



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

**Associação da Resistência à Insulina, Estresse Oxidativo Estado  
Nutricional de Vitamina E em Indivíduos com Síndrome  
Metabólica com o Genótipo PRO12PRO no PPAR $\gamma$ 2**

**ROBERTA MANHÃES DA SILVA**

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Glorimar Rosa

**Co-orientadora:** Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Edna M<sup>a</sup>. Morais Oliveira

Dissertação de mestrado  
apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Nutrição do Instituto de  
Nutrição Josué de Castro da Universidade  
Federal do Rio de Janeiro, como parte dos  
requisitos necessários à obtenção do título  
de Mestre em Nutrição Humana.

**Rio de Janeiro  
2008**

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

Silva, Roberta Manhães.

Associação da Resistência à Insulina, Estresse Oxidativo e Estado Nutricional de Vitamina E em Indivíduos com Síndrome Metabólica com o Genótipo PRO12PRO no PPAR $\gamma$ 2.

/ Roberta Manhães da Silva - Rio de Janeiro: UFRJ/Instituto de Nutrição, 2008.

xviii, 66f., il

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

Referências bibliográficas: f. 47 – 62.

1. Síndrome Metabólica. 2. Resistência à insulina 3. Estresse oxidativo 4. Vitamina E 5. Genótipo PRO12PRO no PPAR $\gamma$ 2 6. Rio de Janeiro. 7. Nutrição – Dissertação.

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

**Roberta Manhães da Silva**

**Associação da Resistência à Insulina, Estresse Oxidativo e Estado  
Nutricional de Vitamina E em Indivíduos com Síndrome  
Metabólica com o Genótipo PRO12PRO no PPAR $\gamma$ 2**

Rio de Janeiro, 11 de dezembro de 2008.

Aprovada por:

---

Presidente da Banca Examinadora - Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Glorimar Rosa  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Co-orientadora - Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Edna M<sup>ª</sup>. Morais Oliveira  
EMBRAPA AGROINDÚSTRIA DE ALIMENTOS

---

Revisora - Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Avany Fernandes Pereira  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Titular - Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Eliane Lopes Rosado  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Titular - Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Patrícia Cristina Lisbôa  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais*

*Aos meus maiores mestres.  
Verdadeiros exemplos de força e perseverança  
Cujos ensinamentos servem de inspiração para minha vida.*

## **AGRADECIMENTOS**

- **Primeiramente a Deus**
- Aos meus pais, Vera Lúcia Manhães da Silva, José Roberto Manhães da Silva, por todo apoio e principalmente paciência;
- Ao meu irmão Rodrigo;
- À minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Glorimar Rosa, por todo apoio e cujos ensinamentos contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional;
- À co-orientadora Edna M<sup>a</sup>.M. Oliveira que me acolheu em seu laboratório na EMBRAPA e esclareceu os assuntos relacionados à Biologia Molecular;
- À minhas amigas-irmãs, em ordem alfabética para não ter ciúmes, Cíntia B. Alves, Daniela E.R. Farias, Daniela G. Vieira; Isabel B. Viana, Maria Helena Duarte, que moram no meu coração e estão sempre presentes, não só nas horas de alegria;
- Às amigas e Natália E. F. de Barros e Andrea Lacerda por toda ajuda, incentivo e paciência durante o mestrado;
- Às amigas Grazielle e Wânia, que me fizeram rir, mas principalmente ajudaram durante as análises;
- À doutoranda Sofia Uehara que estava sempre disposta a esclarecer minhas dúvidas e ajudar nas análises;
- Às minhas madrinhas, Lucília e Valéria, e minhas “tias”, Marlene, Gláucia, Didi, Berê, Iza, Iracema e Geoconda, pelas palavras de apoio e pelos, também importantes, lanches saborosos;
- Às professoras Eliane Rosado e Avany Fernandes do DND-INJC, pelos esclarecimentos durante todo o mestrado que me ajudaram na realização deste trabalho;
- Aos orientadores e co-orientadores que sempre me incentivaram a pesquisa desde a graduação: Doutor Sabaa, Pesquisadores Marcos Fonseca e Otniel Freitas;
- Aos funcionários (as) do Instituto de Nutrição Josué de Castro, Fany, Claudinha, Renata, Fabrício, Jorge, Germano e Dona Yolanda, que desde a graduação sempre ajudaram com toda paciência;
- Às funcionárias do LACFAR, pela realização da coleta de sangue;
- A todas do grupo de pesquisa de nutrigenômica, coordenado pela Professora Glorimar;

- Aos funcionários e estagiários-amigos, Kelly Donisete e Hemyson Porto da Embrapa Agroindústria de Alimentos pela ajuda nas análises moleculares;
- Professor Roberto Burini e ao mestrando Fernando Moreto, do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UNESP, pela assistência nas análises de estresse oxidativo e  $\alpha$ -tocoferol;
- A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), pelos 6 meses de bolsa;
- Aos voluntários, o meu profundo agradecimento.

## **PRODUÇÃO CIENTÍFICA VINCULADA À DISSERTAÇÃO**

### **Trabalhos apresentados em congressos**

SILVA, R.M. ; LACERDA, A.; UEHARA S.K; ROSA, G.; OLIVEIRA, E. M.M. Association Between Oxidative Stress with Folate and  $\alpha$ - Tocopherol Status in Subjects with Metabolic Syndrome with the Pro12pro Genotype of PPAR Gamma 2 Gene. 13<sup>o</sup> International Congress of Endocrinology. Rio de Janeiro, 08 a 12 de novembro de 2008.

### **Resumos em anais de congressos**

SILVA, R.M.; LACERDA, A.; OLIVEIRA, E. M. M. ; ROSA, G. . Associação do estresse oxidativo, resistência à insulina e estado nutricional de vitamina E em indivíduos com síndrome metabólica genotipados para o gene PPAR gama2. In: XX Congresso Brasileiro de Nutrição, 2008, Rio de Janeiro. XX Congresso Brasileiro de Nutrição. Rio de Janeiro, 2008. v. 1. p. 191-191.

### **Jornada de Iniciação Científica**

SILVA, R.M.; FARIAS, D.R.E.; BENTO, C.; ROSA, G. Associação entre o Estilo de Vida e a Gênese da Síndrome Metabólica. Jornada de Educação e Cidadania promovida pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ. 2006.

## **RESUMO**

O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre os componentes da síndrome metabólica (SM), com a resistência à insulina (RI), o estresse oxidativo (EO), estado nutricional de vitamina E e o consumo alimentar habitual em indivíduos com genótipo Pro12Pro no PPAR $\gamma$ 2. É um estudo transversal descritivo com adultos de qualquer sexo ou cor de pele com o genótipo Pro12Pro no PPAR $\gamma$ 2, divididos em dois grupos: SM (NCEP/ATP III, 2001) (n=30) e controle (n=30). Realizou-se: avaliação antropométrica, medição da pressão arterial (PA), análises de glicose de jejum, insulina e perfil lipídico. Calculou-se o *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR) e o *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* (QUICKI), para análise da RI e da sensibilidade à insulina, respectivamente. O EO e a vitamina E foram avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) determinando-se malondialdeído plasmático (MDA) e  $\alpha$ -tocoferol, respectivamente. Foi aplicado questionário de frequência de consumo alimentar (QFA) semiquantitativo, para avaliação dietética. Observou-se dependência entre a ocorrência de RI e a presença da SM (p = 0,000) e entre a ocorrência de baixa sensibilidade à insulina e a presença de SM (p= 0,000). Não observou-se dependência entre a adequação dos valores de MDA ou  $\alpha$ -tocoferol e a presença de SM. Observou-se correlação positiva entre os valores de HOMA-IR e triglicéridios (TG), nos grupos SM (p = 0,010) e controle (p = 0,019), e também entre de QUICKI e TG nos grupos SM (p = 0,014) e controle (p = 0,018) e correlação negativa entre circunferência de cintura (CC) e QUICKI, no grupo controle (p = 0,024). Conclui-se que a SM está associada a RI, mas não está associada ao EO e estado nutricional da vitamina E nos indivíduos com o genótipo Pro12Pro no PPAR $\gamma$ 2.

Palavras-chave: Síndrome metabólica, resistência à insulina, , estresse oxidativo,  $\alpha$ -tocoferol, genótipo Pro12Pro.

## **ABSTRACT**

The aim of the present study was to investigate the association of the components of the metabolic syndrome (MS), with insulin resistance (IR), oxidative stress (OE), nutritional status of vitamin E and the habitual food intake in individuals with Pro12Pro genotype of the PPAR $\gamma$ 2. We carried out a descriptive cross-sectional study with adults of any sex or skin color with the Pro12Pro genotype divided into two groups: MS (NCEP/ATP III, 2001) (n=30) and control (n=30). Each participant underwent an initial anthropometric evaluation. It was measured the blood pressure (BP) and evaluated fasting glucose analysis, insulin and lipid profile. Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance (HOMA-IR) and the Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index (QUICKI) were calculated for analysis of the IR and insulin sensibility, respectively. The OE and the vitamin E were evaluated by high performance liquid chromatography (HPLC) determining malondialdehyde (MDA) and  $\alpha$ -tocopherol, respectively. A semi-quantitative food-frequency questionnaire was applied. Were observed differences between the groups MS and control for the components of the MS (p =0,000). Were observed a dependency between the occurrence of IR and the presence of the MS (p = 0,000) and between the occurrence of low insulin sensibility and the presence of MS (p = 0,000). It was not observed dependency between MDA or  $\alpha$ -tocopherol adequate values and the presence of MS. It was observed positive correlation between HOMA-IR and triglyceride (TG) values in the groups with MS (p = 0.010) and control (p = 0,019), and also between QUICKI and triglyceride values in the groups with MS (p = 0.014) and control (p = 0.018) and negative correlation between waist circumference (WC) and QUICKI in control group (p = 0,024). In conclusion, MS is associated to IR, but is not associated to the OE and nutritional status of the vitamin E in individuals with Pro12Pro genotype of the PPAR $\gamma$ 2.

Keywords: Metabolic syndrome, insulin resistance, oxidative stress,  $\alpha$ -tocopherol, Pro12Pro genotype.

## **LISTA DE QUADROS**

	<b>Página</b>
<b>Quadro 1:</b> Critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica.	<b>2</b>
<b>Quadro 2:</b> Recomendações diárias para vitamina E, folato e zinco, segundo faixa etária e gênero.	<b>19</b>
<b>Quadro 3:</b> Classificação de IMC.	<b>21</b>

## **LISTA DE TABELAS**

	<b>Página</b>
<b>Tabela 1:</b> Consumo médio de nutrientes.	<b>33</b>
<b>Tabela 2:</b> Dados antropométricos e clínicos.	<b>35</b>
<b>Tabela 3:</b> Dados bioquímicos.	<b>36</b>
<b>Tabela 4:</b> Associação dos biomarcadores com a síndrome metabólica.	<b>38</b>

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Página</b>
<b>Figura 1:</b> Ilustração do mRNA de três isoformas do PPAR $\gamma$ e o número de aminoácidos resultante da tradução das respectivas proteínas.	<b>6</b>
<b>Figura 2:</b> Mecanismo de ação do PPAR $\gamma$ .	<b>7</b>
<b>Figura 3:</b> Estrutura química do $\alpha$ -tocoferol.	<b>13</b>
<b>Figura 4:</b> Produtos da amplificação da PCR do gene PPAR $\gamma$ 2.	<b>28</b>
<b>Figura 5:</b> Produtos da digestão do segmento de DNA com e sem o polimorfismo Pro12Ala do PPAR $\gamma$ 2.	<b>28</b>
<b>Figura 6:</b> Média de idade.	<b>30</b>
<b>Figura 7:</b> Freqüência de estado civil.	<b>31</b>
<b>Figura 8:</b> Freqüência da cor de pele.	<b>31</b>
<b>Figura 9:</b> Freqüência da renda familiar.	<b>31</b>
<b>Figura 10:</b> Freqüência da escolaridade.	<b>32</b>
<b>Figura 11:</b> Percentual de inadequação do consumo de macronutrientes energéticos e diferentes ácidos graxos.	<b>34</b>
<b>Figura 12:</b> Percentual de inadequação do consumo de folato, zinco, vitamina E e fibras totais.	<b>35</b>
<b>Figura 13:</b> Freqüência de indivíduos que apresentaram valores alterados dos componentes da SM.	<b>37</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

8-OHdG – *8-hydroxy-2-deoxyguanosine*

A – adenosina

aa – aminoácidos

acetil-CoA – acetil-coenzima A

AGLs – ácidos graxos livres

AGMs – ácidos graxos monoinsaturados

AGPs – ácidos graxos polinsaturados

AGSs – ácidos graxos saturados

ALA – alanina

Apo A-I – apolipoproteína A-I

Apo B – apolipoproteína B

ATP – trifosfato de adenosina

ATP III – *Adult Treatment Panel III*

AHA/ NHLBI – *American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute*

C – citosina

°C – *graus Celsius*

CARDIA – *Coronary Artery Risk Development In Young Adults*

CC – circunferência da cintura

CEMUTRI – Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição

CLAE – cromatografia líquida de alta eficiência

cm – centímetros

C/Q – relação cintura/quadril

dL – decilitros

DM2 – diabetes mellitus tipo 2

DCVs – doenças cardiovasculares

DNA – *deoxyribonucleic acid*

DP – desvio padrão

DRI – *Dietary Reference Intakes*

EDTA – ácido etilenodiaminotetracético

EMBRAPA-CTAA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Centro Nacional de Pesquisa de Tecnologia Agroindustrial de Alimentos

EO – estresse oxidativo

EROs – espécies reativas de oxigênio

ERNs – espécies reativas de nitrogênio

g – grama

G – guanina

GLUT 1 – transportador de glicose 1

GLUT 4 – transportador de glicose 4

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HDL – *high-density lipoprotein*

HDL-C – *high-density lipoprotein – cholesterol*

HOMA-IR - *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*

h – humanos

H – homem

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – peróxido de hidrogênio

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

IDF – *International Diabetes Federation*

IMC – índice de massa corporal

INJC – Instituto de Nutrição Josué de Castro

IOM – *Institute of Medicine*

kg – kilograma

LACFAR – Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia

LANUTRI – Laboratório de Avaliação Nutricional

LDL – *Low-density lipoprotein*

LDL – *Low-density lipoprotein – cholesterol*

LDLpd – LDL pequena e densa

LDLox – LDL oxidada

LOOH – hidroxiperóxidos

LOO• – radicais peroxila

M – mulher

MDA – malondialdeído

n – número de indivíduos

mg – miligrama  
min – minutos  
ml – mililitros  
m<sup>2</sup> – metros quadrados  
mm – milímetros  
mmHg – milímetros de mercúrio  
mmol – milimol  
mRNA – *messenger ribonucleic acid*  
µg- micrograma  
µL- microlitro  
µm- micrometro  
µM- micromol  
µU – micro-unidade  
µIU – *micro International Units*  
n – nano  
nm – nanômetro  
NCEP – *National Cholesterol Education Program*  
NF-κB – *nuclear factor-κB*  
-OH – radical hidroxila  
O<sub>2</sub> – radical ânion superóxido  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
p < 0,05 – Nível de significância menor que 5%  
PA – pressão arterial  
PAF-AH – acetil-hidrolase do fator ativador de plaquetas  
PAD – pressão arterial diastólica  
PAS – pressão arterial sistólica  
pb – pares de bases  
PCR – reação em cadeia da polimerase  
pH – potencial hidrogeniônico  
PKC – proteínoquinase C  
PPAR – receptor ativado por proliferadores de peroxima  
PON – paraoxonase  
PPRE – *peroxisome proliferator response element*

PRO – prolina  
Pro12Ala – prolina 12 alanina  
Pro12Pro – prolina 12 prolina  
PTEC – proteína de transferência de ésteres de colesterol  
RXR – receptor do ácido 9-cis retinóico  
RFLP – polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição  
QFA – questionário de frequência de consumo alimentar  
QUICKI – *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*  
RDA – *Recommended Dietary Allowances*  
r - coeficiente de Pearson  
RI – resistência à insulina  
rpm – rotações por minuto  
SM – síndrome metabólica  
SPSS – *Statistical Package for the Social Sciences*  
T – timina  
TBA – ácido tiobarbitúrico  
TBE – tampão tris, ácido bórico, EDTA  
TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido  
TE – tampão Tris - EDTA  
TG – triglicerídio  
TOTG – teste oral de tolerância à glicose  
Tris – tris hidroximetil aminometano  
UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro  
UNESP – Universidade Estadual Paulista  
VB – variabilidade biológica  
VET – valor energético total  
VLDL – *very-low-density lipoprotein*  
VLDL<sub>2</sub> – *very-low-density lipoprotein<sub>2</sub>*  
VLDL-C – *very-low-density lipoprotein – cholesterol*  
VLDL-TG – *very-low-density lipoprotein – triglyceride*  
v/v – volume/volume  
%-percentagem

## SUMÁRIO

PRODUÇÃO CIENTÍFICA VINCULADA À DISSERTAÇÃO.....	vii
RESUMO .....	viii
ABSTRACT .....	ix
LISTA DE QUADROS .....	x
LISTA DE TABELAS .....	xi
LISTA DE FIGURAS .....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	xiii
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 SÍNDROME METABÓLICA .....	1
1.2 SÍNDROME METABÓLICA E RESISTÊNCIA À INSULINA .....	3
1.2.1 SÍNDROME METABÓLICA E PPAR $\gamma$ 2.....	5
1.3 SÍNDROME METABÓLICA E ESTRESSE OXIDATIVO .....	8
1.4 SÍNDROME METABÓLICA E VITAMINA E.....	12
2 JUSTIFICATIVA .....	15
3 OBJETIVOS.....	16
3.1 GERAL.....	16
3.2 ESPECÍFICOS .....	16
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	17
4.1 ASPECTOS ÉTICOS .....	17
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	17
4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	18
4.4 AVALIAÇÃO DIETÉTICA .....	18
4.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA .....	19
4.6 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA .....	20
4.6.1 PESO CORPORAL .....	20
4.6.2 ESTATURA .....	20
4.6.3 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL .....	21
4.6.4 CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA.....	21
4.7 ANÁLISES LABORATORIAIS.....	21
4.7.1 ANÁLISES BIOQUÍMICAS .....	22

4.7.1.1	GLICOSE SÉRICA .....	22
4.7.1.2	TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS .....	22
4.7.1.3	COLESTEROL TOTAL .....	23
4.7.1.4	HDL-C .....	23
4.7.1.5	LDL-C E VLDL-C .....	24
4.7.1.6	INSULINA SÉRICA .....	24
4.7.1.7	RESISTÊNCIA À INSULINA .....	25
4.7.1.8	ESTRESSE OXIDATIVO .....	25
4.7.1.9	VITAMINA E .....	26
4.7.2	ANÁLISES MOLECULARES .....	26
4.7.2.1	EXTRAÇÃO DO DNA .....	26
4.7.2.2	GENOTIPAGEM .....	26
4.8	TRATAMENTO ESTATÍSTICO .....	29
5	RESULTADOS .....	30
6	DISCUSSÃO .....	39
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	46
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47
9	ANEXOS .....	63
9.1	ANEXO I .....	63
9.2	ANEXO II .....	64
9.3	ANEXO III .....	65

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 SÍNDROME METABÓLICA

A Síndrome Metabólica (SM), originalmente descrita por Reaven (1988) destaca-se por sua elevada prevalência mundial (Sjögren *et al.*, 2007), a mesma é caracterizada por alterações metabólicas relacionadas à obesidade abdominal e a resistência à insulina (RI). Convém destacar, que é a síndrome de maior impacto no aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares (DCVs), principais causas de morte no mundo atualmente (Henry *et al.*, 2003; Tonkin, 2004).

A estimativa da prevalência da SM tem variado substancialmente devido aos diferentes critérios para diagnóstico existentes (Park, 2003) (quadro 1). O critério diagnóstico da SM proposto pelo *National Cholesterol Education Program/ Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATP III, 2001), é o comumente empregado nos estudos clínicos e epidemiológicos, além de ser o método recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005).

**Quadro 1:** Critérios para o diagnóstico da síndrome metabólica.

Componentes	NCEP/ ATP III (2001) <sup>1</sup>	OMS (2001)	AHA/NHLBI(2005)	IDF (2004) <sup>2</sup>
<b>CC (cm)</b>	H > 102; M > 88		H ≥ 102; M ≥ 88	obrigatório: CC- M ≥ 80, H ≥ 90; para sul- asiáticos, Américas Sul ou Central). 2 ou mais dos seguintes fatores:
<b>C/Q</b>		H > 0,90 M > 0,85		
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		> 30		
<b>PA(mmHg)</b>	≥ 130/85	≥ 140/90 ou antihipertensiva	≥ 130/85 ou antihipertensivo	≥ 130/85, ou em tratamento para HAS.
<b>Glicose de jejum (mg/dL)</b>	> 110		≥ 100 ou hipoglicemiante	≥ 100 ou DM TOTG > 150, recomenda-se definição de SM.
<b>TG (mg/dL)</b>	> 150	> 150	≥ 150 ou hipertrigliceridemia	≥ 150 ou dislipidemia
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	H <40; M <50	H < 35; M < 39	H < 40; M < 50 tratamento para aumento do HDL-C	H < 40; M < 50 ou tratamento para aumento do HDL-C
<b>Microalbuminúria (µg/ min)</b>		excreção de albumina ≥ 20		

Adaptado de Moebus *et al.*, 2007.

M: mulher; H: homem; CC: circunferência da cintura; C/Q: relação cintura quadril; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial; HAS: hipertensão arterial sistêmica; TG: triglicerídios; HDL-C: *high-density lipoprotein*; TOTG: teste oral de tolerância à glicose, OMS: Organização Mundial de Saúde, NCEP/ ATP III: *National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel*; AHA/NHLBI: *National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association*; IDF: *International Diabetes Federation*. <sup>1</sup>Pelo menos 3 desses fatores; <sup>2</sup>Presença de intolerância à glicose ou resistência à insulina e 2 ou mais desses fatores

A prevalência da SM depende não só do critério utilizado para seu diagnóstico, mas também da etnia estudada (Picon *et al.*, 2006). Em estudo norte-americano, onde foi utilizado o critério do NCEP/ ATP III (2001) para diagnóstico da SM, Shaya *et al.* (2007) encontraram prevalência de 40%, em amostra aleatória 150 indivíduos adultos, de ambos os sexos,

participantes do *Baltimore Partnership Programs to Reduce Cardiovascular Disparities*. No Brasil, existem poucos estudos sobre a prevalência da SM, um deles realizado por Nakazone *et al.* (2007) utilizando critérios do NCEP/ ATP III (2001) e IDF (2004) para diagnóstico da SM, em indivíduos do sexo masculino e feminino, encontraram prevalência de em 35,5% e 46%, respectivamente. Estudo realizado com população rural da Bahia revelou frequência de SM maior em mulheres (38,4%) do que em homens (18,6%) e sendo mais elevada entre aqueles com idade superior ou igual a 45 anos (41,4%) que naqueles com idade inferior a 45 anos (15,9%) (Oliveira *et al.*, 2006).

Já em 1988, Reaven observou que a RI exercia um importante papel na SM. A obesidade, especialmente de distribuição abdominal vem sendo associada a RI e o mecanismo pelo qual essa distribuição central da adiposidade causa RI é bem descrito na literatura científica (Kahn & Flier, 2000).

## **1.2 SÍNDROME METABÓLICA E RESISTÊNCIA À INSULINA**

A insulina é um hormônio produzido pelas células  $\beta$  das ilhotas de Langerhans no pâncreas e atua na homeostase da glicose (Matschinsky, 1996). A glicose entra na célula por meio de difusão facilitada, com a ajuda das proteínas de membrana, dentre elas, o transportador de glicose 1 (GLUT 1) e transportador de glicose 4 (GLUT 4) (Boschero, 1996). A insulina age no receptor localizado na membrana plasmática e ativa uma cascata de sinais intracelulares, que envolvem reações de fosforilação citosólica e promove a translocação das vesículas contendo GLUT 4, que captam a glicose circulante para o interior da célula (Boschero, 1996).

A RI tem papel fundamental no desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e DCVs (Kadowaki *et al.*, 2003).

A secreção de insulina pelo pâncreas é constante, porém situações específicas podem aumentar suas concentrações basais, como por exemplo, o excesso de AGLs circulantes (Lewis, 2002). A concentração elevada de AGLs faz com que os mesmos sejam utilizados, preferencialmente, como substrato energético em detrimento da glicose. Conseqüentemente, ocorre diminuição da glicogenólise. Enquanto isso, ocorre aumento da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos, com aumento da produção de acetil-coenzima A (acetil- CoA), o que resulta na inibição da piruvato desidrogenase e da oxidação do piruvato. Concomitantemente, o aumento de citrato e de trifosfato de adenosina (ATP) inibem a fosfofrutoquinase e a glicólise, levando ao acúmulo de glicose-6-fosfato, inibição da hexoquinase e redução da captação e fosforilação da glicose (Randle *et al.*, 1994).

Meigs *et al.* (2007) observaram que 56% dos indivíduos com SM, segundo NCEP/ATP III (2001), apresentavam RI.

Saely *et al.* (2005) observaram que a RI aumenta de acordo o número de componentes da SM. Neste mesmo estudo foi observado o aumento gradativo nos valores de *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR) ao se comparar indivíduos sem SM com indivíduos com até cinco componentes da SM, segundo o NCEP/ ATPIII (2001).

Os métodos utilizados para determinação da RI podem ser baseados na medida dinâmica das respostas à insulina ou à glicemia após estímulo, tais como *clamp* euglicêmico e em medidas estáticas, de um ou mais constituintes plasmáticos, como os índices HOMA-IR, e *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index* (QUICKI) (Hrebícek *et al.*, 2002).

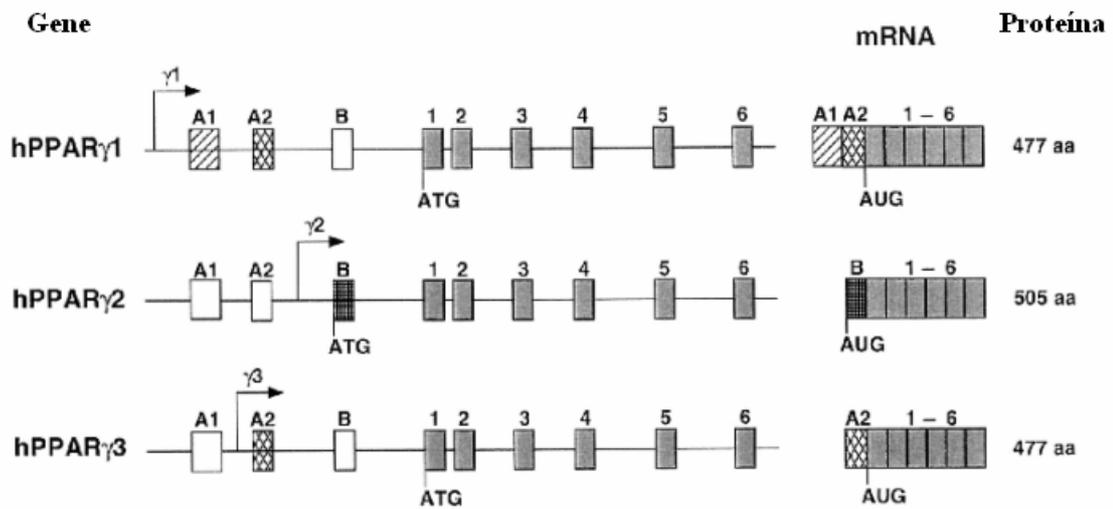
O *clamp* euglicêmico é considerado padrão de referência, porém é um método invasivo, o que dificulta sua aplicação em estudos clínicos (Wallace *et al.*, 2004; Defronzo *et al.*, 1979). Os métodos estimativos, HOMA-IR e QUICKI, têm se mostrado efetivos na avaliação da RI (Muniyappa *et al.*, 2008; Katsuki *et al.*, 2002). O HOMA-IR estima a RI baseando-se nos valores de glicemia e insulinemia de jejum ( $\text{HOMA} = \text{insulinemia de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times$

glicemia de jejum (mmol)/ 22,5) (Matthews *et al.*, 1985). O índice QUICKI estima sensibilidade à insulina e é calculado pela fórmula:  $1 / [\log \text{ insulina de jejum } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ glicose de jejum } (\text{mg/dL})]$  (Katz *et al.*, 2000).

Apesar do reconhecimento de que a obesidade e fatores ambientais como, o estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados, contribuem para a patogênese da SM, pesquisas indicam um importante papel dos genes na etiologia da síndrome (Phillips *et al.*, 2006; Rhee *et al.*, 2006).

### **1.2.1 SÍNDROME METABÓLICA E PPAR $\gamma$ 2**

Um dos genes que, possivelmente, está associado à etiologia da SM é o gene que expressa o Receptor Ativado por Proliferadores de Peroxissoma da isoforma gama série 2 (PPAR $\gamma$ 2) (Yahia *et al.*, 2005). Os PPARs são fatores de transcrição que pertencem à família dos receptores nucleares hormonais (Guan, 2004). Foram identificadas 3 isoformas do PPAR:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (Stefanski *et al.*, 2006). O PPAR $\gamma$  é encontrado, principalmente, no tecido adiposo e são descritas quatro isoformas do mesmo em humanos, sendo que as três mais estudadas são: PPAR $\gamma$ 1, PPAR $\gamma$ 2 e PPAR $\gamma$ 3 (Gurnell *et al.*, 2003). O PPAR $\gamma$ 2 diferencia-se das demais séries pelo fato da proteína gerada após sua tradução apresentar 28 aminoácidos adicionais na sua região n-terminal (Desvergne & Wahli, 1999) (figura 1).

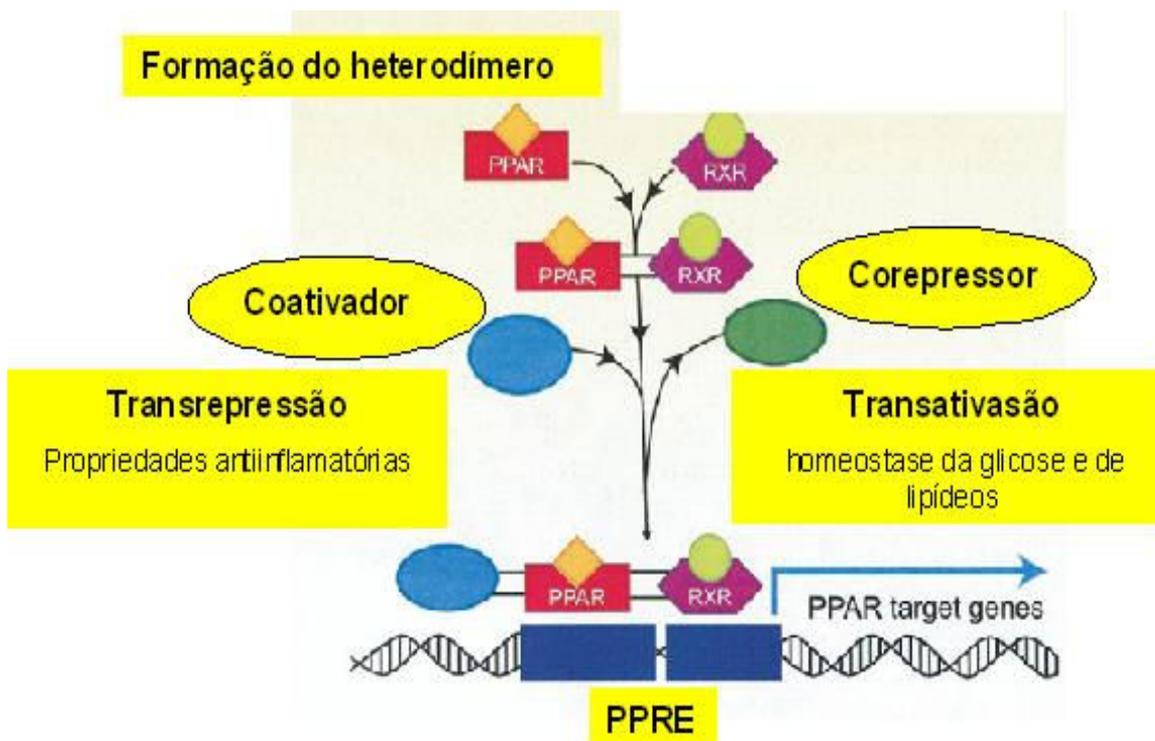


**Figura 1:** Ilustração do mRNA de três isoformas do PPAR $\gamma$  e o número de aminoácidos resultante da tradução das respectivas proteínas (Adaptado de Desvergne & Wahli, 1999).

h – humanos; aa – aminoácidos

O PPAR $\gamma$ 2 é encontrado exclusivamente no tecido adiposo e tem papel importante na diferenciação dos adipócitos, regulação da sensibilidade à insulina e adipogênese (figura 2) (Meirhaeghe *et al.*, 2004; Guan, 2004).

O polimorfismo Pro12Ala no PPAR $\gamma$ 2 tem sido associado a RI e a SM, porém os resultados reportados ainda são controversos. O polimorfismo é, tradicionalmente, descrito como uma variação hereditária onde a proporção de cromossomos que carregam o alelo mais freqüente não excede 99% (Gusella, 1986).



**Figura 2:** Mecanismo de ação do PPAR $\gamma$  (Adaptado de Libby *et al.* 2007).

RXR - receptor do ácido 9-cis retinóico.

PPAR - Proliferadores de Peroxissoma da isoforma gama da série 2.

PPRE - *peroxisome proliferator response element*

Yen *et al.* (1997) descreveram o polimorfismo Pro12Ala do gene PPAR $\gamma$ 2 como sendo, a ocorrência da substituição de uma base nitrogenada citosina (C) por uma guanina (G) no códon 12, que na tradução da proteína resulta na substituição do aminoácido prolina (PRO) pelo aminoácido alanina (ALA). O polimorfismo Pro12Ala tem sido relacionado como modulador da RI, da SM e de DCVs (Niskanen *et al.*, 2003).

Sánchez *et al.* (2002), em estudo realizado na Espanha, observaram que mulheres com o alelo Ala eram mais sensíveis à insulina e apresentavam melhor perfil lipídico do que as com genótipo Pro12Pro.

Buzzetti *et al.* (2004), em estudo com 1215 italianos de ambos os sexos encontraram associação entre a presença do alelo 12ALA e menor RI. Fornage *et al.* (2005) analisaram 3798 indivíduos que participaram do estudo *Coronary Artery Risk Development in Young*

*Adults* (CARDIA) e encontraram associação entre alelo 12ALA e a redução do risco para a SM em mulheres brancas e afro-americanas, enquanto no estudo com 253 mulheres coreanas Rhee *et al.* (2006) não encontraram associação entre este polimorfismo e a RI. Em estudo com 81 japoneses do sexo masculino, Yamamoto *et al.* (2002), também não encontraram associação entre o polimorfismo do gene do PPAR $\gamma$ 2 e a sensibilidade à insulina.

### 1.3 SÍNDROME METABÓLICA E ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo (EO) é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de radicais livres e a capacidade de defesa antioxidante do organismo (Lee & Wei, 2007). Mais de 95% do oxigênio consumido durante o metabolismo aeróbico é utilizado na mitocôndria para a produção de energia, o restante não é completamente oxidado em água, produzindo as espécies reativas de oxigênio (EROs) que podem ser tóxicas para as células e tecidos. As EROs são geradas durante o metabolismo de toda célula eucarionte, em diversas localizações celulares, especialmente no citoplasma, nas mitocôndrias e na membrana celular (Finkel & Holbrook, 2000). As EROs são principalmente formadas em ambientes de re-oxigenação vindos da cadeia respiratória mitocondrial (Andrade Junior *et al.*, 2005).

Entre as EROs mais comuns cita-se o radical ânion superóxido ( $O_2^-$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), o radical hidroxila ( $-OH$ ) e o oxigênio singleto. O  $O_2^-$  e o  $-OH$  são classificados como radicais livres de oxigênio, devido à presença de um elétron desemparelhado em sua estrutura atômica, enquanto as demais espécies são classificadas coletivamente como EROs (Andrade Junior *et al.*, 2005)

Os radicais livres, dentre eles as EROs e as espécies reativas de nitrogênio (ERNs) presentes no organismo, estão envolvidos na produção de energia, síntese de substâncias e na sinalização intercelular (Fujita *et al.*, 2006). A produção exacerbada desses radicais livres

resulta em efeitos deletérios, como agressão às proteínas, aos carboidratos e aos ácidos nucleicos, logo, ao *deoxyribonucleic acid* (DNA), além da peroxidação lipídica (Barreiros & David, 2006).

A peroxidação lipídica acarreta alterações na estrutura e na permeabilidade das membranas celulares, promovendo perda da seletividade, alteração na troca iônica, liberação do conteúdo das organelas e formação de produtos citotóxicos, dentre eles o malondialdeído (MDA), o que resulta na morte celular. Os métodos cromatográficos, como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), são bastante utilizados para aferição indireta das EROs e medem a concentração de aldeídos, como por exemplo, o MDA (Ferreira & Matsubara, 1997).

Roberts *et al.* (2006) em estudo experimental com ratos fêmea (n = 344) observaram que os animais induzidos a SM pela dieta apresentavam estresse oxidativo mais elevado quando comparadas ao controle, sem SM.

O EO age na gênese da SM em humanos por afetar o metabolismo da insulina resultando em RI e no metabolismo de lipídios favorecendo, por exemplo, a hipertrigliceridemia e a redução das concentrações de *high-density lipoprotein -- cholesterol* (HDL-C) (Grattagliano *et al.*, 2007).

Nos indivíduos com SM observa-se a ativação de vias que estimulam a produção de EROs, aumentam da peroxidação lipídica (Dandona *et al.*, 2005).

O HDL-C possui uma grande atividade antioxidante e anti-inflamatória. No entanto, essas atividades parecem estar comprometidas na SM (Grundy, *et al.*, 1999). Nos indivíduos com SM observa-se, não só a redução das concentrações de HDL-C, mas também, redução na função desta molécula e elevação nas concentrações de TG. Parecendo agir de maneira sinérgica aumentando o risco de DCVs em indivíduos com SM (Kathiresan *et al.*, 2006).

Hansel *et al.* (2004) compararam a atividade antioxidante e a concentração do biomarcador para estresse oxidativo, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG), em indivíduos com SM e um grupo controle formado por indivíduos sem SM e eutróficos, e concluíram que os indivíduos com SM apresentavam estresse oxidativo elevado somado a ação antioxidante prejudicada do HDL-C.

O metabolismo do HDL-C depende diretamente da atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterol (PTEC) (Siqueira *et al.*, 2006). Em indivíduos com SM, observa-se uma maior atividade da PTEC resultando no aumento da transferência ésteres de colesterol para lipoproteínas ricas em TG e, conseqüentemente, transferência desse TG para o *high-density lipoprotein* (HDL) (Carr & Brunzell, 2004). As moléculas de HDL ricas em TG são mais instáveis e a lipólise das mesmas gera uma partícula que é rapidamente filtrada pelos rins, culminando na redução das concentrações plasmáticas de HDL (Van Lenten *et al.*, 1995).

O HDL tem capacidade de remover e inativar os hidroxiperóxidos (LOOH) formados na oxidação do *low-density lipoprotein* (LDL) (Manninen *et al.*, 1992). As enzimas associadas ao HDL, tais como, paraoxonase (PON) e acetil-hidrolase do fator ativador de plaquetas (PAF-AH) tem papel chave na inativação dos LOOH. Além disso, a apolipoproteína A-I (Apo A-I) é capaz de prevenir a oxidação do LDL (Garner *et al.*, 1998).

Van Guilder *et al.* (2006) observaram que indivíduos obesos com SM apresentavam maiores concentrações de diferentes biomarcadores para estresse oxidativo, entre eles a LDL oxidada (LDLox).

O *very-low-density lipoprotein – cholesterol* (VLDL-C) é formado inicialmente no retículo endoplasmático rugoso pela esterificação da apolipoproteína B (Apo B), resultando na formação da molécula de *pré-very-low-density lipoprotein* (pré-VLDL) (Boren *et al.* 1992). Após esterificação subsequente a pré-VLDL é convertida em VLDL pobre em TG. Essa

VLDL pobre em TG pode ser secretada do fígado na forma de VLDL<sub>2</sub> ou como *very-low-density lipoprotein – triglyceride* (VLDL-TG) (Olofsson *et al.*, 2000). A formação da VLDL-TG depende diretamente do acúmulo de TG no adipócito (Adiels *et al.*, 2008).

Indivíduos com SM, normalmente apresentam grande acúmulo de gordura visceral, sendo parte dessa gordura encontrada no fígado (Ford *et al.*, 2005). Esse acúmulo de gordura no fígado estimula a liberação de grandes quantidades de AGLs na circulação portal (Sattar *et al.*, 1998). O excesso de AGLs, promove a redução na degradação da Apo B, resultando em maior secreção hepática de VLDL, o que resulta em maior hidrólise da VLDL e culminando na maior formação de LDL pequena e densa (LDLpd) (Festa *et al.*, 1999). Essas partículas de LDLpd são mais susceptíveis a oxidação (Sanchez-Quesada *et al.*, 2003). A LDLox é extremamente imunogênica, ocorre então a formação de imunocomplexos que são captados pelos macrófagos e induzindo a formação de células espumosas (Siqueira *et al.*, 2006). Essa reação desencadeia um processo inflamatório que resulta na gênese da DCVs (Beauchesne-Rondeau *et al.*, 2003).

Observa-se em vários tecidos que a hiperglicemia e o excesso de AGLs circulantes, estimulam a formação de EROs e ERNs, conseqüentemente o quadro de EO (Ceriello & Motz, 2004).

A mitocôndria tem grande importância no metabolismo da glicose, onde o excesso de EROs causa danos à mitocôndria, resultando em problemas na secreção de insulina (Kim *et al.*, 2008).

O estresse oxidativo afeta também o funcionamento das células  $\beta$ -pancreáticas (Robertson, 2004). Estas células apresentam baixas concentrações de enzimas antioxidantes, tais como: glutatona oxidase, catalase e superóxido dismutase (Evans *et al.*, 2003). O aumento da circulação de EROs ativa vias de sinalização celular sensíveis ao estresse, como

por exemplo, aquelas que envolvem a ativação do *nuclear factor-kB* (NF-kB), dos produtos avançados de glicosilação (AGE) e da proteínquinase C (PKC) (Lewis *et al.*, 2002).

Os produtos gerados por estas vias de sinalização, parecem alterar a produção de insulina pelas células  $\beta$  e exercendo, a seguir, efeito na RI (Lopes, 2008).

Gopaul *et al.* (2001) em estudo que comparou indivíduos que apresentavam metabolismo normal da glicose, intolerância a glicose, diagnóstico recente de DM2 e DM2 diagnosticada há mais tempo, observaram que o EO precedia a disfunção endotelial e a RI. Neste mesmo estudo, foi observada uma relação positiva entre os valores de HOMA-IR e as concentrações plasmáticas do biomarcador para estresse oxidativo 8-OHdG, em indivíduos obesos com DM2.

O aumento das concentrações fisiológicas de EROs pode ser resultante da diminuição das defesas antioxidantes ou de sua elevada produção (Hargraves *et al.*, 2005).

Embora o EO tenha implicações na saúde humana, as células apresentam mecanismos de proteção contra EO e obtêm sucesso na prevenção de danos celulares, na medida da efetividade destes mecanismos (Bjelakovic *et al.*, 2007). Portanto, o EO ocorre quando as defesas antioxidantes não são completamente eficientes para combater a formação de EROs.

#### **1.4 SÍNDROME METABÓLICA E VITAMINA E**

O estado de estresse oxidativo elevado, somado a capacidade antioxidante reduzida favorecem os fatores de risco para SM tais como, a RI e a HAS (Ceriello & Motz, 2004).

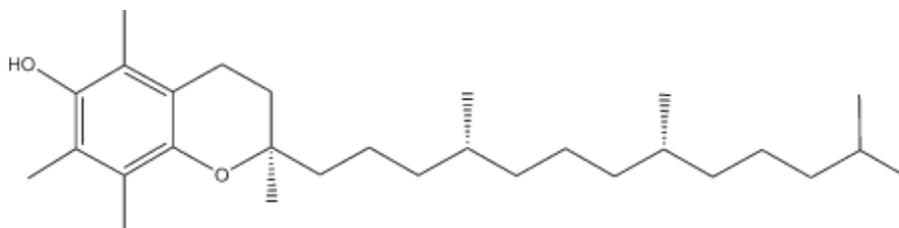
Apesar dos estudos demonstrarem esse papel protetor dos antioxidantes contra o estresse oxidativo, pouco se sabe sobre a concentração sanguínea e do consumo diário, dos mesmos, entre os indivíduos com SM (Fortuño *et al.*, 2006; Ford *et al.*, 2003).

Ford *et al.* (2003) relataram menores concentrações de antioxidantes, dentre eles a vitamina E, em pacientes com SM.

A vitamina E é o mais potente antioxidante lipossolúvel (Meydani, 1995). Constituída principalmente, por quatro tocoferóis, sendo o  $\alpha$ -tocoferol (figura 3) o mais ativo, além de ser um eficiente inibidor da peroxidação de lipídica (Barreiros & David, 2006). O grupo –OH fenólico do  $\alpha$ -tocoferol rapidamente seqüestra radicais peroxila ( $\text{LOO}^\bullet$ ), espécies derivadas de peroxinitrito, resultando na formação de radicais tocoferil, os quais têm uma capacidade muito menor de propagar a peroxidação lipídica (Barreiros & David, 2006).

A vitamina E em doses farmacológicas, ou seja, maiores que a *Dietary Reference Intake* (DRI), parecem melhorar a ação da insulina por ajudar na reconstituição do estado físico-químico da membrana plasmática, que se encontra alterada por ação do EO (Newsholme *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2006).

O aumento da concentração de AGLs pode estimular o processo oxidativo na mitocôndria, acelerando então a produção de EROs, conseqüentemente elevando o EO. A vitamina E parece agir também reduzindo essa concentração elevada de EROs produzidos pela mitocôndria (Ford *et al.*, 2003; Evans, *et al.*, 2003).



**Figura 3:** Estrutura química do  $\alpha$ -tocoferol.

Ylönen *et al.* (2003) observaram em indivíduos diabéticos tipo 2 que a concentração plasmática de vitamina E estava diretamente ligada a concentração de glicose plasmática após 2 horas no teste oral de tolerância a glicose (TOTG).

Cangemi *et al.* (2007) observaram que indivíduos com SM apresentavam menores concentrações de vitamina E além de maiores concentrações do biomarcador para estresse oxidativo 8-OHdG, quando comparados aos indivíduos do grupo controle, sem SM. Manning *et al.* (2004), em estudo com 80 indivíduos de ambos os sexos demonstraram que a vitamina E foi capaz de reduzir o estresse oxidativo, além de melhorar a RI.

Em seu estudo, Devaraj *et al.* (2008) compararam a suplementação com 800µl α-tocoferol, gama-tocoferol ou a mistura de alfa e gama-tocoferol observando que os três tipos de suplementação foram capazes de reduzir as concentrações sanguíneas do malondialdeído (MDA) em indivíduos com SM.

## 2 JUSTIFICATIVA

Considerando que a obesidade abdominal, achado comum entre os indivíduos com SM, vem sendo associada a RI e ao EO. A obesidade abdominal levaria ao aumento de AGLs circulantes, o que resultaria em RI e em um desequilíbrio dos sistemas pró e antioxidante.

A escassez de relatos na literatura científica sobre o estado dos antioxidantes nos indivíduos com SM torna interessante a investigação de um potente antioxidante, como a vitamina E, nesses indivíduos.

A RI e do EO estariam relacionados ao desenvolvimento e agravamento da aterogênese resultando no desenvolvimento de DCVs, e sendo a SM a síndrome de maior impacto na gênese das DCVs, que são atualmente as principais causadoras de morbi-mortalidade mundial, a realização de nosso estudo para investigar a associação da RI e do EO em indivíduos com SM é de grande importância.

Além disso, nossos resultados contribuirão para o desenvolvimento de estratégias para o tratamento e prevenção da SM.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 GERAL**

Caracterizar o consumo alimentar habitual, a resistência à insulina, o estresse oxidativo e estado nutricional de vitamina E, e investigar a associação destes com os componentes da síndrome metabólica em indivíduos com genótipo Pro12Pro no PPAR $\gamma$ 2.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

- Avaliar o consumo alimentar dos grupos estudados;
- Investigar a associação entre o consumo alimentar e os componentes da SM;
- Avaliar a RI e sua associação com os componentes da SM;
- Analisar o EO e sua associação com os componentes da SM;
- Avaliar o estado nutricional da vitamina E, mediante indicadores dietéticos e bioquímicos, nos grupos estudados.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudo faz parte de um projeto mais amplo intitulado “*Estado nutricional de folato, cobalamina, resistência à insulina, polimorfismo da MTHFR, perfil lipídico e sua possível relação com homocisteinemia em indivíduos com síndrome metabólica*” sob no 208/03, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) em 17 de abril de 2003 (ANEXO I).

### **4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA**

Foi realizado um estudo transversal descritivo, no qual foram selecionados 60 indivíduos que atendiam aos critérios de inclusão, divididos em dois grupos de estudo: grupo SM constituído de indivíduos com SM, de acordo com o critério diagnóstico preconizado pelo NCEP/ ATP III (2001) e grupo controle constituído por indivíduos sem nenhum componente da SM (NCEP/ ATP III, 2001), sem alterações no perfil lipídico e eutróficos (IMC 18,5 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>) (WHO, 1998).

Critérios de exclusão: polimorfismo Pro12Ala no gene PPAR $\gamma$ 2, DM2, uso de suplementos vitamínicos ou de medicamentos hipolipemiantes, tabagistas e consumidores de bebidas alcoólicas em quantidades superiores a dois “*drinks*” para homens e um “*drink*” para mulheres, onde um “*drink*” corresponde a 14 g de álcool (AHA, 2001).

Critérios de inclusão: adultos (25 – 59 anos) de qualquer sexo ou cor de pele, residentes no Estado do Rio de Janeiro.

### **4.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL**

Na primeira etapa foram recrutados pacientes atendidos no ambulatório de Nutrição do HUCFF, para o grupo SM e a partir de cartazes afixados nos prédios do campus da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, para o grupo controle.

A segunda etapa foi constituída de assinatura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), segundo Resolução 196/96, após explicação verbal da pesquisa, coleta de sangue realizada no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Farmácia (LACFAR) da UFRJ, consulta no Laboratório de Avaliação Nutricional (LANUTRI) do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), onde foram aplicados o questionário estruturado (ANEXO II), contendo informações gerais da inserção sócio-econômica dos voluntários e o questionário de frequência de consumo alimentar (QFA) semi-quantitativo (ANEXO III). Realizou-se também a medição da pressão arterial (PA) e a avaliação antropométrica onde foram mensurados peso corporal, estatura e circunferência da cintura (CC).

### **4.4 AVALIAÇÃO DIETÉTICA**

Aplicou-se o QFA semi-quantitativo (adaptado de Sichieri & Everhart, 1998), com objetivo de investigar a adequação da ingestão dietética de: proteínas, carboidratos, lipídios, ácidos graxos saturados (AGSs), ácidos graxos monoinsaturados (AGMs), ácidos graxos polinsaturados (AGPs), vitamina E, ácido fólico, zinco e de fibras totais.

O consumo diário de proteínas, carboidratos, lipídios, AGSs, AGMs e AGPs foi comparado com as recomendações da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (2005), que recomenda o consumo diário de proteínas de

aproximadamente 15%, de 25 a 35% de lipídios, de 50 a 60% de carboidratos, inferior a 10% de AGSs, até 20% de AGMs e até 10% de AGPs, sendo esse percentual em relação ao valor energético total (VET). O consumo diário de fibras deve ser de 20 a 30g por dia.

O consumo diário de vitamina E, ácido fólico e zinco foi comparado com a *Recommended Dietary Allowances* (RDA) preconizada pela *Dietary Reference Intakes* (DRI) (IOM, 1998; IOM, 2000; IOM, 2001) (quadro 2).

**Quadro 2:** Recomendações diárias para vitamina E, folato e zinco, segundo faixa etária e gênero.

<b>Micronutrientes</b>	<b>Faixa etária (anos)</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
<b>Vitamina E (mg)</b>	14 ou mais	15	15
<b>Folato (µg/dia)</b>	19 ou mais	400	400
<b>Zinco (mg)</b>	19 ou mais	11	8

(IOM, 1998; IOM, 2000; IOM, 2001).

Os dados dietéticos obtidos em medidas caseiras foram convertidos em grama (g) e mililitro (ml) e a avaliação da composição química dos inquéritos dietéticos foi feita por meio do programa *Food Processor* versão 12 (*Esha Research*, Salem, EUA, 1984), a partir do qual foram selecionados somente alimentos não enriquecidos.

#### 4.5 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Avaliação da PA foi realizada por método auscultatório, utilizando-se esfigmomanômetro de mercúrio, estetoscópio e manguito adequado à circunferência braquial. A avaliação foi realizada com o voluntário sentado com as pernas descruzadas, pés apoiados no chão, dorso

relaxado e recostado na cadeira, braço 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). Utilizou-se como ponto de corte valores superiores ou iguais a 130 mmHg para pressão arterial sistólica (PAS) e valores superiores ou iguais a 85 mmHg para pressão arterial diastólica (PAD) (NCEP/ ATP III, 2001).

## **4.6 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA**

### **4.6.1 PESO CORPORAL**

Foi 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).

### **4.6.2 ESTATURA**

Foi medida em metros, obtida utilizando-se o estadiômetro da própria balança antropométrica com escala de 0,1cm. Os voluntários foram orientados a permanecer com os braços estendidos ao longo do corpo, calcanhares unidos, cabeça ereta e no plano horizontal de Frankfurt, foram orientados a inspirar profundamente, até que a haste horizontal do estadiômetro fosse abaixada até o ponto mais alto de sua cabeça (Gibson, 1990).

### 4.6.3 ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

Foi calculado utilizando-se a fórmula de peso corporal dividido pelo quadrado da estatura e classificado segundo da WHO (1998).

**Quadro 3:** Classificação de IMC.

<b>Classificação</b>	<b>Faixa de IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>
<b>Eutrofia</b>	18,5 – 24,9
<b>Sobrepeso</b>	25 – 29,9
<b>Obesidade grau 1</b>	30 – 34,9
<b>Obesidade grau 2</b>	35 – 39,9
<b>Obesidade grau 3</b>	40 ou mais

IMC: índice de massa corporal (WHO, 1998).

### 4.6.4 CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA

Mensurada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com auxílio de fita graduada inextensível (WHO, 1988). Onde a CC encontra-se aumentada para valores iguais ou superiores a 88 cm para o sexo feminino e igual ou superior a 102 cm para o sexo masculino (NCEP/ ATP III, 2001).

### 4.7 ANÁLISES LABORATORIAIS

A coleta de sangue foi realizada por profissionais do LACFAR, da UFRJ, utilizando-se material estéril e descartável, no período da manhã (8:00h às 10:00h), após jejum noturno de 12 horas. Os tubos contendo o sangue utilizado para análises em outros laboratórios foram transportados até o Laboratório de Fisiologia e Bioquímica Nutricional do Instituto de Nutrição Josué de Castro da UFRJ para separação de plasma e soro e encaminhamento para os respectivos locais de análise.

#### **4.7.1 ANÁLISES BIOQUÍMICAS**

Após a coleta de sangue, os tubos com e sem o anticoagulante ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) foram imediatamente submetidos ao processo de centrifugação (4000 rpm durante 15 minutos) para obtenção de plasma e soro. Foram separadas alíquotas de 500 µL acondicionadas em microtubos e armazenados a 4° C (análise das concentrações de glicose, TG, colesterol total e HDL-C) ou -20 ° C (análise da concentração de insulina, vitamina E e MDA) até as análises.

##### **4.7.1.1 GLICOSE SÉRICA**

Determinada pelo método enzimático-colorimétrico, segundo Lott (1975), usando *kit* comercial da CELM<sup>®</sup>, que se baseia na ação da enzima glicose oxidase, que catalisa a reação na qual a glicose na presença de água e oxigênio produz o ácido glucônico e peróxido de hidrogênio. Após a adição de 4-aminofenazona e fenol, sob a catálise da enzima peroxidase formam 4-p-benzoquinona-monoiminozofenazona, com máximo de absorção a 505 nm em espectrofotômetro CELM-E-225 D. Os resultados foram expressos em mg/dL. Foi considerado como ponto de corte, o valor de referência 110 mg/dL (NCEP/ATP III, 2001).

##### **4.7.1.2 TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS**

Determinado pelo método enzimático-colorimétrico, usando *kit* comercial da KATAL<sup>®</sup>, segundo McGowan (1983). Os TG são hidrolisados pela lipoproteína lipase produzindo glicerol livre, que é fosforilado, pela glicerol quinase, cujo produto sofre a ação da glicerol-p-

oxidase, a qual na presença do oxigênio, produz peróxido de hidrogênio, que sob a catálise da peroxidase, em presença de um reagente fenólico (p-clorofenol) e 4 aminoantipirina, produz um composto com máximo de absorção à 500 nm. Foi utilizado espectrofotômetro CELM-E-225 D. Os resultados foram expressos em mg/dL. Foram considerados valores normais, quando inferiores a 150 mg/dL (NCEP/ ATP III, 2001).

#### **4.7.1.3 COLESTEROL TOTAL**

Determinado por método enzimático-colorimétrico, usando *kit* comercial da KATAL<sup>®</sup>. Segundo Richmond (1973), baseia-se na hidrólise dos ésteres de colesterol produzindo colesterol livre, que sob a catálise da colesterol-oxidase e presença de oxigênio, produz peróxido de hidrogênio. Este composto na presença de fenol e 4-aminoantipirina pela ação da peroxidase produz um composto róseo-avermelhado com máximo de absorção a 500 nm. Foi utilizado espectrofotômetro CELM-E-225 D. Os resultados foram expressos em mg/dL. Foram considerados como normais valores de colesterol total inferiores ou iguais a 240 mg/dL (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

#### **4.7.1.4 HDL-C**

Determinado por método enzimático-colorimétrico (Kostner *et al.*, 1979). Ao misturar-se ácido fosfotúngstico/cloreto de magnésio o mesmo precipita os quilomicrons, as LDL-C e VLDL-C. A solução é centrifugada, sendo recolhido o sobrenadante contendo HDL-C e determina-se a concentração do colesterol por reação enzimática. Ocorreu produção de um

composto com máximo de absorção a 500 nm. Foi utilizado espectrofotômetro CELM-E-225 D. Os resultados foram expressos em mg/dL. Foram considerados valores normais, quando maiores que 40 mg/dL (para homens) e que 50 mg/dL (para mulheres) (NCEP/ ATP III, 2001).

#### **4.7.1.5 LDL-C E VLDL-C**

Calculados pela fórmula de Friedewald *et al.* (1972), válida somente para valor de TG menor que 400mg/dL:  $LDL-C = \text{Colesterol Total} - HDL-C - \text{Triglicerídios} \div 5$ ;  $VLDL-C = \text{Triglicerídios} \div 5$ . Considerou-se como normal, valores de LDL-C superiores ou iguais a 160 mg/dL (III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2001).

#### **4.7.1.6 INSULINA SÉRICA**

Determinada através do método de radioimunoensaio (*kit* CAC), com elevada especificidade para pró-insulina intacta e insulina. A insulina marcada com iodo  $^{125}\text{I}$  compete com a insulina da amostra do paciente pelos sítios específicos do anticorpo antiinsulina. O sobrenadante foi decantado para finalizar a competição e isolar a fração de insulina radiomarcada ligada ao anticorpo. As análises foram realizadas em duplicata e a determinação da radioatividade foi feita no Automatic Gama Counter Wallac 1470 Wizard. Os resultados da insulina sérica foram expressos como  $\mu\text{IU/mL}$  que equivale à  $\mu\text{U/mL}$ .

A análise foi realizada no Laboratório de Bioquímica Nutricional e de Alimentos do Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da UFRJ.

#### 4.7.1.7 RESISTÊNCIA À INSULINA

A RI foi estimada pelo índice HOMA-IR (Matthews *et al.*, 1985) e a sensibilidades à insulina pelo índice QUICKI (Katz *et al.*, 2000). Valores de HOMA-IR maiores ou iguais a 2,71 caracterizavam quadro de RI e de QUICKI menores que 0,33, baixa sensibilidade à insulina (Bonneau *et al.*, 2006; Geloneze *et al.*, 2005).

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulinemia de jejum } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemia de jejum } (\text{mmol/L}) / 22,5$$

$$\text{QUICKI} = 1/(\log \text{ insulina basal } (\mu\text{U/mL}) + \log \text{ glicose de jejum } (\text{mg/dL}))$$

#### 4.7.1.8 ESTRESSE OXIDATIVO

Foi utilizado o biomarcador, MDA, segundo Nielsen (1997), medido em plasma tratado com EDTA após derivatização com ácido tiobarbitúrico (TBA) e separação em CLAE (Shimadzu SP10AD) com detecção UV (modelo SPD-10A) a 532 nm. Foi utilizada coluna de fase reversa Supelcosil LC-18 (dimensões de 25 cm x 4,6mm; partícula de 5  $\mu\text{m}$ ) acoplada a uma pré-coluna Peliguard<sup>TM</sup> LC-18 de 2cm x 4,6mm (5  $\mu\text{m}$ ) e fase móvel isocrática consistindo de fosfato dihidrogênio de potássio 10 mmol/L pH:6,8: metanol 60:4 (v/v). Foi considerado como ponto de corte 5  $\mu\text{mol/L}$  (Nielsen, 1997). A análise foi realizada no Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CEMENUTRI) – Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista – UNESP.

#### **4.7.1.9 VITAMINA E**

Foi determinada a concentração de  $\alpha$ -tocoferol pela CLAE (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  $\mu$ m) acoplada a uma pré-coluna Peliguard<sup>TM</sup> LC-18 de 2cm.x4,6mm (5  $\mu$ m). A fase móvel isocrática consistiu de diclorometano, acetonitrila, metanol (20:70:10, v/v) a uma taxa de fluxo de 1,2 mL/min (Arnaud *et al.*, 1991). Foram considerados como normais valores entre 16 - 42  $\mu$ mol/L (Arnaud *et al.*, 1991). A análise foi realizada no CEMENUTRI – Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

#### **4.7.2 ANÁLISES MOLECULARES**

##### **4.7.2.1 EXTRAÇÃO DO DNA**

Foi realizada seguindo a técnica de Sambrook *et al.* (1989), a partir de sangue integral que se baseia na lise celular em solução hipotônica, aliada a digestão da amostra com proteinase K e purificação do DNA pelo uso de fenol-clorofórmio equilibrado com tampão Tris – EDTA (TE) (Tris 100mM - pH = 8).

##### **4.7.2.2 GENOTIPAGEM**

Foi realizada pelo método PCR-RFLP (reação cadeia da polimerase-polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição).

O método da PCR foi utilizado para amplificação do gene do PPAR $\gamma$ 2. A mistura de reação de 50 $\mu$ L contém 1  $\mu$ L de cada iniciador, senso (5`GCCAATTCCAAGCCCAGTC3`) e

anti-senso (5`GATATGTTTGCAGACAGTGTATCAGTGAAGGAATCGCTTCC`G3') na concentração de 0,2µM, 43 µL de PCR supermix (Invitrogen®) e 5 µL de DNA genômico de concentração desconhecida (Adaptado de Rosado *et al.*, 2006; Adaptado de Hara *et al.*, 2000; Mullis & Faloona, 1987).

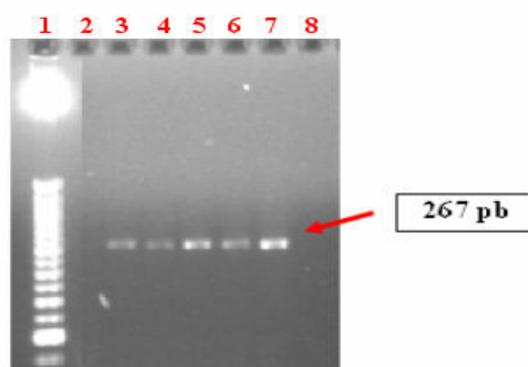
A mistura de reação foi incubada em termociclador modelo *Gene Amp® PCR Systems 9700 da (Applied Biosystem, EUA)* a 95°C por 5 minutos, seguido de 40 ciclos sendo a desnaturação por 5 segundos, pareamento de iniciadores a 59°C por 50 segundos, extensão a 72°C por 50 segundos, seguidos por 10 minutos de extensão a 72°C. A amplificação gera um fragmento de 267 pares de base (pb).

Uma alíquota de 10µL do produto da reação foi misturada a 2,5 µL de tampão de corrida *4X Blue Juice™ Gel Loading Buffer (Invitrogen™)* e submetido à eletroforese em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio (3,75µg/ml). A eletroforese para comprovação da amplificação do gene foi realizada em cuba horizontal *Sub-Cell model 96 (BIO-RAD®)* a 150V, 150A, por 90 minutos, foi usando como tampão de corrida tris, ácido bórico, EDTA (TBE) 1X (0,892M Tris-HCl; 0,019M EDTA; 0,889M ácido bórico).

Foi utilizada uma mistura de 10 µL do produto da PCR acrescida de 10 µL da mistura de digestão contendo, tampão apropriado (Invitrogen™) e 5 unidades da enzima *BstU I (Invitrogen™)* que foi levado ao termociclador (Mullis & Faloona, 1987) por 3 horas a 60°C. A reação é realizada em um termociclador modelo *Gene Amp® PCR Systems 9700 da (Applied Biosystem, EUA)*.

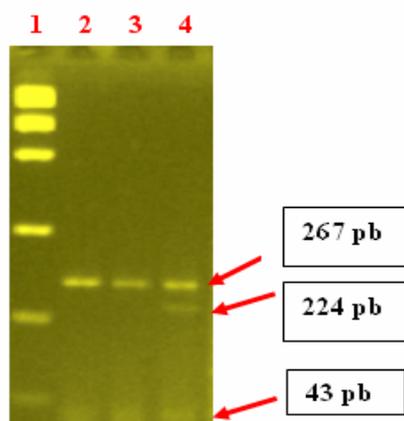
Após a digestão, o genótipo Pro12Ala forneceu 267 pb, 224 pb e 43 pb e o genótipo Ala12Ala forneceu 224 pb e 43 pb, que são observados em gel de agarose a 3% e corado com brometo de etídio (3,75 µg/ mL). Quando o alelo, contendo C no códon 12 em exon B, estava presente, não havia sítio de restrição para a enzima e somente o fragmento de 267 pb foi observado. A eletroforese para visualização dos fragmentos gerados após a digestão foi

realizada em cuba horizontal modelo POWER PAC 300 da BIO-RAD 150V, 150A por 120 minutos, usando-se como tampão de corrida TBE 1X (0,892M Tris-HCl; 0,019M EDTA; 0,889M ácido bórico). As análises foram realizadas no Laboratório de Organismos Geneticamente Modificados, na Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária – Centro Nacional de Pesquisa de Tecnologia Agroindustrial de Alimentos (EMBRAPA- CTAA) (figuras 4 e 5).



**Figura 4:** Produtos da amplificação da PCR do gene PPAR $\gamma$ 2.

- 1: Mistura de Padrões de 25 pb DNA ladder (Invitrogen<sup>®</sup>);
- 2: Branco;
- 3 a 7: fragmentos relativos ao produto da PCR com 267 pb.



**Figura 5:** Produtos da digestão do segmento de DNA com e sem o polimorfismo Pro12Ala do PPAR $\gamma$ 2.

- 1: Mistura de Padrões com 25 pb DNA ladder (Introgen<sup>®</sup>);
- 2 e 3: fragmento com 267pb relativo ao genótipo Pro12Pro;
- 4: fragmentos com 267 ,224 e 43 pb relativos ao genótipo Pro12Ala.

#### 4.8 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Foi realizada análise descritiva das variáveis contínuas, sendo os resultados expressos como média e ( $\pm$ ) desvio padrão (DP).

Foi realizado o *Levene's test*, para avaliar a igualdade da variância.

Realizou-se o teste t de *Student* para comparação das médias das variáveis independentes entre os grupos SM e controle.

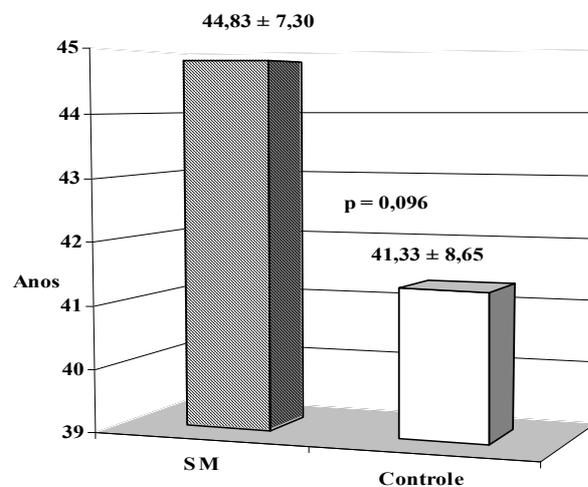
Foi realizado o teste exato de *Fisher* entre as variáveis categóricas dicotômicas tendo a SM como a variável dependente.

Foi realizado o coeficiente de correlação de Pearson entre os componentes da SM, a RI o MDA e o  $\alpha$ -tocoferol.

Todas as análises foram conduzidas, utilizando-se o pacote estatístico SPSS versão 15.0 (*Statistical Package for the Social Sciences-15*). Foram considerados resultados estatisticamente significativos aqueles com valores de  $p < 0,05$ .

## 5 RESULTADOS

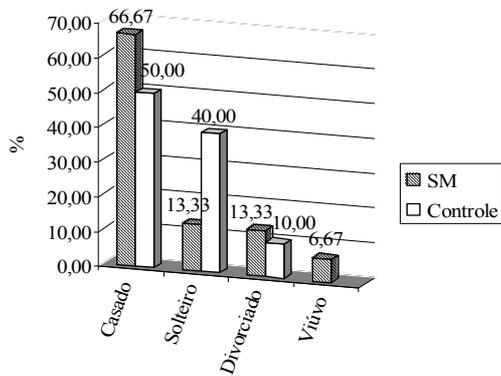
Os grupos SM e controle foram constituídos de 30 indivíduos cada, sendo que o grupo SM apresentava 23,3% (n = 7) indivíduos do sexo masculino e 76,7% (n = 23) indivíduos do sexo feminino. Já o grupo controle apresentava de 26,7% (n = 8) indivíduos do sexo masculino e 73,3% (n = 22) indivíduos do sexo feminino.



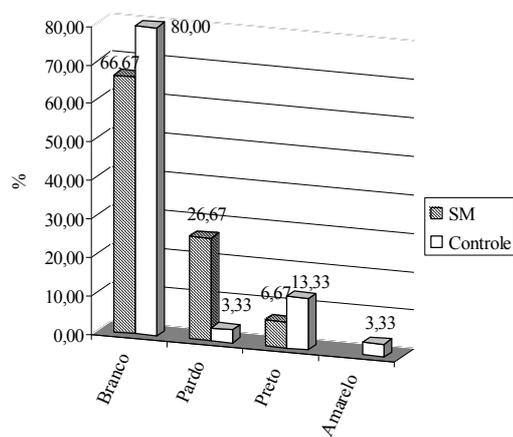
**Figura 6:** Média de idade nos grupos estudados.  
 $p < 0,05$ .

Na figura 6 pode-se observar que não houve diferença entre as médias de idade dos grupos estudados.

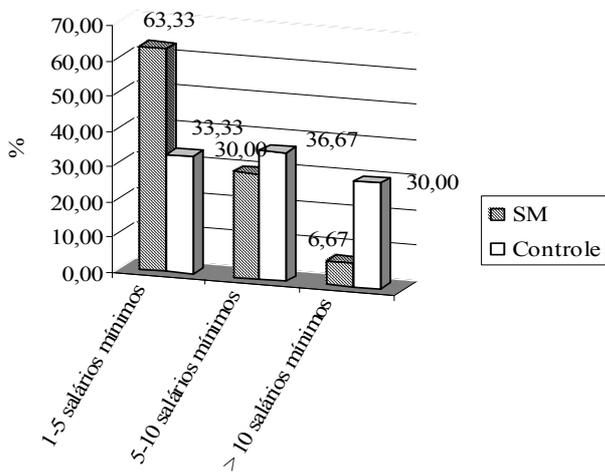
Nas figuras 7, 8, 9 e 10 observa-se características socioeconômicas dos grupos estudados, sendo elas: frequência de estado civil, da cor da pele, da renda familiar e frequência da escolaridade.



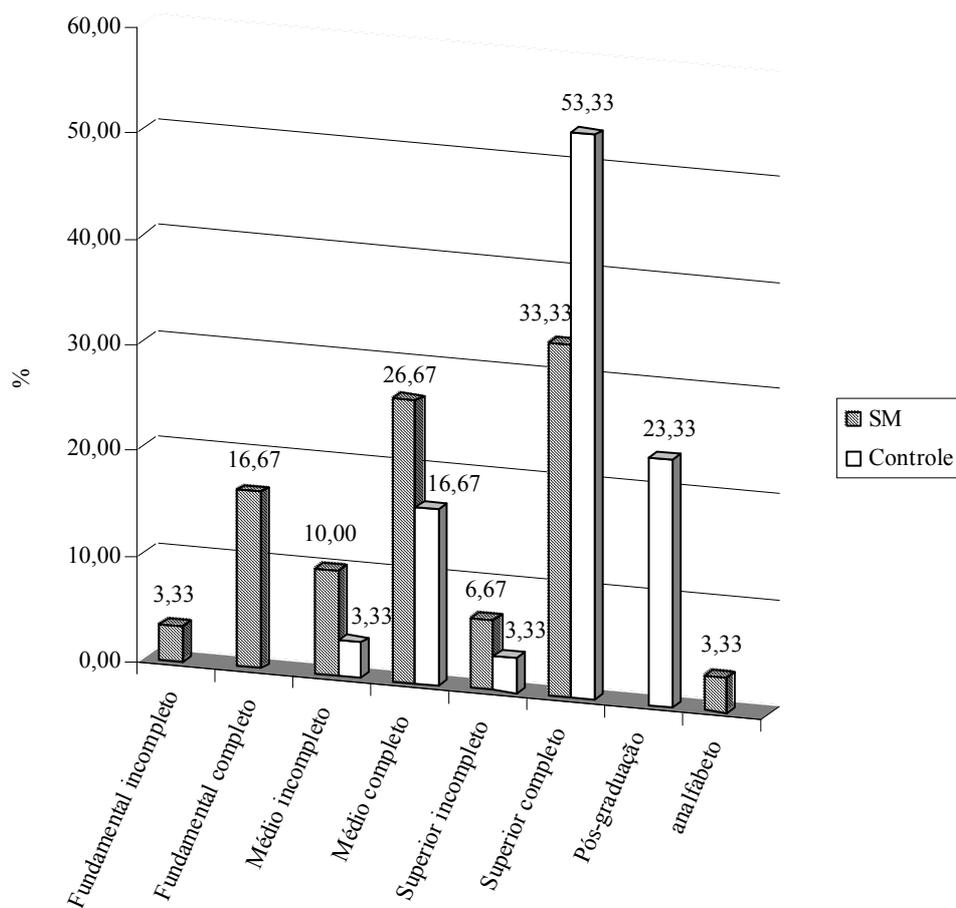
**Figura 7:** Frequência de estado civil.



**Figura 8:** Frequência da cor de pele.



**Figura 9:** Frequência da renda familiar.



**Figura 10:** Frequência da escolaridade.

Quanto ao IMC, 100% (n = 30) dos indivíduos do grupo controle eram eutróficos, com média de IMC de  $22,55 \pm 1,92 \text{ kg/m}^2$ . Entre os indivíduos com SM, observamos que 13,3% (n = 4) apresentavam sobrepeso, 50% (n = 15), eram obesos grau 1, 16,7% (n = 5), obesos grau 2 e 20% (n = 6) obesos grau 3 (WHO, 1998).

A análise da dieta dos indivíduos mostrou que não houve diferença entre os grupos estudados, quanto ao consumo dos macronutrientes: carboidratos (%), proteínas (%), lipídios (%), SM e controle (tabela 1).

Observou-se que não houve diferença para o consumo de AGSs e AGMs, entre os grupos (tabela 1).

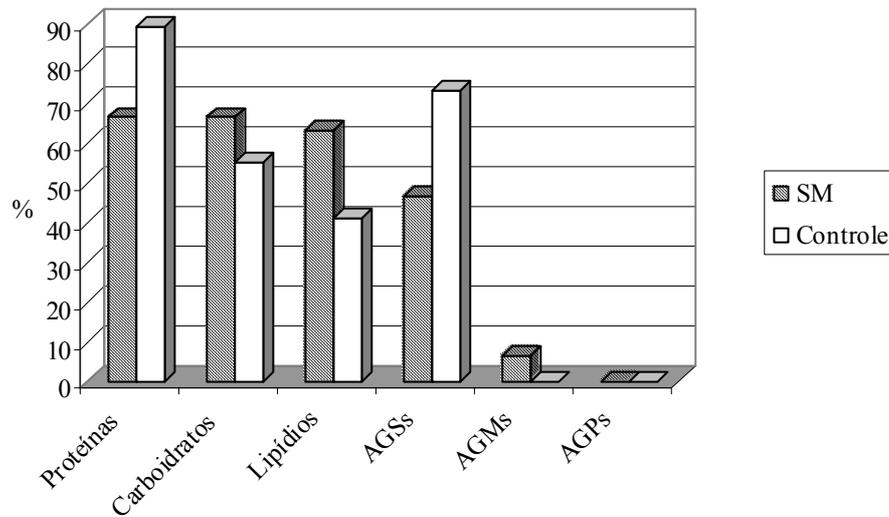
**Tabela 1:** Consumo médio de nutrientes.

Variáveis	SM (n=30)		Controle (n=30)		p - valor
	Média ± DP		Média ± DP		
<b>Proteínas (%)</b>	18,07	5,87	20,38	4,28	0,089
<b>Carboidratos (%)</b>	51,73	13,69	50,21	7,11	0,592
<b>Lipídios (%)</b>	29,60	12,68	28,45	7,89	0,678
<b>AGSs (%)</b>	11,12	6,38	11,17	3,43	0,970
<b>AGPs (%)</b>	3,44	1,46	4,46	1,73	0,016(*)
<b>AGMs (%)</b>	9,21	4,25	9,70	2,41	0,580
<b>Folato (µg/d)</b>	398,56	182,07	420,94	179,07	0,633
<b>Zinco (mg)</b>	9,44	2,82	10,74	4,94	0,219
<b>Fibras Totais (g)</b>	20,53	9,39	28,79	18,92	0,036(*)
<b>Vitamina E (mg)</b>	11,73	9,10	12,32	11,06	0,829

AGSs: Ácidos graxos saturados, AGPs: Ácidos graxos polinsaturados, AGMs: Ácidos graxos monoinsaturados. DP: Desvio padrão; (\*) p<0,05. Teste t de *Student* para variáveis independentes.

Foi observada diferença quanto à ingestão percentual de AGPs entre os grupos SM e controle (p= 0,016), como exposto na tabela 1. Contudo, mesmo os indivíduos controle apresentando maior ingestão percentual de AGPs, quando comparados aos indivíduos com SM, nos dois grupos a ingestão deste esteve abaixo da recomendada, que seria de até 10% (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, 2005).

Não foi observada diferença entre os grupos estudados em relação a média de consumo diário dos antioxidantes, zinco (mg), folato (µg) e vitamina E (mg), todos apresentando p > 0,05 (tabela 1). A RDA preconiza um consumo de folato acima de 400 µg e acima de 15 mg para vitamina E (IOM, 1998; IOM, 2000; IOM, 2001).



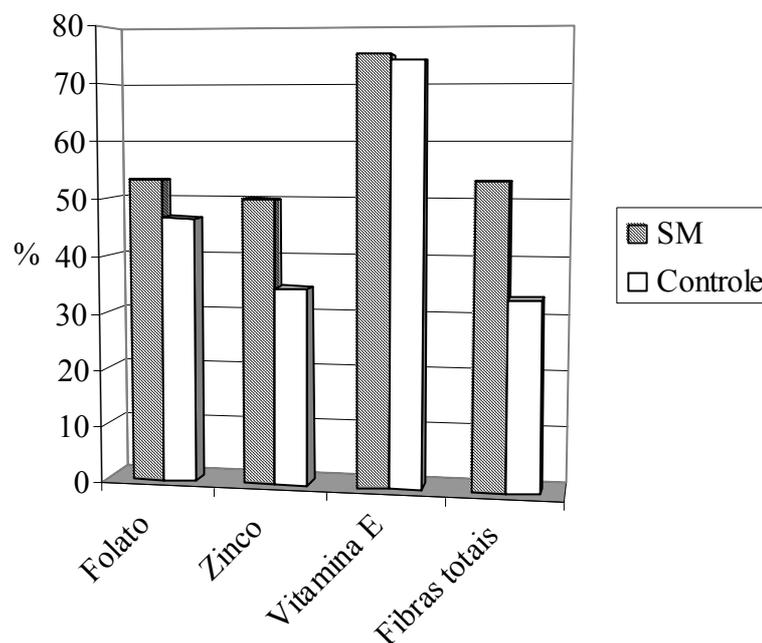
**Figura 11:** Percentual de inadequação do consumo de macronutrientes energéticos e diferentes ácidos graxos.

AGSs: Ácidos graxos saturados;  
 AGPs: Ácidos graxos polinsaturados;  
 AGMs: Ácidos graxos monoinsaturados.

Entretanto, ao comparar os grupos quanto ao consumo de fibras totais, observa-se um consumo maior no grupo controle ( $p = 0,036$ ) (tabela 1).

A figura 11 demonstra o percentual de indivíduos que apresentam inadequação do consumo de macronutrientes energéticos e de diferentes ácidos graxos.

Na figura 12 observa-se o consumo inadequado de folato, vitamina E, zinco e fibras totais, sendo demonstrado que mais de 50% dos indivíduos com SM, apresentaram consumo abaixo do recomendado para esses nutrientes. No grupo controle mais de 50% dos indivíduos apresentou consumo abaixo do recomendado para vitamina E.



**Figura 12:** Percentual de inadequação do consumo de folato, zinco, vitamina E e fibras totais.

Observaram-se diferenças ao comparar as médias das variáveis antropométricas e bioquímicas entre os grupos estudados (tabelas 2 e 3).

**Tabela 2:** Dados antropométricos e clínicos.

Variáveis	SM (n=30)		Controle (n=30)		p - valor
	Média	± DP	Média	± DP	
<b>Peso (kg)</b>	95,66	20,37	61,69	9,14	0,000(*)
<b>IMC(kg/m<sup>2</sup>)</b>	35,41	5,86	22,56	1,92	0,000(*)
<b>CC (cm)</b>	107,53	14,06	81,28	9,20	0,000(*)
<b>PAS (mmHg)</b>	133,67	19,03	113,27	21,88	0,000(*)
<b>PAD (mmHg)</b>	88,83	12,98	70,70	18,92	0,000(*)

IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; SM: síndrome metabólica.

DP: desvio padrão; (\*) p<0,05; Teste t de *Student* para variáveis independentes.

Comparando os dados do perfil lipídico, observou-se diferença entre os grupos SM e controle, como pode ser observado na tabela 3.

A avaliação da concentração de glicose de jejum, não demonstrou diferença entre os grupos (tabela 3). Entretanto, os grupos apresentaram diferença entre os valores de HOMA-IR e QUICKI (tabela 3). Esse resultado demonstra que os indivíduos com SM, mesmo não apresentando maiores concentrações de glicose de jejum, já apresentam maior RI e menor sensibilidade à insulina.

**Tabela 3:** Dados bioquímicos.

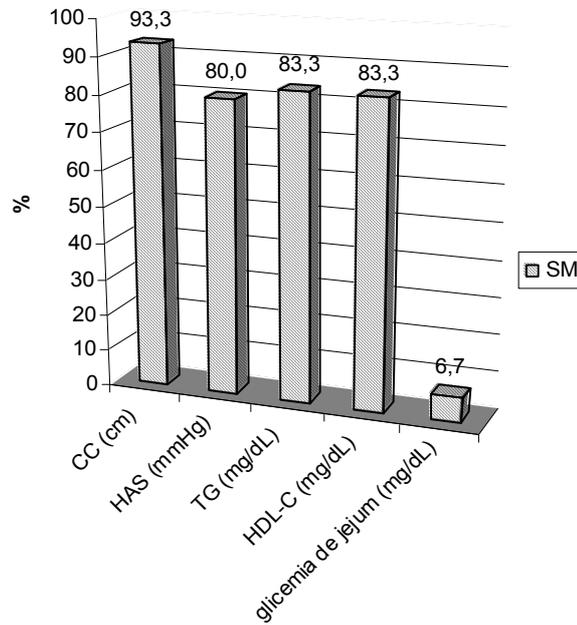
Variáveis	SM (n=30)		Controle (n=30)		p - valor
	Média ± DP		Média ± DP		
TG (mg/dL)	191,96	68,19	75,96	27,83	0,000(*)
HDL-C (mg/dL)	40,46	10,91	56,76	9,82	0,000(*)
Colesterol total (mg/dL)	239,50	64,91	182,86	20,56	0,000(*)
LDL-C (mg/dL)	160,66	64,62	110,86	20,92	0,000(*)
VLDL-C (mg/dL)	38,39	13,64	17,73	10,15	0,000(*)
Glicose de jejum (mg/dL)	84,67	13,40	84,95	9,74	0,926
Insulina (µU/mL)	14,16	8,50	4,36	3,81	0,000(*)
HOMA-IR	2,99	1,85	0,92	0,77	0,000(*)
QUICKI	0,34	0,04	0,42	0,06	0,000(*)
α-Tocoferol sérico (µmol/L)	29,52	11,33	28,84	6,53	0,775
MDA plasmático (µmol/L)	3,77	2,33	3,04	1,81	0,181

HDL-C: high-density lipoprotein; LDL-C: Low-density lipoprotein; VLDL-C: very-low-density lipoprotein; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* ; MDA plasmático: Malondialdeído plasmático DP: desvio padrão, TG: triglicerídios; QUICKI: *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*; SM: síndrome metabólica.

(\*) P<0,05; teste t de *Student* para variáveis independentes.

Conforme descrito na tabela 3 os grupos não apresentaram diferença para a concentração sérica do antioxidante α-tocoferol e do marcador de EO MDA (µmol/L).

A figura 13 observa-se a frequência de indivíduos com SM que apresentavam valores alterados dos componentes da síndrome metabólica de acordo com NCEP/ATP III (2001).



**Figura 13:** Frequência de indivíduos que apresentaram valores alterados dos componentes da síndrome metabólica de acordo com NCEP/ATP III (2001).

Os resultados da análise do teste exato de Fisher descritos na tabela 4 demonstram a relação de dependência entre a ocorrência de RI (HOMA-IR) e a presença da SM. A mesma relação de dependência foi encontrada entre a ocorrência de baixa sensibilidade à insulina (QUICKI) e a presença de SM (tabela 4). Entretanto, não se observou dependência entre a adequação dos valores de MDA e a presença de SM, como também, entre a adequação de  $\alpha$ -tocoferol e presença de SM (tabela 4).

**Tabela 4:** Associação dos biomarcadores com a síndrome metabólica.

Variáveis	SM (n=30)		Controle (n=30)		p - valor
	n	%	n	%	
<b>HOMA-IR</b>	14	50,0	0	0,0	0,000(*)
<b>QUICKI</b>	13	46,4	0	0,0	0,000(*)
<b>MDA plasmático (µmol/L)</b>	24	80,0	26	86,7	0,365
<b>α-tocoferol (µmol/L)</b>	27	90,0	29	96,7	0,306

HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*, QUICKI: *Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*; MDA: plasmático: Malondialdeído plasmático, SM: síndrome metabólica, n: número de indivíduos.

DP: desvio padrão, (\*)  $p < 0,05$ , Teste exato de Fisher

No grupo controle a CC apresentou correlação positiva com a glicose de jejum ( $r = 0,533$ ,  $p = 0,002$ ). No grupo controle essa correlação positiva, também foi observada entre os valores de CC e a concentração de triglicerídios ( $r = 0,477$ ,  $p = 0,008$ ).

Observou-se também, uma correlação negativa entre os valores de CC e o valor de QUICKI ( $r = - 0,417$ ,  $p = 0,024$ ), no grupo controle, demonstrando, que quanto maior a CC menor a sensibilidade à insulina.

O valor de QUICKI e a concentração de TG apresentaram correlação negativa, nos grupos SM ( $r = - 0,459$ ,  $p=0,014$ ) e controle ( $r = - 0,437$ ,  $p=0,018$ ). Com isso pode-se verificar que, tanto nos indivíduos com SM, quanto nos indivíduos controle, maiores concentrações de TG estão associadas com menor sensibilidade à insulina. Ocorreu também, nos dois grupos estudados, uma correlação positiva, entre o valor de HOMA-IR e TG, sendo ( $r = 0,478$ ,  $p = 0,010$ ) no grupo SM e ( $r = 0,432$ ,  $p = 0,019$ ) no grupo controle, demonstrando que quanto maior as concentrações de TG, maior a RI.

Observou-se uma correlação positiva entre os valores de TG e VLDL-C, no grupo SM ( $r = 1,00$ ;  $p = 0,000$ ) e no grupo controle ( $r = 0,574$ ;  $p = 0,001$ ).

## 6 DISCUSSÃO

Dentre os fatores etiológicos da SM, o consumo alimentar e a atividade física podem ser regulados no sentido de atenuar as alterações metabólicas comuns na SM, nas formas isoladas ou agregadas (Cavalcanti, 2006). A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera a alimentação como um dos fatores modificáveis mais importantes para a redução do risco de doenças não transmissíveis, devendo ser incluída entre as ações prioritárias de saúde pública (WHO, 2003).

Juntamente com esses fatores ambientais, os fatores genéticos têm influência no aumento dos casos de obesidade, esses fatores predisõem o indivíduo ao aumento de peso, enquanto os ambientais, como a alimentação e o grau de atividade física, determinam o quanto essa predisposição irá se manifestar fenoticamente (Roberts & Barnard, 2005). Sabe-se que o aspecto genético constitui um fator de risco para algumas doenças crônicas como DM, HAS e obesidade (Marques-Lopes, 2004), todas relacionadas com a SM.

A SM é um importante fator de risco independente para o desenvolvimento de DCVs. Trata-se de um transtorno complexo que vem sendo associado a RI, ao EO e assim como a obesidade a fatores ambientais e mais recentemente a ação de alguns genes, como o que expressa o PPAR $\gamma$ 2 (Vergès, 2004).

Existe uma forte evidência de que a composição da dieta tem papel importante na proteção contra o desenvolvimento e progressão da SM (Wirfält *et al.*, 2001; Riccardi & Rivellese, 2000). O QFA é um método prático e informativo de avaliação da ingestão dietética, porém, como todo método, apresenta limitações como a diferença entre a avaliação dietética e o consumo verdadeiro, por subnotificação da ingestão (Salvo *et al.*, 2002). Ainda assim, mostra-se eficiente na avaliação da dieta, sendo muito utilizado em estudos

epidemiológicos que relacionam a dieta com a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (Pereira *et al.*, 1999).

Intervenções na dieta apresentam importantes implicações no tratamento da SM e das DCVs (Nicolosi *et al.*, 2001). Uma dieta composta principalmente de grãos integrais, frutas, legumes, verduras, frutas oleaginosas e óleo de oliva, sendo então, rica em AGPs e fibras, é capaz de reduzir a prevalência de SM (Carpentier *et al.*, 2006; Esposito *et al.*, 2004). Os AGPs, principalmente os das séries n-3 e n-6, têm mostrado influência também na melhora da insulinemia (Carpentier *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2006). Apesar do grupo controle, ter apresentado, não só, um consumo maior de AGPs, mas também, de fibras totais comparados com o grupo SM, a média de consumo desses nutrientes estava abaixo da RDA em ambos os grupos. É importante também destacar que mais da metade dos indivíduos com SM, apresentavam consumo inadequado de fibras totais. O baixo consumo desses nutrientes sugere que esses indivíduos estariam menos protegidos contra anormalidades metabólicas relacionadas à SM (Sonnenberg *et al.*, 2005; Salmeron *et al.*, 1997).

O consumo adequado de antioxidantes, como zinco, vitamina E e folato, parece exercer papel protetor na gênese da SM (Cerqueira *et al.*, 2007). No entanto, os grupos não diferiram quanto ao consumo diário desses antioxidantes. Nos indivíduos com SM 50% apresentavam consumo inadequado de zinco e 75% de vitamina E. Além disso, o consumo médio de nenhum dos grupos atingiu a RDA para esses micronutrientes.

Apenas o grupo controle atingiu a RDA para folato (IOM, 1998), ou seja um consumo maior que 400 µg, mesmo assim, esse valor não diferiu do grupo SM.

Dentre os critérios para diagnóstico da SM, normalmente utilizados, apenas o critério da WHO (1998) considera o IMC como fator de risco para SM, sendo considerado como ponto de corte valores de IMC acima de 30kg/ m<sup>2</sup>. Cercato *et al.* (2000) em um estudo com 474 indivíduos observaram que quanto maior o grau de obesidade, maior é a prevalência dos

componentes da SM. Esse achado corrobora os resultados obtidos, onde se observou que 100% dos indivíduos do grupo com SM eram obesos, enquanto que, todos os indivíduos controle eram eutróficos (WHO, 1998).

Com relação à avaliação bioquímica, os indivíduos com SM e controle não apresentaram diferença em relação às concentrações de glicose de jejum. Porém, mesmo na vigência de valores normais de glicose de jejum, nos dois grupos, observou-se diferença entre eles para os valores de HOMA-IR e QUICKI, onde o grupo SM apresentou maior RI e menor sensibilidade à insulina. Os resultados observados já eram esperados, uma vez que, Reaven (1988) já havia relatado que a SM estava relacionada a distúrbios metabólicos que normalmente ocorriam em indivíduos com RI. Estudos mais recentes também têm demonstrado a estreita relação entre a RI e o desenvolvimento da SM (Cheal *et al.*, 2004; Martin *et al.*, 2004). A variabilidade biológica (VB) da insulinemia de cada indivíduo contribui para a VB dos índices HOMA-RI e QUICKI, o que resulta em redução da sensibilidade e a especificidade desses métodos (Jayagopal *et al.*, 2002). No entanto, essa variabilidade parece limitar apenas o uso clínico desses índices tendo pouco impacto nos estudos epidemiológicos (Oliveira *et al.*, 2005).

A literatura científica relata uma forte associação entre EO e DCVs (Dhalla *et al.*, 2000). Cavalca *et al.* (2001) observaram que pacientes com doença coronariana apresentavam concentrações de MDA maiores que o grupo controle.

A interação entre o estresse oxidativo e a inflamação estão relacionados também com risco aumentado para SM e DCVs (Guerrero-Romero & Rodríguez-Morán *et al.*, 2006, Fagerberg *et al.*, 2001). Van Guilder *et al.* (2006) relataram em seu estudo que a presença de SM tem impacto significativo na elevação das concentrações dos biomarcadores de estresse oxidativo. Palmieri *et al.* (2006) observaram que indivíduos com SM, quando comparados com um grupo controle, apresentavam maior EO e menor concentração de  $\alpha$ -tocoferol. No

entanto, na presente dissertação não se encontrou diferença entre os grupos SM e controle, para as concentrações plasmáticas de MDA. Além disso, a análise de teste exato de *Fisher* demonstrou que não houve associação entre MDA e SM, nos grupos estudados. O fato de não existir um padrão-ouro para a análise de EO, somado ao fato de que em vários estudos são utilizados métodos indiretos, pode explicar essa divergência entre os resultados (Leeuwenburg *et al.*, 1996).

Todos componentes das células são suscetíveis à ação das EROs, porém a membrana é um dos mais atingidos devido a peroxidação lipídica (Hershko, 1989). O  $\alpha$ -tocoferol age como estabilizador da membrana plasmática protegendo-a da peroxidação lipídica (Devaraj *et al.*, 2007; Hu *et al.*, 1996; Jialal & Grundy, 1992). Roberts *et al.* (2006) encontraram que indivíduos com SM apresentam aumento na peroxidação lipídica.

Não foi encontrada relação entre as concentrações séricas de  $\alpha$ -tocoferol e os componentes da SM. Diferentemente, Palmieri *et al.* (2006) observaram que indivíduos com SM apresentavam concentrações séricas de  $\alpha$ -tocoferol menores, encontraram também, correlação negativa entre  $\alpha$ -tocoferol e IMC. Sharma *et al.* (2008) também observaram baixas concentrações de  $\alpha$ -tocoferol em indivíduos com SM e chegam a sugerir que o “ATP III *guidelines*” deveria incluir um maior consumo de vitaminas antioxidantes, frutas e vegetais na sua lista de recomendações para o tratamento da SM.

A CC vem sendo apontada como melhor indicador de obesidade abdominal e de massa adiposa visceral (Grundy *et al.*, 1999). A obesidade abdominal é considerada como mais um fator de risco cardiovascular (Rezende *et al.*, 2006; Martins *et al.*, 2003).

Observou-se nos indivíduos com SM maior média de CC comparados ao grupo controle. Isso indica que os indivíduos do grupo controle estariam mais protegidos contra o desenvolvimento de distúrbios metabólicos característicos da deposição de gordura abdominal em excesso, como RI e dislipidemia (Ferreira *et al.*, 2006). Além disso, no grupo controle

observou-se correlação positiva entre o valor da CC e TG, CC e glicose de jejum, além de correlação negativa entre CC e sensibilidade à insulina (QUICKI). Esses resultados são semelhantes aos de Lerario *et al.* (2002) que em estudo com 530 nipo-brasileiros, também observaram que indivíduos com obesidade abdominal apresentaram maiores concentrações de glicemia de jejum, TG, colesterol total e LDL-C e menor HDL-C.

Na presente dissertação observou-se uma correlação positiva entre as concentrações de TG e a RI (HOMA-IR), nos grupos SM e controle. Observou-se também uma correlação negativa entre as concentrações de TG e a sensibilidade à insulina (QUICKI), nos grupos SM e controle. O que corrobora com os resultados encontrados na literatura, pois, a RI tem sido associada ao aumento da produção de VLDL ligado ao TG (Gormsen *et al.*, 2006; Annuzzi *et al.*, 2004).

Além disso, verificou-se que o TG apresenta correlação positiva com a CC, no grupo controle. Esses achados se assemelham ao encontrado na literatura científica, onde a obesidade abdominal é associada a hipertrigliceridemia (St-Pierre, *et al.* 2002).

O acúmulo de gordura visceral, comumente observado em indivíduos com SM, leva ao aumento das células adiposas, o que as tornam mais responsivas às enzimas lipolíticas, resultando em aumento de AGLs na circulação portal (Meriño-Ibarra *et al.*, 2005). O excesso de AGLs estimula, no fígado, a síntese de VLDL rica em TG e, conseqüentemente, eleva as concentrações de colesterol total e TG (Ruan & Lodish *et al.*, 2003). Estes resultados estão de acordo com o que se observou nos indivíduos com SM que apresentaram concentrações maiores de VLDL-C, comparados com o grupo controle.

Observou-se uma correlação positiva entre os valores de TG e VLDL-C, no grupo SM e no grupo controle. Essa correlação positiva, já era esperada, pois os TG são transportados no sangue em grande parte ligados às moléculas de VLDL, onde as concentrações plasmáticas de

TG refletem o balanço entre a secreção hepática de TG e o *clearance* do TG ligado a VLDL-C (Pihlajamäki *et al.*, 2004).

Os valores elevados de PAS e PAD são considerados importantes fatores de risco para DCVs, dentre elas, a doença coronariana e o infarto agudo do miocárdio (Alexander, 2003), como esperado, observou-se que os indivíduos com SM apresentaram valores de PAS e PAD maiores que os indivíduos controle.

O colesterol é um importante esterol e apresenta diversas funções no organismo, sendo utilizado tanto para manter na estrutura e fluidez da membrana plasmática, como na produção de hormônios esteróides (Soccio *et al.*, 2004). Porém, em concentrações elevadas, representa risco para desenvolvimento de DCVs (Marcopito *et al.*, 2005). O NCEP/ ATP III (2001), não considera o colesterol total como componente da SM, mesmo assim observou-se diferença entre os valores do colesterol total nos grupos SM e controle.

As III Diretrizes Brasileiras Sobre Dislipidemias - Diretriz de Prevenção da Aterosclerose (2001) consideram concentrações baixas de HDL-C, aquelas inferiores a 40 mg/dL. Já o NCEP/ ATP III (2001) considera como fator de risco para SM concentrações de HDL-C inferiores a 40 mg/dL em mulheres e inferiores a 50 mg/dL em homens. Os indivíduos com SM apresentaram concentrações médias de HDL-C abaixo dos valores de referência tanto no sexo feminino, quanto no sexo masculino, como já era esperado.

Baixas concentrações de HDL-C vêm sendo associadas a risco elevado não só para SM, como também para DCVs (Kontush *et al.*, 2004; Eckardstein *et al.*, 2001; Van Lenten *et al.*, 2001). Segundo Goma *et al.* (2008) baixas concentrações de HDL-C representariam risco para DCVs, mesmo em indivíduos com concentrações adequadas de LDL-C. Observou-se que o grupo SM apresentou valores menores de HDL-C.

Não foi observada correlação entre EO (MDA) e baixas concentrações de HDL-C nos grupos SM e controle, apesar disso a ação antioxidante desta lipoproteína pode estar

diminuída. Hansel *et al.* (2004) observaram que quanto maior o EO, em indivíduos com SM, mais modificações nas moléculas de HDL-C eram observadas e, conseqüentemente, menor ação antioxidante, portanto, o fato de não se ter observado correlação entre baixas concentrações de HDL-C e MDA, não significa que a ação antioxidante do HDL-C dos indivíduos estudados, não foi afetada.

O NCEP/ ATP III (2001) não inclui o LDL-C entre os fatores de risco para SM, por considerar incerta a capacidade do LDL-C de predizer o risco para DCVs, independentemente dos valores de TG e HDL-C. Kathiresan *et al.* (2006) observaram que indivíduos com SM apresentavam número aumentado de moléculas de LDL-C. Isso estaria associado com aumento de TG e HDL-C, mas não resultaria em mudanças nas concentrações de LDL-C. Contrariamente, observamos que os indivíduos do grupo SM apresentavam concentrações de LDL-C maiores que os do grupo controle. No entanto, apesar da divergência na literatura sobre o papel do LDL-C como fator de risco para SM, é reconhecido que, mesmo dependendo dos valores de TG e HDL-C, concentrações elevadas desta lipoproteína sugerem maior risco para DCVs (Avezum *et al.*, 2005; März *et al.*, 2004), sendo o LDL-C considerado como alvo primário na terapia de redução de risco para a DCVs (Meagher, 2004).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Não foi observada associação entre o consumo alimentar dos antioxidantes, vitamina E, folato e zinco nos grupos com e controle. Observou-se diferença entre os grupos apenas para o consumo AGPs e fibras totais, que foi maior no grupo controle.
- Os indivíduos com SM apresentavam RI, mesmo na vigência de valores adequados de glicemia de jejum.
- Foi encontrada uma forte associação entre os componentes da SM e a RI, principalmente entre TG e HOMA-IR; TG e QUICKI sendo que os indivíduos com SM apresentavam RI, mesmo na vigência de valores adequado de glicemia de jejum.
- No presente estudo não foi observada a associação do estresse oxidativo com diferentes componentes da SM.
- Não observamos associação entre as concentrações séricas de  $\alpha$ -tocoferol, e os componentes da SM. Os grupos SM e controle não diferiram quanto ao consumo de vitamina E, convém salientar, que os dois grupos apresentavam consumo aquém do recomendado para esta vitamina.
- Os resultados sugerem a associação dos componentes da SM com a RI nos indivíduos com o genótipo Pro12Pro do PPAR $\gamma$ 2 estudados. Nos mesmos indivíduos não foi observada associação entre SM, EO e estado nutricional da vitamina E, talvez pelo fato dos dois grupos apresentarem baixo consumo deste antioxidante e dos indivíduos do grupo SM ainda não apresentarem grandes alterações metabólicas, por estarem no início da SM.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, supl. I, p. 1-28, 2005.

III DIRETRIZES BRASILEIRAS SOBRE DISLIPIDEMIAS E DIRETRIZ DE PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE DO DEPARTAMENTO DE ATEROSCLEROSE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 77, n. 3, p. 1-48, 2001.

V DIRETRIZ DE HIPERTENSÃO ARTERIAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**; v. 89, n. 3, p. e24-e79, 2007.

ADIELS, M; *et al* Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 28, n.7, p. 1225-1236, 2008.

ALEXANDER, C.M.; *et al*. NCEP-Defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. **Diabetes**, v. 52, n. 5, p. 1210-1214, 2003.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. (AHA) SCIENCE ADVISORY. Wine and your heart. A science advisory for healthcare professionals from the nutrition committee, council on cardiovascular nursing of the American Heart Association. **Circulation**, v. 103, n. 3, p. 472-475. 2001.

ANDRADE JUNIOR, S.; *et al*. Os radicais livres de oxigênio e as doenças pulmonares. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 1, p. 60-68, 2005.

ANNUZZI, G; NATALE, C; IOVINE, C. *et al*. Insulin resistance is independently associated with postprandial alterations of triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes mellitus. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 12, p. 2397-2402, 2004.

ARNAUD, J.; *et al*. Simultaneous determination of retinol,  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene in serum by isocratic high-performance liquid chromatography. **Journal of Chromatography Biomedical Applications**, v. 572, n. 1-2, p. 103-116, 1991.

AVEZUM, Á.; PIEGAS, L.S.; JÚLIO PEREIRA, C.R. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida

em um país em desenvolvimento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. 3, p. 206-213, 2005.

BARREIROS, A.L.B.S.; DAVID, J.M. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.

BEAUCHESNE-RONDEAU, É.; *et al.* Plasma lipids and lipoproteins in hypercholesterolemic men fed a lipid-lowering diet containing lean beef, lean fish, or poultry. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 3, p. 587-593, 2003.

BJELAKOVIC, G.; *et al.* Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Medical Association**, v. 297, n. 8, p. 842-57, 2007.

BONNEAU, G.A.; *et al.* Presencia de insulinoresistencia en síndrome metabólico. **Revista argentina de endocrinología y metabolismo**, v. 43, n. 4, p. 215-223, 2006.

BOREN, J.; GRAHAM, L.; WETTESTEN, M.; SCOTT, J. *et al.* The assembly and secretion of ApoB 100-containing lipoproteins in Hep G2 cells. ApoB 100 is cotranslationally integrated into lipoproteins. **Journal of Biological Chemistry**, v. 267, n. 14, p. 9858–9867, 1992.

BOSCHERO, AC. Acoplamento excitação-secreção nas células B pancreáticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 40, n. 3, p. 149-55, 1996.

BUZZETTI, R.; *et al.* The common PPAR- $\alpha$  Pro12Ala variant is associated with greater insulin sensitivity. **European Journal of Human Genetics**. v. 12, p. 1050–1054, 2004.

CANGEMI, R. *et al.* Statins enhance circulating vitamin E. **International Journal of Cardiology**, International Journal of Cardiology, v. 123, n. 2, p. 172-174, 2007.

CARPENTIER, Y.A.; PORTOIS, L.; MALAISSE, W.J. N-3 Fatty acids and the metabolic syndrome. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 83, supl. 6, p. 1499s–504s, 2006.

CARR, M.C.; BRUNZELL, J.D. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 6, p. 2601-2607, 2004.

CAVALCA, V.; et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. **Clinical Chemistry**, v. 47, n. 5, p. 887-892, 2001.

CAVALCANTI, S.; BRAGA, M.F.B. Síndrome metabólica: tratamento não farmacológico para redução do risco cardiovascular. **Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**. Disponível em: < <http://www.projetodiretrizes.org.br> >

CERCATO, C. *et al.* Risco cardiovascular em uma população de obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 1, p. 45-48, 2000.

CERIELLO, A.; MOTZ, E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 5, p. 816-823, 2004.

CERQUEIRA, F.M.; MEDEIROS, M.H.G.; AUGUSTO, O. Antioxidantes dietéticos: controvérsias e perspectivas. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 441-449, 2007.

CHEAL, K.L.; *et al.* Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. **Diabetes**, v. 53, n. 5, p. 1195-1200, 2004.

DANDONA, P.; *et al.* Metabolic syndrome a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. **Circulation**, v. 111, n. 11, p. 1448-1454, 2005.

DHALLA, N.S.; TEMSAH, R.M.; NETTICADAN, T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. **Hypertension**, v. 18, n. 6, p. 655-673, 2000.

DEFRONZO, R.A.; TOBIN, J.D.; ANDRES, R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. **American Journal of Physiology**, v. 237, n.3, p. e214-e223, 1979.

DESVERGNE, B.; WAHLI, W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. **Endocrine Reviews**, v. 20, n. 5, p. 689, 1999.

DEVARAJ, S.; *et al.* Effect of high-dose  $\alpha$ -tocopherol supplementation on biomarkers of oxidative stress and inflammation and carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, n. 5, p.1392- 1398, 2007.

DEVARAJ, S.; *et al.* Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 44, n. 6, p. 1203–1208, 2008.

ECKARDSTEIN, A., NOFER, J.R., ASSMANN, G. High density lipoproteins and arteriosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 21, n.1, p. 13–27, 2001.

ESPOSITO, K.; MARFELLA, R.; CIOTOLA, M. *et al.* Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 292, n. 12, p. 1440-1446, 2004.

EVANS, J.L.; *et al.* Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction? **Diabetes**, v. 52, n.1 , p. 1-8, 2003.

FAGERBERG, B.; BOKEMARK, L.; HULTHE, J. The metabolic syndrome, smoking, and antibodies to oxidized LDL in 58-year-old clinically healthy men. **Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases**, v. 11, n. 4, p. 227-35, 2001.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43, n.1, p. 61-68. 1997.

FERREIRA, M.G. *et al.* Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 22, n. 2, p. 307-314, 2006.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.J.R.; MYKKANEN L. *et al.* Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 19, n. 3, p. 605–610, 1999.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. Oxidants, oxidative stress and the biology o ageing. **Nature**, v. 408, n. 6, p. 239-47, 2000.

FORD, E.S.; *et al.* The Metabolic syndrome and antioxidant concentrations. **Diabetes**, v.52, n. 9, p. 2346, 2003.

FORD, E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. **Diabetes Care**, v. 28, n. 7, p. 1769 – 1778, 2005.

FORNAGE, M.T.; *et al.* SCHREINER, P.J. Inverse effects of the PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism on measures of adiposity over 15 years in African Americans and whites the CARDIA study. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.54, n. 7, p.910–917, 2005.

FORTUÑO, A.; *et al.* Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. **Diabetes**, v.55, n. 1, p.209-215, 2006.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, n. 6, p. 499-502, 1972.

FUJITA, K.; *et al.* Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. **Circulation Journal**, v. 70, n. 11, p. 1437–1442, 2006.

GARNER, B.; *et al.* Oxidation of high density lipoproteins. II. Evidence for direct reduction of lipid hydroperoxides by methionine residues of apolipoproteins AI and AII. **Journal of Biological Chemistry**, v. 273, n. 11, p. 6088–6095, 1998.

GELONEZE, B.; TAMBASCIA, M.A. Avaliação laboratorial e diagnóstico da resistência à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 208-215, 2006.

GIBSON, R.S. Principles of nutritional assessment. **New York, Oxford University Press**, , 1990, 712p.

GOMA, E.M.; LEEPER, N.J.; HEIDENREICH, P.A. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. **American College of Cardiology**, v. 51, n. 1, p. 49-55, 2008.

GOPAUL, N.K. *et al.* Oxidative stress could precede endothelial dysfunction and insulin resistance in Indian Mauritians with impaired glucose metabolism. **Diabetologia**, v. 44, n. 6. p. 706-712, 2001.

GORMSEN, L.C.; *et al.* Energy expenditure, insulin, and VLDL-triglyceride production in humans. **Journal of Lipid Research**, v. 47, n. 10, p. 2325–2332, 2006.

GRATTAGLIANO, I.; *et al.* Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 19, n. 8, p. 491-504, 2007.

GRUNDY SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and metabolic syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 83, n.9b, p. 25f-9f, 1999.

GUAN, Y. Peroxisome proliferator-activated receptor family and its relationship to renal complications of the metabolic syndrome. **Journal of the American Society of Nephrology**. v. 15, n. 11, p.2801–2815, 2004.

GUERRERO-ROMERO, F.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M. Hypomagnesemia, oxidative stress, inflammation, and metabolic syndrome. **Diabetes Metabolism Research and Review**, v. 22, n. 6 , p. 471–476, 2006.

GURNELL, M., *et al.* The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its therapeutic modulation. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 6, p. 2412–2421, 2003.

GUSELLA, J. F. DNA polymorphism and human disease. **Annual Review of Biochemistry**, v. 55, p. 831-854, 1986.

HARGRAVES, W.A.; HENTAL, I.D. Analgesic effects of dietary caloric restriction in adult mice. **Pain**, v. 114, n. 3, p. 455-61, 2005.

HANSEL, B; *et al.* Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**,v. 89, n. 10, p. 4963-4971, 2004.

HARA, K. The Pro12Ala polymorphism in PPAR $\gamma$ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 271, N. 1, p. 212–216, 2000.

HREBÍČEK, J.; *et al.* Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 1, p. 144, 2002.

HENRY, N.; GINSBERG, M.D. Treatment for patients with the metabolic syndrome. **The American Journal of Cardiology**, v. 91, n. 7, p. 29-39, 2003.

HERSHKO, C. Mechanism of iron toxicity and its possible role in red cell membrane damage. **Seminars in Hematology**, v. 26, n. 4, p. 277-285, 1989.

HU, J.J.; *et al.* Effects of dietary supplementation of alpha-tocopherol on plasma glutathione and DNA repair activities. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 5, n. 4, p. 263-270, 1996.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome**, 2004. Disponível em: <[http://www.idf.org/webdata/docs/MetS\\_def\\_update2006.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf)>

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). 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. Disponível em: <[www.nap.edu](http://www.nap.edu)>

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids Washington (DC): **National Academy Press**, 2000. Disponível em: <[www.nap.edu](http://www.nap.edu)>

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington (DC), USA. **National academy Press**, 2001. Disponível em: <[www.nap.edu](http://www.nap.edu)>

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM), FOOD AND NUTRITION BOARD. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients): a report of the panel on macronutrients, subcommittees on upper reference levels of nutrients and interpretation and uses of dietary reference intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Washington DC: **National Academy Press**, 2005, 1357 p.

JAYAGOPAL, V. *et al.* Biological variations of homeostasis model assessment-derived insulin resistance in type 2 diabetes. **Diabetes Care**, v. 25, n. 11, p. 2022-2025, 2002.

JIALAL, I.; GRUNDY, S.M. J. Effect of dietary supplementation with alpha-tocopherol on the oxidative modification of low density lipoprotein. **Journal of Lipid Research**, v. 33, n. 6, p. 899-906, 1992.

KADOWAKI, T; *et al.* Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. **Experimental Biology and Medicine**, v. 228, n. 10, p. 1111–1117, 2003.

KAHN, B.B.; FLIER J.S. Obesity and insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, v. 106, n. 4, p. 473–481, 2000.

KATHIRESAN, S.; *et al.* Increased small low-density lipoprotein particle number. A prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 113, n. 1, p. 20-29, 2006.

KATSUKI, A.; SUMIDA, Y.; GABAZZA, E.C. QUICKI is useful for following improvements in insulin sensitivity after therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 6, p. 2906-2908, 2002.

KATZ, A.; SRIDHAR, S.N.; KIEREN, M.; BARON, A.D. *et al.* Quantitative insulin sensitive check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 7, p. 2402-2410, 2000.

KIM, J.; WEI, Y.; SOWERS, J.R. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. **Circulation Research**, v. 102, n. 4, p. 401-414, 2008.

KONTUSH, A.; CHANTEPIE, S.; CHAPMAN, J M. Small, dense HDL particles exert potent protection of atherogenic LDL against oxidative stress. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 23, n. 10, p. 1881-1888, 2003.

KOSTNER, G..M.; *et al.* Determination of high-density lipoproteins screening methods compared. **Clinical Chemistry**, v. 25, n. 6, p. 939-942, 1979.

LEE, J.S.; *et al.* Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. **Journal of Applied Physiology**, v. 100, n. 5, p. 1467-1474, 2006.

LEE, H.C.; WEI, Y.H. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and apoptosis in aging. **Experimental Biology and Medicine**, v. 232, n. 5, p. 592–606, 2007.

LEEUWENBURG, C.; *et al.* Oxidized amino acids in the urine of aging rats: potential markers for assessing oxidative stress in vivo. **American Journal of Physiology**, v. 276, n. 1, p. r128-r135, 1999.

LERARIO, D.D.G.; *et al.* Excesso de peso e gordura abdominal para a síndrome metabólica em nipo-brasileiros. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 1, p. 4-11, 2002.

LEWIS, GF.; *et al.* Disordered Fat Storage and Mobilization in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2. **Endocrine Reviews**, v. 23, n. 2, p. 201–229, 2002.

LIBBY, P.E.; PLUTZKY, J. Inflammation in diabetes mellitus: role of peroxisome proliferator-activated receptor–and peroxisome proliferator-activated receptor–agonists. **American Journal of Cardiology**, v. 99, n. 4a, p. 27b–40b , 2007.

LIU, S.; *et al.* Vitamin E and risk of type 2 diabetes in the women's health study randomized controlled trial. **Diabetes**, v. 55, n. 10, p. 2856 – 2862, 2006.

LOPES, J.P; OLIVEIRA, S.M.; FORTUNATO, J.S. Stress oxidativo e seus efeitos na insulino-resistência e disfunção das células  $\beta$ -pancreáticas: relação com as complicações da diabetes mellitus tipo 2. **Acta Médica Portuguesa**, v. 21, n. 3, p. 293-302, 2008.

LOTT, J.A; TURNER, K. Evolution of Trinder's glucose oxidase method for missuring glucose in serum and urine. **Clinical Chemistry**, v. 21; n. 12; p. 1754-1760, 1975.

MANNINEN, V.; *et al.* Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. **Circulation**, v. 85, n. 1, p. 37-45, 1992.

MANNING, P.J.; *et al.* Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. **Diabetes Care**, v. 27, n. 9, p. 2166- 2171, 2004.

MARCOPITO, L.F.; *et al.* Prevalência de alguns fatores de risco para doenças crônicas na cidade de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 39, n. 5, p. 738-45, 2005.

MARQUES-LOPES, I.; *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.

MARTIN, B.; WATKINS III, J.B.; RAMSEY, J.W. Evaluating metabolic syndrome in a medical physiology laboratory. **Advances in Physiology Education**, v. 28, n. 4, p. 195–198, 2004.

MARTINS, I.S.; MARINHO, S.P. O potencial diagnóstico dos indicadores da obesidade centralizada. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, n. 6, p. 760-767, 2003.

MÄRZ, W.; SCHARNAGL, H.; WINKLER, K. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease the ludwigshafen risk and cardiovascular health study. **Circulation**, v. 110, n. 19, p. 3068-3074, 2004.

MATSCHINSKY, F.M. Banting lecture 1995: a lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. **Diabetes**, v. 45, n. 2, p. 223-241, 1996.

MATTHEWS, D.R.; *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.

MEAGHER, E.A. Addressing cardiovascular disease in women: focus on dyslipidemia. **The Journal of the American Board of Family Practice**, v. 17, n. 6, p. 424-437, 2004.

MEIGS, J.B.; RUTTER, M.K.; SULLIVAN, L.M. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 30, n. 5, p. 1219-1225, 2007.

MEIRHAEGHE, A.; AMOUYEL, P. Molecular genetics and metabolism. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 83, n. 1, p. 93–102, 2004.

MERÍÑO-IBARRA, E; *et al.* Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome. **Metabolism**, v. 54, n. 9, p. 1230-235, 2005.

MEYDANI, S.N. *et al.* Antioxidants and the immune response in aged persons: overview of the present evidence. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 62, n. 6, p. s1462-s1476, 1995.

McGOWAN *et al.* A peroxidase-coupled method for the colorimetric determination of serum triglycerides. **Clinical Chemistry**, v. 29, n. 3, p. 538–542, 1983.

MOEBUS, S.; *et al.* Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary healthcare: the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). **Cardiovascular Diabetology**, v. 6, , p. 2, 2007.

MULLIS, K.B.; FALOOMA, F.A. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. **Methods in Enzymology**, v. 155, p. 335-350, 1987.

MUNIYAPPA, R; *et al.* Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. **American Physiological Society - Endocrinology and Metabolism**, v. 294, n. 1, p. e15-e26, 2008.

NAKAZONE, M. A. *et al.* Prevalence of metabolic syndrome using NCEP-ATPIII and IDF definitions in Brazilian individuals. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 5, p. 407-413, 2007.

NEWSHOLME, P.; *et al.* Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. **Physiology**, v. 583, n. 1, p. 9-24, 2007.

NCEP / ATP III - Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). **Journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 19, p. 2486 – 2497, 2001.

NICOLOSI, R.J. *et al.* Dietary effects on cardiovascular disease risk factors: beyond saturated fatty acids and cholesterol. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 20, n. 5, p. s421-s427 2001.

NIELSEN, F., *et al.* Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of lifestyle factors. **Clinical Chemistry**; v. 43, n. 7, p.1209-1214, 1997.

NISKANEN, L. V. *et al.* Association of the PRO12ALA polymorphism of the PPAR $\gamma$ -2 gene with oxidized low-density lipoprotein and cardioprotein autoantibodies in nondiabetic and type 2 **Diabetic Subjects Metabolism**, v. 52, n. 2 p. 213-217, 2003.

OLIVEIRA, E.P. *et al.* Índice HOMA (*homeostasis model assessment*) na prática clínica: uma revisão. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 4, p. 237-243, 2005.

OLIVEIRA, E.P.; SOUZA, M.L.; LIMA, M.D. Prevalence of metabolic syndrome in a semi-arid rural area in Bahia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 3, p. 456-465, 2006.

OLOFSSON, S.O.; STILLEMARCK-BILLTON, P.; ASP, L. Intracellular assembly of VLDL: two major steps in separate cell compartments. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 10, n.8, p. 338–345, 2000.

PALMIERI, V.O.; *et al.* Systemic oxidative alterations are associated with visceral adiposity and liver steatosis in patients with metabolic syndrome. **Journal of Nutrition**, v. 136, p. 3022–3026, 2006.

PARK, Y-W; *et al.* The metabolic syndrome prevalence and associated risk factor findings in the us population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. **Archives of Internal Medicine**, v. 163, n. 3, p. 427-436, 2003.

PEREIRA, R.A; KOIFMAN, S. Uso do questionário de frequência na avaliação do consumo alimentar progressivo. **Revista de Saúde Pública**, v. 33, n. 6, p. 610-621, 1999.

PHILLIPS, C.; *et al.* Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. molecular genetics. **Current Opinion in Cardiology**, v. 21, n. 03, p. 185-193, 2006.

PICON, P.X.; *et al.* Análise dos critérios de definição da síndrome metabólica em pacientes com diabetes melito tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 264-270, 2006.

PIHLAJAMÄKI, J.; *et al.* Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. **Journal of Lipid Research**, v. 45, n. 3, p. 507–512, 2004.

RANDLE, P. J.; MISTRY, D.A.S.; HAISAL, A. Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus. **Diabetologia**, v. 37, n. 7, p s155-s161, 1994.

REAVEN, G.M. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1988.

REZENDE, F. *et al.* Body mass index and waist circumference: association with cardiovascular risk factors. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 87, n. 6, p. 728-734, 2006.

RHEE, E.J.; *et al.* Effects of two common polymorphisms of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene on metabolic syndrome. **Archives of Medical Research**, v. 37, n. 1, p.86–94, 2006.

RICCARDI, G.; RIVELLESE, A.A. Dietary treatment of the metabolic syndrome the optimal diet. **British Journal of Nutrition**, v. 8, n. 1, p. 143-148, 2000.

RICHMOND, W. Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Norcardia sp.* and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. **Clinical Chemistry**, v. 19, n. 12, p. 1350-1356, 1973.

ROBERTS, C.K.; BARNARD, R.J. Effects of exercise and diet on chronic disease. **Journal of Applied Physiology**, v. 98, n. 1, p. 3-30, 2005.

ROBERTS, C.K.; *et al.* Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 55, n. 7, p. 928– 934, 2006.

ROBERTSON, R.P. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 41, p. 42351-42354, 2004.

ROSADO, E.; *et al.* Efecto de la dieta y de los genes PPAR $\gamma$ 2 y  $\beta$  2 adrenérgico en el metabolismo energético y la composición corporal de mujeres obesas. **Nutrición Hospitalaria**, v. 31, n. 3, p. 317-331, 2006.

RUAN, H; LODISH, HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- $\alpha$ . **Cytokine & Growth Factor Reviews**, v. 14, n. 5, p. 447-455, 2003.

SAELY, C.H.; ACZEL, S; MARTE, T. *et al.* The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 10, p. 5698-5703. 2005.

SALMERON, J.; *et al.* Dietary fiber, glycemic load, and risk of noninsulin- dependent diabetes mellitus in women. **Journal of the American Medical Association**, v. 277, n. 6, p. 472–477, 1997.

SALVO, V.L.M; GIMENO, A.; AGOSTINHO, S.G. Reprodutibilidade e validade do questionário de frequência de consumo de alimentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 4, p. 505-512, 2002.

SANCHEZ-QUESADA, J.L.; *et al.* Electronegative LDL of FH subjects: chemical characterization and induction of chemokine release from human endothelial cells. **Atherosclerosis**, v. 166, n. 2, p. 261-270, 2003.

SATTAR, N.; PETRIE, J.R.; JAAP, A.J. The atherogenic lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. **Atherosclerosis**, v. 138, n. 2, p. 229–235, 1998.

SHAYA, F.T. *et al.* Metabolic syndrome prevalence in an urban African American population. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Review**, v. 1, n. 3, p. 151—157, 2007.

SAMBROOK, J.; FRITCSH, E.F.; MANIATIS, T. **Molecular cloning: a laboratory manual**. 2. ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1989. 3 v., 3104p.

SÁNCHEZ, J.L.G.; *et al.* Effect of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ -2 gene on adiposity, insulin sensitivity and lipid profile in the Spanish population. **European Journal of Endocrinology**, v.147, n. 4, p.495–501, 2002.

SICHERI, R.; EVERHART, J.E. Validity of a Brazilian food frequency questionnaire against dietary recalls and estimated energy intake. **Nutrition Reviews**, v. 18, n. 10, p. 1649-59, 1998.

SIQUEIRA, A.F.A.; ABDALLA, D.S.P.; FERREIRA, S.R.G. LDL: from metabolic syndrome to instability of the atherosclerotic plaque. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 334-343, 2006.

SJÖGREN, P.; *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 $\epsilon$ -carboxymethyl-lysine in healthy Swedish men. **Atherosclerosis**, v. 195, n. 2, p. 168-75, 2007.

SOCCIO, R.E.; BRESLOW, J.L. Intracellular cholesterol transport. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 24, n. 7, p. 1150, 2004.

SONNENBERG, L; PENCINA, M.; KIMOKOTI, R. Dietary patterns and the metabolic syndrome in obese and non-obese Framingham women. **Obesity Research.**, v. 13, n. 1, p. 153–162, 2005.

STEFANSKI, A.; *et al.* Lack of association between the Pro12Ala polymorphism in PPAR-g2 gene and body weight changes, insulin resistance and chronic diabetic complications in obese patients with type 2 diabetes. **Archives of Medical Research**, v. 37, n. 6, p. 736–743, 2006.

ST-PIERRE, J.; *et al.* Contribution of abdominal obesity and hypertriglyceridemia to impaired fasting glucose and coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 90, n. 1, p. 15-18, 2002.

TONKIN, A. The metabolic syndrome – a growing problem. **The European Society of Cardiology**, v. 6, suppl. A, p. 37-42, 2004.

VAN GUILDER, *et al.* Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. **Obesity**, v. 14, n. 12, p. 2127-2131, 2006.

VAN LENTEN, B.J.; *et al.* Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cultures **Journal of Clinical Investigation**, v. 96, n. 6, p. 2758–2767, 1995.

VAN LENTEN, B.J.; *et al.* The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 11, n. 3-4, p. 155–161, 2001.

VERGÈS, B. Clinical interest of PPARs ligands particular benefit in type 2 diabetes and metabolic syndrome. **Diabetes & Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 7-12, 2004.

WALLACE, T.M.; LEVY, J.C.; MATTHEWS, D.R. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, v. 27, n. 6, p. 1487-1495, 2004.

WIRFÄLT, E.; *et al.* Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmö diet and cancer cohort. **American Journal of Epidemiology**, v. 154, n. 12, p. 1150–1159, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: prevention and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity**. Geneva, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)/ FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION (FAO). **Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation (WHO Technical Report Series 916).** Geneva, 2003.

YAHIA, R. B.; LICHNOVSK, R.; BRYCHTA, T. The metabolic syndrome: relationship between insulin sensitivity and the role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in saccharide and lipid metabolism. **Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 149, n. 2, p. 237–41, 2005.

YAMAMOTO, J.; *et al.* PPAR $\gamma$ 2 Pro12Ala polymorphism and insulin resistance in Japanese hypertensive patients. **Hypertension Research**, v. 25, n. 1, p. 25–29, 2002.

YEN, C.J., *et al.* Molecular scanning of the human peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR  $\gamma$ 2 missense mutation. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 240, n. 2, p. 270–274, 1997.

YLÖNEN, K.; *et al.* Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study1–3. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 77, n. 6, p. 1434–41, 2003.

9 ANEXOS

9.1 ANEXO I

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 Freixo Ribeiro de Oliveira  
Médico - Prof. Titulo

Secretário:  
 Mário Feixeira Antonio  
Farmacêutico - Especialista

Membros Titulares:  
 Luciano de Magalhães Almeida  
Enfermeiro - Mestre  
 Rita Neli Chaes de Azevedo  
Física de Grad. do Fac. de Medicina  
 Ethel Regina Antunes  
Assistente Social - Mestre  
 José Carlos Duarte de Miranda  
Médico - Prof. Adjunto  
 Ivete de Lourdes de A. Santos  
Representante da Comunidade  
 Elviseu Fraga Vitorino  
Médico - Prof. Adjunto  
 Maria Gabriela de Moraes Guimaraes  
Médico - Prof. Adjunto  
 Rita Neli Chaes de Azevedo  
Gerontólogo - Prof. Adjunto

Membros Suplentes:  
 Cláudio Miguel Avila  
Médico - Prof. Adjunto  
 Carlos Fernando Lyrio Nascimento  
Gerontólogo - Prof. Adjunto  
 Flávio Jorge Basso Costa  
Médico - Prof.  
 Virginia Maria Santiago Rêgo  
Enfermeiro - Prof. Adjunta  
 Ivone de Fátima Gilvane 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.ª Rita Neli Chaes 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 Feixeira Antonio  
Secretário do CEP

## 9.2 ANEXO II

### QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO

PROJETO - ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO PPAR GAMA 2 E COM O ESTRESSE OXIDATIVO, ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA E EM INDIVÍDUOS COM SÍNDROME METABÓLICA.

Nº da amostra \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Renda Familiar: \_\_\_\_\_

Fumante: ( ) Sim ( ) Não ( ) Uso de contraceptivos orais: ( ) Sim ( ) Não

Uso de medicamentos : ( ) Sim ( ) Não ( ) Qual? \_\_\_\_\_ Etnia: \_\_\_\_\_

Sexo: F ( ) M ( )

Etilista: ( ) Sim ( ) Não ( ) Tipo/ quantidade/ frequência: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

História Patológica Pgressa: \_\_\_\_\_

História Clínica Familiar: \_\_\_\_\_

#### AVALIAÇÃO NUTRICIONAL

Dados Antropométricos	Valor
Peso	
Estatura	
IMC	
Diagnóstico Nutricional	
CC	
PA	

**Genótipo:**

PRO12PRO ( )

PRO12ALA( )

ALA12ALA( )

9.3 ANEXO III

**QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR**

nº voluntário \_\_\_\_\_

Quais? ( )Desjejum ( )Colação ( )Almoço ( )Lanche ( )Jantar ( )Ceia

Grupo de Alimentos	Preparo	Nunca	Diária/ vezes	Semanal/ vezes	>Semanal/ vezes	Qdade (Medida Caseira)	Qdade (g/ml)	Razões
1 - Leite e derivados								
Leite ( )I ( )S ( )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: ( )s/pele ( )c/pele								
Ovo ( )frito ( )cozido								
Peixe: ( )s/pele ( )c/pele								
Visceras e miúdos								
Lingüiça								
Salsicha								
Mortadela								
Presunto								
3 - Leguminosas								
Feijão: ( ) S/salg ( )C/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)

Razões para o não consumo (NUNCA): 1) não gosta; 2) preço, 3) difícil preparo, 4) não tem hábito e 5) outras (especificar)

# 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](#)