



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E DIETÉTICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**AVALIAÇÃO DA HOMOCISTEINEMIA E DO ESTADO
NUTRICIONAL DE FOLATO, VITAMINA E E ESTRESSE
OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS COM E SEM SÍNDROME
METABÓLICA.**

DANIELA REIS ELBERT FARIAS

Orientadora: Prof^a. Dr^a. GLORIMAR ROSA

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. AVANY FERNANDES PEREIRA

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Nutrição.

RIO DE JANEIRO

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Farias, Daniela Reis Elbert.

Avaliação da homocisteinemia e do estado nutricional de folato, vitamina e e estresse oxidativo em indivíduos com e sem síndrome metabólica./ Daniela Reis Elbert Farias- Rio de Janeiro: UFRJ/Instituto de Nutrição, 2008.

xv, 101f., il

Dissertação (mestrado) – UFRJ/Instituto de Nutrição, 2008.

Referências bibliográficas: f. 67- 82.

1. Síndrome Metabólica. 2. Folato. 3. Homocisteína. 4. Vitamina E. 5. Estresse Oxidativo. 6. Humanos. 7. Nutrição - Dissertação.

I. Rosa, Glorimar. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro. III. Título.

DANIELA REIS ELBERT FARIAS

**AVALIAÇÃO DA HOMOCISTEINEMIA E DO ESTADO
NUTRICIONAL DE FOLATO, VITAMINA E E ESTRESSE
OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS COM E SEM SÍNDROME
METABÓLICA.**

Rio de Janeiro, 09 de dezembro de 2008.

Aprovada por:

Presidente da Banca Examinadora - Prof^ª. Dr^ª. Glorimar Rosa
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Revisora – Prof^ª. Dr^ª. Eliane Lopes Rosado
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dr^ª. Cecília Lacroix de Oliveira
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dr^ª. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro

DEDICATÓRIA

Aos meus Pais, Avó Maria e ao Bruno, por todo amor, dedicação, confiança, apoio incondicional, por todas as orações que fizeram por mim e pelo grande estímulo a seguir em frente. Conseguimos!

AGRADECIMENTOS

- A Deus que, em todos os momentos atendeu as minhas orações e me fortaleceu para que eu alcançasse meus objetivos;
- Aos meus pais, Aloisio e Nilza, por terem me proporcionado todo crescimento pessoal e profissional e por terem me encorajado nos momentos de fraqueza e por todas as palavras de carinho, amor e orações;
- Ao amor da minha vida, Bruno, que mesmo distante em algumas ocasiões se mostrou presente, me fez sorrir, me incentivou, estimulou e ajudou a superar os momentos de dificuldades e sempre compreendeu os motivos de minha ausência;
- À minha querida Avó Maria e a toda minha família que sempre, com suas orações me fortaleceram e se mostraram orgulhosos pelo meu desenvolvimento pessoal e profissional;
- À futura cardiologista e amiga pessoal, Monique Esteves Cardoso, que sempre me apoiou, deu conselhos, esclareceu dúvidas importantes e sempre esteve presente nos momentos importantes da minha vida;
- A nutricionista Luciana da Costa, que me acompanhou no estágio probatório na UFRJ e sempre me incentivou a conquistar este sonho;
- À futura mestre e amiga Roberta Manhães da Silva, que entre lágrimas e gargalhadas sempre dividiu as tarefas mais trabalhosas comigo e sempre se mostrou disposta a ajudar;
- À mestrande e amiga, Christine Érika Vogel, que com toda sua percepção e delicadeza conseguia me fazer respirar fundo e seguir em frente em muitos momentos de dificuldade;
- À amiga e nutricionista Cynthia A. Costa e Silva, que com toda sua alegria, conseguiu mesmo distante, me fazer sorrir em momentos difíceis e sempre confiou em mim;
- Aos amigos de Macaé, que por muitas vezes conseguiram me proporcionar excelentes momentos de descontração e sempre me incentivaram a seguir em frente;
- A todos os voluntários que participaram do estudo, sem os quais este trabalho não seria possível;
- À Professora Glorimar Rosa, que desde o curso de especialização depositou sua confiança em mim e por todas as suas orientações e incentivos;
- À Professora Avany Fernandes Pereira, que soube conduzir de forma brilhante a co-orientação deste estudo e que mesmo em momentos difíceis esteve presente, retirou dúvidas, sugeriu importantes alterações e me forneceu instrumentos importantes para um trabalho melhor;
- As Professoras Jane de Carlos S. Capelli, Roseli Gomes de Andrade e Letícia Galluzzi Bizzo, que me incentivaram a realizar o Mestrado;

- À Professora Eliane Lopes Rosado, que sempre se mostrou disponível para retirar dúvidas e sempre com prontidão encaminhava importantes referências bibliográficas;
- À Doutoranda Sofia Kimi Uehara que sempre com bastante atenção e disposição esclareceu minhas dúvidas sobre a pesquisa;
- À Nutricionista e mestre, Andréa Longo Lacerda, por todas as informações importantes e por toda atenção que teve comigo durante o mestrado;
- À Nutricionista Wânia Lúcia Araújo Monteiro, pelas palavras de carinho, incentivo e pelas inúmeras vezes que, com paciência, alegria e competência, me ajudou a superar dificuldades no laboratório e no mestrado;
- À Nutricionista e Professora de Educação Física, Silvânia Macedo de Vasconcelos, por todos os conselhos e atenção;
- À Nutricionista Vanessa de Farias Nunes, pelos bons momentos no laboratório após as coletas de sangue e por toda sua disposição;
- À Nutricionista e mestranda Grazielle Huguenin, pelas palavras de apoio e ajuda na análise estatística;
- À todas as alunas do grupo de pesquisa, coordenado pela Professora Glorimar Rosa;
- As Enfermeiras do setor de coleta de sangue do LACFAR/UFRJ;
- A todos os professores e funcionários do Instituto de Nutrição Josué de Castro da UFRJ, Sr. Jorge, Sr Germano e Dona Yolanda em especial aos secretários de pós-graduação do Instituto de Nutrição, Renata Santos e Fabrício, pelo auxílio em manter os prazos e a burocracia institucional em ordem e por todos os momentos de conselhos, paciência e atenção;
- Ao Professor Paulo Borges da FIOCRUZ, pela ajuda e toda a paciência na realização da análise estatística;
- Ao Professor Dr. Roberto Burini, Fernando Moreto e todos do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri), Faculdade de Medicina de Botucatu, , UNESP - SP, pela assistência na análise do estresse oxidativo e alfa-tocoferol;
- Ao apoio do CNPq e da FAPERJ.

MUITÍSSIMO OBRIGADA!

PRODUÇÃO CIENTÍFICA VINCULADA À DISSERTAÇÃO

❖ **Manuscrito submetido à apreciação dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia intitulado:** Síndrome metabólica nas doenças cardiovasculares e vasculares oclusivas: uma revisão sistemática.

❖ **Resumos em anais de congressos:**

- **XX Congresso Brasileiro de Nutrição, realizado no período de 25 a 28 de maio de 2008, Rio de Janeiro, RJ.**

FARIAS, DRE; ROSA, G; PEREIRA, AF. “Associação da Hiperhomocisteinemia, Estado Nutricional de Folato e Estresse Oxidativo em Indivíduos com Síndrome Metabólica”

- **Resumo publicado nos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 56 suplemento 52: apresentado no 13th International Congress of Endocrinology, realizado no período de 08 a 12 de novembro de 2008, Rio de Janeiro, RJ.**

FARIAS, DRE; SILVA, RM; UEHARA, SK; PEREIRA, AF; ROSA, G. “Association Between Hyperhomocysteinemia, Increase Oxidative Stress and the Nutritional Status of Folate in Patients With Metabolic Syndrome”;

❖ **Jornada de Iniciação Científica**

- **SILVA, RM; FARIAS, DRE; BENTO, C; ROSA, G.** “Associação entre o Estilo de Vida e a Gênese da Síndrome Metabólica” na Jornada de Educação e Cidadania promovida pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. 2006.

RESUMO

A hiperhomocisteinemia (Hhcy) e o estresse oxidativo são apontados como fatores que exercem relevante impacto na fisiopatologia das doenças cardiovasculares, o que sugere que influenciam na ocorrência da síndrome metabólica (SM). O objetivo do estudo foi investigar a associação da homocisteinemia, do estado nutricional de folato, vitamina E com estresse oxidativo em indivíduos com e sem SM. Realizou-se estudo transversal descritivo com 83 indivíduos adultos divididos em um grupo com SM (n=43) e outro sem SM (n=40). Utilizou-se o método NCEP ATP III para diagnosticar a SM. Foram avaliados a pressão arterial, peso, estatura, índice de massa corporal e circunferência da cintura. As concentrações séricas de triglicerídeos, colesterol total, HDL-c e glicose foram determinadas pelo método enzimático colorimétrico. Foram determinadas por cromatografia líquida de alta eficiência as concentrações plasmáticas de homocisteína (hcy) e malondialdeído (MDA) e alfa-tocoferol sérico. As concentrações de folato plasmático e eritrocitário foram avaliadas por diluição de radioisótopos. O estudo dietético foi realizado utilizando-se o questionário de frequência de consumo alimentar semi-quantitativo. As médias das variáveis clínicas, bioquímicas e antropométricas foram significativamente superiores no grupo com SM, exceto HDL-c. Não houve diferença estatística entre as concentrações de folato eritrocitário e plasmático, hcy plasmática e alfa-tocoferol sérico. Foram observadas diferenças significativas entre as médias do valor energético total (VET), carboidratos, lipídios, cafeína e vitaminas E e C, sendo esses valores superiores no grupo com SM. Apenas a ingestão percentual de proteínas em relação ao VET foi significativamente superior no grupo sem SM. A frequência de Hhcy foi superior no grupo com SM e não esteve correlacionada com o MDA plasmático, mas associou-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS). O folato plasmático apresentou correlação negativa com a Hhcy. O folato eritrocitário apresentou correlação negativa com a pressão arterial diastólica enquanto o folato plasmático associou-se a HAS. Não houve correlação do MDA plasmático com o alfa-tocoferol sérico e consumo de vitaminas A, C e E nos grupos com e sem SM. Este estudo indica o perfil lipídico aterogênico e o aumento da peroxidação lipídica, estresse oxidativo e maior frequência de Hhcy no grupo com SM. A concentração de hcy esteve associada a HAS e correlacionada negativamente com o folato plasmático, evidenciando a importância da atuação do nutricionista para a prevenção dos componentes da SM e de complicações associadas.

Palavras-chave: síndrome metabólica, folato, homocisteína, vitamina E, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Hyperhomocysteinemia (Hhcy) and oxidative stress are pointed as factors that cause an important impact in the physiopathology of the cardiovascular diseases which also suggests the influence in the occurrence of metabolic syndrome (MS). The aim of the study was to investigate the association of the homocysteinemia, the nutritional status of folate, vitamin E with oxidative stress in individuals with and without MS. It was conducted a descriptive cross-sectional study with 83 adults divided in one group with MS (n=43) and another without MS (n=40). It was used the method of NCEP ATP III to diagnose the MS. It was measured the blood pressure, weight, height, body mass index and waist circumference. The concentrations of triglycerides, total cholesterol, HDL-c and glucose were determined by enzymatic-colorimetric method. It was determined by high-performance liquid chromatography the plasma concentrations of homocysteine (hcy) and malondialdehyde (MDA) and serum alpha-tocopherol. To determine the concentrations of plasma and erythrocyte folate it was used the radioisotope dilution method. Dietetic study was evaluated by a semi-quantitative food frequency consumption questionnaire. The means of clinical, biochemical and anthropometrical variables were significantly higher in the MS group, except for HDL-c. There were no significant difference between the concentrations of plasma and erythrocyte folate, plasma hcy and serum alpha-tocopherol. Significant differences were observed among the means of total energetic value (TEV) and the consumption of carbohydrates, lipids, caffeine and vitamins E and C. These values were higher in the MS group. Only the percent of protein in relation to TEV was significantly higher in the group without MS. The frequency of Hhcy was higher in the MS and it was not correlated with MDA, but it was associated with systemic arterial hypertension (SAH). Plasma folate demonstrated negative correlation with Hhcy. The erythrocyte folate demonstrated negative correlation with the diastolic blood pressure while plasma folate was associated with the systemic arterial hypertension. There was not correlation between MDA with alpha-tocopherol and the consumption of vitamins A, C and E in both groups. This study indicates the atherogenic lipid profile and the increase of the lipid peroxidation, oxidative stress and most frequency of Hhcy in the MS group. The concentration of hcy was associated with SAH and negatively correlated with plasma folate evidencing the importance of the nutritionist's performance for the prevention of the components of MS and of associated complications.

Keywords: metabolic syndrome, folate, homocysteine, vitamin E, oxidative stress.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1: Diferentes formas de homocisteína presentes no sangue	8
Figura 2: Metabolismo da homocisteína. Adaptado de Rassoul <i>et al.</i> , 2000	10
Figura 3: Estrutura química das diferentes formas de folato	16
Figura 4: Esquema de decisão para o diagnóstico, profilaxia e tratamento da hiperhomocisteinemia. Adaptado de Stanger <i>et al.</i> (2003)	18
Figura 5: Tocoferóis e Tocotrienóis	19
Figura 6: Distribuição do IMC segundo classificação da OMS (1998) no grupo com síndrome metabólica	40
Figura 7: Frequência dos fatores de risco para doenças cardiovasculares no grupo com síndrome metabólica	42

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1: Dados clínicos, bioquímicos e antropométricos dos grupos com e sem síndrome metabólica	41
Tabela 2: Dados dietéticos e do consumo de bebidas alcoólicas e cafeína dos grupos com e sem síndrome metabólica	44
Tabela 3: Avaliação da concentração de malondialdeído plasmático segundo as adequações do estado nutricional de folato nos grupos com e sem síndrome metabólica	47
Tabela 4: Associação entre a hiperhomocisteinemia e os componentes da síndrome metabólica no grupo de estudo	47
Tabela 5: Associação entre a hiperhomocisteinemia e a adequação do estado nutricional de folato nos grupos estudados	48
Tabela 6: Associação entre a inadequação das concentrações dos indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato e os componentes da síndrome metabólica no grupo com SM	49
Tabela 7: Razão de chances entre as variáveis categóricas dicotômicas dos componentes da síndrome metabólica e os indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato e a hiperhomocisteinemia no grupo com síndrome metabólica	50

LISTA DE QUADROS

	Página
Quadro 1: Estudos brasileiros que apontam para a associação da Hhcy com doença arterial coronariana e periférica	14
Quadro 2: <i>Recommended Dietary Allowance</i> (RDA) preconizadas pelas Dietary Reference Intakes para Vitaminas	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AHA/NHLBI – *European Group for the Study of Insulin Resistance*

Alfa-TTP – *Alfa-tocopherol transfer protein*

AGMI – Ácidos Graxos Monoinsaturados

AGPI – Ácidos Graxos Poliinsaturados

AGS – Ácidos Graxos Saturados

AVE – Acidente Vascular Encefálico

CβS – cistationina β sintetase

CC – Circunferência da Cintura

CCS – Centro de Ciências da Saúde

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

C.L.A.E – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

CML – *Nε-carboxymethyl-lysine*

DAC – Doença Arterial Coronariana

DAP – Doença Arterial Periférica

DCVs – Doenças Cardiovasculares

DM 2 – *Diabetes Mellitus* do tipo 2

DP – Desvio Padrão

EDTA – Ácido Dietiltetraaminoacético

EGIR – *European Group for the Study of Insulin Resistance*

eNOS – Complexo Enzimático Óxido Nítrico Sintase Endotelial

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

FDA – *Food and Drug Administration*

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

hcy – Homocisteína

HDL-c – Lipoproteína de Alta Densidade

Hhcy – Hiperhomocisteinemia

HOMA – *Homeostasis Model Assessment*

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

IDF – *International Diabetes Federation*

IMC – Índice de Massa Corporal

INJC – Instituto de Nutrição Josué de Castro
LACFAR – Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia
LANUTRI – Laboratório de Avaliação Nutricional
LDL-c – Lipoproteína de Baixa Densidade
LDL-oxidada – Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
MDA – Malondialdeído
MTHFR – Metilenotetraidrofolato Redutase
NADPH – Sistema Enzimático Gerador de Peróxido de Hidrogênio
NCEP ATP III - *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III*
OR – *Odds Ratio*
OMS – Organização Mundial da Saúde
PAS – Pressão Arterial Sistólica
PAD – Pressão Arterial Diastólica
RDA – *Recommended Dietary Allowance*
rpm – Rotações por Minuto
SBDF – 7- fluorobenzo - 2 oxa - 1,3 – diazole - 4 - sulfonato de amônia
SM – Síndrome Metabólica
SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*
TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TBA – Ácido Tiobarbitúrico
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral – alfa
UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro
UNESP – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
UV – Ultravioleta
VET – Valor Energético Total
VLDL – Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

PRODUÇÃO CIENTÍFICA VINCULADA À DISSERTAÇÃO	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE TABELAS	xi
LISTA DE QUADROS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
SUMÁRIO.....	xv
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Síndrome Metabólica.....	1
1.2. Homocisteinemia.....	8
1.2.1. Estado Nutricional de Folato e a Homocisteinemia	16
1.3. Vitamina E	19
1.4. Estresse Oxidativo	21
2. JUSTIFICATIVA.....	25
3. OBJETIVOS	27
3.1. Geral	27
3.2. Específicos	27
4. PACIENTES E MÉTODOS	28
4.1. Delineamento Experimental.....	28
4.2. Recrutamento e Seleção dos Voluntários	28
4.3. Realização da 1ª Consulta.....	29
4.4. Avaliação Bioquímica	31
4.5. Avaliação do Consumo Alimentar	36
4.6. Análise Estatística	38
5. RESULTADOS.....	40
6. DISCUSSÃO	51
7. CONCLUSÕES	65
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
8. ANEXOS	83
Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética.....	83
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para Participar Como Voluntário (a) no Estudo:.....	84
Anexo 3: Questionário para a Coleta de Informações dos Voluntários	85
Anexo 4: Questionário de Frequência de Consumo Alimentar	86

1. INTRODUÇÃO

1.1. Síndrome Metabólica

Embora a Síndrome Metabólica (SM) envolva doenças distintas, postula-se que todas apresentariam um ponto em comum, que segundo Reaven (1988) é a resistência à insulina. Esta resistência pode ser definida como uma resposta reduzida às ações biológicas da insulina e uma incapacidade de exercer suas ações, não apenas no metabolismo dos carboidratos, mas também no metabolismo lipídico, além de sua ação anabólica e anti-catabólica.

Reaven, em 1988, sugeriu que a presença da resistência à insulina seria a causa principal de uma série de alterações metabólicas, tais como a intolerância à glicose, dislipidemias e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Dentre os componentes que caracterizam a SM, a obesidade abdominal é o fator de risco mais comumente associado a dislipidemia aterogênica, alterações na glicemia e disfunção endotelial, que por sua vez, provocam aumento na mortalidade por infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular encefálico (AVE) (Carr *et al.*, 2004).

A SM corresponde à clássica definição de uma síndrome, ou seja, é um conjunto de sinais e sintomas, mas possui também uma base fisiopatológica comum: a adiposidade abdominal e a resistência à insulina. A SM é atualmente considerada um importante marcador para avaliar a existência de um conjunto de fatores de risco para doenças cardiovasculares (DCVs), porém ainda não dispomos de um tratamento medicamentoso ou dietético específico. Neste sentido, surgem na literatura científica debates sobre a importância do diagnóstico da SM e de cada um dos seus componentes individualmente. As DCVs representam relevante impacto na mortalidade global e o tratamento da SM não deveria ser diferente de tratar cada um de seus componentes individualmente (Noto *et al.*, 2008; Athyros *et al.*, 2007; Reaven,

2005; Kahn et al., 2005).

É evidente que o termo "síndrome metabólica" é utilizado para caracterizar um conjunto de condições fisiopatológicas e não pode ser vista como uma doença isolada e específica. Ainda não se conhece a relevância de cada um dos componentes da SM na predição de risco e da morbimortalidade por DCVs. O valor preditivo de cada fator de risco para a doença cardiovascular é variável, e depende de cada risco específico existente (Golden et al., 2002), no entanto, a SM apresenta associação com o risco elevado de mortalidade por DCVs (Noto *et al.*, 2008; Athyros *et al.*, 2007, Lorenzo *et al.*, 2007), sendo assim reconhecida a importância da atuação dos profissionais da saúde no tratamento de cada um dos seus componentes para a redução do risco cardiovascular.

O diagnóstico da SM deve ser interpretado não como uma entidade clínica, mas como uma condição mais grave do que a presença de apenas um fator de risco cardiovascular, no entanto, mesmo que o indivíduo não seja diagnosticado como portador da SM e apresente fatores de risco cardiovascular, este indivíduo deve ser tratado e receber tanta atenção quanto ao indivíduo portador da SM, e receber orientações específicas para o tratamento das condições clínicas associadas as DCVs (Reaven, 2005; Kahn et al., 2005).

A SM destaca-se atualmente por sua elevada prevalência mundial, sendo caracterizada por alterações metabólicas relacionadas à obesidade abdominal e resistência insulínica (Sjögren *et al.*, 2005). Segundo o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII, 2001) a SM é diagnosticada por meio da ocorrência de três ou mais das seguintes condições: obesidade abdominal (circunferência da cintura (CC) acima de 102 cm no sexo masculino e acima de 88 cm no sexo feminino), hipertrigliceridemia (superior ou igual a 150mg/dL), baixas concentrações da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (menor que 40mg/dL no sexo masculino e menor que 50mg/dL no sexo feminino), pressão arterial

sistólica acima ou igual a 130 mmHg e pressão arterial diastólica acima ou igual a 85 mmHg e hiperglicemia de jejum (superior ou igual a 110mg/dL).

Existem outros métodos propostos para o diagnóstico da SM, tais como: *World Health Organization* (WHO, 1999), que utiliza valores de microalbuminúria e resistência insulínica, *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR, 1999), que utiliza a resistência à insulina como fator de risco obrigatório para o diagnóstico da SM associado à pelo menos mais dois componentes; o método da *International Diabetes Federation* (IDF, 2004) que além dos critérios clássicos para o diagnóstico da SM, utiliza valores diferenciados para a CC de acordo com a etnia e o *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI, 2005), que tem como critério a presença de três ou mais componentes associados à doença cardiovascular.

Segundo Alexander *et al.* (2003), o método para o diagnóstico da SM deveria identificar indivíduos com alto risco para doença cardiovascular aterosclerótica, bem como para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2, além de permitir sua utilização na prática clínica. Esses pesquisadores apontaram o NCEP ATP III (2001) como o melhor método para o diagnóstico da SM.

No Brasil o método utilizado para o diagnóstico da SM em adultos e sugerida pelas Sociedades Brasileiras de Diabetes, Hipertensão Arterial Sistêmica, Endocrinologia e Metabologia, bem como a Associação Brasileira de Estudos para a Obesidade tem sido a do NCEP ATP III (2001), sendo também recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005).

A partir do NCEP ATP III (2001) outros métodos vem sendo descritos na literatura científica, com o objetivo de captar, com mais sensibilidade, indivíduos em risco de desenvolver DCVs.

O método do NCEP ATP III para o diagnóstico da SM é mais flexível visto que não tem como critério obrigatório a presença da obesidade central como o método proposto pelo IDF (2004), no entanto, ainda existe grande controvérsia sobre o melhor método para o diagnóstico da SM. Estudo realizado em uma população do Chile, verificou que a concordância para os métodos diagnósticos IDF e NCEP ATP III foi de 89%. A prevalência da SM de acordo com os respectivos métodos foi de 36,4% e 29,5% após ajuste para idade e sexo. Ainda foram observados que em ambos os métodos a prevalência da SM foi superior no sexo feminino, havendo um aumento da prevalência de acordo com a idade (Mujica *et al.*, 2008).

Pesquisa realizada por Assmann *et al.* (2007) que comparou a prevalência da SM utilizando os métodos diagnósticos do NCEP ATP III (2001) e IDF (2004) em duas populações americanas (*Dallas Health Study* e *National Health and Nutrition Examination Survey*) e em uma população germânica (*Prospective Cardiovascular Munster Study*) evidenciou que a prevalência da SM segundo o NCEP ATP III (2001) era superior em ambos os sexos nos indivíduos americanos quando comparados aos germânicos. Quando o método do IDF (2004) foi utilizado verificou-se que a prevalência foi 25% superior no grupo germânico em relação ao americano. Apesar da concordância ser de 90% entre os métodos do NCEP ATP III (2001) e IDF (2004) na população americana, foi observada concordância de apenas 80% desses métodos na população germânica. Este estudo demonstrou que ao longo de 10 anos, o método diagnóstico do NCEP ATP III (2001) foi capaz de melhor prever novos eventos cardiovasculares nos indivíduos com SM quando comparado ao método do IDF (2004) para o diagnóstico da SM.

Estudo transversal grego que investigou dentre os métodos do NCEP ATP III (2001), IDF (2004) e AHA/NHLBI (2005), quais apresentavam-se mais relacionados ao risco para

DCVs evidenciou elevada prevalência de DCVs nos indivíduos com SM utilizando os três métodos propostos, no entanto, os métodos do NCEP ATP III (2001) e AHA/NHLBI (2005) apresentaram maior evidência de aumento da prevalência de DCVs quando comparados ao método do IDF (2001) (Athiros *et al.*, 2007).

Segundo Eckel *et al.* (2005) a prevalência da SM em adultos americanos varia entre 20% e 25%. Independente do método utilizado para o diagnóstico da SM, sua prevalência é elevada em indivíduos com doenças cardiovasculares (DCVs) (Athiros *et al.*, 2007). No Brasil, ainda não existem estudos epidemiológicos que definam sua prevalência, mas estudo regional com 530 nipo-brasileiros foi demonstrado a prevalência de 21% da SM (Lerário *et al.*, 2002). No entanto, estudo realizado na população de migrantes espanhóis e seus descendentes no Brasil, com idade superior a 50 anos (n=305), foi observada prevalência de 35,6% (Pousada *et al.*, 2006). Outro estudo brasileiro, realizado em uma área rural de Minas Gerais demonstrou prevalência de 21,6% (7,7% em homens 33,6% em mulheres) da SM (Velasquez-Melendez *et al.*, 2007).

No Rio de Janeiro, estudo desenvolvido por Souza *et al.* (2003) em Campos dos Goytacazes estimou a prevalência de obesidade e sua associação com a HAS, dislipidemias, DM 2 e outros fatores de risco para DCVs em 1039 adultos acima de 18 anos. Segundo o NCEP ATP III (2001) a prevalência da SM nesta população foi de 18%, sendo mais freqüente entre as mulheres (21,3%) que entre homens (14,4%).

Os estudos brasileiros isolados que buscaram estabelecer a prevalência da SM apresentaram elevada variabilidade em relação ao sexo. As estimativas não fornecem uma conclusão sobre a distribuição da SM em função do sexo e são descritas entre 4,8 a 43% nas mulheres e 10 a 49,8% entre os homens

Portanto, ainda é difícil estabelecer valores exatos para sua prevalência devido aos

diferentes métodos utilizados para o diagnóstico da SM (Ford *et al.*, 2005; Eckel *et al.*, 2005; Resnick *et al.*, 2003; Janssen *et al.*, 2002).

De acordo com o NCEP ATP III (2001) fatores ambientais como o aumento da obesidade e o sedentarismo são responsáveis pela prevalência elevada da SM, sendo importante incentivar a adequação dietética e a prática regular de exercício físico.

Estudos indicam associação da SM com o desenvolvimento ou a mortalidade por DCVs (Noto *et al.*, 2008; Athyros *et al.*, 2007, Lorenzo *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007; Girman *et al.*, 2005), doença arterial coronariana (DAC) (Kasai *et al.*, 2008; Eberly *et al.*, 2006; Langenberg *et al.*, 2006; Iribarren *et al.*, 2006), DM 2 (Lorenzo *et al.*, 2007; Meigs *et al.*, 2006; Wilson *et al.*, 2005) e AVE (Kurl *et al.*, 2006; Najarian *et al.*, 2006; Ninomiya *et al.*, 2004).

A SM é considerada fator de risco tão importante quanto o tabagismo para o desenvolvimento de DCVs (NCEP ATP III, 2001). Estudo de coorte de base populacional realizado com 2559 voluntários com idade entre 25 e 64 anos, a SM evidenciou maior predição para DCVs. O risco de pacientes com SM apresentarem DM 2 era elevado (*Odds Ratio* (OR) 6,90, IC 95%, 4,97 - 9,58). A SM apresentou maior risco de incidência para DCVs independente da idade, sexo, etnia, histórico de DCVs e de familiares com eventos cardiovasculares, DM 2, colesterol não HDL e tabagismo (Lorenzo *et al.*, 2007).

Em estudo japonês realizado com 656 homens e mulheres verificaram associação entre a SM e o aumento do risco da extensão da DAC em ambos os sexos. Entre os componentes individuais da SM a elevação da pressão arterial, a redução da concentração de HDL-c e a hiperglicemia de jejum em homens e o aumento da CC e a redução da concentração de HDL-c em mulheres evidenciaram maior associação com a extensão da DAC e quanto maior o número de componentes da SM em um indivíduo, maior o risco da extensão da DAC segundo a angiografia coronariana (Kasai *et al.*, 2008). A doença arterial periférica (DAP) também

vem sendo associada a SM. De acordo com estudo de coorte realizado com 762 indivíduos, foi possível verificar associação da SM com o aumento da espessura da artéria braquial e hiperemia. Neste estudo também foi possível verificar relação da SM com a disfunção vasodilatadora. Quanto maior a presença dos componentes da SM maior era a disfunção vasodilatadora nos pacientes com SM ($p < 0,0001$) (Hamburg *et al.*, 2008).

Durante acompanhamento médio por 10,4 anos, Chen *et al.* (2006) observaram a incidência de AVE em 174 indivíduos, sendo 132 do tipo isquêmico. Verificaram ainda que quanto maior o número de desordens metabólicas que caracterizam a SM, maior era o risco de desenvolver a isquemia. Em estudo finlandês, realizado com 1131 homens sem história de DM 2 e DCVs no início do estudo, foi possível observar que ao longo de acompanhamento de 14 anos a SM esteve associada com todos os tipos de AVE. Verificou-se ainda que a SM esteve associada com o aumento do risco de AVE do tipo isquêmico ajustado para alterações durante o teste de esforço, lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), fibrinogênio e ingestão de ácidos graxos saturados (AGS) (Kurl *et al.*, 2006).

Ainda não existem estudos clínicos randomizados controlados para que se possa sugerir um tratamento farmacológico específico para a SM, por isso, aqueles indivíduos que apresentam fatores de risco cardiovascular devem receber orientações para a modificação do estilo de vida, como a prática regular de atividade física, cessação do fumo, redução do consumo de bebidas alcoólicas e reeducação alimentar (Kahn *et al.*, 2005).

É importante destacar que componentes importantes para o diagnóstico da SM segundo NCEP ATPIII (2001), tais como a obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, hiperglicemia de jejum e HAS, além de favorecerem o desenvolvimento de DCVs (Noto *et al.*, 2008; Athyros *et al.*, 2007, Lorenzo *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2007; Girman *et al.*, 2005) são descritos como fatores de risco associados ao aumento do estresse oxidativo (Rédon *et al.*,

2003; Bae *et al.*, 2001).

A hiperadiposidade abdominal observada na SM pode estar associada à hiperhomocisteinemia (Hhcy). Estudo recente evidenciou aumento significativo da adiposidade visceral e da resistência à insulina, avaliada através do *homeostasis model assessment* (HOMA) em um grupo de pacientes japoneses com Hhcy (Masaki *et al.*, 2007). Em um estudo epidemiológico foi evidenciada associação positiva entre a concentração de homocisteína (hcy) plasmática e insulina sérica independente de idade e sexo (Bjorck *et al.*, 2006). Tais achados sugerem que a concentração de hcy plasmática seja influenciada pela insulinemia.

1.2. Homocisteinemia

A hcy é um aminoácido sulfurado não essencial, formado exclusivamente a partir do metabolismo da metionina, devido à perda do grupamento metil (Jacques *et al.*, 2001) (Figura 1).

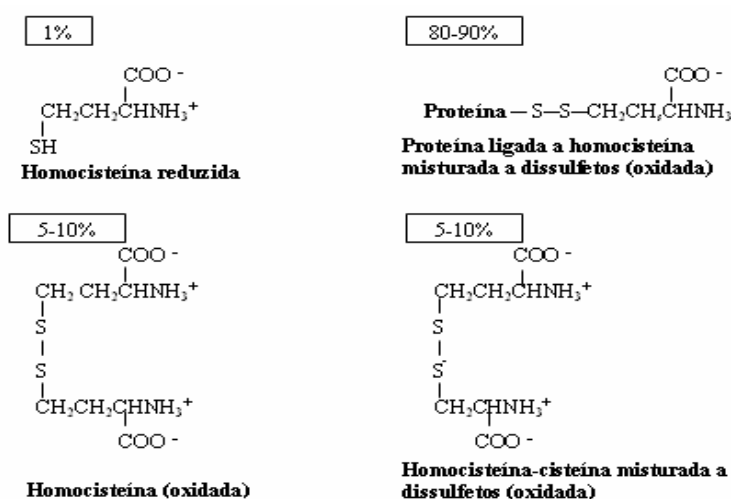


Figura 1: Diferentes formas de homocisteína presentes no sangue.

A manutenção da concentração plasmática de hcy ocorre através de duas reações

distintas: remetilação, que ocorre em condições de balanço negativo de metionina e transulfuração, via de metabolismo que ocorre quando há excesso de metionina na dieta (Hankey & Eikelboom, 1999). Na via de remetilação a hcy é revertida a metionina ao receber o grupamento metil do 5-metiltetraidrofolato proveniente do folato dietético. A enzima metilenotetraidrofolato redutase (MTHFR) é responsável pela conversão do 5,10-metiltetraidrofolato em 5-metiltetraidrofolato. A remetilação ocorre em todos os tecidos e é dependente de cobalamina. A betaína também pode doar o grupamento metil para a hcy, porém esta reação ocorre, principalmente, no fígado e é independente de cobalamina (Saw *et al.*, 2001). Na reação de transulfuração a hcy condensa-se irreversivelmente a serina para formar a cistationina. Esta reação é catalisada pela cistationina β sintetase (C β S) que é uma enzima dependente de piridoxina como co-fator (Figura 2) (Saw *et al.*, 2001; Rassoul *et al.*, 2000), sendo assim, a concentração de hcy plasmática é influenciada pela ingestão dietética das vitaminas cobalamina, piridoxina e ácido fólico (Hankey & Eikelboom, 1999).

Omenn *et al.* (1998) consideram valores seguros de hcy plasmática aqueles inferiores a 10 μ mol/L para indivíduos com diagnóstico prévio de DCVs. Por isso, valores de hcy plasmática superiores a 10 μ mol/L já são considerados elevados nesses indivíduos. De acordo com Kang *et al.* (1992) a Hhcy pode ser classificada em: a) moderada: 15 a 30 μ mol/L; b) intermediária: 30 a 100 μ mol/L e c) grave: acima de 100 μ mol/L. Logo, a grande variação nas concentrações para a classificação da Hhcy apontam para necessidade de mais estudos nessa área.

A Hhcy possui etiologia multifatorial, sendo potencialmente influenciada por fatores genéticos, nutricionais e de estilo de vida (Kluijtmans *et al.*, 2003). Como causas genéticas são descritos os polimorfismos homozigóticos nos genes que codificam a enzima MTHFR resultando na redução da sua atividade no metabolismo da hcy (Kullo *et al.*, 2006; Chiuve *et*

al., 2005; Kluijtmans *et al.*, 2003; Saw *et al.*, 2001).

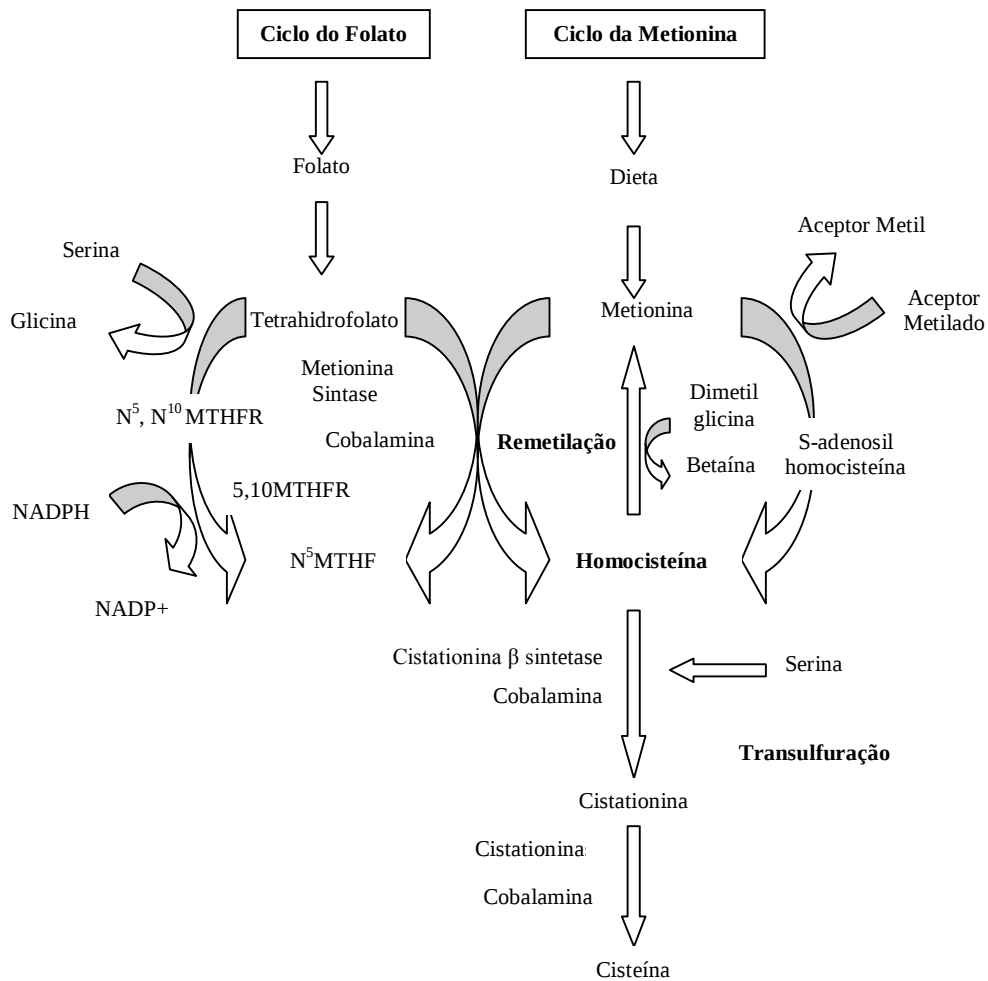


Figura 2: Metabolismo da Homocisteína. Adaptado de Rassoul *et al.*, 2000.

Dentre os fatores nutricionais destacam-se o consumo deficiente de folato, piridoxina e cobalamina (Ganji & Kafai, 2003; Wolters *et al.*, 2003; Saw *et al.*, 2001). No entanto, a Hhcy não está condicionada apenas as deficiências das vitaminas envolvidas no seu metabolismo, de acordo com estudo irlandês, realizado por Villegas *et al.* (2004) houve associação do consumo de AGS e Hhcy sendo esta associação confirmada em estudo recente (Berstad *et al.*, 2007).

O tabagismo e o consumo elevado de bebidas alcoólicas e cafeína são outros fatores descritos como possíveis determinantes da Hhcy (Jacques *et al.*, 2001; Vollset *et al.*, 2001). O menor consumo de folato (inferior a 288 µg/d) associado ao consumo moderado de bebidas alcoólicas (ingestão superior ou igual a 15g/dia de álcool) promoveu aumento significativo na concentração de hcy ($15,2 \pm 2,9$ nmol/mL), já em indivíduos com menor consumo de bebidas alcoólicas e em indivíduos que não consumiam bebidas alcoólicas a homocisteinemia foi de $11,3 \pm 0,7$ nmol/mL e $11 \pm 0,8$ nmol/mL, respectivamente (Chiuve *et al.*, 2005). O que explicaria a elevação da concentração da hcy plasmática seria a possível ação do álcool na diminuição da absorção do folato (Halsted *et al.*, 2002).

Em relação ao consumo de cafeína, observou-se que a ingestão superior a 89 mg/dia está associada com elevadas concentrações de hcy plasmática (Jacques *et al.*, 2001), outro estudo evidencia que a ingestão de cinco ou mais xícaras de café (superior ou igual a 1L) por dia promoveria aumento na homocisteinemia (Vollset *et al.*, 2001).

Fatores fisiológicos como a idade, sexo masculino, clínicos (diminuição taxa de filtração glomerular e da função renal) e alguns medicamentos (metotrexato e óxido nítrico que são antagonistas de folato e cobalamina, respectivamente, além das drogas anticonvulsivantes) também são possíveis determinantes da concentração da hcy plasmática (Chen *et al.*, 2002; Jacques *et al.*, 2001; Saw *et al.*, 2001; Vollset *et al.*, 2001).

Estudo recente verificou que a homocisteinemia apresentava maiores concentrações no sexo masculino ($11\mu\text{mol/L}$) quando comparada ao sexo feminino ($9,7\mu\text{mol/L}$) e evidenciou associação positiva entre a concentração de hcy plasmática e idade em ambos os sexos (Bjorck *et al.*, 2006). Esta associação poderia ser explicada pela redução da concentração plasmática de folato, cobalamina e piridoxina que são co-substrato e co-fatores importantes no metabolismo da hcy (Strassburg *et al.*, 2004; Ward, 2001). A combinação de fatores como a

idade, sexo, concentrações séricas de folato e o polimorfismo do gene que codifica a enzima MTHFR podem ocasionar aumentos de até 40% na concentração plasmática de hcy (Saw *et al.*, 2001).

A Hhcy é considerada importante marcador das doenças vasculares oclusivas (Marouf *et al.*, 2006; Oron-Herman *et al.*, 2003), porém o mecanismo exato pelo qual exerce efeito aterotrombótico ainda não foi esclarecido (Marouf *et al.*, 2006; Okumura & Aso, 2003).

Estudo norueguês realizado com 2169 indivíduos observou que a concentração plasmática de hcy aumentava de acordo com o número de componentes da SM. De 0 a 5 componentes da SM, a concentração de hcy plasmática aumentava de 12,7 $\mu\text{mol/L}$ à 15,9 $\mu\text{mol/L}$. Mesmo ao observar que os indivíduos com SM apresentam elevadas concentrações de hcy plasmática, essas concentrações não demonstraram associação ao risco aumentado para o desenvolvimento de novos eventos cardiovasculares. Em contrapartida, a Hhcy conferia maior risco em pacientes sem a SM para o desenvolvimento de DCVs (Hajer *et al.*, 2007).

Estudo observacional italiano realizado com portadores de DCVs, avaliada por angiografia coronariana, verificou que 17,4% e 25,4% desses indivíduos apresentavam SM e Hhcy, respectivamente. A Hhcy e a SM evidenciaram associação com as DCVs, mas a presença de dois componentes da SM elevava fortemente o risco de DCVs. Estes resultados sugerem que a Hhcy e a SM apresentam efeito sinérgico no aumento do risco para as DCVs (Bellia *et al.*, 2007).

Na circulação periférica as alterações causadas pela Hhcy incluem o estresse oxidativo e efeitos pro-inflamatórios como o aumento nas concentrações do fator de necrose tumoral alfa, redução da síntese de óxido nítrico e disfunção endotelial (Faraci, 2003; Ungvari *et al.*, 2003; Loscalzo, 2003; Eberhardt *et al.*, 2000). Em meta análise realizada por Wald *et al.* (2002)

concluiu-se que a diminuição de 3 $\mu\text{mol/L}$ na concentração de hcy plasmática realizada através do aumento da ingestão de ácido fólico, pode reduzir o risco de doenças isquêmicas do coração de 11% a 20%; trombose venosa de 8% a 38% e AVE de 15% a 33%.

Estudo realizado em 2007 verificou associação positiva entre a Hhcy e trombose venosa profunda. A concentração total de hcy apresentou elevação significativa em pacientes com trombose venosa profunda ($17,4 \pm 11,5 \mu\text{mol/L}$) e trombose venosa profunda idiopática ($15,2 \pm 6,4 \mu\text{mol/L}$) quando comparados com o grupo controle ($11,5 \pm 3,3 \mu\text{mol/L}$) (Omar *et al.*, 2007).

No Brasil, estudos realizados em indivíduos portadores de DAC e DAP demonstraram elevada prevalência de Hhcy (20% a 60%), assim como elevadas concentrações de hcy plasmática no grupo de estudo quando comparados com o controle (Lima *et al.*, 2007; Faria-Neto *et al.*, 2006; Muniz *et al.*, 2006; Taddei *et al.*, 2005; Tavares *et al.*, 2002) (Quadro 1).

A Hhcy pode induzir ao estado pró-coagulante através do aumento da formação de tromboxano e agregação plaquetária, ativação do fator XII da cascata de coagulação, inibição da ativação da proteína C reativa e por facilitar a ligação da lipoproteína à fibrina. A formação direta da adesão molecular e o estímulo da proliferação de células musculares lisas na parede do vaso também foram documentados (Nappo *et al.*, 1999).

Estudo realizado com coelhos que tiveram a Hhcy induzida por dieta deficiente em folato e colina evidenciou que os animais tiveram aumento na peroxidação lipídica hepática e atividade enzimática mitocondrial prejudicada. Além desses achados foi possível observar que os animais desenvolveram disfibrinogenemia caracterizada pelo aumento da resistência a fibrinólise (Sauls *et al.*, 2007). Estes resultados sugerem que a disfibrinogenemia pode elevar o risco de efeito aterotrombótico em humanos que apresentam Hhcy moderada.

Quadro 1: Estudos brasileiros que apontam para a associação da Hhcy com doença arterial coronariana e periférica.

Autores	População (n) Por grupo	Faixa etária/ Média e DP da Idade (anos)	Gênero	Homocisteinemia nos grupos estudados (média e DP)
Lima <i>et al.</i> , (2007)	20 (controle) 14 (AL/ AM) 29 (AG) Total=63	46 – 68 anos (total) 60,0 ± 7,7 (controle) 60,8 ± 10,7 (AL/ AM) 60,6 ± 9,6 (AG)	50% feminino 50% masculino (controle) 43% feminino 57% masculino (AL/ AM) 41% feminino 59% masculino (AG)	10,6 µmol/L ± 3,9 (controle) 14,2 µmol/L ± 6,5 (AL/ AM) 17,0 µmol/L ± 7,4 (AG)
Faria-Neto <i>et al.</i> , (2006)	88 (controle) 148 (DAC) Total=236	NM 54,7 ± 12 (controle) 58,6 ± 10,9 (DAC)	58% feminino 42% masculino (controle) 34% feminino 66% masculino (DAC)	12,5 µM ± 4,0 (controle) 14 µM ± 6,8 (DAC)
Muniz <i>et al.</i> , (2006)	108 (controle) 93 (DAC) Total=201	23 – 61 anos (48,9 ± 9,1) (controle) 33 – 67 (52,5 ± 6,9) (DAC)	69% feminino 33% masculino (controle) 47% feminino 53% masculino (DAC)	8,8 µmol/L ± 3,2 (controle) 11,7 µmol/L ± 4,4 (DAC)
Taddei <i>et al.</i> , (2005)	88 (controle) 84 (caso) (DAC) Total=172	65 – 88 anos 72,48 ± 0,34 (total)	69% feminino 31% masculino (controle) 46% feminino 54% masculino (DAC)	11,99 µmol /l ± 4,59 (controle) 14,33 µmol /l ± 6,84 (DAC)
Tavares <i>et al.</i> , (2002)	46 (controle) 46 (DAC) Total=92	NM 55,7 ± 11,8 anos (controle) 57,6 ± 12 anos (DAC)	58% feminino 42% masculino (controle) 48% feminino 52% masculino (DAC)	8,7 µmol/L ± 4,4 (controle) 12,7 µmol/L ± 6,7 (DAC)

DP: Desvio Padrão; Ateromatose leve: AL; AM: Ateromatose moderada; AG: Ateromatose Grave; DAC: doença arterial coronariana; NM: Não mencionado.

Os prováveis mecanismos das consequências da Hhcy no endotélio são as seguintes: as alterações nos receptores de lipoproteínas de baixa densidade, o aumento na proporção de formação de placa ateromatosa em grandes artérias e estímulo na proliferação de células

musculares lisas, fatores estes que causariam prejuízo na atividade endotelial e elevariam o risco de trombose (Seshadri e Wolf, 2003).

Outro estudo confirma a hipótese de que a Hhcy prejudicaria a função endotelial pelo aumento na produção de peróxidos de lipídios que atuam na diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, o que provocaria eventos vasculares agudos, principalmente em indivíduos com outros fatores de risco para DCVs (Domagala *et al.*, 1998). O óxido nítrico é um potente vasodilatador endógeno que atua como inibidor da agregação plaquetária e da proliferação e migração de células musculares lisas, com isso é capaz de provocar danos na regulação do tônus vascular, fluxo sanguíneo e perda da função antitrombótica de células endoteliais (Weiss *et al.*, 2000).

A disfunção endotelial associada à Hhcy, já foi evidenciada por estudos farmacológicos (Ungvari *et al.*, 2003; Weiss *et al.*, 2002) e genéticos, sendo a agressão ao endotélio um importante mecanismo no desenvolvimento da doença aterosclerótica associada à Hhcy (Dayal *et al.*, 2002; Weiss *et al.*, 2001).

Em estudo *in vitro* com culturas de células endoteliais, observou-se que a Hhcy moderada exerceria papel importante na disfunção endotelial através de mecanismos oxidativos. A hcy auto-oxidada no plasma seria capaz de produzir superóxido e peróxido de hidrogênio, espécies reativas de oxigênio (EROs), que por sua vez estariam associadas à toxicidade vascular, proliferação de células musculares lisas e oxidação da fração LDL-c com formação de células espumosas e estrias gordurosas, características das lesões ateroscleróticas (Piolot *et al.*, 2003).

1.2.1. Estado Nutricional de Folato e a Homocisteinemia

Fatores nutricionais, em particular, o consumo e a concentração sérica de folato, cobalamina e piridoxina parecem exercer efeitos importantes no metabolismo da hcy. Estudo brasileiro realizado por Venâncio (2002) evidenciou frequência elevada de Hhcy em portadores de DAP nos indivíduos com ingestão insuficiente de duas ou três dessas vitaminas do complexo B (52,5%) em comparação àqueles com ingestão insuficiente de apenas uma dessas vitaminas (7,5%), o que confirmaria o estado nutricional dessas vitaminas como possível determinante da homocisteinemia. As deficiências vitamínicas são responsáveis por aproximadamente 67% de todos os casos de Hhcy, sendo que o folato parece exercer o efeito mais importante (Figura 3), já que sua deficiência poderia restringir a via de remetilação da hcy a metionina e favorecer o seu acúmulo no meio extracelular (Strassburg *et al.*, 2004; Ward, 2001).

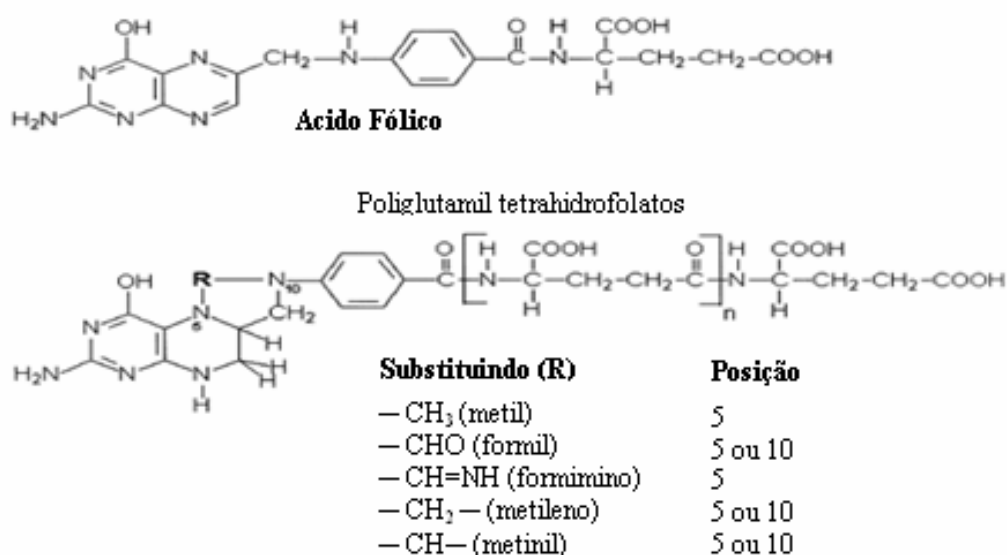


Figura 3: Estrutura química das diferentes formas de folato.

A *Food and Drug Administration* (FDA) regulamentou, em 1996, a fortificação de cereais como arroz, massas e farinhas de trigo e milho com 140µg de ácido fólico a cada 100g do produto com a finalidade de reduzir o risco de defeitos do tubo neural em recém nascidos. A fortificação deveria ser feita com a forma sintética do folato, que é mais biodisponível que o folato encontrado naturalmente nos alimentos. Após esta regulamentação foi observado aumento significativo nas concentrações de folato sérico e redução significativa nas concentrações de hcy em 350 adultos e idosos participantes do *Framingham Offspring Study* (Jacques *et al.*, 1999).

No Brasil, não se encontram pesquisas de base populacional que investiguem o estado nutricional de folato na idade adulta. No entanto, por decisão governamental, desde 2004, é realizada a fortificação com 150µg de ácido fólico a cada 100g de farinhas de trigo e milho produzidas no país o que representa 37,5% da *Recommended Dietary Allowance* (RDA) para adultos (Ministério da Saúde, 2005). Portanto, é importante incentivar o consumo de alimentos fontes de folato, bem como das vitaminas piridoxina e cobalamina, já que estas estão freqüentemente associadas à diminuição da homocisteinemia.

Após avaliar os efeitos da suplementação de ácido fólico sobre a homocisteinemia e marcadores inflamatórios (proteína C reativa ultra-sensível e LDL-oxidada) em indivíduos portadores de DAP, constatou-se que após 2 meses de tratamento com 400µg de ácido fólico por dia, houve redução de 18% da homocisteinemia e normalização dos valores médios de hcy plasmática. No entanto esta suplementação não se mostrou eficiente em reduzir a concentração sérica dos marcadores inflamatórios da aterosclerose (Venâncio, 2006).

Devido à utilização de diversas doses das vitaminas do complexo B nesses estudos, ainda não existe um consenso sobre a dose exata de suplementação dessas vitaminas para o tratamento da Hhcy. No entanto, Stanger *et al.* (2003) propuseram um método de profilaxia e

tratamento que visa o diagnóstico da Hhcy em indivíduos que apresentam risco; ou já foram diagnosticados com DCV; ou indivíduos com idade superior a 50 anos, que pode ser visto na Figura 4.

A suplementação dessas vitaminas tem como objetivo a redução da concentração plasmática de hcy e conseqüentemente a prevenção de DCV e vasculares oclusivas. Por isso, é muito importante que haja estímulo para adequação nutricional destas vitaminas de acordo com as recomendações de cotas alimentares preconizadas pela *Dietary Reference Intakes* (Institute of Medicine, 1998).

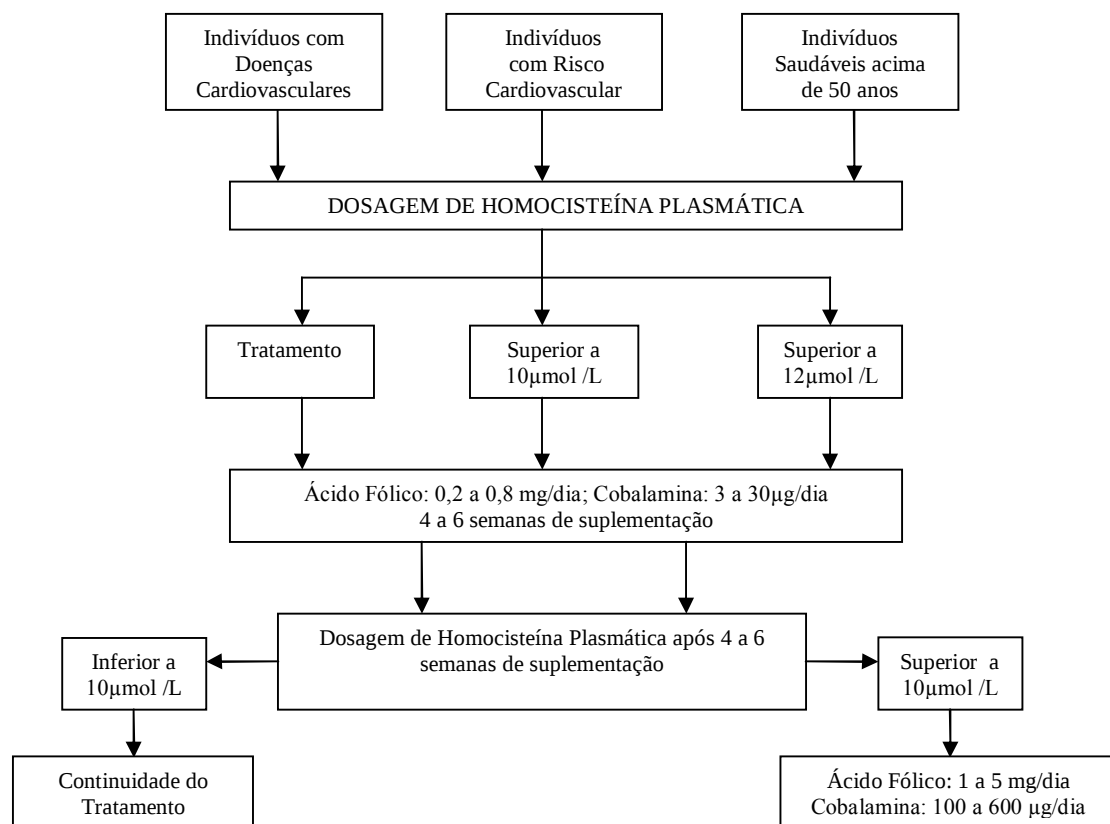


Figura 4: Esquema de decisão para o diagnóstico, profilaxia e tratamento da hiperhomocisteinemia. Adaptado de Stanger *et al.* (2003).

1.3. Vitamina E

A vitamina E é uma família de oito isômeros denominados tocoferóis e tocotrienóis, que são caracterizados pela presença do anel cromanol e de uma cadeia fitil (Figura 5). Os tocoferóis, especialmente o alfa-tocoferol, mas também o gama-tocoferol, são as principais formas de vitamina E com reconhecida ação biológica. Nos alimentos, esta vitamina lipossolúvel é encontrada em óleos vegetais, vegetais e frutas oleaginosas, sendo que há maior concentração de alfa-tocoferol do que de gama-tocoferol nos alimentos habitualmente consumidos na dieta ocidental (Traber, 2006).

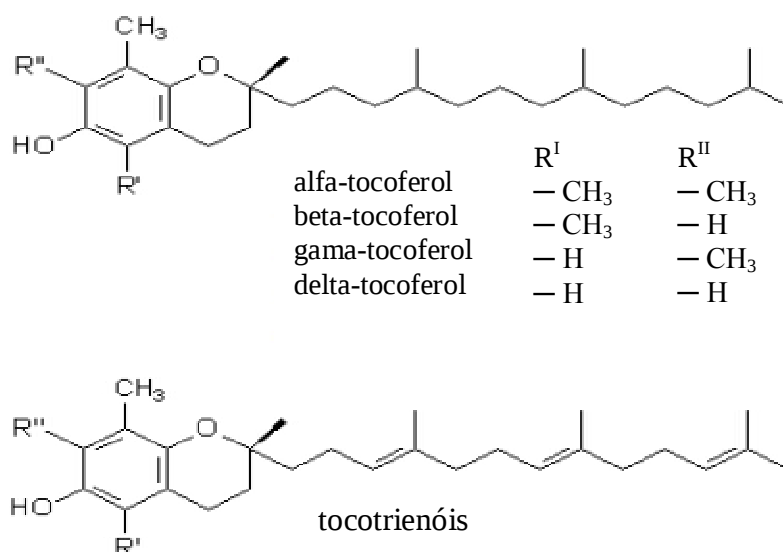


Figura 5: Tocoferóis e tocotrienóis

Após a absorção, a vitamina E dietética é transportada pelos quilomícrons e captada principalmente pelo fígado. A mobilização da vitamina E hepática para as lipoproteínas se dá por ação da proteína ligante de alfa-tocoferol (alfa-TTP – do inglês *alpha-tocopherol transfer protein*). O plasma será então enriquecido com alfa-tocoferol em detrimento dos outros tocoferóis, inclusive o gama-tocoferol (Wang & Quinn, 1999). A alfa-TTP está presente também em outros tecidos, como no cérebro, pulmão e rins de ratos. Em humanos, já foi

detectada também na placenta, sugerindo uma possível função de manter adequadas as concentrações de alfa-tocoferol na placenta e para o feto durante a gestação. A placenta é o segundo local após o fígado com maior expressão de alfa-TTP, não somente no citossol, mas também no núcleo do trofoblasto e endotélio dos capilares fetais, sugerindo um importante papel do alfa-tocoferol na pré-eclâmpsia (Traber, 2006).

A vitamina E é o mais potente antioxidante lipossolúvel e por isso tem recebido atenção considerável em estudos recentes. Em indivíduos com DM 2, a vitamina E plasmática evidenciou-se diminuída e inversamente correlacionada a duração da doença (Niedowicz & Daleke, 2005).

O alfa-tocoferol é a forma mais abundante da vitamina E e tem a maior atividade biológica. Como principal antioxidante presente na partícula LDL, ele rompe ligações e bloqueia a reação em cadeia da peroxidação lipídica ao seqüestrar radicais peroxila intermediários. Concentrações reduzidas de vitamina E pode indicar aumento da exposição ao estresse oxidativo (Upston *et al.*, 1999). A atividade antioxidante desta vitamina tem levado muitos pesquisadores a estudar sua capacidade na prevenção de doenças crônicas, principalmente aquelas envolvidas com o aumento do estresse oxidativo, como DCVs, aterosclerose e câncer (Rédon *et al.*, 2003; Bae *et al.*, 2001; Upston *et al.*, 1999).

Em caso de deficiência de vitamina E ocorre aumento da peroxidação lipídica da membrana celular, provocando redução da produção de energia pela mitocôndria, oxidação e mutação do DNA e alteração no processo normal de transporte da membrana plasmática. A célula exposta ao estresse oxidativo é mais sensível à injúria e necrose. Os sintomas funcionais da deficiência são: aumento da hemólise de hemácias, peroxidação lipídica e expiração de etano e pentano (Traber, 2003).

Em ratos, observou-se que dietas enriquecidas com alfa e gama-tocoferol reduzem a

agregação plaquetária, a geração de ânions superóxidos e a peroxidação lipídica e oxidação da LDL-c, sendo que o gama-tocoferol apresenta efeito mais potente. Além disso, o gama-tocoferol também é mais efetivo na inibição da cicloxigenase, tendo então maior atividade anti-inflamatória (Leonard *et al.*, 2005).

Mecanismos biológicos complexos poderiam explicar a associação de elevadas concentrações de tocoferóis e o aumento da peroxidação lipídica. O ácido ascórbico é o primeiro a ser consumido em caso de aumento da produção de radicais livres e é também o agente responsável pela regeneração do alfa-tocoferol oxidado. Assim, na redução das concentrações de antioxidantes hidrossolúveis como a vitamina C, o alfa-tocoferol poderia agir como um pró-oxidante (Myatt & Miodovnick, 1999; Zhang *et al.*, 2001).

1.4. Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo resulta do desequilíbrio dos sistemas pró-oxidantes e antioxidantes em células intactas, gerando danos oxidativos a lipídios, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos (Bae *et al.*, 2001; Rédon *et al.*, 2003).

As EROs são produzidas de forma contínua pelas células como parte de seus processos metabólicos (Urso & Clarkson, 2003). O desequilíbrio entre a formação e a remoção destas espécies, decorrente da diminuição dos antioxidantes endógenos ou ainda do aumento da geração de espécies oxidantes, gera um estado pró-oxidante e exerce papel crítico na patogênese de doenças crônicas não transmissíveis, tais como: a HAS, hipertrigliceridemia, DM 2 e obesidade. Essas condições patológicas são considerado importantes componentes da SM (Rédon *et al.*, 2003; Bae *et al.*, 2001).

Estudos vêm demonstrando associação entre a elevação do estresse oxidativo e SM (Holvoet *et al.*, 2008; Lapointe *et al.*, 2007; Fujita *et al.*, 2006). A obesidade abdominal,

considerada importante fator de risco para o diagnóstico da SM pode induzir o estresse oxidativo, por resultar num aumento da produção de EROs decorrente da ativação do sistema enzimático gerador de peróxido de hidrogênio (NADPH-oxidase) (Fujita *et al.*, 2006). A elevação das EROs desregulam a produção de citocinas nos adipócitos, eleva a concentração do fator de necrose tumoral - alfa (TNF- α), provoca a hipoadiponectinemia e como consequência provoca a indução da resistência à insulina (Fujita *et al.*, 2006).

Estudo americano realizado com 1889 indivíduos, de ambos os sexos, verificaram que a maior concentração de LDL-oxidada foi associada ao aumento da incidência da SM, bem como da obesidade abdominal, hiperglicemia e hipertrigliceridemia (Holvoet *et al.*, 2008). Em estudo realizado no Canadá com 124 mulheres na pós-menopausa entre 46 e 68 anos, observou-se que a concentração circulante de LDL-oxidada esteve significativamente associada com alguns componentes que caracterizam a SM, tais como a hipertrigliceridemia; concentração reduzida de HDL-c e hiperglicemia de jejum. Mulheres com SM apresentaram aumento significativo da concentração circulante de LDL-oxidada ($79,5 \pm 28,3$ U/L) quando comparadas às mulheres sem SM ($64,2 \pm 19,9$ U/L) (Lapointe *et al.*, 2007).

Ford *et al.* (2003) verificaram que indivíduos com SM apresentavam concentrações séricas reduzidas de retinol, vitaminas E, C e carotenóides totais e sugeriram como causas o menor consumo de alimentos fontes de antioxidantes e o aumento do estresse oxidativo, que por sua vez, estaria promovendo a depleção no *pool* endógeno e exógeno desses antioxidantes. Diaz *et al.* (1997) demonstraram associação entre o aumento da ingestão de antioxidantes, como as vitaminas E e C na redução da morbimortalidade por DCVs e sugeriram que os antioxidantes são capazes de inibir a peroxidação lipídica da LDL-c limitando as manifestações clínicas da aterosclerose, como o IAM e AVE.

Estudo epidemiológico realizado por Meydani (2004) demonstrou que a alta ingestão de

vitamina E diária é capaz de reduzir a incidência de DCVs. No entanto, estudos de intervenção clínica ainda são controversos, e alguns demonstram que a vitamina E não apresenta efeito nas DCVs (Lee *et al.*, 2005; Lonn *et al.*, 2005; Collaborative Group of the Primary Prevention Project, 2001; GISSI-Prevenzione Investigators, 1999). Em adição, recente meta-análise concluiu que a suplementação com altas doses dessa vitamina aumentou o risco por todas as causas de mortalidade (Miller *et al.*, 2005).

Griendling *et al.* (2000) sugeriram que as principais fontes formadoras de EROs nos vasos são o NADPH-oxidase e o complexo enzimático óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) desacoplada. Em estudo recente que dividiu os participantes em três grupos, sendo: 56 pacientes portadores de SM, 99 pacientes com apenas um ou dois fatores de risco para DCVs e 28 indivíduos saudáveis, evidenciou aumento na atividade da enzima NADPH-oxidase no grupo com SM quando comparados aos grupos com risco para DCVs e controle. Neste mesmo estudo, os marcadores do estresse oxidativo como a LDL-oxidada e a concentração plasmática de nitrotirosina encontravam-se significativamente elevadas em pacientes com SM quando comparados aos demais grupos (Fortuño, *et al.*, 2006). Estes achados sugerem que o efeito sinérgico dos componentes da SM poderia ser mais importante que os efeitos isolados de cada um dos seus componentes na ativação fagocitária da NADPH-oxidase e na elevação dos marcadores do estresse oxidativo.

Sjögren *et al.* (2007) ao analisarem em 294 homens os marcadores da ativação endotelial circulantes tais como as formas solúveis de moléculas de adesão produzidas pelas células vasculares, adesão molecular intracelular-1, E-selectina e Fator de Von Willebrand e do produto final da glicosilação avançada: *Nε-carboxymethyl-lysine* plasmática (CML) verificaram que a ativação endotelial era superior nos indivíduos diagnosticados com a SM comparados com aqueles que não eram portadores da SM. Neste estudo, apenas foram

associadas à ativação endotelial, a CC, insulina em jejum e glicemia, porém nenhuma delas foi capaz de evidenciar associação independente após a análise multivariada.

Assim como a SM, a Hhcy parece exercer efeito na gênese da aterotrombose e disfunção endotelial por meio de danos oxidativos (Sauls *et al.*, 2007; Marouf *et al.*, 2006; Piolot *et al.*, 2003). Alguns estudos apontam que a Hhcy possa induzir ao estresse oxidativo como resultado da menor expressão ou diminuição da atividade de enzimas antioxidantes, assim como pelo aumento de ânions de superóxido, que agem como precursores de diversas EROs (Faraci, 2003; Loscalzo, 2003).

Estudo realizado com 100 indivíduos com média de idade de 57,3 anos e que apresentavam Hhcy (concentração superior a 15 $\mu\text{mol/L}$) evidenciou que a suplementação diária de 5 mg de ácido fólico durante 2 meses apresentou efeito semelhante à suplementação de antioxidantes na redução do malondialdeído (MDA) plasmático, indicador do processo de peroxidação lipídica, e da glutathiona intracelular, que exerce importante função na defesa antioxidante. A suplementação com folato promoveu decréscimo significativo na concentração de hcy plasmática, enquanto os antioxidantes utilizados (300 mg por dia de vitamina E, 24 mg por dia de β -caroteno e 200 mg por dia de vitamina C e 50 μg por dia de selênio) promoveram defesa antioxidante e preveniram parcialmente a peroxidação lipídica, sem influenciar na homocisteinemia (Racek *et al.*, 2005).

Outros estudos vêm apontando a importância do folato não só por sua habilidade em reduzir a concentração da hcy plasmática, mas também por sua possível ação antioxidante (Wald *et al.*, 2002, Racek *et al.*, 2005, Gliszczyńska-Swigło, 2007).

2. JUSTIFICATIVA

A vitamina E, assim como o folato são apontados como importantes antioxidantes na prevenção de doenças cardiovasculares visto que estão envolvidos no controle da peroxidação lipídica, através da redução de importantes biomarcadores como o malondialdeído plasmático.

O estresse oxidativo, decorrente da diminuição de antioxidantes endógenos ou ainda do aumento da geração de espécies oxidantes, exerce papel crítico na fisiopatologia de doenças cardiovasculares, através da formação de células espumosas e estrias gordurosas, responsáveis pela formação de placas ateroscleróticas, elevando assim o risco de DCVs.

O folato além de seu atual reconhecimento como potencial antioxidante, apresenta importante função no metabolismo da homocisteína, reconhecido marcador de DCVs. O estado nutricional adequado de folato pode representar redução na morbimortalidade de doenças cardiovasculares por meio de sua participação na manutenção da concentração de homocisteína plasmática. Apesar do mecanismo pelo qual a Hhcy favorece a aterotrombose não estar elucidado, são descritas como hipóteses importantes o estímulo da proliferação de células musculares lisas na parede do vaso, o estado pró-coagulante e a disfunção endotelial por meio de danos oxidativos.

A SM é a síndrome de maior impacto na gênese das doenças cardiovasculares e apresenta grande complexidade e relevância. Nesse sentido, sabe-se da importância da alimentação na prevenção e tratamento em cada um dos seus componentes. A deficiência de vitaminas antioxidantes favorecem o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis, decorrentes do estresse oxidativo e da hiperhomocisteinemia.

Apesar da literatura científica demonstrar associação do estresse oxidativo com as DCVs e com alguns componentes da SM, ainda existem poucos estudos que avaliam o estado nutricional de vitaminas antioxidantes e a homocisteinemia nos indivíduos com SM.

Mediante essas condições é importante verificar a existência da associação da Hhcy e do estresse oxidativo na SM e em seus componentes. Desta forma, é possível criar estratégias para a prevenção da SM e, conseqüentemente, reduzir a morbimortalidade por DCVs, que constituem a principal causa de óbito do mundo. Além disso, desenvolver metas para o tratamento das alterações metabólicas associadas a SM, contribuir para sua terapêutica nutricional e para redução não somente dos seus componentes isoladamente, mas ajudar na prevenção da mesma.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

- Avaliar a homocisteinemia, o estado nutricional de folato, de vitamina E e estresse oxidativo em indivíduos com e sem síndrome metabólica.

3.2. Específicos

- Avaliar e comparar a ingestão alimentar habitual dos grupos com e sem síndrome metabólica;

- Investigar e comparar a concentração de homocisteína plasmática nos grupos com e sem síndrome metabólica e estudar sua associação com os marcadores do estado nutricional de folato;

- Avaliar os indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato e vitamina E nos grupos com e sem síndrome metabólica e verificar sua associação com os componentes da síndrome metabólica;

- Avaliar e comparar o estresse oxidativo nos grupos com e sem síndrome metabólica e investigar sua associação com os indicadores bioquímicos de folato;

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Delineamento Experimental

Foi realizado estudo transversal descritivo cuja amostra foi constituída por 83 indivíduos adultos com idade entre 22 e 59 anos, residentes no estado do Rio de Janeiro, de ambos os sexos e de qualquer etnia, selecionados a partir de cartazes que foram afixados em diferentes prédios do Campus Universitário e no Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal do Rio de Janeiro na Ilha do Fundão.

Os indivíduos foram divididos em dois grupos, sendo um com SM (n=43) e outro sem a SM (n=40).

4.2. Recrutamento e Seleção dos Voluntários

Este estudo faz parte de um projeto mais amplo intitulado: “Associação da hiperhomocisteinemia com fatores bioquímicos, moleculares, dietéticos e antropométricos em indivíduos com síndrome metabólica” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) sob nº 208/03 (anexo 1).

Foram considerados os seguintes fatores de inclusão: homens e mulheres com idade entre 18 e 59 anos de ambos os sexos e qualquer etnia. E, como fatores de exclusão: presença de DM 2 em função do uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina, complicações renais, tabagismo, etilismo e uso suplementos nutricionais. Considerando-se o método preconizado pelo NCEP ATP III (2001) os participantes do estudo foram divididos em dois grupos, com e sem SM.

O grupo sem SM era constituído por indivíduos eutróficos (IMC entre 18,5 kg/m² e 24,9 kg/m²), segundo classificação da OMS (1998).

Foram considerados etilistas aqueles indivíduos com consumo de etanol superior a 30g de etanol por dia para o sexo masculino e 15g de etanol por dia para o sexo feminino, de acordo com a recomendação da V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2007).

Simultaneamente, todos os indivíduos que atenderam aos critérios de seleção durante o recrutamento foram contatados por telefone para o agendamento da 1ª consulta.

4.3. Realização da 1ª Consulta

A 1ª consulta foi realizada no Laboratório de Avaliação Nutricional (LANUTRI) do Instituto de Nutrição Josué de Castro da UFRJ e no ambulatório de Nutrição do HUCFF.

Após explicação verbal detalhada da pesquisa e posterior assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2), segundo Resolução 196/96, foram realizadas as atividades descritas a seguir:

1. Preenchimento do questionário estruturado (anexo 3) elaborado pelas pesquisadoras, contendo informações gerais dos voluntários, bem como, a aplicação do Questionário de Frequência de Consumo Alimentar (anexo 4);
2. Avaliação da pressão arterial foi realizada por método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio, estetoscópio e manguito adequado à circunferência braquial. Foi mantido o repouso de pelo menos 5 minutos em ambiente calmo.

Durante a avaliação o paciente foi orientado a não falar e sentar com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso recostado na cadeira e relaxado. O braço foi posicionado na altura do coração (nível do ponto médio do esterno ou 4º espaço intercostal), apoiado, com a palma da mão voltada para cima e o cotovelo ligeiramente fletido (V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão, 2007).

3. Avaliação antropométrica:

- a. Peso corporal: avaliado utilizando-se balança antropométrica do tipo plataforma (Filizola[®]), com precisão de 100g e capacidade máxima de 150kg. Os voluntários foram pesados com roupas leves e descalços (Gibson, 1990);
- b. Estatura: medida em metros, obtida através do uso de estadiômetro da balança antropométrica com escala de 0,1cm. Os voluntários permaneceram com os braços estendidos ao longo do corpo, calcanhares juntos, cabeça ereta e com os olhos fixos para o plano horizontal de Frankfurt. Em seguida, foram orientados a inspirar profundamente, até que a haste horizontal do estadiômetro fosse abaixada até o ponto mais alto de sua cabeça (Gibson, 1990);
- c. IMC: avaliado a partir da fórmula $\text{peso}/(\text{estatura})^2$ utilizando-se a classificação da OMS (1998).
- d. CC: medida no ponto médio entre a costela mais baixa e a crista ilíaca com auxílio de fita graduada inelástica (OMS, 1998). O ponto de corte utilizado foi de acordo com o critério do NCEP ATP III (2001), onde a CC encontra-se

aumentada para valores iguais ou superiores a 88 cm para o sexo feminino e iguais ou superiores a 102 cm para o sexo masculino;

4. Agendamento da 2ª consulta (coleta de sangue) com intervalo de uma semana em relação à primeira consulta: os voluntários eram orientados a realizar jejum noturno de 12 horas no dia anterior a coleta.

4.4. Avaliação Bioquímica

A coleta de sangue foi realizada por profissionais do setor de coleta de sangue do HUCFF e Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) no período da manhã (8:00 às 9:00) após jejum noturno de aproximadamente 12 horas. Foram utilizados dois tubos de coleta de sangue: um sem anti-coagulante (8 ml) e outro com anti-coagulante ácido dietiltetraaminoacético (EDTA) (5 ml) (Vacutainer, Becton Dickinson, USA).

No momento da coleta, foi separada uma alíquota (500 µL) de sangue integral, do tubo contendo EDTA, para a análise do folato em eritrócitos. Alíquota de 100 µL de sangue integral foi misturada em 2 mL de solução de ácido ascórbico a 2% em um tubo eppendorff escuro e acondicionado a -20°C até a análise do folato em eritrócitos. Para o cálculo do folato em eritrócitos, foi determinado o hematócrito, através da técnica capilar convencional.

Tubos contendo sangue foram submetidos à centrifugação de 4000 rpm durante 15 minutos para obtenção de soro (tubo sem anticoagulante) e plasma (tubo com anticoagulante). Foram separadas alíquotas de 500µL em tubos eppendorff (1,5ml). As alíquotas de soro e plasma destinadas para a dosagem da concentração de triglicerídios, colesterol total, HDL-c e glicose foram mantidas sob refrigeração até a análise. As alíquotas de plasma foram estocadas a -20°C até a análise das concentrações de hcy e MDA plasmáticos.

Todas as análises foram realizadas em triplicatas, sendo considerada a média aritmética entre as mesmas.

- Triglicerídios: avaliado por método enzimático-colorimétrico, de acordo com McGowan *et al.* (1983). Foram hidrolisados pela lipase lipoprotéica produzindo glicerol livre, e fosforilado pela glicerol quinase. A enzima glicerol p-oxidase, na presença do oxigênio, catalisa a reação que origina peróxido de hidrogênio, que na presença do reagente fenólico (p-clorofenol) e 4 aminoantipirina, sob a catálise da peroxidase, produz quinonimina (composto róseo avermelhado) com máximo de absorção de 500nm. Foi empregado kit comercial da KATAL[®]. A análise foi realizada no Laboratório de Espectofotometria do INJC.

- Colesterol Total: avaliado por método enzimático-colorimétrico, de acordo com o método de Richmond (1973). Nesse método, os ésteres de colesterol da amostra são hidrolisados pela enzima colesterol esterase, produzindo colesterol livre que, na presença da colesterol oxidase e de oxigênio, produz peróxido de hidrogênio, que na presença de fenol e 4-aminoantipirina, sofre ação da peroxidase, produzindo um composto róseo-avermelhado (quinonimina), com máximo de absorção em 500 nm. Foi utilizado kit comercial da KATAL[®]. A análise foi realizada no Laboratório de Espectofotometria do INJC.

- HDL-c: avaliado por método enzimático-colorimétrico, segundo Kostner *et al.* (1979). A mistura de ácido fosfotúngstico / cloreto de magnésio promoveu a precipitação dos quilomicrons, LDL-c e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL- c) sem alterar a solubilidade da lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Após centrifugação foi recolhido o material sobrenadante contendo HDL-c, onde foi determinada a concentração do colesterol

por reação enzimática. Foi utilizado kit comercial da KATAL[®]. A análise foi realizada no Laboratório de Espectofotometria do INJC.

▪ LDL-c e VLDL-c: foram obtidos segundo a fórmula de Friedwald (1972), descrita a seguir, válida quando a concentração sérica de triglicerídios é inferior a 400mg/dL.

$$\text{LDL-c} = \frac{\text{Colesterol Total} - \text{HDL-c} - \frac{\text{Triglicerídios}}{5}}{5}$$
$$\text{VLDL-c} = \frac{\text{Triglicerídios}}{5}$$

Após a análise do perfil lipídico e juntamente com os valores da CC e pressão arterial, foram selecionados indivíduos que apresentavam o diagnóstico da SM, segundo os critérios do NCEP ATPIII (2001).

▪ Glicose: foi determinada através de método enzimático-colorimétrico, segundo Lott (1975), baseado na ação da glicose oxidase que catalisa a reação na qual a glicose, na presença de água e oxigênio, origina o ácido glucônico e peróxido. Após a adição de fenol foi formada a 4-p-benzoquinona-monoiminozofenazona, composto colorido, com máximo de absorção a 505nm. Foi utilizado kit comercial da CELM[®]. A análise foi realizada no Laboratório de Espectofotometria do INJC.

Os valores de referência utilizados para a glicose, triglicerídios e HDL-c foram àqueles propostos pelo NCEP ATPIII (2001). O aumento das concentrações de colesterol total e LDL-

c foram definidos como aumentados, segundo os seguintes valores: colesterol total superior ou igual a 240 mg/dL e LDL-c superior ou igual 160 mg/dL (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

- Homocisteína plasmática: foi determinada por cromatografia líquida de alta eficiência (C.L.A.E), com detecção por fluorescência (385nm excitação e 515nm de emissão) (Ubbink et al, 1991). Foi utilizado SBDF (7- fluorobenzo - 2 oxa - 1,3 - diazole - 4 -sulfonato de amônia) para derivatização dos aminoácidos sulfurados. A fase móvel empregada foi o tampão fosfato de mono potássio pH 1,95 com 4% de acetonitrila. A coluna utilizada de fase reversa foi 150 mm x 4,6 mm id; LC-18-DB Supelco. O padrão de DL-homocisteína foi preparado em todas as análises, nas concentrações de 2,5 µmol/L a 100,0 µmol/L em tampão de borato 0,1 mol/L (pH 9,5), contendo 2 mmol/L de anticoagulante (EDTA). A relação da concentração do padrão com a área do pico na cromatografia foi $r^2=0,999$. As análises foram realizadas no cromatógrafo Shimadzu LC-10AD acoplado com detector de fluorescência e coluna C-18 (150 mm x 4,6 mm I.D.) Em todas as análises, uma amostra controle de plasma foi utilizada para avaliação da reproductibilidade. Todas as análises foram realizadas em duplicata. Os resultados obtidos foram expressos como µmol/L. A hiperhomocisteinemia foi definida para valores de hcy superiores a 10 µmol/L (Omenn et al, 1998). A análise foi realizada no Laboratório de Metabolismo e Nutrição da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), em Botucatu/SP.

- Folato Plasmático: foi determinado através de diluição de radioisótopos, empregando o kit comercial Dualcount (Diagnostic Products[®], USA), segundo Gutcho e Mansbach (1977).

O método se baseia na desnaturação que promove a liberação de folato da proteína ligante, seguida da adição de vitaminas marcadas radioativamente [I^{125}] e sua proteína ligante. O resultado expresso em nmol/L. De acordo com as especificações do kit, foi considerado como valor de referência para o folato plasmático: 7 - 39 nmol/L. Essa análise foi realizada no Laboratório de Bioquímica Nutricional e de Alimentos do Instituto de Química da UFRJ.

▪ Folato em Eritrócitos: foi determinado através de diluição de radioisótopos, utilizando o kit comercial Folate (Diagnostic Products[®], USA). O resultado expresso em nmol/L segundo a fórmula descrita a seguir. De acordo com as especificações do kit, foi considerado o seguinte valor de referência para o folato em eritrócitos: 395 - 1585 nmol/L. Essa análise foi realizada no Laboratório de Bioquímica Nutricional e de Alimentos do Instituto de Química da UFRJ.

$$\text{Folato em eritrócitos (nmol/L)} = 21 R \times (100/H),$$

Onde: R=> concentração de folato no hemolisado e

H=> hematócrito.

▪ Estresse Oxidativo: determinado através do biomarcador MDA plasmático que foi medido em plasma tratado com anticoagulante (EDTA) após derivatização com ácido tiobarbitúrico (TBA) e separação em C.L.A.E (Shimadzu SP10AD) com detecção por ultravioleta (UV) modelo SPD-10A operando a um comprimento de onda 532 nm. Coluna: Supelcosil LC-18 (dimensões de 25 cm x 4,6mm; partícula de 5 μ m) acoplada a uma pré-coluna PeliguardTM LC-18 de 2cm.x4,6mm (5 μ m). A fase móvel isocrática consistiu de fosfato dihidrogênio de potássio 10 mmol/L pH:6,8; metanol 60:4 (v/v) (Flemming, 1997). A

análise foi realizada no Laboratório de Metabolismo e Nutrição da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), em Botucatu/SP.

▪ Alfa-tocoferol: determinada através de C.L.A.E (Shimadzu SP10AD) com detecção de UV modelo SPD-10A programado para operar a 291nm. Coluna: Supelcosil LC-18 (dimensões de 15 cm x 4mm; partícula de 5 µm) acoplada a uma pré-coluna Peliguard™ LC-18 de 2cm.x4,6mm (5µm). A fase móvel isocrática consistiu de diclorometano, acetonitrila, metanol (20:70:10, v/v) a uma taxa de fluxo de 1,2 mL por minuto. Foi utilizado o seguinte valor de referência para o alfa-tocoferol 16 - 42 µmol/L (Arnaud *et al.*, 1991). A análise foi realizada no Laboratório de Metabolismo e Nutrição da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), em Botucatu/SP.

4.5. Avaliação do Consumo Alimentar

Para avaliar a ingestão habitual de macronutrientes, fibras, colesterol, ácidos graxos saturados (AGS), ácidos graxos monoinsaturados (AGMI) e ácidos graxos poliinsaturados (AGPI), das vitaminas folato, piridoxina, cobalamina, A, E, e C, além do consumo de álcool e cafeína, foi realizado o questionário de frequência de consumo alimentar semi-quantitativo, previamente validado (Sichieri & Everhart, 1998).

A avaliação da composição química dos alimentos foi realizada com o auxílio do Programa de Apoio à Nutrição Nutwin do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo, versão 2.0, sendo acrescentados dados da Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO), versão II (2006).

Para a avaliação da adequação do consumo alimentar de macronutrientes, fibras,

colesterol, AGS, AGMI e AGPI foram utilizadas as recomendações das III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2001), que preconiza consumo diário de proteína de aproximadamente 15% do valor energético total (VET), de lipídios entre 25% e 35% do VET, de carboidratos entre 50% e 60% do VET, de fibras entre 20g e 30g, de colesterol inferior a 200 mg, de AGS inferior a 7% do VET, de AGMI superior a 20% do VET e AGPI acima de 10% do VET.

Foram utilizados os valores de recomendações de cotas alimentares preconizadas pela *Dietary Reference Intakes* como ponto de corte para verificar a proporção de adequação do consumo de folato, piridoxina, cobalamina e das vitaminas antioxidantes A, C e E de acordo com o *Institute of Medicine* de 1998, 2000 e 2002 (Quadro 2).

Quadro 2. *Recommended Dietary Allowance* (RDA) preconizadas pelas *Dietary Reference Intakes* para Vitaminas.

Vitamina	Faixa etária (anos)	Homens	Mulheres
Folato¹ (µg/dia)	19 ou mais	400	400
Cobalamina¹ (µg/dia)	19 ou mais	2,4	2,4
Piridoxina¹ (mg/dia)	19 a 50	1,3	1,3
	51 ou mais	1,7	1,5
Vitamina A² (µg retinol)	14 anos ou mais	900	700
Vitamina C³	19 a 70 anos	90	75
Vitamina E³	14 anos ou mais	15	15

Fontes: ¹*Institute of Medicine*, 1998; ²*Institute of Medicine*, 2002; ³*Institute of Medicine*, 2000.

As *Recommended Dietary Allowance* são definidas como nível de consumo alimentar

suficiente para satisfazer as necessidades nutricionais entre 97% e 98% de indivíduos saudáveis compreendido num determinado grupo, faixa etária e estágio da vida.

4.6. Análise Estatística

Foi realizada análise descritiva das variáveis contínuas para a caracterização da amostra, sendo os resultados expressos como média e ($\pm$) desvio padrão (DP). A comparação entre os grupos estudados foi realizada através do teste t de *Student*, que comparou as médias de todas as variáveis contínuas entre os grupos com e sem SM.

Foi realizado o teste Qui-quadrado entre as variáveis categóricas dicotômicas e a variável dependente hiperhomocisteinemia.

Estimou-se o cálculo de razão de chances ou *Odds Ratio* (OR) entre as variáveis categóricas dicotômicas dos componentes da síndrome metabólica e os indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato e a hiperhomocisteinemia no grupo com síndrome metabólica.

Foi utilizado o modelo de regressão logística múltipla tendo como variável dependente a hiperhomocisteinemia contra as variáveis (folato, cobalamina, vitamina E e MDA plasmáticos e HAS) que apresentaram tendência em se correlacionar com a homocisteinemia.

Foram comparadas as médias entre as concentrações de MDA plasmático e as variáveis categóricas folato eritrocitário, folato plasmático, alfa-tocoferol, vitamina A e C, através do teste t de *Student*.

Foi realizada a correlação de Pearson da concentração plasmática de homocisteína com as variáveis contínuas que representam fator de risco cardiovascular e com as concentrações dos indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato e concentrações de MDA plasmático. E, também entre os indicadores do estado nutricional de folato e vitamina E

com os componentes da SM.

Foram considerados resultados estatisticamente significativos aqueles com valores de $p < 0,05$. Para a realização da análise estatística foi utilizado o programa computacional SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versão 15.0.

5. RESULTADOS

O grupo com SM foi constituído por 43 indivíduos, sendo 72,09% (n=31) do sexo feminino e 27,91% (n=12) do sexo masculino, enquanto o grupo sem SM foi composto por 40 indivíduos, sendo 67,5% (n=27) e 32,5% (n=3) dos sexos feminino e masculino, respectivamente.

Os indivíduos do grupo com SM foram classificados, segundo os valores de IMC em: 16,30% (n=7) com sobrepeso, 46,50% (n=20) com obesidade grau 1, 20,90% (n=9) com obesidade grau 2 e 16,30% (n=7) com obesidade grau 3 (Figura 6). Os indivíduos do grupo sem SM eram eutróficos com média de IMC de $22,35 \pm 1,93 \text{ kg/m}^2$.

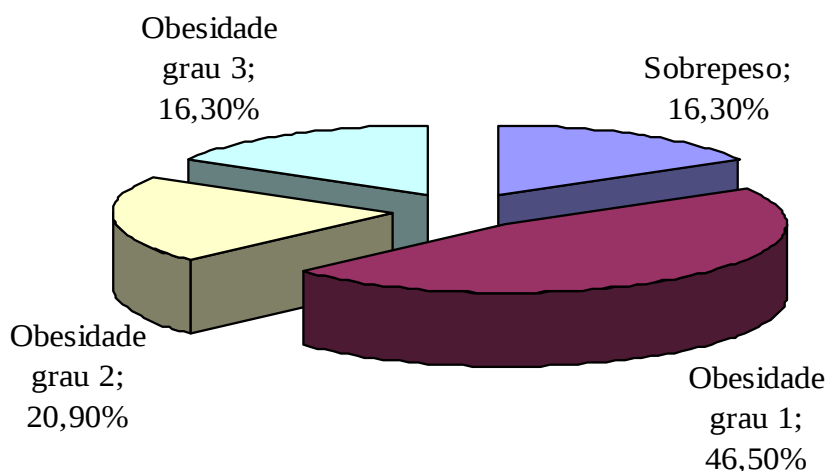


Figura 6: Distribuição do IMC segundo classificação da OMS (1998) no grupo com síndrome metabólica.

Quando as médias dos dados clínicos, bioquímicos e antropométricos foram comparadas, verificou-se diferença significativa entre as médias de idade, peso, IMC, CC, PAS, PAD, triglicerídios, HDL-c, colesterol total, LDL-c e VLDL-c entre os grupos, sendo observadas maiores médias no grupo com SM, com exceção do HDL-c, indicando perfil lipídico aterogênico (Tabela 1).

Tabela 1: Dados clínicos, bioquímicos e antropométricos dos grupos com e sem síndrome metabólica

Variáveis	Com SM		Sem SM		p-valor
	Média	DP (±)	Média	DP (±)	
Idade (anos)	45,33	8,29	36,78	10,87	<0,001
Peso (kg)	94,44	20,22	61,23	9,66	<0,001
IMC ¹ (kg/m ²)	34,77	5,10	22,35	1,93	<0,001
CC ² (cm)	107,36	12,66	78,52	9,73	<0,001
PAS ² (mmHg)	132,79	16,08	112,95	9,68	<0,001
PAD ² (mmHg)	89,77	11,18	72,03	9,39	<0,001
Glicose ² (mg/dL)	85,02	13,11	79,19	11,95	NS
Triglicerídios ² (mg/dL)	206,18	65,90	76,72	28,43	<0,001
HDL-c ² (mg/dL)	38,23	10,46	57,29	12,44	<0,001
Colesterol total ³ (mg/dL)	253,54	59,75	171,91	28,17	<0,001
LDL-c ³ (mg/dL)	174,07	59,26	99,28	25,78	<0,001
VLDL-c ³ (mg/dL)	41,24	13,18	15,34	5,69	<0,001
Folato Eritrocitário ⁴ (nmol/L)	326,18	150,53	369,33	181,29	NS
Folato Plasmático ⁴ (nmol/L)	18,70	11,23	21,00	9,81	NS
Homocisteinemia ⁵ (μmol/L)	8,71	2,98	7,59	3,12	NS
Alfa-tocoferol ⁶ (μmol/L)	28,04	10,30	27,38	8,51	NS
MDA plasmático (μmol/L)	5,00	3,30	3,29	1,85	0,005

Teste t de Student; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; NS: não significativo; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; MDA: malondialdeído.

Os fatores de risco para as DCVs mais freqüentes no grupo com SM foram o aumento da CC e baixas concentrações do HDL-c, com 88,40% cada um, seguidos da hipertrigliceridemia (86%) e HAS (67,4%), sendo a hipercolesterolemia o fator de risco menos freqüente, com 55,80% (Figura 7). No grupo sem SM foram encontrados apenas 3

indivíduos (7,5%) com diminuição da concentração de HDL-c, sendo 2 do sexo masculino e 1 do sexo feminino.

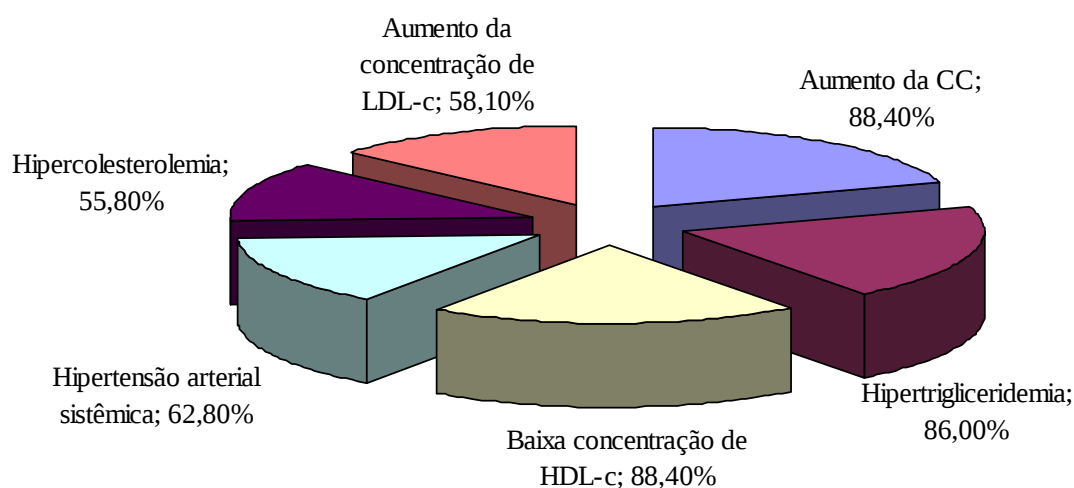


Figura 7: Frequência dos fatores de risco para doenças cardiovasculares no grupo com síndrome metabólica.

Houve correlação significativa entre a concentração de hcy plasmática com as concentrações de colesterol total ($r=0,243$; $p=0,027$) e LDL-c ($r=0,259$; $p=0,018$).

Foram comparadas as médias dos dados do consumo alimentar nos grupos com e sem SM e verificou-se diferença significativa entre os grupos estudados para as seguintes variáveis, nos grupos com e sem SM, respectivamente: VET ($2160,51 \pm 647,54$ kcal; $1803,54 \pm 509,09$ kcal), ingestão de carboidratos ($54,85 \pm 10,78$ g; $54,85 \pm 10,78$ g), lipídios ($28,65 \pm 8,47$ g; $20,02 \pm 4,02$ g) cafeína ($148,91 \pm 111,96$ mg; $79,21 \pm 75,15$ mg) e das vitaminas E ($7,83 \pm 3,55$ mg; $6,10 \pm 2,59$ mg) e vitamina C ($113,59 \pm 93,43$ mg; $71,91 \pm 95,55$ mg) (Tabela 2). A ingestão percentual de proteínas em relação ao VET foi significativamente superior no grupo sem SM ($p=0,013$). No entanto, o consumo de proteínas verificada em gramatura foi superior no grupo com SM ($95,09 \pm 30,56$ g) quando comparado ao sem SM

(89,18 ± 27,64 g), porém esta diferença não foi significativa (p=0,367).

Não houve diferença significativa entre a ingestão das vitaminas do complexo B avaliadas, vitamina A, colesterol dietético e da ingestão percentual dos AGS, AGMI e AGPI em relação ao VET. Foi verificada ingestão de percentual de proteína em relação ao VET superior a recomendação, sendo este percentual superior no grupo sem SM (20,02%) quando comparado ao grupo com SM (17,85%) (Tabela 2).

A ingestão média de folato foi aquém as recomendações de RDA nos grupos com SM (390,80 µg) e sem SM (388,67µg). A ingestão de piridoxina e cobalamina mantiveram médias superiores a recomendação em ambos os grupos (Tabela 2).

O percentual de inadequação de vitamina A foi de 32,56% e 36,84% nos grupos com e sem SM, respectivamente. Este percentual para a vitamina C foi de 48,84% no grupo com SM e 63,16% grupo sem SM e para a vitamina E foi de 95,35% e 100% nos grupos com e sem SM, respectivamente.

Apesar da ingestão média de folato ter sido superior no grupo com SM, o percentual de inadequação de folato foi superior neste grupo (65,12%) quando comparado ao grupo sem SM (57,89%). Em relação ao consumo de piridoxina o grupo sem SM apresentou maior percentual de inadequação (36,20%) quando comparado ao grupo com SM (34,88%). O mesmo aconteceu com a cobalamina que apresentou percentual de inadequação de consumo de 23,68% no grupo sem SM e 18,60% no grupo com SM.

Tabela 2: Dados dietéticos e do consumo de bebidas alcoólicas e cafeína dos grupos com e sem síndrome metabólica

Variáveis	Com SM		Sem SM		p-valor
	Média	DP (±)	Média	DP (±)	
VET (kcal)	2160,51	647,54	1803,54	509,09	0,007
Ingestão de Proteínas em relação ao VET (%) ¹	17,85	3,62	20,02	4,02	0,013
Ingestão de Lipídios em relação ao VET (%) ¹	28,65	8,47	27,81	6,77	NS
Ingestão de Carboidratos em relação ao VET (%) ¹	54,85	10,78	53,34	5,97	0,007
Ingestão de Fibras (g) ¹	26,16	12,83	27,04	11,85	NS
Ingestão de Colesterol (mg)	241,07	119,42	219,71	100,55	NS
Ingestão de AGS ¹ (% em relação ao VET)	7,02	2,86	7,46	2,85	NS
Ingestão de AGMI ¹ (% em relação ao VET)	10,16	3,82	8,76	3,02	NS
Ingestão de AGPI ¹ (% em relação ao VET)	6,38	3,24	6,04	2,93	NS
Ingestão de Álcool (g) ²	1,45	3,56	1,41	2,82	NS
Ingestão de Cafeína (mg)	148,91	111,96	79,21	75,15	0,001
Ingestão de Piridoxina ³ (mg)	1,85	0,79	1,74	0,80	NS
Ingestão de Cobalamina ³ (µg)	7,40	5,69	7,78	7,72	NS
Ingestão de Folato ³ (µg)	390,80	248,05	388,67	237,42	NS
Ingestão de Vitamina E ⁴ (mg de alfa-tocoferol)	7,83	3,55	6,10	2,59	0,015
Ingestão de Vitamina A ⁵ (µg de retinol)	2007,13	1925,82	1675,86	1527,09	NS
Ingestão de Vitamina C ⁴ (mg)	113,59	93,43	71,91	95,55	0,022

Teste t de *Student*; SM: síndrome metabólica; DP: desvio padrão; IC: intervalo de confiança; NS: não significativo; VET: valor energético total; AGS: ácido graxo saturado; AGMI: ácido graxo monoinsaturado; AGPI: ácido graxo poliinsaturado.

Quanto aos fatores relacionados ao estilo de vida, foram verificadas média de ingestão de álcool semelhante nos grupos com SM (1,45 g) e sem SM (1,41 g) e média de consumo de cafeína superior no grupo com SM (148,91 mg) quando comparado ao grupo sem SM (79,21 mg), havendo diferença significativa entre os grupos ($p=0,001$) (Tabela 2). Foi observado consumo de bebidas alcoólicas em 23,26% no grupo com SM e 31,58% no grupo sem SM. Em relação ao consumo de café verificamos que seu consumo era de 97,67% e 92,11% dos voluntários dos grupos com e sem SM, respectivamente.

Os valores médios de hcy plasmática não diferiram significativamente entre os grupos com SM ($8,71 \pm 2,00 \mu\text{mol/L}$) e sem SM ($7,59 \pm 3,12 \mu\text{mol/L}$) (Tabela 1). No entanto, foi verificada maior frequência de Hhcy no grupo com SM (32,56%) quando comparado ao grupo sem SM (22,50%).

Foram observadas diferenças significativas entre as médias de concentração de folato eritrocitário ($326,18 \pm 150,53 \text{ nmol/L}$ e $369,33 \pm 181,29 \text{ nmol/L}$) e plasmático ($18,70 \pm 11,23 \text{ nmol/L}$ e $21,00 \pm 9,81 \text{ nmol/L}$), nos grupos com SM e sem SM, respectivamente. No entanto, é possível observar que a concentração de folato em eritrócitos foi inferior ao ponto de corte (395 nmol/L) em ambos os grupos estudados (Tabela 1). A frequência de inadequação do folato eritrocitário foi de 69,77% e 65,79% nos grupos com e sem SM, respectivamente, enquanto a frequência de inadequação da concentração do folato plasmático foi observada apenas no grupo com SM (16,28%).

A concentração média de alfa-tocoferol sérico foi superior no grupo com SM ($28,04 \pm 10,31 \mu\text{mol/L}$) quando comparado ao grupo sem SM ($27,38 \pm 8,95 \mu\text{mol/L}$), porém esses resultados não diferiram significativamente (Tabela 1).

A frequência de inadequação da concentração de alfa-tocoferol foi superior no grupo com SM (16,28%) quando comparado ao grupo sem SM (12,82%).

Foram obtidas as estimativas de razão de chances com seus respectivos intervalos de confiança para um nível de significância de 5% em relação à variável dependente estado nutricional inadequado de folato (folato eritrocitário, folato plasmático e folato dietético) e as variáveis categóricas dicotômicas correspondentes aos componentes da SM no grupo com SM, no entanto, não foram encontrados resultados significativos. Convém destacar que não foi encontrada hipertrigliceridemia nos pacientes com SM que apresentavam adequação da concentração de folato plasmático.

A média da concentração de MDA plasmático foi significativamente superior no grupo com SM ($5,00 \pm 3,30 \mu\text{mol/L}$) quando comparado ao grupo sem SM ($3,29 \pm 1,85 \mu\text{mol/L}$) (Tabela 1).

Ao realizar a comparação entre a concentração de MDA plasmático e as concentrações de folato eritrocitário, folato plasmático nos grupos estudados, foi verificado no grupo sem SM, que quanto maior o número de indivíduos com inadequação de folato eritrocitário maior a concentração média de MDA plasmático ($p=0,015$) (Tabela 3).

Foram comparadas a concentração de MDA plasmático e a Hhcy, no entanto não foram verificadas diferenças significativas entre essas variáveis nos grupos com e sem SM.

Foram observadas correlações positivas entre a concentração de MDA plasmático com o IMC ($r=0,268$; $p=0,014$) e com as concentrações de triglicerídios séricos ($r=0,253$; $p=0,021$)

Tabela 3: Avaliação da concentração de malondialdeído plasmático segundo as adequações do estado nutricional de folato nos grupos com e sem síndrome metabólica

Concentrações Vitamínicas		n	Concentrações de MDA		p-valor
			Plasmático (μmol/L)		
			média	DP (±)	
Folato eritrocitário (nmol/L) ¹					
Com SM	Adequada	13	5,16	2,02	NS
	Inadequada	30	4,92	3,75	
Sem SM	Adequada	13	2,42	0,91	0,015
	Inadequada	25	3,69	2,12	
Folato Plasmático (nmol/L) ¹					
Com SM	Adequada	36	5,24	3,54	NS
	Inadequada	7	3,75	0,84	
Sem SM	Adequada	38	-	-	-
	Inadequada	0	-	-	

Teste t de Student; SM: síndrome metabólica; MDA: malondialdeído; DP: desvio padrão.

Foi verificada associação da Hhcy com apenas a HAS (p=0,018) classificada de acordo com a V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2007), os demais componentes da SM não apresentaram associação com a Hhcy (Tabela 4).

Tabela 4: Associação entre a hiperhomocisteinemia e os componentes da síndrome metabólica no grupo de estudo

Variáveis	Com SM	
	r	p-valor
Hhcy x Inadequação de CC ¹	1,809	NS
Hhcy x Hipertrigliceridemia ¹	0,002	NS
Hhcy x Inadequação da pressão arterial ¹	0,438	NS
Hhcy x HAS ²	5,576	0,018

Qui-quadrado; .Hhcy: hiperhomocisteína; CC: circunferência da CC; SM: síndrome metabólica.

Ao verificar a associação da Hhcy com os indicadores bioquímicos do estado

nutricional de folato, foi evidenciada associação da Hhcy com a adequação de folato plasmático no grupo com SM (Tabela 5).

Não foram observadas correlações da concentração de hcy plasmática com as concentrações de folato eritrocitário ($r=-0,025$, $p=0,821$) e com o consumo de ácido fólico ($r=0,053$, $p=0,641$). No entanto, observou-se correlação negativa entre as concentrações plasmáticas de folato e hcy ($r=-0,370$, $p=0,001$).

A concentração de folato eritrocitário correlacionou-se negativamente com a PAD ($r=-0,252$; $p=0,023$).

Tabela 5: Associação entre a hiperhomocisteinemia e a adequação do estado nutricional de folato nos grupos estudados

Variáveis	Com SM		Sem SM	
	r	p-valor	r	p-valor
Hhcy¹ x Estado Nutricional de Folato²				
Hhcy x Inadequação da concentração do folato eritrocitário	3,85	NS	0,12	NS
Hhcy x Inadequação da concentração do folato plasmático	10,76	0,001	x	x
Hhcy x Inadequação do consumo de folato	0,006	NS	0,26	NS

Qui-quadrado; Hhcy: hiperhomocisteína; SM: síndrome metabólica.

Ao verificar a associação entre os indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato (folato eritrocitário e plasmático) com os componentes da SM, foi evidenciada associação entre o folato plasmático e a HAS avaliada de acordo com a V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2007) (Tabela 6).

Tabela 6: Associação entre a inadequação das concentrações dos indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato e os componentes da síndrome metabólica no grupo com SM

Variáveis	Com SM	
	r	p-valor
Folato eritrocitário¹ x componentes da SM		
Folato eritrocitário x inadequação de triglicerídios ²	0,608	NS
Folato eritrocitário x inadequação da CC ²	0,256	NS
Folato eritrocitário x inadequação do HDL-c ²	0,256	NS
Folato eritrocitário x HAS ³	0,27	NS
Folato plasmático¹ x componentes da SM		
Folato plasmático x inadequação de triglicerídios ²	1,356	NS
Folato plasmático x inadequação da CC ²	0,570	NS
Folato plasmático x inadequação do HDL-c ²	1,100	NS
Folato plasmático x HAS ³	5,753	0,016

Qui-quadrado; SM: síndrome metabólica; CC: circunferência da cintura; HAS: hipertensão arterial sistêmica; NS: não significativo.

Foi estimada a razão de chances em relação à variável dependente Hhcy e as variáveis categóricas dicotômicas dos componentes da SM e os indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato (folato eritrocitário e plasmático). Na tabela 7, encontram-se as estimativas da razão de chance com seus respectivos intervalos de confiança. Os p-valores para as estimativas também foram discriminados e mostraram que apenas a adequação do folato plasmático e a HAS, de acordo com a V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão (2007), estiveram associadas a Hhcy. A concentração adequada de folato plasmático e a pressão arterial adequada demonstraram atuar como fator protetor para a elevada concentração de hcy plasmática em pacientes com SM.

Foi realizado o modelo de regressão logística múltipla tendo como variável dependente a Hhcy contra as variáveis que tiveram tendência em se correlacionar com a hcy,

mas apenas a adequação do folato plasmático e a HAS continuaram apresentando efeito sobre a homocisteinemia.

Tabela 7: Razão de chances entre as variáveis categóricas dicotômicas dos componentes da síndrome metabólica e os indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato e a hiperhomocisteinemia no grupo com síndrome metabólica

Variável	OR	IC 95%	p-valor
Componentes da SM			
Adequação da CC ¹			
Não (n=38)	1	0,40 - 1,856	NS
Sim (n=5)	0,27		
Adequação de triglicerídios ¹			
Não (n=37)	1	0,17 - 6,50	NS
Sim (n=6)	1,04		
Adequação do HDL-c ¹			
Não (n=5)	1	0,05 - 4,76	NS
Sim (n=38)	0,48		
Adequação da pressão arterial sistêmica ²			
Não (n=14)	1	0,05 - 0,78	0,017
Sim (n=29)	0,20		
Indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato			
Adequação de folato eritrocitário ³			
Não (n=30)	1	0,66 - 15,24	NS
Sim (n=13)	1,66		
Adequação de folato plasmático ³			
Não (n=7)	1	0,01 - 0,46	0,01
Sim (n=36)	0,05		

Odds Ratio; SM: síndrome metabólica; CC: circunferência da cintura; OR: *Odds Ratio*; IC: intervalo de confiança; NS: não significativo.

Não houve correlação da concentração de MDA plasmático com a concentração sérica de alfa-tocoferol ($r=-0,203$, $p=0,067$) e com a ingestão das vitaminas A ($r=0,134$, $p=0,232$), C ($r=0,110$, $p=0,330$) e E ($r=0,076$, $p=0,498$).

6. DISCUSSÃO

Apesar da SM apresentar elevada prevalência e estar fortemente associada às DCVs que atualmente representam a principal causa de óbito do mundo, ainda existem carências de dados sobre características epidemiológicas e de estudos que verifiquem a relação da SM com o aumento da morbimortalidade por doenças vasculares oclusivas e DCVs no Brasil.

O estudo da SM também tem sido dificultado pela ausência de consenso no método para o seu diagnóstico e nos pontos de corte dos seus componentes, causando relevantes repercussões na prática clínica e na saúde pública. Em nosso estudo, optamos pela utilização do NCEP ATPIII (2001) para o diagnóstico da SM, afinal, este método apresenta fácil aplicabilidade na prática clínica, é largamente utilizado em publicações científicas além de ser o método recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005). Outro método que apresenta fácil aplicabilidade e tem sido bastante utilizado para o diagnóstico da SM é o da IDF (2004), que é mais recente e tem como componente obrigatório a presença da obesidade abdominal. Uma vantagem deste método quando comparado ao do NCEP ATP III (2001) é que o ponto de corte para a glicemia de jejum é de 100mg/dL, que está de acordo com a Associação Americana de Diabetes (ADA, 2004).

Os grupos avaliados neste estudo apresentaram diferença significativa de idade sendo este evidenciado como limitação e um possível viés em nosso estudo visto que a idade avançada apresenta-se como fator de risco importante para a SM.

O grupo com SM apresentou elevada frequência de obesidade grau 1 (46,50%), sendo a média de IMC do grupo com SM de 34,77kg/m² e no grupo sem SM de 22,35 kg/m². Gylling *et al.*, (2007) verificaram em 74 indivíduos com SM média de IMC 31,9kg/m² e em 74

indivíduos sem o diagnóstico da SM média de IMC de 25,1kg/m². A média de IMC no grupo com SM, em nosso estudo, apresentou-se superior ao encontrado por Espínola-Klein *et al.* (2007) que encontraram média de IMC de 28,1kg/m² nos indivíduos com SM.

Atualmente, a obesidade é considerada uma epidemia global, independente de condições econômicas e sociais e contribui para o surgimento de diversas co-morbidades, principalmente complicações metabólicas como dislipidemia, DM 2, resistência à insulina, doenças crônicas não transmissíveis, além de distúrbios degenerativos osteoarticulares, alguns tipos de câncer, depressão e problemas sociais (WHO, 2003).

Desde o estudo de Reaven (1988) a gordura abdominal tem sido associada a alterações metabólicas que são consideradas fatores de risco cardiovascular. A gordura abdominal consiste na soma da gordura subcutânea da região abdominal com a gordura intra-abdominal (visceral). Embora estes compartimentos energéticos sejam formados por tecido adiposo, as diferentes localizações corporais determinam características diferenciadas das células de gordura. Sendo recomendado distinguir entre os indivíduos com risco aumentado para DCVs, os quais além de excesso de peso corporal, apresentam obesidade central.

Nosso estudo demonstrou significativa diferença da CC no grupo com SM (107,36 cm) comparados ao grupo sem SM (78,52 cm) ($p < 0,001$), sendo estes resultados semelhantes aos encontrados por Gylling *et al.*, (2007) onde a média da CC no grupo com SM foi de 109 cm. A frequência do aumento da CC no grupo com SM foi de 88,37%. O aumento do tecido adiposo na região abdominal é considerado fator de risco para diversas morbidades sendo reconhecido, principalmente, como fator de risco para DCVs, DM 2, dislipidemias e a SM (Gus, *et al.*, 2004; Olinto *et al.*, 2004; Jansen *et al.*, 2002).

Os componentes da SM mais frequentes em nosso grupo de estudo foram o aumento da CC e a concentração reduzida de HDL-c, ambos com frequência de 88,40% seguidos da

hipertrigliceridemia (86%) e HAS (62,80%). Estudo realizado por Noto *et al.*, (2008) encontraram como fator de risco mais freqüente a redução da concentração de HDL-c (88%), seguidos da HAS (86%) e do aumento da CC (68%). No estudo realizado por Athyros *et al.* (2007) os componentes da SM mais freqüentes foram o aumento da CC (82%), a HAS (71%) e hipertrigliceridemia (63%).

A diminuição da concentração do HDL-c foi a única alteração lipídica apresentada pelos indivíduos do grupo sem SM. É importante salientar que esta é uma alteração importante, freqüentemente associada a complicações para DCVs, sendo um dos critérios para o diagnóstico da SM e deve ser tratada nestes indivíduos para evitar o surgimento de morbimortalidade por DCVs.

Dados do perfil lipídico correlacionaram-se significativamente com as maiores concentrações de hcy como, a hipercolesterolemia ($r=0,243$, $p=0,027$) e o aumento das concentrações de LDL-c ($r=0,259$, $p=0,018$) no grupo com SM. Tais achados se assemelham aos resultados encontrados por Rosso *et al.* (2008) que além de verificarem alterações no metabolismo lipídico (triglicerídios: 260 ± 125 mg/dL; colesterol total: 228 ± 42 mg/dL; LDL-c: 146 ± 48 mg/dL; HDL-c: 33 ± 7 mg/dL; VLDL-c: 40 ± 19 mg/dL) no grupo com SM, evidenciaram o favorecimento do processo de formação de placa aterosclerótica nesses indivíduos.

O hábito alimentar saudável é fundamental para o controle dos fatores de risco cardiovasculares associados a SM, por isso, é importante avaliar a adequação do VET e de todos os macro e micronutrientes para possibilitar a redução do peso corporal e o alcance do peso saudável (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005). As diferenças estatísticas encontradas entre as médias do VET, de carboidratos (g) e de lipídios (g) das dietas dos grupos com e sem SM, indicam a possibilidade de um desequilíbrio

entre o consumo e o gasto energético no grupo com SM, favorecendo o ganho de peso neste grupo.

A ingestão percentual de AGS em relação ao VET foi superior à recomendação em ambos os grupos, enquanto a de AGPI foi bastante inferior à recomendação nos grupos com e sem SM. Nossos resultados não evidenciaram correlação entre o consumo de AGS e a Hhcy ($r=0,032$, $p=0,776$), porém estudos recentes já verificaram esta associação (Berstad *et al.*, 2007; Villegas *et al.*, 2004).

A ingestão percentual de AGMI em relação ao VET não esteve de acordo com a recomendação nos grupos com e sem SM. No entanto, nossos resultados não demonstraram diferença significativa entre essas médias nos grupos estudados ($p=0,074$). A ingestão de colesterol foi semelhante nos grupos estudados, apresentando-se acima das recomendações, mas o percentual de inadequação foi superior no grupo com SM (62,79%) quando comparado ao grupo sem SM (60,53%). A distribuição percentual de ácidos graxos na dieta, assim como o colesterol dietético devem estar de acordo com a recomendação para que além de alcançar o peso saudável, seja possível reduzir as medidas da circunferência da cintura e, conseqüentemente, melhorar a sensibilidade à insulina, outro fator de risco comumente associado a SM.

O percentual de carboidratos em relação ao VET esteve adequado nos grupos com SM ($54,85 \pm 10,78$) e sem SM ($53,34 \pm 5,97$). No entanto, nossos resultados demonstraram maior média de consumo de carboidratos (g) no grupo com SM, esta média diferiu significativamente quando comparada à média de ingestão de carboidratos (g) do grupo sem SM ($p=0,007$). Para um efetivo controle da SM, é necessário a utilização de fontes de carboidratos provenientes de hortaliças, leguminosas, grãos integrais e frutas, a fim de melhorar a glicemia pós prandial e reduzir a concentração de triglicerídios sanguíneos, para

desta forma, melhorar a qualidade do perfil lipídico. Segundo a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005), as dietas com baixo índice glicêmico podem ser estimuladas nos pacientes com SM. No entanto, a diretriz aponta que não foram encontradas evidências científicas suficientes para recomendar o uso de dietas com alimentos de baixo índice glicêmico como estratégia primária no plano alimentar desses pacientes.

As fibras dietéticas reduzem o esvaziamento gástrico e separam os nutrientes das enzimas digestivas e superfície de absorção no intestino, os nutrientes associados às fibras são absorvidos lentamente, resultando numa menor secreção humoral do intestino responsável pelas fases prolongada e transitória da secreção de insulina (Uehara e Rosa, 2004).

O consumo de fibras apresentou-se adequado nos grupos com SM ($26,16 \pm 12,83$ g) e sem SM ($27,04 \pm 11,85$ g), sendo o percentual de inadequação de fibras superior no grupo com SM (32,56%) quando comparado ao grupo sem SM (28,95%). É importante destacar que tanto as fibras solúveis, que são capazes de reduzir a concentração de colesterol total além de lentificar a absorção da glicose, e as fibras insolúveis, que atuam na saciedade e auxiliam na redução da ingestão energética, são fundamentais para o tratamento do paciente com SM (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005).

O percentual de proteínas em relação ao VET apresentou diferença significativa ($p=0,013$) entre os grupos. O consumo foi superior à recomendação em ambos os grupos, sendo de 17,85% no grupo com SM e de 20,02% no grupo sem SM. No entanto, quando comparamos as médias de consumo em gramatura, verificamos que o consumo de proteínas foi superior no grupo com SM (95,10g) quando comparado ao grupo sem SM (89,19g), mas estes resultados não demonstraram diferença significativa ($p=0,367$). De acordo com a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005) o consumo

de proteínas deve corresponder a duas porções pequenas de carne magra por dia, e estas podem ser substituídas pelo consumo de proteína vegetal, tais como a soja, grão de bico, feijões, lentilha e duas a três porções diárias de leite, preferencialmente desnatado ou queijo magro, para limitar o consumo de lipídios.

A ingestão habitual de bebidas alcoólicas não diferiu significativamente entre os grupos ($p=0,954$). Não foi verificada associação entre o consumo de álcool e a Hhcy ($r=0,039$, $p=0,843$). Da mesma forma como em nosso estudo, Rosa *et al.* (2004) e Saw *et al.* (2001) também não demonstraram esta associação.

A ingestão de cafeína apresentou diferença significativa ($p=0,001$) entre os grupos com e sem SM, apresentando maior média de consumo no grupo com SM ($148,91 \pm 111,96$ mg) quando comparado ao grupo sem SM ($79,21 \pm 75,15$ mg). Já foi demonstrada associação da ingestão superior a 89 mg de cafeína por dia com a Hhcy (Jacques *et al.*, 2001). Por outro lado, esta quantidade ainda é controversa, outro estudo demonstrou associação da Hhcy e a cafeína quando o consumo de café era superior a 1 litro por dia (Vollset *et al.*, 2001). Nosso estudo não demonstrou associação entre o consumo superior a 89 mg de cafeína por dia com a Hhcy.

Em relação à ingestão das vitaminas piridoxina, cobalamina e folato, foram encontradas médias de ingestão semelhantes entre os grupos, no entanto o percentual de inadequação para a piridoxina foi de 34,88% e 36,20%, de cobalamina foi de 18,60% e 23,68% e de folato foi de 65,12% e 57,89% nos grupos com SM e sem SM, respectivamente. Apesar de diversos estudos destacarem como principais determinantes da concentração de hcy plasmática o consumo deficiente de folato, piridoxina e cobalamina (Ganji & Kafai, 2003; Wolters *et al.*, 2003; Saw *et al.*, 2001), nossos resultados não demonstraram associação da Hhcy com a ingestão inadequada destas vitaminas. Estes dados demonstram a fragilidade do questionário

de frequência de consumo alimentar como método utilizado na avaliação da ingestão dietética. Este questionário apresenta limitações, visto que depende da memória do entrevistado em refletir exatamente a quantidade e a frequência de cada alimento consumido, além de influências sócio-econômicas e culturais.

O folato foi apontado como antioxidante em alguns estudos recentes (Gliszczyńska-Swigło, 2007; Racek *et al.*, 2005), mas ao compararmos a concentração de MDA plasmático com as adequações do consumo de folato não encontramos diferenças significativas entre essas variáveis nos grupos com SM ($p=0,934$) e sem SM ($p=0,260$).

Quando comparamos o consumo das vitaminas A, C e E verificamos médias com diferenças significativas entre as vitaminas C ($p=0,022$) e E ($p=0,015$) nos grupos com e sem SM.

A vitamina A apresentou percentual de inadequação de 32,56% no grupo com SM e 36,84% no grupo sem SM. Em relação ao percentual de inadequação da vitamina C, observamos maior inadequação no grupo sem SM (63,16%) quando comparado ao grupo com SM (48,84%). Foi observada ingestão aquém as recomendações de vitamina E em ambos os grupos. No grupo com SM o percentual de inadequação desta vitamina foi de 95,35%, enquanto no grupo sem SM 100% dos voluntários apresentaram inadequação de vitamina E.

Existe interesse cada vez maior pela vitamina E devido suas funções como agente antioxidante envolvido no retardamento do envelhecimento e na proteção a doenças crônicas não transmissíveis, dentre elas as DCVs (Brigelius-Flohé *et al.*, 2002; Meydani, 2000), no entanto, ainda não foi feito nenhum estudo epidemiológico no Brasil para avaliar o consumo alimentar desta vitamina. Os dados dos últimos levantamentos de disponibilidade domiciliar de alimentos, incluídos na Pesquisa de Orçamento Familiar (POF 2002-2003), demonstram o consumo de alguns alimentos fontes, no entanto, a ingestão habitual de vitamina E não foi

quantificada (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2004). A média de consumo de vitamina E avaliada em nosso estudo foi de $7,83 \pm 3,55 \mu\text{g}$ no grupo com SM e de $6,10 \pm 2,59 \mu\text{g}$ no grupo sem SM. Nos Estados Unidos a média de ingestão de vitamina E para homens é de 9,6 mg por dia e para mulheres de 7,0 mg por dia (Murphy *et al.*, 1990). Também foi observado que a ingestão de vitamina E não era capaz de atingir a cota recomendada pela RDA de 1989, de 8 mg e 10 mg por dia para mulheres e homens, respectivamente, e que o teor de vitamina E proveniente de alimentos fortificados correspondia a um quinto da ingestão total (Booth *et al.*, 1997).

Na Alemanha, a ingestão adequada de vitamina E não foi alcançada sem a ingestão de alimentos fortificados (Beitz *et al.*, 2002). A fortificação de alimentos com vitamina E foi necessária para melhorar a adequação da ingestão em relação à recomendação, uma vez que os alimentos fortificados forneciam de 40% a 50% do total diário desta vitamina.

É importante destacar que a nova recomendação de vitamina E (15mg por dia para adultos), de acordo com o Instituto de Medicina americano (2000), já foi questionada, visto que ela é maior que a ingestão alimentar de vitamina E alcançada pela maioria dos americanos (Horwitt *et al.*, 2001).

Para alcançar a atual recomendação de vitamina E é necessário ingerir grande quantidade de alimentos ricos em ácidos graxos insaturados, o que, conseqüentemente, aumentará a necessidade desta vitamina para prevenir a oxidação (Horwitt *et al.*, 2001). Uma dieta rica em frutas e hortaliças e reduzida no teor de lipídios, provavelmente, contém menos de 15 mg de alfa-tocoferol, a não ser que haja aumento da ingestão de óleos vegetais, sementes oleaginosas e cereais integrais (Traber, 2001).

Apesar da Hhcy ser um conhecido marcador de doenças vasculares oclusivas (Marouf *et al.*, 2006; Oron-Herman *et al.*, 2003), ainda existem poucos estudos que investigam a

homocisteinemia em pacientes com SM. Nossos resultados evidenciaram maior concentração de hcy plasmática no grupo com SM ($8,71 \pm 2,00 \mu\text{mol/L}$) quando comparado ao grupo sem SM ($7,59 \pm 3,12 \mu\text{mol/L}$), no entanto, não foram encontradas diferenças significativas ($p=0,09$) entre os grupos. Foi observada maior frequência de Hhcy no grupo com SM (32,56%) quando comparado ao grupo sem SM (22,50%). Outros estudos também evidenciaram maiores concentrações de hcy plasmática no grupo com SM quando comparados aos sem SM (Hajer *et al.*, 2007; Garcin *et al.*, 2006). Por outro lado, diferente ao que foi observado em nosso estudo, Garcin *et al.* (2006) verificaram no grupo com SM concentração média de hcy plasmática acima de $10 \mu\text{mol/L}$ indicando a presença de Hhcy naquele grupo.

As médias das concentrações de folato plasmático nos grupos com e sem SM demonstram adequação da ingestão recente de folato, no entanto, a ingestão crônica desta vitamina, avaliada pela concentração de folato eritrocitário foi deficiente em ambos os grupos. O folato eritrocitário apresentou frequência de inadequação de 69,77% e 65,79% nos grupos com e sem SM, respectivamente, enquanto a inadequação da concentração de folato plasmático foi observada apenas no grupo com SM (16,28%).

Apesar de não encontrarmos diferenças significativas entre as concentrações bioquímicas de folato eritrocitário ($p=0,246$) e plasmático ($p=0,329$) entre os grupos com e sem SM, foi possível demonstrar correlação negativa do folato eritrocitário com a PAD. Não foi possível observar correlação dos outros indicadores bioquímicos com nenhum fator de risco da SM. Em contrapartida, quando realizamos o teste Qui-quadrado verificamos associação do folato plasmático com a HAS ($p=0,018$). Estes achados sugerem que os indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato possam exercer influência sobre a pressão arterial. Acredita-se que esta influência seja mediada pela homocisteinemia, visto que

a deficiência de folato poderia restringir a via de remetilação da hcy a metionina e favorecer o acúmulo da hcy no meio extracelular (Ward, 2001) e pelo fato da Hhcy ser considerada importante marcador de DCVs (Marouf *et al.*, 2006; Oron-Herman *et al.*, 2003).

Nossos resultados não demonstraram correlação da concentração sérica de alfa-tocoferol com nenhum dos componentes da SM (CC: $r=0,094$, $p=0,400$; PAS: $r=0,024$, $p=0,830$; PAD: $r=0,062$, $p=0,577$; Glicose: $r=0,059$, $p=0,601$; Triglicerídios: $r=0,036$, $p=0,749$; HDL-c: $r=0,133$, $p=0,234$) e apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, a concentração sérica de alfa-tocoferol foi superior no grupo com SM ($28,04 \mu\text{mol/L}$) quando comparado ao grupo sem SM ($27,38 \mu\text{mol/L}$). Mansoor *et al.* (2000) que estudaram as concentrações de alfa-tocoferol em 65 pacientes com doença vascular periférica e 65 controles, observaram concentrações mais elevadas no grupo de pacientes, assim como aconteceu em nosso estudo.

O MDA tem sido um dos biomarcadores mais utilizados para quantificar o estresse oxidativo por ser um produto final da degradação não enzimática de ácidos graxos poliinsaturados, ou seja, um produto da peroxidação lipídica (Alexandrova & Bochev, 2005; Kashyap *et al.*, 2005).

Nossos resultados demonstraram diferença significativa ($p=0,005$) entre as concentrações médias de MDA plasmático nos grupos com e sem SM e demonstraram no grupo sem SM maiores concentrações plasmáticas de MDA naqueles indivíduos com concentrações inadequadas de folato eritrocitário ($3,69 \pm 1,89 \mu\text{mol/L}$, $p=0,015$). Este achado está de acordo com estudos que identificaram o folato não só por sua habilidade em reduzir as concentrações de hcy plasmática, mas o reconhecem por sua função antioxidante (Gliszczynska-Swiglo, 2007; Racek *et al.*, 2005).

Os indivíduos normotensos, segundo a V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade

Brasileira de Hipertensão (2007) apresentaram menores chances de desenvolver a Hhcy (OR=0,20; IC 95% 0,05 - 0,78; p=0,017). Foi verificada associação da HAS com a Hhcy (p=0,018). Estes resultados sugerem associação da Hhcy com um importante fator de risco para SM e está de acordo com outros estudos que demonstraram associação da elevação da pressão arterial com a Hhcy (Tavares et al, 2002; Meigs et al, 2001; Kang *et al.*, 1992).

Assim como o estudo francês realizado por Garcin *et al.* (2006) nossos resultados não demonstraram associação da Hhcy com a SM, no entanto, estudo realizado por Hajer *et al.* (2007) verificaram que a concentração de hcy plasmática aumentava de 12,7 $\mu\text{mol/L}$ nos indivíduos que não apresentavam nenhum dos componentes da SM para 15,9 $\mu\text{mol/L}$ nos indivíduos que apresentavam os cinco componentes da SM. A controvérsia existente entre esses resultados evidencia a importância da monitorização da homocisteinemia em pacientes com SM, visto que ela representa um importante fator de risco para DCVs, (Marouf *et al.*, 2006; Oron-Herman *et al.*, 2003).

Não foram encontradas correlações da Hhcy com o IMC (r=0,147, p=0,183) e com os componentes da SM preconizados pelo NCEP ATP III (2001). No entanto, verificamos correlação positiva da Hhcy com as concentrações de LDL-c (r=0,259, p=0,018) e colesterol total (r=0,243, p=0,027). Garcin, *et al.* (2006) também não encontraram correlação entre a Hhcy, CC e concentrações de glicose e encontraram fraca correlação com a PAS, PAD, frações de LDL-c e colesterol total. Estudo realizado com pacientes com hipercolesterolemia encontrou moléculas de LDL contendo hcy unidas por ligações peptídicas aos grupamentos amino da proteína apolipoproteína B. O autor sugeriu que aglomerados de LDL-c transportam hcy na corrente sanguínea para as células espumosas das placas ateromatosas promovendo aterosclerose (McCully, 1996).

Nossos resultados não demonstraram correlação da concentração de hcy plasmática

com as concentrações de MDA plasmático ($r=0,184$, $p=0,095$). No entanto, foi possível observar correlação da concentração de MDA plasmático com a concentração de triglicerídios ($r=0,253$; $p=0,021$). Lapointe *et al.* (2007) ao utilizarem a concentração circulante de LDL-oxidada como biomarcador do estresse oxidativo verificaram associação não só com a hipertrigliceridemia, mas também com a concentração reduzida de HDL-c e hiperglicemia de jejum, o que não foi verificado em nosso estudo.

Verificamos em nosso estudo que os indivíduos com SM, que apresentavam adequação da concentração de folato plasmático tinham menores chances em desenvolver a Hhcy (OR 0,05; IC 95% 0,01 - 0,46; $p=0,01$), evidenciando o papel protetor do folato para o desenvolvimento de Hhcy.

Apesar do resultado não demonstrar associação da ingestão de folato com a Hhcy, verificou-se que a concentração de folato plasmático, representada pela ingestão recente desta vitamina, apresentou correlação negativa com a Hhcy ($r= -0,370$, $p=0,001$). Resultado semelhante foi encontrado por Marouf *et al.* (2006) que demonstraram correlação negativa significativa da Hhcy com o folato sérico ($r=-0,297$, $p=0,000$).

Houve associação significativa do folato plasmático com a Hhcy ($p=0,001$) no grupo com SM. Estes resultados podem ser explicados devido a importância do folato como co-substrato e co-fator na via de remetilação do metabolismo da hcy (Ward *et al.*, 2001).

Nosso estudo não encontrou correlação entre o folato eritrocitário com a Hhcy ($r=-0,025$, $p=0,821$) no entanto, Marouf *et al.* (2006) demonstraram correlação negativa significativa entre essas variáveis ($r=-0,265$, $p=0,000$) Por isso, é importante incentivar a adequação do consumo e do estado nutricional de folato para que seja possível reduzir as concentrações de hcy plasmática. Boushey *et al.* (1995) demonstraram que as concentrações de hcy diminuíram quando a ingestão dietética de folato aumentou de 200 μg por dia para 400

µg por dia e que as concentrações plasmáticas de hcy mantiveram-se com a ingestão de folato superior a 400 µg por dia. Este estudo sugeriu que as concentrações plasmáticas de hcy diminuem cerca de 2 µmol/L para cada incremento de 100 µg por dia na ingestão dietética de folato.

A peroxidação lipídica, causada pelo aumento de EROs, exerce função crítica na gênese dos componentes da SM, como a HAS, hipertrigliceridemia, DM 2 e obesidade. A disfunção endotelial causada pelos danos oxidativos, favorece a formação de células espumosas e estrias gordurosas, características de lesões ateroscleróticas.

O baixo consumo de vitaminas antioxidantes estaria associado ao aumento da peroxidação da LDL-c promovendo manifestações clínicas da aterosclerose e aumento da morbimortalidade por DCVs (Diaz *et al.*, 1997). Nossos resultados demonstraram baixo consumo de vitamina C no grupo sem SM quando comparado ao grupo com SM ($p=0,022$), no entanto, mesmo o grupo com SM tendo apresentado ingestão superior deste antioxidante, a concentração de MDA plasmático foi significativamente superior ($p=0,005$) no grupo com SM.

Apesar da ingestão de vitamina E ter sido bastante inferior a recomendação em ambos os grupos, o alfa-tocoferol sérico não diferiu significativamente ($p=0,757$) entre os grupos. A concentração de vitamina E é dependente da ingestão de alimentos que naturalmente contêm essa vitamina, de alimentos fortificados e de suplementos das vitaminas E e C. Estudo realizado por Kang *et al.* (2004) observaram em indivíduos de ambos os sexos, que aqueles que ingeriam suplementos de vitamina E ou consumiam frutas frescas ou sucos naturais, apresentavam altas concentrações de alfa-tocoferol no plasma. Apesar das frutas frescas e os sucos naturais não serem fontes de vitamina E, são ricos em vitamina C, e esta vitamina apresenta capacidade de regenerar a vitamina E que foi oxidada, o que conseqüentemente

induz ao aumento da concentração plasmática da vitamina E. Já foi demonstrado na literatura científica que o sinergismo entre as vitaminas C e E apresentam efetiva inibição da peroxidação dos lipídios da membrana e na proteção do DNA (Gey, 1998).

7. CONCLUSÕES

- As concentrações de colesterol total apresentaram associação com as concentrações de hcy plasmática, outro importante marcador de doenças vasculares oclusivas.

- Observou-se diferenças significativas na ingestão alimentar habitual entre os grupos estudados, como as médias do VET, carboidratos, lipídios, cafeína e vitaminas E e C, sendo todos esses valores superiores no grupo com SM. A ingestão percentual de proteínas em relação ao VET foi significativamente superior no grupo sem SM. As médias de ingestão das vitaminas piridoxina, cobalamina, folato e vitamina A não apresentaram diferença significativa entre os grupos. Também não foram avaliadas diferenças significativas entre os grupos em relação a ingestão percentual dos AGS, AGMI e AGPI em relação ao VET e a ingestão de bebidas alcoólicas. O grupo sem SM apresentou maior percentual de inadequação das vitaminas A, C, E, piridoxina e cobalamina quando comparado ao grupo com SM. Por outro lado, o percentual de inadequação de folato foi superior no grupo com SM quando comparado ao grupo sem SM.

- A homocisteinemia não diferiu entre os grupos estudados, mas destacamos que foi verificada maior frequência de Hhcy no grupo com SM quando comparado ao grupo sem SM.

- As médias das concentrações de folato plasmático e eritrocitário não diferiram significativamente entre os grupos com e sem SM. Mas, a frequência de inadequação do folato eritrocitário foi maior no grupo com SM. Foram observados casos de inadequação da concentração do folato plasmático apenas no grupo com SM. A concentração sérica de alfa-

tocoferol foi semelhante entre os grupos com e sem SM, porém a frequência de inadequação da concentração desta vitamina foi superior no grupo com SM quando comparado ao grupo sem SM.

- A concentração de folato eritrocitário apresentou correlação negativa com a PAD. Observou-se também associação do folato plasmático com a HAS. A deficiência do folato implica no acúmulo de hcy no meio extracelular visto que sua participação é direta na via de remetilação da hcy a metionina. Considerando que a concentração de hcy plasmática foi maior nos indivíduos hipertensos, sugere-se que a Hhcy seja o mediador do aumento da PAD naqueles indivíduos com menores concentrações destes indicadores bioquímicos do estado nutricional de folato.

- As médias das concentrações de MDA plasmático diferiram entre os grupos, sendo superior no grupo com SM quando comparado ao grupo sem SM, indicando maior processo de peroxidação lipídica e estresse oxidativo neste grupo.

- No grupo com SM foi evidenciado que aqueles que apresentavam concentrações adequadas de folato plasmático tinham menores chances em desenvolver a Hhcy. Apenas o grupo com SM apresentou associação negativa significativa da concentração do folato plasmático com a Hhcy. Também foi observada associação da Hhcy com a HAS e, os indivíduos normotensos apresentaram menores chances de desenvolver a Hhcy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003; 52:1210-14.

Alexandrova ML, Bochev PG. Oxidative stress during the chronic phase after stroke. *Free Radical Biology and Medicine*. 2005; 39: 297-316.

American Diabetes Association. Nutrition principles and recommendations in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(Supl. 1):36-46.

Arnaud J, Fortis I, Blachier S, Kia D, Favier A. Simultaneous determination of retinol, α -tocopherol and β -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography Biomedical Applications*. 1991; 572:103-16.

Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*. 2007; 99(4):541-8.

Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf MS, Liberopoulos EN, Goudevenos IA, Karagiannis A. Prevalence of vascular disease in metabolic syndrome using three proposed definitions. *Int J Cardiol*. 2007; 117: 204-10.

Bae JH, Bassenge E, Kim KS, Lee HJ, Moon KC, Lee MS, Park KY, Schewemmer M. Postprandial hypertriglyceridemia impairs endothelial function by enhanced oxidant stress. *Atherosclerosis*. 2001; 155:517-23.

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(5):442-3.

Beitz R, Mensink GBM, Fischer B, Thamm M. Vitamins dietary intake and intake from dietary supplements in Germany. *Eur J Clin Nutr*. 2002; 56(6):539-45.

Bellia C, Bivona G, Scazzone C, Ciaccio M. Association between homocysteinemia and metabolic syndrome in patients with cardiovascular disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2007; 3(6):999-1001.

Berstad P, Konstantinova SV, Refsum H, Nurk E, Vollset SE, Tell GS, et al. Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:1598-605.

Bjorck J, Hellgren M, Rastam L, Lindblad U. Associations between serum insulin and homocysteine in a swedish population - A potential link between the metabolic syndrome and hyperhomocysteinemia: The Skaraborg Project. *Metabolism.* 2006; 55:1007-13.

Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE, Sadowski JA. Relationships between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble vitamins in humans. *J Nutr.* 1997; 127(4):587-92.

Boushey CJ, Beresford SA, Omenn, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274:1049-57.

Brigelius-Flohé R, Kelly FJ, Salonen JT, Neuzil J, Zingg JM, Azzi A. The European perspective on vitamin E: current knowledge and future research. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(4):703-16.

Carr DB, Utzshneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2004; 53:2087-94.

Chen HJ, Bae CH, Yeh WT, Chiu HC, Pan WH. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke. *Stroke.* 2006; 37:1060-64.

Chen Y-F, Li P-L, Zou A-P. Effect of hyperhomocysteinemia on plasma or tissue adenosine levels and renal function. *Circulation.* 2002; 106:1275-81.

Chiuve SE, Giovannucci EL, Hankinson SE, Hunter DJ, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Alcohol intake and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism modify the relation of folate intake to plasma homocysteine. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 155-62.

Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). Low-Dose aspirin and vitamin e in people at cardiovascular risk: A randomised trial in general practice. *Lancet.* 2001; 357:89-95.

Dayal S, Brown KL, Weydert CJ, Oberley LW, Arning E, Bottiglieri T, et al. Deficiency of glutathione peroxidase-1 sensitizes hyperhomocysteinemic mice to endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1996-02.

Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *The New Eng Jour Med.* 1997; 7:408-16.

Domagala TB, Undas A, Libura M, Szeklik A. Pathogeneses of vascular disease in hyperhomocisteinemia. *J Cardiovasc Risk.* 1998; 5:239-47.

Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA, Trollet M, et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest.* 2000; 106: 483-91.

Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, Vazquez G, Zhi X, Neaton JD, et al. Metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2006; 29: 123-30.

Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365:1415-28.

Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Post F, Genth-Zotz S, Lackner K, et al. AtheroGene Investigators. Impact of metabolic syndrome on atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *American Journal of Cardiology.* 2007; 99(12):1623-8.

Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2001; 285:2486-97.

Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: A million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:371-3.

Faria-Neto JR, Chagas ACP, Bydlowski SP, Lemos Neto PA, Chamone DA, Ramirez JAF, et al. Hyperhomocysteinemia in patients with coronary artery disease. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39:435-63.

Flemming N, Bo BM, Jesper BN, Helle RA, Philippe G. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of lifestyle factors. *Clinical Chemistry.* 1997; 43(7):1209-14.

Food and Drug Administration. Food standards: Amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Fed Regist. 1996; 61: 8781-97.

Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations. Diabetes. 2003; 52: 2346-52.

Ford ES. The prevalence of metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care. 2005; 28:2745-49.

Fortuño A, José GS, Moreno MU, Belouqui O, Díez J, Zalba G. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. Diabetes. 2006; 55:209-15.

Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972; 18:499-502.

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; 70:1437-42.

Ganji V, Kafai MR. Demographic, Health, lifestyle, and blood vitamin determinants of serum total homocysteine concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Am J Clin Nutr. 2003; 77:826-33.

Garcin JM, Cremades S, Garcia-Hejl C, Bordier L, Dupuy O, Mayaudon H, et al. Is hyperhomocysteinemia an additional risk factor of the metabolic syndrome?. Metab Syndr Relat Disord. 2006; 4(3):185-95.

Gey KF. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. Biofactors. 1998; 7(1/2):113-74.

Gibson RS. Principles of nutritional assessment. New York: Oxford, 1990; 187-208.

Girman CJ, Dekker JM, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CDA, Bouter LM, et al. An exploratory analysis of criteria for the metabolic syndrome and its prediction of long-term cardiovascular outcomes: The Hoorn Study. Am J Epidemiol. 2005; 162:438-47.

GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione Trial. *Lancet*. 1999; 354:447-55.

Gliszczyńska-Swigło A. Folates as antioxidants. *Food Chemistry*. 2007; 101:1480-3.

Golden SH, Folsom AR, Coresh RH, Sharret AR, Szklo M, Brincatt F. Risk factors groupings related to insulin resistance and their synergistic effects on subclinical atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes*. 2002; 51: 3069-76.

Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H Oxidase. Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res*. 2000; 86:494-501.

Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17):2735-52.

Gus M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Wiehe M, Silva AF, et al. Association between different measurements of obesity and the incidence of hypertension. *Am J Hypertens*. 2004; 17:50-3.

Gutcho S, Mansbach L. Simultaneous radioassay of serum vitamin B12 and folic acid. *Clin Chem*. 1977; 23:1609-14.

Gylling M, Hallikainen M, Kolehmainen L, Toppinen J, Pihlajamäki H, Mykkänen J, et al. Cholesterol synthesis prevails over absorption in metabolic syndrome. *Translational Research*. 2007; 149(6):310-16.

Hajer GR, Graaf YVD, Olijhoek JK, Verhaar MC, Visseren FLJ. Levels of homocysteine are increased in metabolic syndrome patients but are not associated with an increased cardiovascular risk, in contrast to patients without the metabolic syndrome. *Heart*. 2007; 93:216-20.

Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM, Chandler CJ. Metabolic interactions of alcohol and folate. *J Nutr*. 2002; 132: 2367-72.

Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, Vasan RS, Keyes MJ, Widlansky ME, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham

Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008; 101:82-8.

Hankey GJ & Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *The Lancet*. 1999; 354, 407-13.

Holvoet P, Lee DH, Steffes M, Gross M, Jacobs Jr DR. Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome. *JAMA*. 2008; 299(19):2287-93.

Horwitt MK. Critique of the requirement for vitamin E. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(6):1003-5.

Institute of Medicine. Food and Nutrition Board, Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, Vitamin B6, folate, Vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington (DC), USA. National academy Press; 1998.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington (DC): National Academy Press; 2002.

Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, Selenium and Carotenoids Washington (DC): National Academy Press; 2000.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares - POF 2002-2003. Rio de Janeiro; 2004.

International Diabetes Federation (IDF). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2004 [Acesso em 10/10/2007]. Disponível em: <http://www.idf.org>.

Iribarren C, Go AS, Husson G, Sidney S, Fair JM, Quertermous T, et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease. Is the whole greater than its parts?. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:1800-7.

Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(3):613-21.

Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*. 1999; 340:1449-54.

Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R: Body mass index, waist circumference, and health risk: Evidence in support of current national institutes of health guidelines. *Arch Intern Med.* 2002; 162:2074-79.

Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. *Diabetes Care.* 2005; 28:2289-304.

Kang MJ, Lin YC, Yeh WH, Wen-Harn P. Vitamin E status and its dietary determinants in taiwanese: results of the Nutrition and Health Survey in Taiwan 1993-1996. *Eur J Nutr.* 2004; 43(2):86-92.

Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr.* 1992; 12:279-98.

Kasai T, Miyauchi K, Kubota N, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, et al. The relationship between the metabolic syndrome defined by various criteria and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2008; 197:944-50.

Kashyap MK, Yadav V, Sherawat BS, Jain S, Kumari S, Khullar M, Sharma PC, Nath R. Different antioxidant status, total antioxidant power and free radical in essential hypertension. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2005; 277:89-99.

Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, Murray L, McMaster D, McNulty H, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood.* 2003; 101:2483-8.

Kostner GM, Avogaro P, Bom GB, Cazzolato G, Quinci GB. Determination of highdensity lipoproteins screening methods compared. *Clin Chem.* 1979; 25:939-42.

Kullo IJ, Ding K, Boerwinkle E, Turner ST, Mosley TH Jr, Kardina SLR, et al. Novel genomic loci influencing plasma homocysteine levels. *Stroke.* 2006; 37(7):1703-9.

Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, Laaksonen D, Sivenius J, Nyyssonen K, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. 2006; *Stroke*; 37:806-11.

Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, Pfeilschifter J, Barret-Connor E. Cardiovascular death and the metabolic syndrome role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers. *Diabetes Care.* 2006; 29:1363-9.

Lapointe A, Couillard C, Piche ME, Weisnagel SJ, Bergeron J, Nadeau A, et al. Circulating oxidized ldl is associated with parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2007; 191(2):362-8.

Lee IM, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE, et al. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the women's health study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294:56-65.

Leonard SW, Paterson L, Atkinson JK, Ramakrishnan R, Cross CE, Traber MG. Studies in humans using deuterium-labeled α and γ tocopherols demonstrate faster plasma g-tocopherol disappearance and greater g-metabolite production. *Free Radical Biology & Medicine*. 2005; 38:857-66.

Mujica V, Leiva E, Icaza G, Diaz N, Arredondo M, Moore-Carrasco R, et al. Evaluation of metabolic syndrome in adults of Talca city, Chile. *Nutrition Journal*. 2008; 7:14.

Myatt L, Miodovnik M. Prediction of preeclampsia. *Semin Perinatol*. 1999; 23(1):45-57.

Lerário DDG, Gimeno SG, Franco LJ, Iunes M, Ferreira SRG. Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36(1):4-11.

Lima LM, Carvalho MG, Fernandes AP, Sabino AP, Loures-Vale AA, Fonseca Neto CP, et al. Homocisteína e metilenotetrahidrofolato redutase em indivíduos submetidos à angiografia coronariana. *Arq Bras Cardiol*. 2007; 88(2):167-72.

Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, et al. Effects of long-term vitamin e supplementation on cardiovascular events and cancer: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293:1338-47.

Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program–Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30:8-13.

Loscalzo J. Oxidant stress: A key determinant of atherothrombosis. *Biochem Soc Trans*. 2003; 31:1059-61.

Lott JA, Turner K. Evolution of trinder's glucose oxidase method for missuring glucose in serum and urine. *Clinical Chemistry*. 1975; 21:1754-60.

Marouf R, Zubaid M, Mojiminiy OA, Qurtom M, Abdella NA, Wazzan HA, et al. Determinants of plasma homocysteine in relation to hematological and biochemical variables in patients with acute myocardial infarction. *Southern Medical Journal*. 2006; 99(8):811-6.

Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de atenção à saúde, coordenação-geral da política de alimentação e nutrição. Guia alimentar para a população brasileira - promovendo a alimentação saudável. referencial teórico-deficiências nutricionais. Brasília-DF. 2005; p. 20.

Masaki T, Anan F, Anai M, Higuchi K, Tsubone T, Gotoh K, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with visceral adiposity in japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 77(2):168-73.

McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*. 1996; 2(4):386-9.

McGowan MW, Artiss JD, Strandbergh DR, Zak B. A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. *Clin Chem*. 1983; 29:538-42.

Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, et al. Fasting Plasma Homocysteine Levels in the Insulin Resistance Syndrome-The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2001; 24:1403-10.

Meigs JB, Wilson PWF, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:2906-12.

Meydani M. Vitamin E modulation of cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci*. 2004; 1031:271-79.

Meydani M. Effect of functional food ingredients: vitamin E modulation of cardiovascular diseases and immune status in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(6):1665-68.

Miller ER III, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analysis: high-dosage vitamin e supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142:37-46.

Mansoor MA, Bergmark C, Haswell SJ, Savage IF, Evans PH, Berge RK, et al. O correlation between plasma total homocysteine and copper in patients with periferal vascular disease. Clin Chem. 2000; 46(3):385-91.

Muniz MTC, Siqueira ERF, Rosana A, Fonseca RA, D'Almeida V, Hotta JK, et al. Avaliação da relação entre o polimorfismo C677T no gene para MTHFR e a concentração plasmática de homocisteína na doença arterial coronariana. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50(6):1059-65.

Murphy SP, Subar AF, Block G. Vitamin E intakes and sources in the United States. Am J Clin Nutr. 1990; 52(2):361-7.

Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, Wilson PWF, D'Agostino RB, Wolf PA. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: The Framingham Offspring Study. Arch Intern Med. 2006; 166:106-11.

Nappo F, De Rosa N, Marfella R, De Lucca D, Ingrosso D, Perna AF, et al. Impairment of endothelial functions by acute hyperhomocysteinemia and reversal by antioxidant vitamins. JAMA. 1999; 282:2113-18.

Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. Cell Biochem Biophys 2005; 43:289-330.

Ninomiya J, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen R. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in The Third National Health and Nutrition Examination Survey. Circulation. 2004; 109:42-6.

Noto D, Barbagallo CM, Cefalù AB, Falletta A, Sapienza M, Cavera G, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular events in subjects with normal fasting glucose: Results of a 15 years follow-up in a Mediterranean population. Atherosclerosis. 2008; 197(1):147-53.

Okumura K, Aso Y. High plasma homocysteine concentrations are associated with plasma concentrations of thrombomodulin in patients with type 2 diabetes and link diabetic nephropathy to macroangiopathy. Metabolism. 2003; 52(11):1517-22.

Olinto MTA, Nacul LC, Gigante DP, Dias-da-Costa JS, Menezes AMB, Macedo S. Waist circumference as a determinant of hypertension and diabetes in Brazilian women: a population-based study. Public Health Nutr. 2004; 7:629-35.

Omar S, Ghorbel IB, Feki H, Souissi M, Feki M, Houman H, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with deep venous thrombosis of the lower extremities in tunisian patients. *Clinical Bioch.* 2007; 40:41-5.

Omenn GSS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocystein. *Circulation.* 1998; 97(5):421-4.

Oron-Herman M, Rosenthal T, Sela B. Hyperhomocysteinemia as a component of syndrome X. *metabolism.* 2003; 52(11):1491-5.

Piolot A, Blache D, Boulet L, Blache D, Boulet L, Fortin LJ, et al. Effect of fish oil on ldl oxidation and plasma homocysteine concentrations in health. *J Lab Clin Med.* 2003; 141:41-9.

Pousada JMDC, Britto MMS, Cruz T, Lima ML, Lessa I, Lemaire DC, et al. The metabolic syndrome in spanish migrants to brazil: unexpected results. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006; 72:75-80.

Racek J, Rusnakova H, Trefil L, Siala KK. The influence of folate and antioxidants on homocysteine levels and oxidative stress in patients with hyperlipidemia and hyperhomocysteinemia. *Physiol Res.* 2005; 54(1):87-95.

Rassoul F, Richter V, Janke C, Purschwitz K, Klötzer B, Geisel J, et al. Plasma homocysteine and lipoprotein profile in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology.* 2000; 51:189-96.

Reaven GM. Banting Lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988; 37:1595-606.

Reaven GM. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry.* 2005; 51:6931-8.

Rédon J, Oliva MR, Tormos C, Giner V, Chaves J, Iradi A, et al. Antioxidant activities and oxidative stress by products in human hypertension. *Hypertension.* 2003; 41:1096-101.

Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic american indians. *Diabetes Care.* 2003; 26:861-7.

Richmond W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clin Chem*. 1973; 19:1350-6.

Rosa G, Pereira SEA, Trugo NMF. Longitudinal change in plasma total homocysteine during pregnancy and postpartum in Brazilian women and its relation with folate status and other factors. *Int J Vitam Nutr Res*. 2004; 74:95-101.

Rosso LG, Benítez MB, Fornari MC, Berardi V, Lynch S, Schreier L, et al. Alterations in cell adhesion molecules and other biomarkers of cardiovascular disease in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2008; 199:415-23.

Sauls DL, Arnold EK, Bell CW, Allen JC, Hoffman M. Pro-thrombotic and pro-oxidant effects of diet-induced hyperhomocysteinemia. *Thromb Res*. 2007; 120:117-26.

Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73(2):232-9.

Sichieri R, Everhart JE. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. *Nutrition Research*. 1998; 18(10):1649-59.

Seshadri S, Wolf AP. Homocysteine and the brain: vascular risk factor or neurotoxin?. *The Lancet*. 2003; 2:11.

Sjögren P, Basta G, Caterina R, Rosell M, Basu S, Silveira A, et al. Markers of endothelial activity are related to components of the metabolic syndrome, but not to circulating concentrations of the advanced glycation end-product N ϵ -carboxymethyl-lysine in healthy Swedish men. *Atherosclerosis*. 2007; 195(2):168-75.

Sjögren P, Basu S, Rosell M, Silveira A, Faire U, Vessby B, et al. Measures 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; 25:2580-6.

Souza LJ, Gicovate Neto C, Chalita FEB, Reis AFF, Bastos DA, Souto Filho JTD, et al. Prevalência de obesidade e fatores de risco cardiovascular em Campos, Rio de Janeiro. *Arq. Bras. Endocrinol e Metab*. 2003; 47(6): 669-76.

Stanger O, W Herrmann, Pietrzik K, Fowler B, Dierkes J, Weger M. DACH-LIGA homocystein (German, Austrian and Swiss homocysteine society): Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: Guidelines and recommendations. Clin Chem Lab Med. 2003; 41(11):1392-403.

Strassburg A, Krems C, Lührmann PM, Hartmann B, Neuhäuserberthold M. Effect of age on plasma homocysteine concentrations in young and elderly subjects considering serum vitamin concentrations and different lifestyle factors. Int J Vitam Nutr Res. 2004; 74(2):129-36.

Tabela brasileira de composição de alimentos - TACO, versão II, núcleo de estudos e pesquisas em alimentação - NEPA, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP - São Paulo; 2006, 105p.

Taddei CFG, Batlouni M, Sarteschi C, Baltar VT, Salvarini NAC, Bertolani MC, et al. Hiperhomocisteinemia como fator de risco para doença aterosclerótica coronariana em idosos. Arq Bras Cardiol. 2005; 85:166-73.

Tavares JR, D' Almeida V, Diniz DC, Terzi CA, Cruz EN, Stefanini E, et al. Analysis of plasma homocysteine levels in patients with unstable angina. Arq Bras Cardiol. 2002; 79:167-72.

Traber MG. Vitamina E. In: Shils ME. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 2ª ed. São Paulo: Atheneu, 2003, 369-85.

Traber MG. Vitamin E regulation. Curr Opin Gastroenterol. 2006; 21:223-7.

Traber MG. Vitamin E: too much or not enough? Am J Clin Nutr. 2001; 73(6):987-98.

Ubbink JB; Vermaak, WJ; Biissbort, S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. Journal of Chromatography. 1991; 565(1-2):441-6.

Uehara SK e Rosa G. Abordagem sobre o tratamento da síndrome metabólica. Nutrire. São Paulo, 2004; 27:85-102.

Ungvari Z, Csiszar A, Edwards JG, Kaminski PM, Wolin MS, Kaley G, et al. Increased superoxide production in coronary arteries in hyperhomocysteinemia: role of TNF [alpha], NAD(P)H oxidase and iNOS. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003; 23:418-24.

Upston JM, Terentis AC, Stocker R. Tocopherol-mediated peroxidation of lipoproteins: implications for vitamin E as potential antiatherogenic supplement. *FASEB J*. 1999; 13(9):977-94.

Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*. 2003; 189, 41-54.

Velasquez-Melendez G, Gazzinelli A, Correa-Oliveira R, Pimenta AM, Kac G. Prevalence of metabolic syndrome in a rural area of Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125(3):155-62.

Venâncio LS. Efeitos da suplementação vitamínica de ácido fólico sobre a concentração de homocisteína e marcadores de inflamação em indivíduos portadores de doença arterial periférica [Tese Doutorado] Faculdade de Medicina de Botucatu Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2006.

Venâncio LS. Indicadores nutricionais e níveis de homocisteína em pacientes com doença arterial periférica [Dissertação de Mestrado]. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP); 2002.

Villegas R, Salim A, Collins MM, Flynn A, Perry IJ. Dietary patterns in middle-aged Irish men and women defined by cluster analysis. *Public Health Nutr*. 2004; 7:1017-24.

Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, Nygard O, Nordrehaug JE, Tell GS, et al. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: The Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74:130-6.

Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*. 2002; 325:1202.

Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, Lepisto, 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; 28:857-64.

Wang X, Quinn PJ. Vitamin E and its function in membranes. *Progress in Lipid Research*. 1999; 38:309-36.

Ward M. Homocysteine, folate, and cardiovascular disease. *Int J Vitam Nutr Res*. 2001; 71(3):173-8.

Weiss N, Heydrick S, Zhang YY, Bierl C, Cap A, Loscalzo J. Cellular redox state and endothelial dysfunction in mildly hyperhomocysteinemic cystathionine beta-synthase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:34-41.

Weiss N, Keller C, Hoffmann U, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vasc Med.* 2000; 7(3):227-39.

Weiss N, Zhang YY, Heydrick S, Bierl C, Loscalzo J. Overexpression of cellular glutathione peroxidase rescues homocyst(e)ine induced endothelial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:12503-8.

Wilson MPWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, James B. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005; 112:3066-72.

Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78:765-72.

World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of WHO a consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Genebra, 1999.

World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva: WHO technical report series, 2003.

World Health Organization. Obesity: prevention and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity. Geneva, 1998.

Zhang C, Williams MA, Sanchez SE, King IB, Ware-Jaurequi S, Larrabure G, et al. Plasma concentrations of carotenoids, retinol, and tocopherols in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(6):572-80.

I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardiol.* 2005; 84(1):1-28.

III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001.

V Diretriz de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Hipertensão. Arq Bras Cardiol. 2007; 89(3):e24-e79.

8. ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética


UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:
☒ José Fernando Ribeiro de Oliveira
Médico - Prof. Titular

Secretário:
☒ Mário Teixeira Antonio
Farmacêutico - Especialista

Membros Titulares:
☐ Carlos de Magalhães Almeida
Enfermeiro - Mestre
☐ José Luiz Neto Pinheiro
Farmacêutico - Grad. em Farm. de Med. de Med. de Med.
☒ Rita Neli Cha. es de Azevedo
Avenida - Grad. em Med.
☒ José Carlos Quaresma de Menezes
Médico - Prof. Adjunto
☐ Maria de Lourdes de A. Santos
Representante da Comunidade
☐ Elviseu Freire Vaz
Médico - Prof. Adjunto
☒ Joana Carolina de Menezes Gomes Neto
Médico - Prof. Adjunto
☒ Rita Neli Cha. es de Azevedo
Graduação - Prof. Adjunto

Membros Suplentes:
☐ Claudio Magalhães
Médico - Prof. Adjunto
☒ Carlos Fernando Lopes Nascimento
Graduação - Prof. Adjunto
☐ Eduardo Jorge Basso Côtas
Médico - Prof.
☒ Virgínia Maria Santiago Rêgo
Enfermeiro - Prof. Assistente
☐ Joana de Fátima Gustavo Lopes
Representante da Comunidade
☐ Maria Tereza de Castro Nobrega
Farmacêutico - Especialista

CEP - MEMO - n.º 208/03

Rio de Janeiro, 17 de abril de 2003.

Do : Secretário do CEP

A(o) : Sr. (a) Pesquisador(a): Prof. Glorimar Rosa

Assunto: Parecer sobre Projeto de Pesquisa

Sr.(a) Pesquisador(a)

Informo a V. S.ª que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa n.º 017/03 - CEP

Título: "Homocisteinemia e sua possível relação com a Síndrome Metabólica".

Pesquisador responsável: Prof. Glorimar Rosa

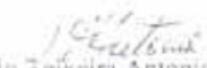
Data de apreciação do parecer: 10.04.2003

Relator(a) do parecer: Prof. Rita Neli Cha. es de Azevedo

Parecer: **APROVADO**

Informo ainda, que V. Sa. deverá cumprir a recomendação constante do parecer em anexo e apresentar relatório semestral, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII.13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,


Mário Teixeira Antonio
Secretário do CEP

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para Participar Como Voluntário (a) no Estudo:

Associação da homocisteinemia e do estado nutricional de folato com estresse oxidativo em indivíduos com síndrome metabólica.

Nome : _____ Data : _____

O Sr.(a) está convidado a participar de um estudo sobre uma substância presente no sangue que, quando em quantidade elevada, pode fazer mal para a saúde. Este estudo está sendo realizado pela Dra. Glorimar Rosa e a mestranda Daniela Reis Elbert Farias, do Instituto de Nutrição Josué de Castro da UFRJ.

Ao participar deste estudo, pediremos para que o (a) Sr (a) responda um questionário com perguntas, faça uma avaliação antropométrica (medidas do seu corpo) e uma coleta de amostra de sangue.

Como participante deste estudo, o(a) Sr (a) receberá uma avaliação nutricional e os resultados do seu exame de sangue e se o (a) Sr (a) precisar, receberá orientação nutricional.

A participação neste estudo não contempla recompensa de qualquer natureza e o Sr (a) poderá desistir a qualquer momento.

A pesquisadora responsável, Dr^a. Glorimar Rosa, encontra-se à disposição para responder qualquer dúvida pelo telefone 2562 - 6596.

EU CONCORDO EM PARTICIPAR DESTE ESTUDO E SEGUIR OS PROCEDIMENTOS DESCRITOS PELAS PESQUISADORAS.

ASSINATURA DO VOLUNTÁRIO(A)

ASSINATURA DA PESQUISADORA

Anexo 3: Questionário para a Coleta de Informações dos Voluntários

Nome do entrevistador: _____ Data: ____/____/____

I – Dados Pessoais

- Nome: _____
- Endereço: _____ - Telefone: _____
- Data de nascimento: ____/____/____ - Idade: _____ - Etnia: _____
- Sexo: () Feminino () Masculino
- Naturalidade: _____ - Nacionalidade: _____

II – História da Doença Atual

- () Obesidade () Hipertensão () Dislipidemia _____
- () Doença Cardiovascular _____ () Outras: _____

III – História Familiar

- () Obesidade () Diabetes Mellitus II () Hipertensão
- () Dislipidemia _____ () Doenças Cardiovasculares _____

IV – História Social

- () Fuma () Não fuma () Ex-fumante () Bebe () Não bebe () Ex-etilista

V – Atividade Física: () Sim () Não Qual? _____

VI – Medicações

- a) Anti-hipertensivo () Sim () Não Nome/dosagem _____
- b) Outros: _____

VII – Pressão Arterial: _____

VIII – Avaliação Antropométrica e Laboratorial

a) Dados Antropométricos

- Peso atual (kg): _____ Estatura (m): _____ - IMC (kg/m^2): _____
- Classificação IMC: _____ Circunferência da Cintura (cm): _____

b) Dados Laboratoriais

Glicose (mg/dL):	Folato plasmático (nmol/L):
Colesterol (mg/dL):	Folato em eritrócitos (nmol/L):
Triglicerídios (mg/dL):	Hematócrito (%):
HDL-colesterol (mg/dL):	Homocisteína ($\mu\text{mol/L}$):
LDL-colesterol (mg/dL):	Alfa-tocoferol ($\mu\text{mol/L}$):
Colesterol total (mg/dL):	Malondialdeído ($\mu\text{mol/L}$):

Anexo 4: Questionário de Frequência de Consumo Alimentar

Questionário de Frequência de Consumo Alimentar

nº amostra _____

Quais?	() Desjejum	() Colação	() Almoço	() Lanche	() Jantar	() Ceia		
Grupo de Alimentos	Preparo	Nunca	Diária/ vezes	Semanal/ vezes	>Semanal/ vezes	Qtd (Medida Caseira)	Qtd (g/ml)	Razões
1 - Leite e derivados								
Leite () I () SD () D								
Iogurte () I () D								
Queijo () A () B								
Requeijão () I () Light								
2 – Carnes e ovos								
Bovina: () C/gord. () S/gord								
Suína: () C/ gord. () S/gord								
Frango: () C/pele () S/pele								
Ovo () frito () cozido								
Peixe: () C/pele () S/pele								
Vísceras e miúdos								
Lingüiça								
Salsicha								
Mortadela								
Presunto								
3 - Leguminosas								
Feijão: () C/salg () S/salg								
Lentilha/grão de bico								
4 – Cereais e Feculentos								
Arroz () I () Polido								
Macarrão								
Pão() Fr () F () Dc () I								
Farinha de mandioca								
Batata inglesa	() Frit () coz							
Biscoito () doce () salgado								
Aveia								
5 - Hortaliças								
Legumes (cenoura, chuchu, beterraba, abóbora, abobrinha, berinjela)								
Verduras (alface, acelga, chicória, couve)								
6 - frutas								
Mamão, banana, laranja, acerola								
7 – Açúcares e gorduras								
Açúcar refinado								
Adoçante								
Doces								
Óleo vegetal (soja/ canola/ girassol/palma)								
Gordura hidrogenada								
Banha								
Margarina								
Manteiga								
Salgadinhos								
8 - Bebidas								
Refrigerante () comum () diet								
Alcoólicas								
Café								

I(integral), SD (semi-desnatado), D (desnatado), A (amarelo), B (branco), Fr (francês), F (forma), Dc (doce)

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)