 30: 219–228.

TANIYAMA Y, GRIENGLING KK. Reactive Oxygen Species in the Vasculature: Molecular and Cellular Mechanisms. **Hypertension** 2003; 42: 1075–1081.

TAVARES LF, FONSECA SC, ROSA MLG, YOKOO EM. Relationship between ultra-processed foods and metabolic syndrome from a Brazilian Family Doctor Program. **Public Health Nutrition** 2011; DOI:10.1017/S1368980011001571.

TENENBAUM A, FISMAN EZ. “The metabolic syndrome... is dead”: These reports are an exaggeration. **Cardiovascular Diabetology** 2011; 10: 11.

TERAMURA M, EMOTO M, ARAKI T, YOKOYAMA H, MOTAYAMA K, SHINOHARA K, MORI K, KOYAMA H, SHOJI T, INABA M, NISHIZAWA Y. Clinical Impact of Metabolic Syndrome by Modified NCEP-ATPIII Criteria on Carotid Atherosclerosis in Japanese Adults. **J Atheroscler Thromb** 2007; 14: 172–178.

TESAURO M, CARDILLO C. Obesity, blood vessels and metabolic syndrome. **Acta Physiol** 2011; 203: 279–286.

TEUPSER D, BURKHARDT R, WILFERT W, HAFFNER I, NEBENDAHL K, THIERY J. Identification of Macrophage Arginase I as a New Candidate Gene of Atherosclerosis Resistance. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2006; 26: 365–371.

THE EUROPEAN GROUP FOR THE STUDY OF INSULIN RESISTANCE (EGIR). Frequency of the WHO Metabolic Syndrome in European Cohorts, and an Alternative Definition of an Insulin Resistance Syndrome. **Diabetes Metab (Paris)** 2002; 28: 364–376.

THENGCHAI SRI N, HEIN TW, WANG W, XU X, LI Z, FOSSUM TW, KUO L. Upregulation of Arginase by H₂O₂ Impairs Endothelium-Dependent Nitric Oxide-Mediated Dilatation of Coronary Arterioles. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2006; 26: 2035–2042.

THOMAS SR, WITTING PK, DRUMMOND GR. Redox Control of Endothelial Function and Dysfunction: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. **Antioxid Redox Signal** 2010; 10(10): 1713–1765.

THUM T, FRACCAROLLO D, SCHULTHEISS M, FROESE S, GALUPPO P, WIDDER JD, TSIKAS D, ERTL G, BAUERSACHS J. Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling Impairs Endothelial Progenitor Cell Mobilization and Function in Diabetes. **Diabetes** 2007; 666–674.

TINAHONES FJ, MURRI-PIERRI M, GARRIDO-SÁNCHEZ L, GARCÍA-ALMEIDA JM, GARCÍA-SERRANO S, GARCÍA-ARNÉS J, GARCÍA-FUENTES E. Oxidative Stress in Severely Obese Persons Is Greater in Those With Insulin Resistance. **Obesity** 2008; 17: 240–246.

TOIKKA JO, NIEMI P, AHOTUPA M, NIIKOSKI H, VIIKARI JSA, RÖNNEMAA T, HARTIALA JJ, RAITAKARI OT. Large-Artery Elastic Properties in Young Men. Relationships to Serum Lipoproteins and Oxidized Low-Density Lipoproteins. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 1999; 19: 436–441.

TOUYZ RM. Advancement in hypertension pathogenesis: some new concepts. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension** 2011; 20: 105–106.

TOUYZ RM. Apocynin, NADPH Oxidase, and Vascular Cells: A Complex Matter. **Hypertension** 2008; 51: 172–174.

TOUYZ RM, BRIONES AM. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. **Hypertension Research** 2011; 34: 5–14.

TOUYZ RM, BRIONES AM, SEDEEK M, BURGER D, MONTEZANO AC. NOX isoforms and reactive oxygen species in vascular health. **Molecular Interventions** 2011; 11: 27–35.

TOUYZ RM. Lipid Rafts Take Center Stage in Endothelial Cell Redox Signalling by Death Receptors. **Hypertension** 2006; 47: 16–18.

TOUYZ RM. Reactive Oxygen Species as Mediators of Calcium Signaling by Angiotensin II: Implications in Vascular Physiology and Pathophysiology. **Antioxid Redox Signal** 2005; 7(9&10): 1302–1314.

TOUYZ RM. Reactive Oxygen Species, Vascular Oxidative Stress, and Redox Signalling in Hypertension: What Is the Clinical Significance? **Hypertension** 2004; 44: 248–252.

TOUYZ RM, SCHIFFRIN EL. Reactive Oxygen Species and Hypertension: A Complex Association. **Antioxid Redox Signal** 2008; 10(6): 1041–1044.

TOUYZ RM, SCHIFFRIN EL. Reactive oxygen species in vascular biology: implications in hypertension. **Histochem Cell Biol** 2004; 122: 339–352.

TOUYZ RM. Vascular Remodeling, Retinal Arteries, and Hypertension. **Hypertension** 2007; 50: 603–604.

TREUTING PM, LINFORD NJ, KNOBLAUGH SE, EMOND MJ, MORTON JF, MARTIN GM, RABINOVITCH PS, LADIGES WC. Reduction of age-associated pathology in old mice by overexpression of catalase in mitochondria. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 2008; 63: 813–22.

UCHIYAMA S, SHIMIZU T, SHIRASAWA T. CuZn-SOD Deficiency Causes ApoB Degradation and Induces Hepatic Lipid Accumulation by Impaired Lipoprotein Secretion in Mice. **The Journal of Biological Chemistry** 2006; 281(2): 31713–31719.

UEHARA SK, ROSA G. Association of uricemia with biochemical and dietary factors in human adults with metabolic syndrome genotyped to C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. **Nutr Hosp** 2011; 26(2): 298–303.

UEYAMA J, KONDO T, IMAI R, KIMATA A, YAMAMOTO K, SUZUKI K, INOUE T, ITO Y, MIYAMOTO K-I, HASEGAWA T, HAMAJIMA N. Association of serum NO_x level with clustering of metabolic syndrome components in middle-aged and elderly general populations in Japan. **Environ Health Prev Med** 2008; 13: 36–42.

UPMACIS RK, SHEN H, BENGUIGUI LE, LAMON BD, DEEB RS, HAJJAR KA, HAJJAR DP. Inducible nitric oxide synthase provides protection against injury-induced thrombosis in female mice. **Am J Physiol Heart Cir Physiol** 2011; 301: H617–H624.

USHIO-FUKAI M. Vascular signaling through G protein-coupled receptors: new concepts. **Curr Opin Nephrol Hypertens** 2009; 18: 153–159.

US National Library of Medicine, National Institutes of Health. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Acessos em 13 de setembro de 2011, 14 de setembro de 2011 e 13 de outubro de 2011.

VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, uric calculous disease. **Am J Clin Nutr** 1956; 4: 20–34.

VAN BUSSEL BC, SCHOUTEN F, HENRY RM, SCHALKWIJK CG, DE BOER MR, FERREIRA I, SMULDERS YM, TWISK JW, STEHOUWER CD. Endothelial Dysfunction and Low-Grade Inflammation Are Associated With Greater Arterial Stiffness Over a 6-Year Period. **Hypertension** 2011; 58: 588–595.

VAN DER ZWAN LP, SCHEFFER PG, DEKKER JM, STEHOUWER CDA, HEINE RJ, TEERLINK T. Hyperglycemia and Oxidative Stress Strengthen the Association Between Myeloperoxidase and Blood Pressure. **Hypertension** 2012; 55: 1366–1372.

VAN GUILDER GP, HOETZER GL, GREINER JJ, STAUFFER BL, DESOUZA CA. Influence of Metabolic Syndrome on Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Obese Adults. **Obesity** 2006; 14(12): 2127–2131.

VANHOUTTE PM. How We Learned to Say NO. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2009; DOI:10.1161/ATVBAHA.109.190215.

VANHOUTTE PM. Regeneration of the Endothelium in Vascular Injury. **Cardiovasc Drugs Ther** 2010; 24: 299–303.

VANHOUTTE PM, SHIMOKAWA H, TANG EHC, FELETOU M. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease. **Acta Physiologica** 2009. Accepted Article; DOI:10.1111/j.1748-1716.2009.01965.x.

VANHOUTTE PM, TANG EHC. Endothelium-dependent contractions: when a good guy turns bad! **J Physiol** 2008; 586(22): 5295–5304.

VASQUES ACJ, ROSADO LEFPL, ROSADO GP, RIBEIRO RCL, FRANCESCHINI SCC, PRIORE SE, GELONEZE B, OLIVEIRA DR. Indicadores do perfil lipídico plasmático relacionados à resistência à insulina. **Rev Assoc Med Bras** 2009; 55(3): 342–6.

VAZ-DE-MELO RO, PIMENTA AG, GIOLLO JR LT, MARTINELLI DD, SACOMANI CNC, YUGAR-TOLEDO JC, CIPULLO JP, MOTA-GOMES MA, MORENO Jr H, MARTIN JFV. Fatores Associados ao Aumento no Índice de Incremento de Pressão Radial em Indivíduos Hipertensos. **Arq Bras Cardiol** 2011; 97(3): 241–248.

VAZQUEZ-PRIETO MA, RENNA NF, LEMBO C, DIEZ ER, MIATELLO RM. Dealcoholized red wine reverse vascular remodeling in an experimental model of metabolic syndrome: role of NAD(P)H oxidase and eNOS activity. **Food Funct** 2010; 1: 124–129.

VENTURINI D, SIMÃO ANC, SCRIPES NA, BAHLS LD, MELO PAS, BELINETTI FM, LOZOVYOY MAB, DICI I. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. **Obesity** 2012; DOI:10.1038/oby.2012.130.

VERMEERSCH SJ, RIETZSCHEL ER, DE BUYZERE ML, VAN BORTEL LM, GILBERT TC, VERDONCK PR, LAURENT S, SEGERS P, BOUTOUYRIE P. Distance measurements for the assessment of carotid to femoral pulse wave velocity. **J Hypertens** 2009; 27: 2377–2385.

VERNEUIL N, MAZÉ A, SANGUINETTI M, LAPLACE J-M, BENACHOUR A, AUFRAY Y, GIARD J-C, HARTKE A. Implication of (Mn)superoxide dismutase of *Enterococcus faecalis* in oxidative stress responses and survival inside macrophages. **Microbiology** 2006; 152: 2579–2589.

VICKERS MH. Developmental programming of the metabolic syndrome – critical windows for intervention. **World J Diabetes** 2011; 2(9): 137–148.

VIDA C, CORPAS I, DE LA FUENTE M, GONZÁLEZ EM. Age-related changes in xanthine oxidase activity and lipid peroxidation, as well as in the correlation between both parameters, in plasma and several organs from female mice. **J Physiol Biochem** 2011; DOI: 10.1007/s13105-011-0100-8.

VIDELA LA, RODRIGO R, ORELLANA M, FERNANDEZ V, TAPIA G, QUIÑONES L, VARELA N, CONTRERAS J, LAZARTE R, CSENDES A, ROJAS J, MALUENDA F, BURDILES P, DIAZ JC, SMOK G, THIELEMANN L, PONIACHIK J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. **Clinical Science** 2004; 106: 261–268.

VIROONUDOMPHOL D, PONGPAEW P, TUNGTRONGCHITR R, PHONRAT B, SUPAWAN V, VUDHIVAI N, SCHELP FP. Erythrocyte antioxidant enzymes and blood

pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** 2000; 31: 325–334.

VITA JA, KEANEY JR JF. Hormone Replacement Therapy and Endothelial Function: The Exception That Proves the Rule? **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2001; 21: 1867–1869.

VOLP ACP, ALFENAS RCG, COSTA NMB, MINIM VPR, STRINGUETA PC, BRESSAN J. Capacidade dos Biomarcadores em prever a Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2008; 52(3): 537–549.

WALLACE TM, LEVY JC, MATTHEWS DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. **Diabetes Care** 2004; 27: 1487–1495.

WALLACE TM, MATTHEWS DR. The assessment of insulin resistance in man. **Diabet Med** 2002; 19: 527–534.

WALLIN B, ROSENGREN BB, SHERTZER HG, CAMEJO G. Lipoprotein Oxidation and Measurement of Thibarbituric Acid Reacting Substances Formation in a Single Microtiter Plate: Its Use for evaluation of Antioxidants. **Analytical Biochemistry** 1993; 208: 10–15.

WANG J, RUOTSALAINEN S, MOILANEN L, LEPISTÖ P, LAAKSO M, KUUSISTO J. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. **European Heart Journal** 2007; 28: 857–864.

WANG J, THORNTON JC, BARI S, WILLIAMSON B, GALLAGHER D, HEYMSFIELD SB, HORLICK M, KOTLER D, LAFERRÈRE B, MAYER L, PI-SUNYER FX, PIERSON Jr RN. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. **Am J Clin Nutr** 2003; 77: 379–84.

WASSERTHEURER S, MAYER C, BREITENECKER F. Modeling arterial and left ventricular coupling for non-invasive measurements. **Simulation Modelling Practice and Theory** 2008; 16: 988–997.

WEBER T, AMMER M, RAMMER M, ADJI A, O'ROURKE MF, WASSERTHEURER S, ROSENKRANZ S, EBER B. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. **J Hypertens** 2009; 27: 1624–1630.

WHITE AR, RYOO S, LI D, CHAMPION HC, STEPPAN J, WANG D, NYHAN D, SHOUKAS AA, HARE JM, BERKOWITZ DE. Knockdown of Arginase I Restores NO Signaling in the Vasculature of Old Rats. **Hypertension** 2006; 47: 245–251.

WIESENTHAL SR, SANDHU H, MCCALL RH, TCHIPASHVILI V, YOSHII H, POLONSKY K, SHI ZQ, LEWIS GF, MARI A, GIACCA A. Free Fatty Acids Impair Hepatic Insulin Extraction in Vivo. **Diabetes** 1999; 48: 766–774.

WILKINSON IB, FRANKLIN SS, COCKCROFT JR. Nitric Oxide and the Regulation of Large Artery Stiffness: From Physiology to Pharmacology. **Hypertension** 2004; 44: 112–116.

WILKINSON IB, HALL IR, MACCALLUM H, MACKENZIE IS, MCENIERY CM, VAN DER AREND BJ, SHU Y-E, MACKAY LS, WEBB DJ, COCKCROFT JR. Pulse Wave Analysis. Clinical Evaluation of a Noninvasive, Widely Applicable Method for Assessing Endothelial Function. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2002; 22: 147–152.

WILKINSON IB, MACCALLUM H, FLINT L, COCKCROFT JR, NEWBY DE, WEBB DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. **J Physiol** 2000; 525(1): 263–270.

WILLIAMS B, LACY PS, THOM SM, CRUICKSHANK K, STANTON A, COLLIER D, HUGHES AD, THURSTON H. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. **Circulation** 2006; 113: 1213–1225.

WILSON PWF, D'AGOSTINO RB, PARISE H, SULLIVAN L, MEIGS JB. Metabolic Syndrome as a Precursor of Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. **Circulation** 2005; 112: 3066–3072.

WINTERBOURN CC, VISSERS MCM, KETTLE AJ. Myeloperoxidase. **Curr Opin Hematol** 2000; 7: 53–58.

WOHLFAHRT P, WICHTERLE D, SEIDLEROVÁ J, FILIPOVSKÝ, BRUTHANS J, ADÁMKOVÁ V, CÍFKOVÁ R. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study. **Journal of Human Hypertension** 2012; 26: 14–19.

WOLIN MS. Interactions of Oxidants With Vascular Signaling Systems. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2000; 20: 1430–1442.

WONG AKF, HOWIE J, PETRIE JR, LANG CC. AMP-activated protein kinase pathway: a potential therapeutic target in cardiometabolic disease. **Clinical Science** 2009; 116: 607–620.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Technical Report Series. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, 1995.

WU G, BAZER FW, DAVIS TA, KIM SW, LI P, RHOADS JM, SATTERFIELD MC, SMITH SB, SPENCER TE, YIN Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. **Amino Acids** 2009a; 37(1): 153–168.

WU H, JIN Y, ARIAS J, BASSUK J, URYASH A, KURLANSKY P, WEBSTER K, ADAMS JA. *In vivo* upregulation of nitric oxide synthases in healthy rats. **Nitric Oxide** 2009b; 21(1): 63–68.

XIAO-YUN X, ZHUO-XIONG C, MIN-XIANG L, XINGXUAN H, SCHUCHMAN EH, FENG L, HAN-SONG X, AN-HUA L. Ceramide mediates inhibition of the AKT/eNOS

signaling pathway by palmitate in human vascular endothelial cells. **Med Sci Monit** 2009; 15(9): 254–261.

XU J, XIE Z, REECE R, PIMENTAL D, ZOU M-H. Uncoupling of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Hypochlorous Acid. Role of NAD(P)H Oxidase-Derived Superoxide and Peroxynitrite. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2006; 26: 2688–2695.

XU L, JIANG CQ, LAM TH, LIN JM, YUET XJ, CHENG KK, LIU B, JIN YL, ZHANG WS, THOMAS GN. The Metabolic syndrome is associated with subclinical atherosclerosis independent of insulin resistance: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. **Clinical Endocrinology** 2010; 73: 181–188.

XU S, HE Y, VOKURKOVA M, TOUYZ RM. Endothelial Cells Negatively Modulate Reactive Oxygen Species Generation in Vascular Smooth Muscle Cells: Role of Thioredoxin. **Hypertension** 2009; 54: 427–433.

XU S, TOUYZ RM. Reactive oxygen species and vascular remodeling in hypertension: Still alive. **Can J Cardiol** 2006; 22(11): 947–951.

YANG G-R, YUAN S-Y, FU H-J, WAN G, ZHU L-X, BU X-L, ZHANG J-D, DU X-P, LI Y-L, JI Y, GU X-N. Neck Circumference Positively Related With Central Obesity, Overweight, and Metabolic Syndrome in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes: Beijing Community Diabetes Study 4. **Diabetes Care** 2010; 33: 2465–2467.

YANG J, JI R, CHENG Y, SUN J-Z, JENNINGS LK, ZHANG C. L-arginine Chlorination Results in the Formation of a Nonselective Nitric-Oxide Synthase Inhibitor. **JPET** 2006; 318: 1044–1049.

YANG R-L, SHI Y-H, HAO G, LI W, LE G-W. Increasing oxidative stress with progressive hyperlipidemia in human: relation between malondialdehyde and atherogenic index. **J Clin Biochem Nutr** 2008; 43: 154–158.

YASMIN, BROWN MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. **Q J Med** 1999; 92: 595–600.

YORGUN H, CANPOLAT U, HAZIROLAN T, ATE AH, SUNMAN H, DURAL M, AHINER L, KAYA EB, AYTEMIR K, TOKGÖZO LU L, KABAKÇI G, OTO A. Increased epicardial fat tissue is a marker of metabolic syndrome in adult patients. **Int J Cardiol** 2011; DOI:10.1016/j.ijcard.2011.08.067.

ZAMIN Jr I, MATTOS AA, PERIN C, RAMOS GZ. A importância do índice AST/ALT no diagnóstico da esteatohepatite não-alcoólica. **Arq Gastroenterol** 2002; 39(1): 22–26.

ZANOCCO JA, NISHIDA SK, PASSOS MT, PEREIRA AR, SILVA MS, PEREIRA AB, KIRSZTAJN GM. Race Adjustment for Estimating Glomerular Filtration Rate Is Not Always Necessary. **Nephron Extra** 2012; 2: 293–302.

ZAPOLSKI T, WACI SKI P, KONDRACKI B, RYCHTA E, BURACZY SKA MJ, WYSOKI SKI A. Uric acid as a link between renal dysfunction and both pro-inflammatory

and prothrombotic state in patients with metabolic syndrome and coronary artery disease. **Kardiol Pol** 2011; 69: 4: 319–326.

ZENG JY, LI JR, HUANG GL. 385 C/A polymorphism of the fatty acid amide hydrolase gene is associated with metabolic syndrome in the Chinese Han population. **Arch Med Sci** 2011; 7(3): 423–427.

ZHANG C, HEIN TW, WANG W, MILLER MW, FOSSUM TW, MCDONALD MM, HUMPHREY JD, KUO L. Upregulation of Vascular Arginase in Hypertension Decreases Nitric Oxide-Mediated Dilatation of Coronary Arterioles. **Hypertension** 2004; 44: 935–943.

ZHANG C, YANG J, JENNINGS LK. Leukocyte-Derived Myeloperoxidase Amplifies High-Glucose-Induced Endothelial Dysfunction Through Interaction With High-Glucose-Stimulated, Vascular Non-Leukocyte-Derived Reactive Oxygen Species. **Diabetes** 2004; 53: 2950–2959.

ZHANG L, GONG D, LI S, ZHOU X. Meta-analysis of the effects of statin therapy on endothelial function in patients with diabetes mellitus. **Atherosclerosis** 2012; 223: 78–85.

ZHOU M, DIWU Z, PANCHUK-VOLOSHINA N, HAUGLAND RP. A Stable Nonfluorescent Derivative of Resorufin for the Fluorimetric Determination of Trace Hydrogen Peroxide: Applications in Detecting the Activity of Phagocyte NADPH Oxidase and Other Oxidases. **Analytical Biochemistry** 1997; 253: 162–168.

ZHOU Q, LIAO JK. Rho Kinase: An Important Mediator of Atherosclerosis and Vascular Disease. **Curr Pharma Des** 2009; 15(27): 3108–3115.

ZIEMAN SJ, MELENOVSKY V, KASS DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005; 25: 932–943.

ZIESKE AW, TRACY RP, MCMAHAN A, HERDERICK EE, HOMMA S, MALCOM GT, MCGILL Jr HC, STRONG JP, for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Elevated Serum C-Reactive Protein Levels and Advanced Atherosclerosis in Youth. **Arterioscler Thromb Vasc Biol** 2005; 25: 1237–1243.

ZOCCALI C, BENEDETTO FA, MAAS R, MALLAMACI F, TRIPEPI G, MALATINO LS, BÖGER R, on the behalf of the CREED Investigators. Asymmetric Dimeethylarginine, C-Reactive Protein, and Carotid Intima-Media Thickness in End-Stage Renal Disease. **J Am Soc Nephrol** 2002; 13: 490–496.

10 ANEXO

Termo de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas (CEP/UFAL).




UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Maceió – AL, 12/11/2009

Senhor (a) Pesquisador (a), Luiza Antas Rabêlo
Lucas José Sá da Fonseca
Marcos Antônio Eleutério da Silva
Valéria Nunes de Souza

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), em 12/11/2009 e com base no parecer emitido pelo (a) relator (a) do processo nº 010501/2009-91 sob o título, **Nanoensaios e métodos não-invasivos para detecção de marcadores envolvidos na patogênica das principais doenças cardiometabólicas: possibilidades de diagnósticos precoce e aplicabilidade no SUS** vem por meio deste instrumento comunicar a aprovação do processo supra citado, com base no item VIII.13, b, da Resolução nº 196/96.

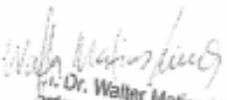
O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 196/96, item V.4).

É papel do(a) pesquisador(a) assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e sua justificativa. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o(a) pesquisador(a) ou patrocinador(a) deve enviá-los à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem incluídas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item IV. 2.e).

Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos no Cronograma do Protocolo e na Res. CNS, 196/96.

Na eventualidade de esclarecimentos adicionais, este Comitê coloca-se a disposição dos interessados para o acompanhamento da pesquisa em seus dilemas éticos e exigências contidas nas Resoluções supra - referidas. Esta aprovação não é válida para subprojetos oriundos do protocolo de pesquisa acima referido. (*) Áreas temáticas especiais


 Dr. Walter Matias Lima
 Ordenador do Comitê de Ética em Pesquisa