



UNIVERSIDADE  
DO BRASIL  
UFRJ

Universidade Federal do Rio de Janeiro  
Centro de Ciências da Saúde  
Instituto de Nutrição Josué de Castro  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição  
Grupo de Pesquisa em Vitamina A

Níveis Séricos de Retinol e  $\beta$ -Caroteno e sua Relação com  
Fatores de Risco para Doença Cardiovascular na Obesidade  
Mórbida

***CRISTIANE ALINE D'ALMEIDA***

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva

Co-Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Wilza Arantes Peres

Rio de Janeiro, Dezembro de 2006

# **Livros Grátis**

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

Milhares de livros grátis para download.

Níveis Séricos de Retinol e  $\beta$ -Caroteno e sua Relação com  
Fatores de Risco para Doença Cardiovascular na Obesidade  
Mórbida

CRISTIANE ALINE D'ALMEIDA

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

Orientadores: Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva  
Wilza Arantes Peres

Rio de Janeiro  
Dezembro de 2006

# Níveis Séricos de Retinol e $\beta$ -Caroteno e sua Relação com Fatores de Risco para Doença Cardiovascular na Obesidade Mórbida

Cristiane Aline D'Almeida

Orientadores: Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva  
Wilza Arantes Peres

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

Aprovada por,

---

Presidente, Profa. Dra. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Profa. Dra. Elizabeth Accioly  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Profa. Dra. Gisela Maria Dellamora Ortiz  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

Profa. Dra. Eliane de Abreu Soares  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro  
Dezembro de 2006

## FICHA CATALOGRÁFICA

D'Almeida, Cristiane Aline

Níveis Séricos de Retinol e  $\beta$ -Caroteno e sua Relação com Fatores de Risco para Doença Cardiovascular na Obesidade Mórbida / Cristiane Aline D'Almeida. - Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2006.

xii, 85 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva e Wilza Arantes Peres

Dissertação (Mestrado) – UFRJ / Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2006.

Referências bibliográficas: f. 68-80

1. Obesidade Mórbida. 2. Doença Cardiovascular. 3. Vitamina A. 4. Deficiência de vitamina A. 5. Retinol. 6.  $\beta$  –Caroteno. - Tese. I. Silva, Rejane Andréa Ramalho Nunes da. II. Peres, Wilza Arantes. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição. IV. Título.

## *Agradecimentos*

Agradeço a Deus pela vida, sabedoria e oportunidade de vencer mais uma fase. Por estar ao meu lado quando o caminho era espinhoso e por me transportar em seus braços quando não podia mais andar.

A minha família, meus pais, Virgílio Ferreira D'Almeida e Maria Cristina D'Almeida, pelo amor incondicional. Mesmo quando não acreditava em mim, vocês acreditaram. Quando chorei, me apoiaram. Quando me afastei, se chegaram.

A minha irmã Claudia Cristina D'Almeida, minha sobrinha Isabela e minha avó Maria Gilberta Ferreira, por me mostrarem que posso melhorar, mesmo quando achava não ter forças.

A meu amor Rubens Kesley, que brigou, reclamou, mas sempre incentivou meu crescimento. Soube esperar quando era necessário e orientar quando estava perdida.

A minha orientadora e cúmplice, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Andréa Ramalho, que me fez rir e chorar, sentir-me feliz e triste, a melhor e a pior, porém, sempre, nos momentos mais delicados mostrou ser mais que uma orientadora, soube ser paciente, amiga e uma grande educadora. Me fez conhecer a ciência e saber o seu valor. Graças a sua dedicação, a certeza do GPVA me fez crescer.

A Profa Dra Wilza Perez, por ter disponibilizado seu tempo e conhecimento em prol da transformação de sua aluna em uma amiga.

Se cheguei mais longe foi porque me permitiram crescer, porque me apoiaram, abrindo mão de horas que pareciam não acabar e atividades incontáveis. Foi com o apoio da Irmã Mathilde Salomão, Irmã Rizomar, e de todas as Irmãs do Hospital São Vicente de Paulo, e carinhosamente à amiga Fernanda Resende, além de todas as nutricionistas deste e do Hospital Geral de Jacarepaguá. Em prol destas Intituições todas nos dedicamos, não por outra razão que não seja o prazer de fazer uma obra que é muito maior do que podemos carregar.

## RESUMO

A obesidade é uma doença universal de prevalência crescente, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna. O maior aumento da prevalência da obesidade na última década se deu no grupo de obesidade mórbida, com aumento do risco de co-morbidades como hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, doenças cardiovasculares (DCV), câncer, entre outras. A deficiência de Vitamina A (DVA) pode estar presente em indivíduos obesos, contribuindo para a evolução e agravamento das complicações de doenças decorrentes da obesidade, tendo em vista que esses indivíduos estão mais susceptíveis ao estresse oxidativo que, por si só, aumenta em muito o consumo de substâncias antioxidantes. O objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno e sua relação com fatores de risco para DCV em indivíduos com obesidade mórbida, residentes no Rio de Janeiro, RJ. Foram avaliados 189 indivíduos obesos mórbidos, sendo estudadas as concentrações séricas de retinol e  $\beta$ -caroteno, tendo como ponto de corte  $< 1,05 \mu\text{mol/L}$  e  $40 \mu\text{g/dL}$ , respectivamente. A Síndrome Metabólica (SM) foi identificada segundo o critério de diagnóstico recomendado pelo NCEP (2001) e pela OMS (1998). Foram ainda verificados o perfil lipídico, avaliação da resistência insulínica, insulina basal, glicemia, manometria e antropometria e sua correlação com níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno. Dentre os indivíduos estudados, 46,6% eram do sexo masculino e 53,4% do sexo feminino. Os fatores de risco para DCV mais prevalente no estudo foram as elevadas taxas de LDL-c (69,8%), apresentando associação com níveis inadequados os níveis de retinol sérico; a presença de resistência insulínica e elevação da glicemia, observada em 58,5% e 29,7% da amostra, respectivamente e a prevalência de hipertensão arterial, presente em 48,6% dos indivíduos. O diagnóstico da SM (NCEP, 2001) foi observado em 61,3% da amostra e, nestes, encontrou-se níveis significativamente menores  $\beta$ -caroteno à medida em que aumentava o IMC, não sendo encontrada a mesma relação com os níveis séricos de retinol. A inadequação do retinol sérico nos pacientes com SM, segundo OMS foi mais elevada (15,8%) do que quando se considerou a amostra como um todo (12,7%). Quando a SM foi diagnosticada pelo NCEP, a inadequação do  $\beta$ -caroteno apresentou-se maior (42,8%), quando comparada à amostra total (37,5%). Foi observada diferença significativa entre os valores médios de  $\beta$ -caroteno entre os pacientes com e sem SM ( $p=0,048$ ) segundo a classificação do NCEP, com valores mais baixos naqueles com SM. Essa diferença não foi observada quando a SM foi classificada pela OMS. Os demais fatores de risco para DCV, assim como os outros componentes utilizados para o diagnóstico da SM, não apresentaram correlação com os níveis séricos de retinol. Observou-se maior prevalência da SM na faixa etária entre 30 a 50 anos, em ambos critérios de classificação. Considerando a inadequação dos níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno, o envolvimento destes nutrientes na proteção antioxidantes e a repercussão dessa inadequação para o organismo, principalmente quando fatores de risco para DCV estão presentes, sugere-se maior atenção a esse grupo populacional no sentido de um maior aporte nutricional de retinol e carotenóides, associados a outros nutrientes com funções antioxidantes, que poderão contribuir na prevenção e tratamento das DCV, que acomete parcela expressiva da população.

**Palavras chave:** obesidade mórbida, doença cardiovascular, síndrome metabólica vitamina A, deficiência de vitamina A, retinol,  $\beta$ -caroteno, índice de massa corporal.

## ABSTRACT

Obesity is a universal disease of rising prevalence, being one of the main issues of public health in modern society. The great rise of obesity prevalence in the last decade was in the morbid obesity group with the increase of co-morbidity risks such as arterial hypertension, diabetes, dyslipidemias, cardiovascular diseases (CVD), and cancer, among others. Vitamin A deficiency (VAD) may be present in obese individuals, contributing to the evolution and aggravation of complications of diseases derived from obesity since these individuals are more susceptible to oxidative stress, which alone much increases the intake of antioxidant substances. The aim of the present study was to assess retinol and  $\beta$ -carotene serum levels and their relationship with risk factors for CVD in individuals with morbid obesity who reside in the city of Rio de Janeiro, RJ. One hundred and eighty-nine morbid obese individuals were assessed, and serum concentrations of retinol and  $\beta$ -carotene were studied having as cut-off values  $< 1.05 \mu\text{mol/L}$  and  $40 \mu\text{g/dL}$ , respectively. Metabolic Syndrome (MS) was identified according to the diagnostic criterion recommended by the National Cholesterol Education Program / NCEP (2001) and by the World Health Organization / WHO (1998). Lipid profile, assessment of insulin resistance, basal insulin, glycemia, manometry and anthropometry and their correlation with serum levels of retinol and  $\beta$ -carotene were also verified. Among the individuals studied, 46.6% were males and 53.4% females. In the present study, the more prevalent risk factors for CVD were the high rates of LDL-c (69.8%), showing association with inadequate levels of serum retinol; presence of insulin resistance and increase of glycemia observed in 58.5% and 29.7% of the sample, respectively, and prevalence of arterial hypertension in 48.6% of the individuals. MS diagnosis (NCEP, 2001) was observed in 61.3% of the sample and, in those, significantly  $\beta$ -carotene lower levels were found as BMI increased, but the same relationship was not found as regards retinol serum levels. Retinol serum inadequacy in patients with MS, according to WHO, was higher (15.8%) than when the sample was considered as a whole (12.7%). When MS was diagnosed by NCEP,  $\beta$ -carotene inadequacy was higher (42.8%) when compared to the total sample (37.5%). A significant difference was observed between  $\beta$ -carotene mean values among the patients with and without MS ( $p=0.048$ ) according to NCEP classification, with lower values in those with MS. This difference was not observed when MS was classified by WHO. Other risk factors for CVD, as well other components used for MS diagnosis, did not present correlation with retinol serum levels. A higher MS prevalence was detected in the age range of 30-50 years in both classification criteria. Considering the inadequacy of retinol and  $\beta$ -carotene serum levels, the involvement of these nutrients in antioxidant protection and the repercussion of this inadequacy to the organism, mainly when risk factors for CVD are present, we suggest that more attention should be given to this population group in the sense of the need of a higher nutritional intake of retinol and carotenoids associated with other nutrients with antioxidant functions, which will contribute to the prevention and treatment of CVDs, diseases that affect an expressive amount of the population.

**Key words:** morbid obesity, cardiovascular disease, metabolic syndrome, vitamin A, vitamin A deficiency, retinol,  $\beta$ -carotene, body mass index.

# SUMÁRIO

<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	01
<b>II. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	05
2.1. <i>RETINOL, CAROTENÓIDES E AÇÃO ANTIOXIDANTE</i> .....	05
2.2. <i>FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR</i> .....	09
2.2.1. <i>Obesidade</i> .....	09
2.2.1.1. <i>Aspectos Epidemiológicos</i> .....	09
2.2.1.2. <i>Aspectos Fisiopatológicos da Obesidade</i> .....	11
2.2.1.3. <i>Diagnóstico da Obesidade</i> .....	13
2.2.2. <i>Alterações Relacionadas à Glicemia</i> .....	15
2.2.3. <i>Resistência Insulínica</i> .....	17
2.2.4. <i>Dislipidemia</i> .....	18
2.2.5. <i>Hipertensão Arterial</i> .....	19
2.3. <i>SÍNDROME METABÓLICA</i> .....	22
2.4. <i>RETINOL, CAROTENÓIDES E FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR</i> .....	26
<b>III. JUSTIFICATIVA</b> .....	29
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	30
4.1. <i>OBJETIVO GERAL</i> .....	30
4.2. <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i> .....	30
<b>V. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	31
5.1. <i>DESENHO DO ESTUDO</i> .....	31
5.2. <i>DELINEAMENTO DO ESTUDO</i> .....	31
5.3. <i>CASUÍSTICA</i> .....	31
5.4. <i>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO</i> .....	33
5.5. <i>MÉTODOS</i> .....	33
5.5.1. <i>Antropometria</i> .....	33
5.5.2. <i>Manometria</i> .....	36
5.5.3. <i>Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A</i> .....	37
5.5.4. <i>Perfil Lipídico</i> .....	38
5.5.5. <i>Avaliação de Resistência Insulínica</i> .....	39
5.5.6. <i>Insulina Basal</i> .....	40
5.5.7. <i>Glicemia</i> .....	40
5.5.8. <i>Diagnóstico da Síndrome Metabólica</i> .....	40
5.5.9. <i>Riscos e Benefícios</i> .....	41
5.5.10. <i>Análise Estatística</i> .....	42

5.5.11. Questões Éticas.....	43
<b>VI. RESULTADOS .....</b>	<b>44</b>
6.1. DISTRIBUIÇÃO DOS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR .....	44
6.2. DISTRIBUIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA SEGUNDO OMS .....	45
6.3. DISTRIBUIÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA SEGUNDO NCEP.....	47
6.4. DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA SEGUNDO NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA A.....	49
6.5. ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA A SEGUNDO O DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA E SEUS FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	51
<b>VII. DISCUSSÃO.....</b>	<b>54</b>
<b>VIII. CONCLUSÕES.....</b>	<b>66</b>
<b>IX. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>68</b>
<b>X. ANEXOS .....</b>	<b>81</b>
Anexo 1.....	81
Anexo 2.....	83
Anexo 3.....	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

AGL – Ácido Graxo Livre  
CC – Circunferência da Cintura  
CETP – Cholesterol ester-transferase protein  
CQ – Circunferência do Quadril  
DCNT – Doenças Crônicas não Transmissíveis  
DCV – Doença Cardiovascular  
DM – Diabetes Mellitus  
DM II – Diabetes Mellitus tipo 2  
DVA – Deficiência de vitamina A  
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica  
HDL-c – High Density Lipoproteins  
HOMA IR – Homeostasis Model Assessment  
Inos – Inductible Nitric Oxide Synthase  
IMC – Índice de Massa Corporal  
LDL-c – Low Density Lipoproteins  
NCEP – National Cholesterol Education Program  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
ON – Óxido Nítrico  
PD – Pressão Diastólica  
PS – Pressão Sistólica  
RCQ – Relação Cintura-Quadril  
RI – Resistência Insulínica  
SM – Síndrome Metabólica  
SNS – Sistema Nervoso Simpático  
UI - Unidades Internacionais  
VLDL-c – Very Low Density Lipoproteins  
WHO- *World Health Organization*; Organização Mundial de Saúde

## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** Termo de consentimento

**Anexo 2.** Formulário de coleta de dados

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Estrutura Bioquímica do  $\beta$ -caroteno

**Figura 2.** Estrutura Bioquímica do retinol

**Figura 3.** Distribuição de indivíduos com Síndrome Metabólica (OMS, 1998), de acordo com a faixa etária

**Figura 4.** Subclasse de IMC em indivíduos com Síndrome Metabólica

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

**Quadro 1.** Relação de bioconversão de carotenóides em retinol segundo atividade de retinol equivalente

**Quadro 2.** Classificação da obesidade e risco de doença cardiovascular, de acordo com a OMS

**Quadro 3.** Classificação de risco de complicações metabólicas associadas à obesidade

**Quadro 4.** Classificação das alterações glicêmicas segundo as alterações da glicemia em jejum e da tolerância à glicose

**Quadro 5.** Classificação da pressão arterial em adultos

**Quadro 6.** Distribuição de médias do  $\beta$ -caroteno, segundo estado nutricional de vitamina A

**Tabela 1.** Média e desvio padrão das variáveis antropométricas segundo faixa etária

**Tabela 2.** Distribuição dos fatores de risco para DCV segundo sexo e idade dos indivíduos com SM (OMS, 1998)

**Tabela 3.** Distribuição dos fatores de risco para DCV, segundo sexo e idade, de indivíduos com SM (NCEP, 2001)

**Tabela 4.** Média e desvio padrão dos níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno de acordo com a idade e sexo dos indivíduos

**Tabela 5.** Adequação dos níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno de acordo com o diagnóstico de SM

## **LISTA DE UNIDADE DE MEDIDAS**

$\mu\text{mol/L}$ - micromoles por litro

$\mu\text{g/dl}$  – microgramas por decilitro

$\text{mcU/mL}$  – microunidades por mililitro

$\text{mg/dl}$  – miligrama por decilitro

rpm - rotações por minuto

## I- INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema crescente, com taxas alarmantes no mundo, sendo estimados pela OMS mais de 300 milhões de obesos atualmente, ocorrendo em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, adultos e crianças, podendo até mesmo co-existir em pacientes subnutridos (OMS, 2004). Atualmente, a obesidade pode ser descrita como uma “Nova Síndrome Mundial” com importante sobrecarga aos serviços de saúde, sendo considerada nos países desenvolvidos a desordem nutricional mais importante (WHO, 2003).

A prevalência do excesso de peso (IMC  $>25$  Kg/m<sup>2</sup>) nos EUA é de 65% da população adulta e a da obesidade (IMC $>30$ Kg/m<sup>2</sup>), já ultrapassa 30% (Flegal, 2002). Comparando o período entre 1976-1980 (Flegal, 1998) com 1999-2000 (Flegal, 2002), houve um crescimento da prevalência na população norte americana do excesso de peso de 40% e da obesidade de 110% (Stein, 2004)

No Brasil, dados publicados pelo IBGE, advindos da segunda etapa da Pesquisa de Orçamentos Familiares, realizada no período de 2002 e 2003, em parceria com o Ministério da Saúde, descrevem que a incidência de excesso de peso atinge 38,8 milhões de brasileiros, correspondendo a 40,6% da população adulta, tendendo a aumentar em homens, com o aumento da idade e da renda. Observa-se que a frequência do excesso de peso supera largamente a frequência do déficit de peso (magreza); em oito vezes, no caso da população feminina e, em quinze vezes, no caso da população masculina. Por outro lado, a obesidade já é maior em mulheres, representando 13,1% das mulheres adultas versus 8,9 dos homens adultos do Brasil, demonstrando ser uma epidemia grave que afeta grande parte da população, principalmente entre a 5<sup>a</sup> e a 7<sup>a</sup> décadas de vida pois, na faixa

etária de 20 a 24 anos, apenas 3,9% dos adultos são obesos. Já entre 55 a 64 anos e 65 a 74 anos, 17,1% e 14%, respectivamente, apresentam IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (IBGE, 2003).

Os hábitos alimentares são os principais fatores relacionados à obesidade. Estudando-se o perfil alimentar do brasileiro, observa-se que há diferenças significativas entre a incidência de obesidade de acordo com a renda *per capita* e as grandes regiões do país. A renda *per capita* correlacionou-se com a obesidade de maneira linear. Quanto maior a renda, maior o percentual de obesos de forma que, nas classes de rendimento familiar mensal *per capita* maiores que 5 salários mínimos, a incidência de obesidade foi de 13,5%, contra 2,7% naquelas famílias que apresentavam renda *per capita* de ¼ do salário mínimo. Todavia, frutas, verduras e legumes corresponderam a apenas 2,3% das kcal totais, ou cerca de um terço das recomendações para o consumo desses alimentos, pelo menos 400 gramas diárias ou cerca de 6 a 7% das kcal totais de uma dieta de 2.300 kcal diárias, fato ocorrido em todas as classes sociais, idades e regiões, caracterizando uma ingestão de frutas e verduras insuficientes (IBGE, 2003).

Por esta razão a coexistência entre obesidade e subnutrição pode ser observada, sugerindo a existência de problema nutricional que se sobrepõe: obesidade e deficiência de micronutrientes, levando ao desenvolvimento da chamada "*Fome Oculta*".

"*Fome Oculta*", definida como a carência não explícita de um ou mais micronutrientes e identificada como problema nutricional mais prevalente no mundo. É o estágio anterior ao surgimento dos sinais clínicos de carência detectáveis e não está necessariamente associado à patologias claramente definidas, como as observadas na má nutrição protéico-energética (Ramalho, 2004).

Somente na última década o mundo passou a valorizar a importância dos micronutrientes na proteção e preservação de vidas. As três maiores deficiências de micronutrientes priorizadas pela OMS (WHO, 1995) em todo o mundo são as: deficiências de Ferro, Iodo e Vitamina A, em razão do impacto que esses quadros carenciais trazem para a saúde da população afetada.

A DVA é um dos problemas de saúde pública mais prevalentes no mundo, trazendo diversos prejuízos à saúde dos indivíduos acometidos, inclusive à morte (WHO, 1995; Santos et al., 1983; UNICEF, 2004). No Brasil, este agravo atinge grande proporção de gestantes e de crianças em idade pré-escolar (WHO, 1995; Christian et al, 2000; 2001; Zhang et al, 2001; UNICEF, 2004), com tendência ao agravamento desta situação em virtude da transição nutricional que o Brasil e diversos países da América Latina estão experimentando nos últimos vinte anos (Kac & Velásquez-Meléndez, 2003), sendo escassos na literatura estudos que investigam esta carência nutricional em outros segmentos populacionais.

A Vitamina A participa de várias funções primordiais ao organismo humano, atuando na acuidade visual, na proliferação e diferenciação celular e atividade imunológica (IOM, 2001). Recentemente, o retinol e os carotenóides têm recebido destaque pela sua atuação contra os radicais livres, protegendo o organismo contra o estresse oxidativo e, conseqüentemente, prevenindo danos e lesões teciduais relacionados a diversas doenças crônicas não transmissíveis, incluindo a Doença Cardiovascular (Delport et al, 1998).

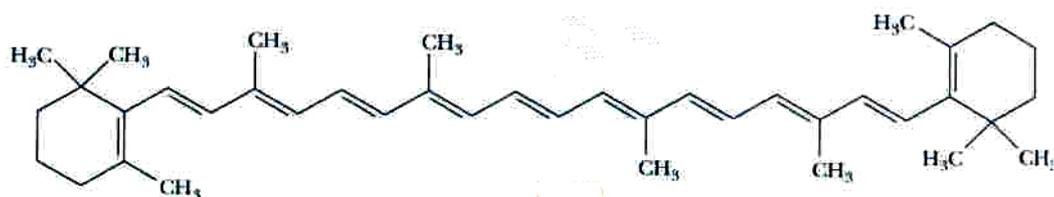
Com base nos aspectos ressaltados, a DVA pode estar presente em indivíduos obesos, contribuindo para evolução e agravamento das complicações de doenças decorrentes da obesidade, tendo em vista que estes indivíduos estão mais

susceptíveis ao estresse oxidativo que, por si só, aumenta em muito o consumo de substâncias com função antioxidante (Delport et al, 1998).

## II- REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 - Retinol, Carotenóides e Ação Antioxidante

A existência da vitamina A foi reconhecida em 1913, assim como sua identidade química. O bioquímico americano George Wald (1906-1997) foi quem a descobriu e, nos anos 50, conjuntamente aos seus colaboradores, elucidaram as reações químicas envolvidas na visão, tendo recebido o prêmio Nobel de 1967 por seus trabalhos. As figuras 1 e 2 apresentam as formulações bioquímicas do  $\beta$ -caroteno e retinol, respectivamente.



**Figura 1.** Estrutura bioquímica do  $\beta$ -caroteno.



**Figura 2.** Estrutura bioquímica do retinol.

O termo vitamina A compreende o retinol e todos os carotenóides dietéticos que têm atividade biológica de transretinol. A Vitamina A natural ocorre na forma de ésteres de retinil de cadeia longa. As formas metabolicamente ativas incluem os correspondentes aldeído (retinal) e ácido (ácido retinóico). O termo retinóides refere-

se ao retinol, seus metabólitos e análogos sintéticos que têm estrutura similar (IOM, 2001).

Os carotenóides são designados como formas pró-vitâmicas, por sua capacidade de bioconversão a retinol. São constituídos por átomos de carbonos, dispostos em um sistema extensivo de ligações duplas conjugadas, estando presentes nas formas dos isômeros cis e trans (mais comuns e mais estáveis). Existem mais de 600 formas de carotenóides na natureza e diversos possuem atividade de pró-vitamina A porém, para somente três ( $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno e  $\beta$ -cryptoxantina) há dados disponíveis sobre a ocorrência em alimentos (IOM, 2001).

A atividade de transretinol varia de acordo com o tipo de carotenóide e depende, primeiramente, da forma em que são ingeridos: medicamentosa (suplementos) ou dietética (alimentos). Esta última depende, ainda, da biodisponibilidade dos carotenóides nas fontes alimentares. Por fim, há ainda a taxa de bioconversão, que também é variável de acordo com o tipo de carotenóide. Recentemente, a atividade de retinol equivalente foi revista dando origem a uma relação conforme demonstrada no quadro 1 (IOM, 2001).

**Quadro 1.** Relação de bioconversão de carotenóides em retinol segundo Atividade de Retinol Equivalente

<b>Forma Consumida</b>	<b>Bioconversão</b>
Retinol -1 $\mu$ g	Retinol (1 $\mu$ g)
$\beta$ -caroteno - 12 $\mu$ g	Retinol (1 $\mu$ g)
$\alpha$ -caroteno e $\beta$ -cryptoxantina - 24 $\mu$ g	Retinol (1 $\mu$ g)

Fonte: IOM (2001)

Como visto no quadro 1, a fração  $\beta$ -caroteno é reconhecido como o mais potente precursor de retinol (Russell, 1998; Burri, 2001; Rodriguez-Amaya, 2003). O  $\beta$ -caroteno pode ser convertido em retinol pela enzima 15,15'-dioxigenase. Essa transformação ocorre, principalmente, nas células absortivas do intestino (IOM, 2001).

A vitamina A pré-formada é encontrada em fontes de origem animal (fígado, gema de ovo e produtos lácteos), enquanto, os carotenóides são encontrados, primariamente, em fontes de origem vegetal como óleos, frutas e vegetais (IOM, 2001).

O retinol e os carotenóides são varredores de radicais livres altamente eficientes (Ramalho et al., 2003), protegendo o organismo contra o estresse oxidativo, que é caracterizado pela produção excessiva de radicais livres capazes de lesar as estruturas dos sistemas biológicos (Clark,2002).

O retinol possui atividade antioxidante, combinando-se com radicais peroxil, antes que estes possam propagar a peroxidação no componete lipídico celular e gerar hidroperóxidos. Na neutralização de radicais peroxil, o retinol é diretamente oxidado pelo radical livre podendo seguir três caminhos distintos: decomposição unimolecular através da geração de 5,6-epóxido de retinol com a liberação subsequente de um radical alcoxil, reagir com uma molécula de  $O_2$  ou combinar-se com mais radicais lipoperoxil (Tesoriere et al, 1997).

Segundo Tesoriere e colaboradores (1997), somente esta última reação é considerada uma atuação antioxidante efetiva, pois a formação do epóxido elimina o radical lipoperoxil, mas gera um radical alcoxil. Além disso, o retinóide derivado do radical peroxil pode atacar outras moléculas de retinol (resultando na sua oxidação) ou pode ser uma molécula pró-oxidante dos componentes lipídicos.

Os metabólitos do retinol também têm sido investigados na literatura, entretanto suas concentrações extremamente baixas, em relação ao retinol, fazem com que apresentem, comparativamente, menor capacidade antioxidante e menor capacidade de atuação contra o estresse oxidativo. Além disso, a mensuração da capacidade antioxidante dos retinóides, em sistema de peroxidação *in vitro*, demonstrou que o retinol é o mais eficiente, sendo seguido pelo retinal, palmitato de retinol e ácido retinóico (Palace et al, 1999).

Os carotenóides possuem atividade antioxidante, incluindo a habilidade de neutralizar radicais peroxil e o oxigênio *singlet*. O oxigênio *singlet*, um estado excitado de uma forma parcialmente reduzida do oxigênio, é instável e altamente reativo. Os carotenóides podem atuar na neutralização deste radical livre através da transferência de energia excitável, do oxigênio *singlet* para o carotenóide, com subsequente dissipação de energia na forma de calor (com regeneração do carotenóide) ou através de reação química, do carotenóide com o oxigênio *singlet*, ocasionando a destruição irreversível do antioxidante (Preiser et al, 2000).

Estudo verificando a capacidade antioxidante comparativa entre retinol e carotenóides na neutralização de radicais peroxil, utilizando sistemas lipossomais *in vitro*, demonstrou que os carotenóides com, pelo menos, 11 ligações duplas em sua estrutura química ( $\beta$ -caroteno, criptoxantina, luteína, licopeno e zeaxantina) são 5 vezes mais eficientes do que os retinóides (retinol, palmitato de retinil e ácido retinóico) na proteção contra o estresse oxidativo (Palace et al, 1999).

## **2.2 - Fatores de Risco para Doença Cardiovascular**

A literatura aponta diversos fatores de risco para a DCV divididos em dois grupos: os não modificáveis e os modificáveis. A idade, o sexo e a história familiar são reconhecidos como fatores de risco não modificáveis, ao passo que, a obesidade, as dislipidemias, a hipertensão, o diabetes, o tabagismo, a atividade física e a dieta são descritos como fatores de risco modificáveis, sendo extremamente importante a identificação e controle destes na prevenção e tratamento das DCV (NCEP/ATPIII, 2002).

### **2.2.1 - Obesidade**

#### **2.2.1.1 - Aspectos Epidemiológicos**

A obesidade é uma doença universal de prevalência crescente e que vem adquirindo proporções epidêmicas, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna (Seidell, 1998; WHO, 1998). Atualmente, a obesidade pode ser descrita como uma “Nova Síndrome Mundial” com importante sobrecarga aos serviços de saúde, sendo considerada nos países desenvolvidos a desordem nutricional mais importante (WHO, 2003).

A etiologia da obesidade possui múltiplas causas sendo considerada o resultado de complexas interações entre fatores genéticos, psicológicos, socioeconômicos, culturais e ambientais (Francischi, 2000). O acúmulo excessivo de tecido adiposo deriva de um aporte calórico excessivo e crônico de substratos combustíveis presentes nos alimentos e bebidas (proteínas, carboidratos, lipídios e álcool) em relação ao gasto energético (metabolismo basal, efeito termogênico e atividade física). Nessa acumulação intervêm, tanto os hábitos alimentares e de estilo de vida, os fatores sociológicos e as alterações metabólicas e neuro-

endócrinas, como os componentes hereditários (Martínez, 1996; Marques-Lopes, 2001; Corbalan, 2002).

O indivíduo portador de obesidade apresenta alta prevalência de várias comorbidades como fatores de risco para DCV como hipertrofia ventricular esquerda ou hipertensão arterial sistêmica; dislipidemia, diabetes mellitus ou intolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipercoagulabilidade e hipofibrinólise, hiperuricemia com ou sem gota, que podem levar à doença aterotrombótica e doença coronariana precoce (Residori, 2003).

A obesidade mórbida é uma das doenças que apresentam os maiores índices de mortalidade do mundo. Na América Latina, é provável que 200.000 pessoas morram anualmente em decorrência de suas co-morbidades associadas. A taxa de mortalidade para obesos mórbidos é 12 vezes maior entre homens com 25 a 40 anos, quando comparada a indivíduos não obesos (Bray, 1998). Recente estudo longitudinal mostrou que o maior aumento da prevalência da obesidade na década passada se deu no grupo de obesidade grau III ou obesidade mórbida (Freedman, 2002).

Segundo a OMS (1998), à medida que ocorre um aumento do IMC, aumenta o risco de comorbidez como HAS, DM, dislipidemias, apnéia do sono, DCV, câncer, entre outras que, atualmente, correspondem a segunda maior causa de morte evitável, principalmente nos pacientes portadores da obesidade III.

### 2.2.1.2 - Aspectos Fisiopatológicos da Obesidade

A fisiopatologia da obesidade ainda não está totalmente esclarecida. Acredita-se que as principais razões para um indivíduo se tornar obeso sejam: comer mais (principalmente alimentos ricos em gorduras), queimar menos calorias, produzir gorduras mais facilmente, e oxidar menos gorduras. É evidente que a propensão para a obesidade, por qualquer dos mecanismos expostos, está sujeita a fatores genéticos e ambientais variáveis de indivíduo para indivíduo (Morley, 1987).

A ocorrência de complicações da obesidade depende não apenas do excesso de peso, mas também da distribuição da gordura corporal, a qual pode estar localizada na região central ou abdominal (obesidade andróide) ou na região inferior ou do quadril (obesidade ginóide). A presença de tecido adiposo intra-abdominal é um fator de risco para distúrbios metabólicos (Grundy, 1998) e é determinada pela relação entre as circunferências da cintura e do quadril (Hauner, 1995).

Comparando com pessoas de peso normal, homens 20% acima do peso desejável têm 20% a mais de chance de morrer por todas as causas; possuem o risco duas vezes maior de falecer por diabetes; têm 40% a mais de chance de desenvolver disfunções na vesícula biliar e 25% a mais de doenças coronarianas. Em homens com 40% acima do peso desejável, a mortalidade por todas as causas é 55% maior, apresentam 70% a mais de chance de desenvolver doenças coronarianas, e o risco de morte por diabetes é quatro vezes maior do que entre pessoas de peso normal (Blumenkrantz, 1997).

A prevalência do DM II no mundo está intimamente ligada à obesidade. Esta relação leva à hipótese de que o tecido adiposo age como um órgão endócrino na regulação do metabolismo da glicose e função das células  $\beta$ -pancreáticas. A RI desempenha importante papel nesta patogênese (Gumbs, 2005).

A DCV é a maior causa de mortalidade no Brasil (Mansur, 2001). Um grande número de estudos epidemiológicos têm mostrado correlação entre a obesidade e fatores de risco para esta doença (Calle, 1999; Willett, 1995). Esta correlação se torna relevante visto que a prevalência de obesidade vem crescendo significativamente no país (Monteiro, 1998). Pessoas com sobrepeso estão mais susceptíveis ao desenvolvimento da DCV especialmente devido à obesidade estar relacionada com os fatores de risco para a doença, como HAS, intolerância à glicose, DM e dislipidemias (Dalton, 2003). Além disso, a obesidade é fator de risco independente para a ocorrência de aterosclerose e morte súbita, especialmente em homens abaixo de 50 anos (Hubert, 1983).

A maior prevalência de hipertensão na obesidade tem sido atribuída a hiperinsulinemia decorrente da RI presente em indivíduos obesos, principalmente naqueles que apresentam excesso de gordura na região abdominal (Selby, 1989). A hiperinsulinemia promove ativação do sistema nervoso simpático e reabsorção tubular de sódio, o que contribui para aumentar a resistência vascular periférica e a pressão arterial. Outros fatores de risco para DCV, tais como intolerância à glicose e dislipidemia também estão associados a hiperinsulinemia e a RI.

Outras doenças podem estar presentes no paciente obeso grave. Dentre as doenças digestivas, destacam-se a colelitíase, neoplasia da vesícula biliar e esteatose hepática com ou sem cirrose (Ângulo, 2002; Marchesini 2001; Austin, 1991; Sims & Berchtold, 1982).

Nesta população, o fígado apresenta-se significativamente maior do que em pessoas de peso normal, devido a um aumento no tamanho e no número de células parenquimatosas. Embora, alguns testes de função possam estar normais, a

obesidade está relacionada com condições fisiopatológicas que podem comprometer a função hepática, como por exemplo, a esteatose, inflamação portal, lipogranulomas, indução de granulomas de células epitelióides e necrose focal ocasional (Ferraz et al, 2004).

### 2.2.1.3 - Diagnóstico da Obesidade

É possível estabelecer dois tipos de diagnósticos frente a um paciente obeso: um diagnóstico quantitativo, que se refere à massa de tecido adiposo, e um diagnóstico qualitativo, que se refere à distribuição de gordura corporal ou à presença de adiposidade visceral (Bray, 1985).

O diagnóstico quantitativo baseia-se no cálculo do IMC, obtido através da razão entre o peso e a altura<sup>2</sup> (Peso/Altura<sup>2</sup>), também chamado de índice de Quetelet. De acordo com a OMS (WHO, 1998), a faixa do IMC situada a partir de 40 kg/m<sup>2</sup> indica o indivíduo com obesidade mórbida e extremo risco de desenvolvimento de doenças (Quadro 2).

**Quadro 2.** Classificação da Obesidade e Risco de DCV, de acordo com a OMS.

<b><i>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</i></b>	<b><i>Classificação</i></b>	<b><i>Risco de Doença</i></b>
18 a 24,9	Eutrófico	Baixo
25 a 29,9	Sobrepeso (Pré-Obesidade)	Moderado
30 a 34,9	Obesidade Grau I	Alto
35 a 39,9	Obesidade Grau II	Muito Alto
≥ 40	Obesidade Grau III (Mórbida)	Extremo

Fonte: OMS, 1998.

Embora o IMC, na prática clínica, seja o instrumento mais utilizado, pois seu cálculo é simples, rápido e apresenta uma boa correlação com a adiposidade corporal, não há como distinguir gordura central de gordura periférica, e pode-se superestimar o grau de obesidade em indivíduos musculosos (Bray, 1985).

Estudos indicam que a forma pela qual a gordura está distribuída pelo corpo é mais importante do que a gordura corporal total na determinação do risco individual de doenças. Portanto, é extremamente relevante identificar a distribuição de gordura, visto que a obesidade andróide (região abdominal) está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (Cuppari et al, 2002).

A Relação Cintura Quadril (RCQ) é o indicador mais freqüentemente utilizado para identificar a distribuição de gordura corporal, sendo definida pela divisão do maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca pelo perímetro dos quadris no nível dos trocânteres femorais com o indivíduo em decúbito dorsal. Índices superiores a 0,8 em mulheres e 0,9 em homens definem distribuição central de gordura e estatisticamente se correlacionam com maior quantidade de gordura visceral medidas por métodos de imagem como ultrasonografia, tomografia ou ressonância magnética.

Estudos recentes têm recomendado a medida isolada da circunferência da cintura, tendo em vista que a sua medida independe da altura, correlaciona-se fortemente com o IMC e parece predizer melhor o tecido adiposo visceral (Cuppari et al, 2002). Os limites normais são < 95cm para homens e < 80cm para mulheres (Bray, 1985; Després et al, 1991). Foram utilizados como pontos de corte as recomendações da OMS (1998).

**Quadro 3.** Classificação de Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade

Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade		
	Elevado	Muito Elevado
Homem	> 94 cm	> 102 cm
Mulher	> 80 cm	> 88 cm

Fonte: OMS, 1998.

### 2.2.2 - Alterações Relacionadas à Glicemia

O Diabetes Mellitus (DM) é uma doença do grupo de alterações metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina, na ação de insulina, ou em ambos. No fim da década de 1980, o DM acometia 7,6% dos brasileiros entre 30 e 69 anos. (Malerbi & Franco, 1992).

A insulina é um hormônio produzido pelo pâncreas, fundamental na metabolização da glicose. Conseqüentemente, na falta de insulina ocorre a elevação da glicose no sangue, a hiperglicemia, que caracteriza o diabetes. Vários processos estão envolvidos no desenvolvimento do DM, variando desde a destruição das células beta do pâncreas, produtoras de insulina, por mecanismos auto-imunes até as anormalidades que resultam na resistência auto-imune à insulina (The Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002).

Para avaliação das condições glicêmicas existem diversos exames laboratoriais:

**Glicemia em Jejum:** nível de glicose sangüínea após um jejum de 08 a 12 hs.

**Teste de Tolerância Oral à Glicose (TTG):** Acompanhamento da taxa de glicemia após ingestão de 75g de glicose, em jejum, no tempo de 0 a 120 min após a ingestão.

**Glicemia Pós-Prandial:** nível de glicose sangüínea medido 2h após a refeição.

**Teste de Hemoglobina Glicada (A1C):** A hemoglobina glicada representa a combinação da glicose com a hemoglobina. Se os níveis de glicose aumentam no sangue há mais ligação desta glicose com a hemoglobina e mais altos são os valores de hemoglobina glicada. Normalmente, menos de 5,2% da hemoglobina é glicada. Este exame pode servir como base para manutenção do paciente diabético, já que reflete os níveis de glicose na circulação nas últimas 6-8 semanas.

**Quadro 4.** Classificação das alterações glicêmicas segundo as alterações da glicemia em jejum e da tolerância à glicose.

Classificação	Glicemia em jejum	TTG 75 gr. 2hs
Normal	< 100 mg/dl	<140 mg/dl
Pré-diabetes	≥ 100-125 mg/dl	140-199 mg/dl
Diabetes Mellitus	≥ 126 mg/dl	≥ 200 mg/dl

(ADA, 2005)

### **2.2.3 - Resistência Insulínica**

A RI se constitui o maior fator de risco para o desenvolvimento do DM II (Reaven, 2004). A RI caracteriza-se pela redução da captação de glicose, provocando um mecanismo compensatório ao aumentar a produção de insulina pelas células beta pancreáticas elevando-se assim, os níveis de insulina circulantes (hiperinsulinemia). A insulina estimula a captação de glicose no músculo esquelético, e tecido adiposo e diminui a produção hepática de glicose, por reduzir a glicogenólise e gliconeogênese (Bessesen, 2001). Além disso, a insulina suprime a mobilização dos ácidos graxos não esterificados do tecido adiposo por suprimir a lipólise (Bessesen, 2001). Quanto maior a sensibilidade à insulina, especialmente, no músculo, menor é a necessidade de secreção insulínica pelo pâncreas para manter a homeostase glicêmica. O tecido muscular tem sido considerado o maior local de captação de glicose mediada por insulina *in vivo*, com o tecido adiposo contribuindo relativamente pouco para o equilíbrio corporal de glicose (Kahn & Flier, 2000).

No estado de RI, inversamente ocorre, por mecanismo compensatório, maior secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. A hiperinsulinemia surge como um mecanismo compensatório em resposta aos elevados níveis de glicose circulante. Os níveis de glicose em jejum, presumidamente, conseguem se manter normais enquanto o estado de insulino-resistência consegue ser compensado pela hiperinsulinemia. Entretanto, a falência da secreção insulínica levando a uma hiperglicemia, ocorre mais tardiamente (Tenenbaum et al, 2003). Considera-se que a resistência à ação da insulina e a hiperinsulinemia precedem o diagnóstico do DM II em até uma década (Cohn et al, 2001).

Além disso, verifica-se um bloqueio diminuído na glicogenólise e gliconeogênese no fígado facilitando o estado de hiperglicemia, e aumento de ácidos graxos livres circulantes (Reaven, 2002). Já a própria hiperinsulinemia *per si* pode causar RI por promover “contra-resposta” negativa nos receptores de insulina (Khan & Flier, 2000).

Tanto fatores genéticos como adquiridos podem produzir RI, porém ressalta-se que a obesidade é a causa mais comum do seu desenvolvimento nas sociedades ocidentais. Em vários estudos verifica-se que a utilização de glicose mediada por insulina diminui na medida em que se aumenta o excesso de gordura corporal. (Bogardus et al, 1985).

Os obesos são o grupo cuja RI se faz mais freqüente (Reaven, 2002). O fator dominante na obesidade é a permanente elevação plasmática dos AGL's e a predominante utilização de lipídios pelos músculos, induzindo a uma diminuição da captação de glicose e à insulino-resistência (Tenenbaum et al, 2003). Vale ressaltar que a obesidade central, e não a periférica, demonstra estar mais associada a RI e a aumento do risco cardiovascular (Lerario et al, 2002).

### **2.2.6 - Dislipidemia**

A RI e a obesidade são as responsáveis por mecanismos desencadeadores de anormalidade lipídicas. Os AGL's provenientes do tecido adiposo visceral induzem ao aumento da produção de partículas de VLDL-c, e a hiperinsulinemia estimula a síntese de triglicerídeos (Rosenbaum & Ferreira, 2003).

Na hiperinsulinemia, o fluxo aumentado de ácidos graxos livres, pela circulação portal na obesidade abdominal, leva a aumento da síntese hepática de

triglicerídeos, com produção de VLDL-c com maior concentração de triglicerídeos do que as VLDL-c habituais.

Por serem anormais na composição, essas lipoproteínas, não se fixam aos receptores hepáticos responsáveis pela sua remoção plasmática. Assim, apenas 20% a 40% das VLDL-c ricas em triglicérides, são catabolisadas a LDL-c, ao contrário das VLDL-c normais, mais pobres em triglicerídeos, que praticamente são convertidas a LDL-c. As LDL-c que se produzem, ricas em triglicérides, por serem anormais, como os VLDL-c precursoras, tornam-se susceptíveis de hidrólise pelas lípases hepática e lipoprotéica, resultando na produção de partículas menores e mais densas, passando mais facilmente pela íntima arterial e levando à formação de células espumosas, sendo, portanto mais aterogênicas. Em conjunto a isso, observa-se uma redução do HDL-c, que tem sido explicado pela ativação da cholesterol ester-transferase protein (CETP), que aumenta a transferência de ésteres de colesterol do quilomícron ao HDL-c (Rosenbaum & Ferreira, 2003). Na hipertrigliceridemia, as concentrações de VLDL-c e HDL-c tendem a ser inversamente proporcionais (Wajchenberg et al, 1992).

De acordo com Hansen (1999), a RI / intolerância à glicose, obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia guardam relação com esteatose hepática não alcoólica, fibrose hepática, dentre outras alterações.

### **2.2.7 – Hipertensão Arterial**

A HAS apresenta elevado custo médico-social, principalmente por sua participação como fator de risco para doença cerebrovascular, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, doença vascular de

extremidades. A partir da década de 60, as DCV superaram as doenças infecto-contagiosas como primeira causa de morte no país (V-DBHA, 2006).

A hipertensão arterial é um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento das DCV, explicando 40% das mortes por acidente vascular encefálico e 25% daquelas por doença arterial coronariana (The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 1997).

As taxas de prevalência na população urbana adulta brasileira variam de 22,3% a 43,9% (Gus et al., 1995; Ayres, 1991).

Os níveis de pressão arterial podem ser classificados de acordo com a Pressão Sistólica (PS) e Pressão Diastólica (PD) como ótimos (PS < 120 e PD < 80mmHg), normais (PS <130 e PD <85 mmHg), limítrofes (PS entre 130-139 e PD entre 85-89), hipertensão estágio 1-leve (PS entre 140-159 e PD entre 90-99), hipertensão estágio 2-moderado (PS entre 160-179 e PD entre 100-109), hipertensão estágio 3-grave (PS ≥ 180 e PD ≥ 110) e hipertensão sistólica isolada (PS ≥ 140 e PD <90). De acordo com a V-DBHA (2006), deve ser considerado sempre o valor mais alto obtido para a classificação. Níveis de pressão arterial acima de 130/85 mmHg estão relacionados a doenças coronarianas.

Embora não exista um consenso no reconhecimento da RI ou hiperinsulinemia na gênese da hipertensão, é razoável supor que algumas ações da insulina, quando em excesso, como a reabsorção renal de sódio, atividade simpática e efeitos tróficos no tecido muscular liso podem contribuir para a elevação da pressão arterial (Baum, 1987; Rowe, 1981; Mulvany, 1986).

De Fronzo e Ferranini (1991) estipularam quatro mecanismos gerais pelos quais a hiperinsulinemia poderia elevar a pressão arterial cronicamente:

***A . Aumento da reabsorção renal de sódio e água:***

A insulina tem efeito antinatriurético. Estudos clínicos sobre a perda de peso em obesos e diabéticos tipo II, e ingestão aguda de carboidratos, mostraram que a redução dos níveis de insulina leva à natriurese. Por sua vez, a elevação insulínica provoca retenção de sódio. Entretanto para que a hiperinsulinemia compensatória induza à retenção de sódio pelo rim, expansão do volume extracelular e hipertensão, é necessário que o rim mantenha uma sensibilidade normal à insulina na presença de resistência a esse hormônio por outros tecidos.

***B . Ativação do Sistema Nervoso Simpático:***

Dados epidemiológicos (Daly & Landsberg, 1991) sugerem que a insulina estimula o SNS, aumentando a secreção de norepinefrina que leva a hipertensão.

***C . Alteração do transporte de íons pelas membranas celulares:***

A hiperinsulinemia pode alterar a atividade de diversas bombas de sódio que estão presentes em todas as membranas celulares, incluindo as das células musculares lisas arteriolares, levando ao acúmulo intracelular de sódio que sensibiliza estas células aos efeitos pressores da norepinefrina e angiotensina II.

***D . Proliferação das células musculares lisas dos vasos:***

A insulina, através da maior produção dos fatores de crescimento das células musculares lisas endoteliais contribui para o desenvolvimento de hipertensão, por causar hipertrofia da parede arteriolar e, desta forma, obstrução da luz dos vasos envolvidos na regulação da pressão arterial sistêmica.

### 2.3 - Síndrome Metabólica

A SM é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco para as DCV usualmente relacionados à deposição central de gordura e à RI. Os componentes-chave da SM são a hipertensão, a adiposidade central, a dislipidemia e a intolerância à glicose (I-DBSM, 2004).

A alteração no metabolismo da glicose, mediada pela insulina, foi identificada como risco para a saúde humana em 1936 com Himsworth, quando este concluiu que havia, pelo menos, dois grupos de pacientes definidos como "insulino-sensíveis" ou "insulino não-sensíveis". Pela primeira vez identificou-se que a regulação glicêmica ideal não dependia somente da presença de insulina no sangue. Anos subseqüentes confirmaram que não somente a RI, como também a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade abdominal, a hipertrigliceridemia, acompanhada de diminuição da fração de *High Density Lipoprotein* (HDL-c), formavam uma síndrome fortemente associada à aterosclerose e ao DM. Conseqüentemente, também estavam associadas ao maior risco cardiovascular, sendo definido por Reaven (1988) como síndrome X. Nos dias atuais, a OMS (1999) recomenda a utilização do termo SM.

Atualmente, estima-se que a prevalência da SM esteja entre 22% e 24% da população adulta e entre 50 a 60 % na população acima de 50 anos, nos Estados Unidos. Projeções para o ano de 2010 sugerem 50 a 75 milhões ou mais de americanos manifestarão a Síndrome (Ford et al., 2003). Vale ressaltar que são esperadas diferenças relacionadas com sexo, idade, estilo de vida e etnia (Hansen, 1999). Estudos mostram que, além destes fatores, herança genética, tabagismo, elitismo, dislipidemia, obesidade, sedentarismo, inatividade física, fatores dietéticos,

entre outros, estão associados ao desenvolvimento dos fatores de risco para a SM (Ministério da Saúde, 1993).

Existe a influência direta do envelhecimento sobre a hipertensão arterial, perfil lipídico e DM (Ramires et al., 1996). Tanto a hipertensão arterial, como a DM são mais prevalentes em indivíduos acima de 60 anos (Mesquita, 2003). A grande prevalência de hipertensão arterial está relacionada ao endurecimento das paredes arteriais, observados na senescência. O aumento da prevalência de DM II também pode ser associado ao envelhecimento, pela natural redução da tolerância à glicose, verificada no idoso (Ramires et al., 1996).

O estudo da SM tem sido dificultado pela ausência de consenso na sua definição e nos pontos de corte dos seus componentes, com repercussões na prática clínica e nas políticas de saúde. A OMS (1998) propôs uma definição para a SM, na qual indivíduos com DM II ou intolerância à glicose, deveriam ter pelo menos dois dos seguintes componentes: pressão arterial > 140/90 mmHg; hipertrigliceridemia (triglicérides > 150 mg/dL) ou níveis de HDL-c < 35 mg/dL para homens e < 40 mg/dL para mulheres; obesidade central medida pela razão cintura-quadril > 0,90 para homens e > 0,85 para mulheres ou Índice de massa corporal > 30Kg/m<sup>2</sup>; e microalbuminúria (albumina > 20 µg/min) ou razão albumina/creatina >30 mg/g (Albertl & Zimmet, 1998). Aqueles sem alteração da tolerância à glicose deveriam ter a RI documentada através do *clamp euglicêmico*, do HOMA IR ou da insulinemia basal elevada, além de dois dos critérios descritos acima.

O European Group for the Study of Insulin resistance (EGIR, 1999) considera SM a presença de hiperinsulinemia de jejum maior que 25% e pelo menos dois dos seguintes quesitos: glicemia em jejum > 6,1 mmol/L, exceto a presença de DM II confirmada; pressão arterial > 140/90 mmHg (ou hipertensão em tratamento);

triglicerídios > 2.0 mmol/l ou HDL-c < 1,0 mmol/L (ou dislipidemia em tratamento); e circunferência abdominal > 94 cm em homens ou > 80 cm em mulheres.

Em 2001, um grupo de especialistas norte-americanos do National Cholesterol Education Program (NCEP) propôs uma nova definição da SM, baseada em dados clínicos mais reprodutíveis do que as medidas da RI - Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III 2001). O diagnóstico é feito quando três ou mais dos fatores de risco a seguir estão presentes: circunferência abdominal > 102 cm em homens ou > 88 cm em mulheres; triglicerídios  $\geq$  150 mg/dL; HDL-c < 40mg/dl em homens ou < 50 mg/dL em mulheres; pressão arterial  $\geq$  130/85 mmHg e glicemia em jejum  $\geq$  110 mg/dL. Em face da recomendação da American Diabetes Association (2004) o ponto de corte proposto para o diagnóstico de glicemia de jejum alterada passou de 110mg/dL para 100mg/dL (Grundy et al., 2005). Pela sua simplicidade e praticidade, é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM (I-DBSM, 2004).

Segundo o American College of Endocrinology (ACE, 2003), a SM é caracterizada pela presença de, pelo menos, um dos seguintes fatores: diagnóstico de DCV, hipertensão, Síndrome de ovários policísticos, ou acanthosis nigricans, história familiar de DM II, hipertensão ou DCV, história de diabetes gestacional ou intolerância à glicose, etnia não-caucasiana, estilo de vida sedentário, IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup> ou circunferência abdominal > 40 polegadas em homens e 35 polegadas em mulheres, idade > 40 anos. Além destes fatores, é necessária a presença de, pelo menos, dois dos seguintes critérios: triglicerídios > 150 mg/dL, HDL-c < 40 mg/dL em homens e < 50 mg/dL em mulheres, pressão arterial > 130/85 mmHg e glicemia em

jejum entre 110-125 mg/dL ou após sobrecarga de 2 horas glicose entre 140-200 mg/dL (diabéticos são excluídos deste critério).

Segundo Alonso et al., (1998), dentre as causas da SM estão o sobrepeso, a inatividade física e uma dieta rica em carboidratos, correspondendo a mais de 60% da ingestão calórica total, além de fatores genéticos. Nos últimos anos vem ocorrendo um aumento do número de doenças crônicas como obesidade, diabetes, DCV. Há também fatores de risco associados como tabagismo, estresse, sedentarismo, alimentação inadequada que sugerem um crescimento da morbidade de mortalidade da população adulta mundial (Duncan & Schmidt, 2001).

A coexistência destes fatores no mesmo indivíduo associa-se ao aumento na incidência de DCV. Bonora et al. em 2003, verificaram que pacientes com SM têm um aumento na prevalência (32,9% versus 17,8%) e na incidência (19,9% versus 3,9%) de DCV quando comparados com indivíduos sem SM. Foi também observado que a mortalidade cardiovascular aumentou em pacientes com SM (6,8% versus 1,7%). Segundo Lakka et al., em 2002, homens com SM têm, aproximadamente, 2,6 a 3 vezes mais chances de mortalidade por DCV e 1,9 a 2,1 mais chances de mortalidade por outras causas.

De acordo com a OMS (1998), os fatores de risco mais importantes para a morbimortalidade relacionada às Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são: HAS, hipercolesterolemia, ingestão insuficiente de frutas, hortaliças e leguminosas, sobrepeso ou obesidade, inatividade física e tabagismo. Cinco desses fatores de risco estão relacionados à alimentação (hipercolesterolemia, obesidade, sobrepeso, inadequação dietética) e à atividade física e três deles (hipercolesterolemia, HAS e obesidade) têm grande impacto no aparecimento da SM.

## 2.4 - Retinol, Carotenóides e Fatores de Risco para Doença Cardiovascular

Atualmente, estudos também têm demonstrado correlação entre baixos níveis séricos de retinol e/ou carotenóides e alguns fatores de risco para o desenvolvimento às DCV, fato extremamente relevante visto a importância destes antioxidantes para a manutenção da saúde cardiovascular (Basu et al, 1997; Oliveira et al, 1996; Abahusain, 1999; Russo et al 1998; Reddy et al, 1999; Neuhouser et al, 2001).

Tem sido relatado na literatura que conforme há aumentos dos níveis tensionais dos indivíduos há aumento da produção de radicais livres e diminuição dos níveis séricos de antioxidantes. Estudos realizados com indivíduos hipertensos encontraram baixos níveis séricos de retinol, sendo relatada associação inversa entre os níveis séricos deste nutriente e a pressão arterial do indivíduo (Reddy et al, 1999; Neuhouser et al, 2001).

Pesquisas apontam baixos níveis séricos de  $\beta$ -caroteno em indivíduos DM II e obesos (Abahusain, 1999; Russo et al 1998), fato bastante preocupante tendo em vista que os pacientes com DCV, muitas vezes, apresentam uma série de fatores de risco para essas doenças, fato que pode interferir sobre seu estado nutricional de vitamina A.

Serban et al (1998) concluíram que existe associação entre dislipidemia, hiperglicemia, altos níveis de peróxidos lipídicos e diminuição da capacidade antioxidante, implicando em aumentado risco de desenvolvimento de ataques cardiovasculares. Assim, tanto a hiperglicemia, quanto as dislipidemias, tendem a aumentar os peróxidos lipídicos, o que pode implicar em diminuição dos níveis de antioxidantes séricos, como retinol e o  $\beta$ -caroteno.

O tabagismo está relacionado com grande produção de substâncias oxidantes, relacionadas com a diminuição dos níveis séricos de carotenóides (Kelly, G.;2002). Kohlmeier & Hastings (1995), encontraram diminuição das concentrações séricas de carotenóides em fumantes, sendo este declínio proporcional ao número de cigarros utilizados por dia. Estes autores verificaram, ainda, diminuição das concentrações séricas de  $\beta$ -caroteno nesses indivíduos, sugerindo-se relação entre a diminuição dos níveis circulantes de  $\beta$ -caroteno e sua elevada utilização como antioxidante.

Ascherio e colaboradores (1992), verificaram que fumantes apresentavam menores concentrações de  $\beta$ -caroteno e  $\alpha$ -caroteno, sendo encontrada associação inversa mais fraca com relação às concentrações plasmáticas de luteína e zeaxantina.

Singhal et al (2001) concluíram que a ingestão de antioxidantes diminuiu os níveis de peroxidação lipídica. As vitaminas A e E, sendo antioxidantes, possuem efeito antiperoxidativo. Ambas atuam como fatores antiagregantes, afetam os processos de transporte e utilização de  $O_2$ , aumentam os níveis de HDL e potencializam a ação hipolipêmica do ácido nicotínico (Butturini, 1982). Também já foi observado que a terapia combinada de insulina com vitamina A foi mais efetiva para inibir o estresse oxidativo do que as terapias com insulina ou com vitamina A estritamente (Zobali et al, 2002), demonstrando que tanto o estado nutricional de vitamina A, quanto o controle glicêmico, estão relacionados com o estresse oxidativo e que ambos devem ser adequados.

Quanto à obesidade, a literatura é escassa em trabalhos que avaliem o estado nutricional de vitamina A. Viroonudomphol et al. (2004) encontram correlação

negativa entre os níveis de IMC e de retinol sérico, em estudo realizado com pacientes com sobrepeso e obesidade.

Poucos trabalhos têm se destinado a avaliar o estado nutricional de vitamina A em indivíduos com SM. Ford et al (2003) encontraram níveis diminuídos de vitamina C, E e carotenóides, bem como menor ingestão dietética de frutas e vegetais entre indivíduos com SM. Além disso, os níveis de carotenóides diminuíam de acordo com o aumento do número de componentes da SM.

Portanto, considerando a atuação antioxidante do retinol e dos carotenóides e sua importância para a manutenção da saúde cardiovascular, sobretudo em pacientes com fatores de risco para esta doença ou a conjugação destes, é extremamente importante a manutenção de hábitos alimentares saudáveis, objetivando manter níveis adequados destes antioxidantes.

### **III- JUSTIFICATIVA**

Considerando que a vitamina A protege o organismo contra o estresse oxidativo, prevenindo danos e lesões teciduais relacionados a DCV e que a prevalência de obesidade vem aumentando significativamente com a transição nutricional, o presente estudo buscou identificar fatores associados a DVA no aparecimento e/ou agravamento das co-morbidades associadas à obesidade, visando subsidiar estratégias de intervenção.

## **IV- OBJETIVOS**

### **4.1- Objetivo Geral**

Investigar os níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno e sua relação com fatores de risco para doença cardiovascular na obesidade mórbida.

### **4.2- Objetivos Específicos**

- Investigar o estado nutricional de vitamina A, através dos indicadores bioquímico (níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno) na obesidade morbida;
- Avaliar o perfil lipídico e sua relação com os níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno;
- Analisar os níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno segundo os fatores de risco para DCV (perfil lipídico, pressão arterial, glicemia, insulina basal, resistência insulínica, IMC, circunferência da cintura e abdominal e a relação cintura-quadril);
- Avaliar a relação entre os níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno e o diagnóstico de SM, segundo os critérios do NCEP e da OMS.

## **V- MATERIAIS E MÉTODOS**

### **5.1- Desenho do Estudo**

Conforme o desenho escolhido para a seleção da amostra e procedimentos analíticos e estatísticos, trata-se de um estudo descritivo do tipo transversal.

### **5.2- Delineamento do Estudo**

Esse estudo representa uma das etapas de um projeto mais amplo intitulado “Estado nutricional de Vitamina A em indivíduos submetidos à gastroplastia redutora em Y de Roux”, sob a responsabilidade do Grupo de Pesquisa em Vitamina A do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

### **5.3- Casuística**

O estudo investigou 189 indivíduos com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ , de ambos os sexos sem distinção de cor ou classe social, acompanhados pela Clínica Cirúrgica Carlos Saboya na cidade do Rio de Janeiro, no período de fevereiro a setembro de 2006. A referida clínica realiza em média 250 cirurgias Gastroplastia Redutora em Y de Roux por ano, com isso, cerca de 76% dos pacientes com indicação cirúrgica foi arrolados para o presente estudo.

A inclusão de cada paciente no projeto foi feita mediante autorização formal, através da assinatura de termo de consentimento (Anexo 1) após esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos do projeto por parte do pesquisador, de acordo

com as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde (1987). Os pacientes foram informados que, em contrapartida à sua participação no estudo, teriam um diagnóstico completo de sua condição nutricional, tratamento das carências nutricionais diagnosticadas, educação nutricional individualizada e que os resultados obtidos lhes seriam informados.

Alguns esclarecimentos adicionais foram fornecidos pelo pesquisador ao paciente sobre garantias do sujeito da pesquisa:

- 1- Acesso, a qualquer momento, às informações sobre procedimentos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer dúvidas.
- 2- Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade do programa de diagnóstico, tratamento e prevenção da carência de vitamina A.
- 3- Garantia de sigilo e privacidade.
- 4- Informações de nomes, endereços e telefones dos responsáveis pelo acompanhamento da pesquisa, para contatos.

Após o consentimento, os participantes serão submetidos às etapas do protocolo da pesquisa (Anexo 2).

## **5.4- Critérios de exclusão**

- Recusa em participar do estudo;
- Síndromes disabsortivas;
- Infecções agudas e crônicas;
- Gestantes e nutrizes;
- Ter feito cirurgia bariátrica prévia;
- Uso de medicamento ou suplemento vitamínico contendo vitamina A.

## **5.5 - Métodos**

### **5.5.1 - Antropometria**

#### **Peso**

Para a obtenção do peso foi utilizada uma balança tipo plataforma (Welmy), com capacidade máxima de 150Kg. O procedimento de pesagem foi realizado, com balança calibrada em zero, o paciente trajando roupa hospitalar (uniforme padrão), descalço, e com a bexiga vazia. Para a pesagem ele permaneceu em pé sobre a plataforma da balança com o peso do corpo igualmente distribuído entre os pés. Foram realizadas duas medidas e considerada a média entre ambos, com variação máxima permitida entre as duas medidas de 0,1 kg (Lohman et al, 1988).

#### **Estatura**

A estatura foi obtida por meio do estadiômetro portátil (marca Seca®), graduado em décimos de centímetros, afixado a uma superfície plana. O paciente foi medido descalço, vestindo o uniforme padrão do hospital, sem chapéu, adereços

ou gorro. O paciente foi posicionado verticalmente com braços estendidos ao longo do corpo, ombros relaxados com os calcanhares juntos, e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt. Calcanhares, nádegas omoplatas e dorso da cabeça foram mantidos em contato com a superfície vertical do instrumento. Porém, nos pacientes com dificuldades de permanecer nesta posição de alinhamento, foram posicionados somente com glúteos e calcanhares ou crânio em contato com a haste vertical. Antes da leitura da medida o paciente se posicionou firmemente, enquanto a haste móvel do estadiômetro foi deslocada até a parte superior da cabeça. A medida foi registrada com aproximação de 0,5 cm. Foram realizadas duas medidas e uma terceira no caso em que a diferença entre as duas primeiras foi maior do que a variação permitida. A altura registrada na ficha de avaliação do estado nutricional correspondeu à média de duas medidas mais próximas (Lohman et al., 1988).

### **Índice de Massa Corporal**

O IMC é um indicador do estado nutricional calculado a partir da seguinte fórmula: peso atual (kg) / estatura (m<sup>2</sup>) (Cuppari et al, 2002). Os pontos de corte adotados foram os recomendados pela OMS (1995) para classificação de magreza, e pela OMS (1998) para classificação de eutrofia, sobrepeso, e obesidade.

O presente estudo contempla indivíduos com obesidade grau III segundo os critérios de classificação propostos pela OMS (1998) , ou seja, aqueles com IMC  $\geq$  40,0 kg/m<sup>2</sup>. Além disso a amostra foi classificada em classes intervalares de 5 kg/m<sup>2</sup>, dando origem a cinco faixas: faixa 1 para aqueles entre 40 e 44,9 kg/m<sup>2</sup>, faixa 2 aqueles entre 45 e 49,9 kg/m<sup>2</sup>, faixa 3 entre 50 e 54,9 kg/m<sup>2</sup>, faixa 4 aqueles entre 55 e 59,9 kg/m<sup>2</sup>, e faixa 5 para aqueles entre 60 a 64,9 kg/m<sup>2</sup>.

### **Distribuição de Gordura Corporal**

▪ **Circunferência da Cintura:**

Estudos recentes têm recomendado a medida isolada da circunferência da cintura, tendo em vista que a sua medida independe da altura, correlaciona-se fortemente com o IMC e parece predizer melhor o tecido adiposo visceral (Cuppari et al, 2002). A sua aferição foi realizada com o paciente em pé, com abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e pés juntos, utilizando uma fita métrica não extensível. A fita circundou o indivíduo na linha natural da cintura, na região mais estreita entre o tórax e o quadril, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. A medida foi realizada no final da expiração normal do indivíduo (Iohman, 1988). Foram utilizados como pontos de corte as recomendações da OMS (1998):

Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade	Elevado	Muito elevado
	Homem	> 94 cm
Mulher	> 80 cm	> 88 cm

Fonte: OMS, 1998.

▪ **Circunferência do Quadril:**

A sua aferição foi realizada com o paciente em pé, braços ao lado do corpo e pés juntos, utilizando uma fita métrica não extensível. A fita circundou o quadril na região de maior perímetro entre a cintura e a coxa, com o indivíduo usando roupas finas (Iohman, 1988).

▪ **Relação cintura-quadril (RCQ):**

Foi determinada a partir da seguinte equação:  $RCQ = \text{circunferência da cintura} / \text{circunferência do quadril}$ . Uma relação superior a 1,0 para homens e 0,85 para mulheres é indicativa de risco para o desenvolvimento de doenças (Cuppari et al, 2002).

▪ ***Circunferência Abdominal:***

A sua aferição foi realizada com o paciente em pé, com abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e pés juntos, utilizando uma fita métrica não extensível. A medida foi realizada na maior extensão da região abdominal anterior. Esta medida é geralmente, mas nem sempre, ao nível da cicatriz umbilical (Iohman, 1988).

**5.5.2 - Manometria**

A pressão arterial foi medida no membro superior direito, na posição supina, com os indivíduos sentados e em repouso por pelo menos cinco minutos. O esfigmomanômetro utilizado foi o de coluna de mercúrio, com o ponto zero localizado ao nível da linha axilar média. Os manguitos eram adequados à circunferência e comprimento do braço dos indivíduos, de acordo com as normas da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (V-DBHA, 2006). Foram realizadas três medidas com intervalo de, no mínimo, de um minuto entre as mesmas, sendo a média das duas últimas consideradas a pressão arterial do indivíduo.

No quadro 5 é apresentada a classificação dos níveis de pressão arterial em adultos. Foi considerado HAS, os indivíduos como a pressão arterial sistólica maior ou igual a 140mmHg, pressão arterial diastólica maior ou igual a 90mmHg (V-DBHA, 2006).

**Quadro 5.** Classificação da pressão arterial em adultos acima de 18 anos de idade.

<b>Classificação</b>	<b>Pressão Sistólica (mmHg)</b>	<b>Pressão Diastólica (mmHg)</b>
Ótima	<120	<80
Normal	<130	<85
Limítrofe	130-139	85-89
Hipertensão estágio 1	140-159	90-99
Hipertensão estágio 2	170-179	100-109
Hipertensão estágio 3	>180	>110
Hipertensão Sistólica Isolada	>140	<90

(V-DBHA, 2006)

### **5.5.3 - Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A**

#### **Indicador Bioquímico** (níveis séricos de retinol e $\beta$ -caroteno)

Foi coletada uma amostra de 5 ml de sangue para análise laboratorial do retinol sérico, após jejum mínimo de 8 horas. As amostras foram imediatamente encaminhadas ao Laboratório de Bioquímica do Instituto de Nutrição Josué de Castro – UFRJ, devidamente protegidas da oxidação e da irradiação ultravioleta. As amostras foram prontamente centrifugadas (3.000 RPM) para separação e extração do soro. Após a centrifugação, o soro será extraído e transferido para Ependorfs previamente rotulados com tinta indelével (contendo toda a informação pertinente), envolvidos em papel alumínio e novamente etiquetados, para armazenamento imediato em freezer, a uma temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ , para posterior análise.

Os níveis séricos de retinol e carotenóides foram avaliados por cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada a espectrometria de massas (CLAE-EM), no laboratório do Instituto de Bioquímica da UFRJ.

Os níveis de retinol sérico foram apresentados por classes intervalares de 0,35  $\mu\text{mol/L}$  (ou 10  $\mu\text{g/dl}$ ) para permitir sua classificação de acordo com as recomendações da OMS. Isto permite detectar os grupos com valores de deficiência severa ( $< 0,35 \mu\text{mol/L}$  ou  $< 10 \mu\text{g/dl}$ ), marginal moderada ( $0,35 \mu\text{mol/L} \leq 0,70 \mu\text{mol/L}$  ou  $10 \mu\text{g/dl} \leq 20 \mu\text{g/dl}$ ), valores duvidosos ( $0,70 \mu\text{mol/L} \leq 1,05 \mu\text{mol/L}$  ou  $20 \mu\text{g/dl} \leq 30 \mu\text{g/dl}$ ). No presente estudo, os valores de retinol sérico  $\geq 1,05 \mu\text{mol/L}$  foram considerados adequados e o ponto de corte  $< 1,05 \mu\text{mol/L}$  ( $< 30 \mu\text{g/dl}$ ) foi utilizado para indicar DVA.

O ponto de corte utilizado para indicar inadequação dos valores séricos de  $\beta$ -caroteno foi menor ou igual a 40  $\mu\text{g/dL}$ , conforme sugerido por Sauberlich et al (1974).

#### **5.4.4 - Perfil Lipídico**

Foram realizados os seguintes exames laboratoriais para a avaliação do perfil lipídico: colesterol, triglicerídeos, HDL-c e LDL-c, cuja análise foi efetuada no laboratório de análises clínicas em laboratório particular na cidade do Rio de Janeiro - RJ.

O colesterol total foi dosado utilizando-se o método colorimétrico enzimático da esterase-oxidase. Os critérios utilizados para a classificação de risco para o desenvolvimento de DCV segundo o colesterol total foram: colesterol total menor que 200mg/dl, como baixo risco; colesterol total entre 200mg/dl e 239mg/dl como

valores limítrofes e colesterol total maior que 240mg/dl, como a alto risco (NCEP/ATPIII, 2002).

Os critérios de risco à DCV utilizados para classificação do LDL-c colesterol foram: níveis adequados, para valores menores que 100mg/dl; níveis próximos ao adequado, valores entre 100mg/dl e 129mg/dl; limítrofe os valores entre 130mg/dl e 159mg/dl; níveis altos, entre 160mg/dl e 189mg/dl, e níveis muito altos valores maiores ou iguais a 190mg/dl (NCEP/ATPIII, 2002).

Os triglicérides foram dosados pelo método colorimétrico enzimático da Desidrogenase (GPDH-UV). Para a classificação de risco para DCV, e foi utilizado o seguinte critério: triglicérides abaixo de 150mg/dl como normal; triglicérides entre 150mg/dl a 199mg/dl como limítrofe; triglicérides entre 200mg/dl e 499mg/dl como alto risco e triglicérides acima de 500mg/dl, como a risco muito alto (NCEP/ATPIII, 2002).

Os níveis de HDL-c foram dosado pelo método colorimétrico enzimático automático por seleção direta. Os critérios utilizados para a classificação de risco à DCV foram: HDL-c menor que 40mg/dl igual a alto risco; HDL-c maior que 60mg/dl igual a baixo risco (NCEP/ATPIII, 2002).

Para fins de análise estatística, foram categorizados como adequados os valores de baixo risco/normal e inadequados os valores limítrofes/ alto risco/ muito alto risco.

#### **5.5.5- Avaliação de Resistência Insulínica (RI)**

A RI foi determinada pelo método *Homeostasis Model Assessment Index* (HOMA), (Matthews et al, 1985), conforme a seguinte equação:

$$\text{HOMA} = \frac{I \times G}{22,5}$$

Sendo I, a concentração plasmática de insulina e G a concentração plasmática de glicose.

#### **5.5.6 - Insulina Basal**

A insulina basal foi avaliada através da concentração plasmática de insulina basal, expressa em mcU/mL e realizada através do método de Ensaio Imunoenzimático por eletroquimioluminescência.

#### **5.5.7 - Glicemia**

A glicemia foi avaliada através da aferição dos níveis séricos de glicose de jejum, expressa em mg/dL, realizada através do método enzimático colorimétrico.

Os níveis séricos de glicose foram classificados segundo a *American Diabetes Association* (2005), endossados pela Sociedade Brasileira de Diabetes, em Normal, entre 70 mg/dl a 99 mg/dl e inferior a 140mg/dl 2 horas após sobrecarga de glicose; Diabetes  $\geq 126$  mg/dl  $\leq 200$ mg/dl (pontual); Intolerância à glicose: glicemia de jejum entre 100 a 125mg/dl.

#### **5.5.8 - Diagnóstico da Síndrome Metabólica**

A SM foi identificada segundo critérios de diagnóstico recomendados pelo National Cholesterol Education Program (NCEP, 2002) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 1998).

Segundo o NCEP (2002) o diagnóstico da SM é baseado em dados clínicos mais reprodutíveis do que as medidas da RI - Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III 2002). O diagnóstico é feito quando três ou mais dos fatores de risco, a seguir, estão presentes: circunferência abdominal  $> 102$  cm em homens ou  $> 88$  cm em mulheres;

triglicéridios  $\geq 150$  mg/dL; HDL-c  $< 40$ mg/dl em homens ou  $< 50$  mg/dL em mulheres; pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg e glicemia em jejum  $\geq 110$  mg/dL. Em face da recomendação da American Diabetes Association (2004) o ponto de corte proposto para o diagnóstico de glicemia de jejum alterada passou de 110mg/dL para 100mg/dL (Grundy et al., 2005). Pela sua simplicidade e praticidade, é a definição recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM, 2004).

A OMS (1998) propôs para o diagnóstico da SM que os indivíduos com DM II ou intolerância à glicose deveriam ter, pelo menos, dois dos seguintes componentes: pressão arterial  $> 140/90$  mmHg; hipertrigliciridemia  $> 150$  mg/dL ou níveis de HDL-c  $< 35$  mg/dL para homens e  $< 40$  mg/dL para mulheres; obesidade central medida pela razão cintura-quadril  $> 0,90$  para homens e  $> 0,85$  para mulheres ou Índice de Massa Corporal  $> 30$ Kg/m<sup>2</sup>; e microalbuminúria  $> 20$   $\mu$ g/min ou razão albumina/creatina  $>30$  mg/g (Alberti & Zimmet, 1998). Aqueles sem alteração da tolerância à glicose deveriam ter a RI documentada através do *clamp euglicêmico*, do Homeostasis Model Assessment (HOMA IR) ou da insulinemia basal elevada, além de dois dos critérios descritos acima.

#### **5.4.9 - Riscos e Benefícios**

O presente estudo não ofereceu nenhum risco à saúde dos indivíduos, além dos habitualmente associados à coleta de sangue (para determinação do perfil lipídico e níveis séricos de retinol,  $\beta$ -caroteno; insulina e glicose), e mensuração das medidas antropométricas (para avaliação do estado nutricional).

Em contrapartida, os benefícios do estudo envolvem a determinação dos níveis séricos de retinol,  $\beta$ -caroteno; perfil lipídico, insulina, glicose, e medidas

antropométricas cujos resultados foram entregues para todos os participantes do estudo por ocasião da reconsulta. Além disso, os casos de DVA diagnosticados foram tratados através de suplementação (5.000 UI/dia/30dias) e fornecida orientação nutricional, com ênfase nos alimentos fonte de vitamina A, para todos os participantes do estudo, incluindo os indivíduos que apresentaram esta carência nutricional.

#### **5.5.10 - Análise Estatística**

As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SPSS *for windows* versão 8.0. Na descrição da amostra, os dados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão para variáveis numérica e percentual para as variáveis qualitativas. Foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas. Aplicou-se o teste de aderência à curva normal Kolmogorov-Smirnov visando avaliar a simetria da curva de distribuição dos níveis de retinol sérico e demais parâmetros. Identificou-se a distribuição dos valores referidos como não normal.

A comparação das variáveis numéricas entre 2 grupos independentes foi realizada pelo teste de Mann-Whitney.

As associações entre as variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do chi-quadrado  $\chi^2$  ou pelo teste exato de Fisher. O coeficiente de contingência (C) foi fornecido para medir o grau de associação entre as variáveis.

O nível de significância adotado foi de 5%.

### **5.5.11 - Questões Éticas**

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Hospital Universitário Clementino Fraga Filho da UFRJ, sob o registro CAE 007.0.197.197-06 (Anexo 3).

## **VI - Resultados**

A amostra foi composta de 189 indivíduos, sendo 101 (53,4%) do sexo feminino e 88 (46,6%) do sexo masculino. A média de idade foi de 36,5 ±11,7 anos, sendo de 38,92 ±2,05 para homens e 35,5 ±1,14 para mulheres. Não houve diferença significativa entre as médias de idade dos sexos masculino e feminino ( $p=0,141$ ).

### **6.1 - Distribuição dos fatores de risco para DCV**

Considerando a amostra como um todo, independente do diagnóstico da SM, o principal fator de risco observado no grupo foi a inadequação da LDL-c, com 69,8% da amostra apresentando níveis elevados. Além disso, 39,3% apresentavam hipertrigliceridemia, 33,6% tinham níveis inadequados de HDL-c e 46,9% apresentavam hipercolesterolemia. Foi observada, também, a presença de resistência insulínica e elevação da glicemia em 58,5% e 29,7% da amostra. A prevalência de HAS foi de 48,6%.

Quando aplicada à classificação da dislipidemia, segundo risco para DCV, 11,7%, 17,9%, 12,2% e 33,6% dos indivíduos apresentaram, respectivamente, níveis de colesterol, triglicerídeos, LDL-c e HDL-c na faixa considerada como de alto risco para desenvolvimento da doença.

De acordo com a classificação da faixa etária proposta pelo IOM (2001), que divide a idade em 3 faixas, 19-30 anos (faixa 1), 31-50 anos (faixa 2) e 51-70 anos (faixa 3), foram observadas médias significativamente mais elevadas de peso, IMC e CC na faixa etária mais jovem, quando comparadas com a faixa etária mediana. Não foi encontrada diferença significativa entre as faixas 1 e 3; e 2 e 3 (tabela 1).

**Tabela 1.** Média e desvio padrão das variáveis antropométricas segundo faixa etária.

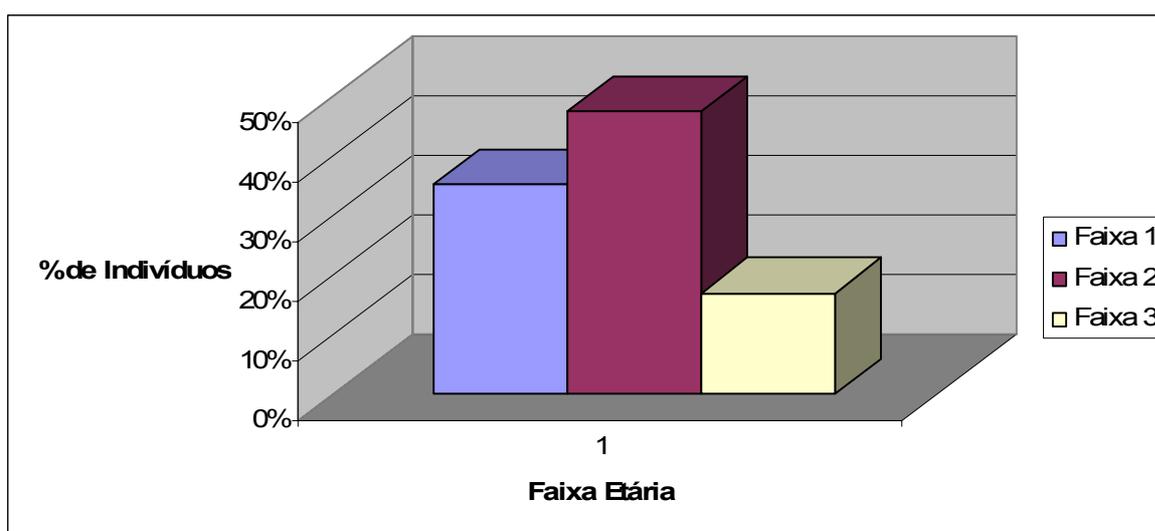
Variáveis Antropométricas	19-30 anos	31-50 anos	51-70 anos	p-valor
Peso	130,0±16,9	115,0±15,7	118,9±16,3	0,008
IMC	46,0±5,0	42,6±2,7	43,2±2,8	0,035
CC	125,1±8,4	118,6±10,9	118,1±8,9	0,041

## 6.2 - Distribuição da SM segundo OMS

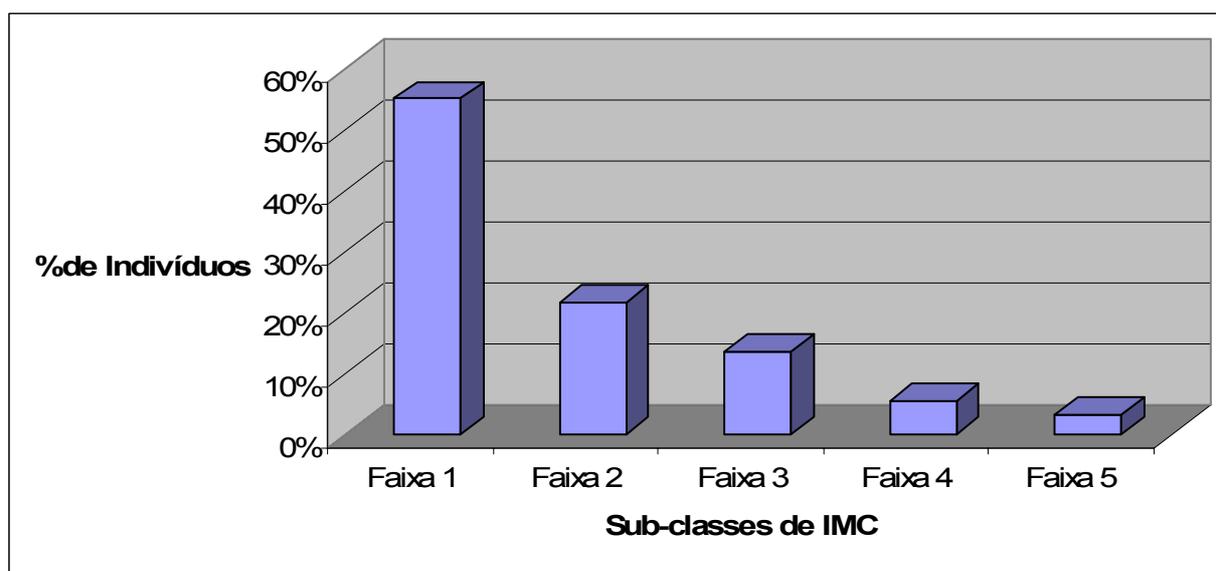
O diagnóstico de SM foi observado em 61,3% da amostra, sendo 62,1% do sexo feminino e 37,9% do sexo masculino, segundo o critério da OMS (1998).

A distribuição da SM por idade, de acordo com da faixa etária, foi de 35,4% para indivíduos na faixa 1, 47,6% na faixa 2 e 17,1% para indivíduos na faixa 3, conforme demonstrado na figura 3.

**Figura 3.** Distribuição de indivíduos com SM (OMS, 1998).



A distribuição da amostra, segundo subclasse de IMC proposta por este estudo (classes intervalares de 5 kg/m<sup>2</sup>), foi de 55,2% para aqueles entre 40 e 44,9 kg/m<sup>2</sup> (faixa 1), 21,8% entre 45 e 49,9 kg/m<sup>2</sup> (faixa 2), 13,8% entre 50 e 54,9 kg/m<sup>2</sup> (faixa 3), 5,7% entre 55 e 59,9 kg/m<sup>2</sup> (faixa 4) e 3,4% para indivíduos entre 60 a 64,9 kg/m<sup>2</sup> (faixa 5), como pode ser observado na figura 4.



**Figura 4.** Subclasse de IMC em indivíduos com SM.

Os três fatores de risco para DCV mais presentes no grupo classificado, segundo o critério da OMS, foram a hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c e HAS, observados em 37,9%, 37,2% e 54% dos indivíduos, respectivamente. A tabela 2 mostra a prevalência desses três principais fatores, segundo sexo e faixa etária.

**Tabela 2.** Distribuição dos fatores de risco para DCV segundo sexo e idade dos indivíduos com SM (OMS, 1998).

<b>Categorias</b>	<b>Presença de HAS</b>	<b>HDL inadequado</b>	<b>TG inadequado</b>
<b>Sexo</b>			
Feminino	38,9%	26,4%	31,5%
Masculino	78,8%	54,5%	48,5%
<b>Idade (anos)*</b>			
19-30	34,5%	27,6%	17,2%
31-50	56,4%	46,2%	46,2%
51-70	92,9%	46,2%	50%

Pode-se observar uma maior prevalência dos fatores de risco no sexo masculino, assim como nas faixas etárias mais elevadas.

Houve aumento significativo da média da glicose basal de acordo com a elevação da faixa etária. A média na faixa etária 1 foi de  $98,2 \pm 23,4$  mg/dL, de  $105,3 \pm 29,7$  mg/dL na faixa etária 2 e de  $122,6 \pm 22,4$  mg/L na faixa etária 3. A diferença foi significativa tanto entre as faixas 1 e 2 ( $p=0,0001$  ajustado), quanto entre as faixas 2 e 3 ( $p=0,002$  ajustado).

### **6.3 - Distribuição da SM segundo NCEP (2002)**

O diagnóstico da SM segundo NCEP (2002) foi positivo em 49% dos indivíduos, sendo 61,4% do sexo feminino e 38,6% do sexo masculino.

A distribuição da SM, por idade foi de 22,7% para indivíduos na faixa 1, 54,5% na faixa 2 e 22,7% para indivíduos na faixa 3.

A distribuição, segundo subclasse de IMC, foi de 57,1% para aqueles na faixa 1, 24,3% na faixa 2, 12,9% na faixa 3, 5,7% na faixa 4. Não foram encontrados indivíduos situados na faixa 5.

Os três fatores de risco para DCV mais presentes no grupo classificado segundo o critério NCEP (2002) foram os mesmos observados quando o critério de classificação da SM foi a OMS (1998): hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c e HAS, observados em 71,4%, 53,7% e 77,1% dos indivíduos, respectivamente. Entretanto, nota-se um percentual de inadequação maior nos indivíduos classificados segundo o NCEP. A tabela 3 mostra a prevalência desses três principais fatores segundo sexo e faixa etária.

**Tabela 3.** Distribuição dos fatores de risco para DCV segundo sexo e idade dos indivíduos com SM.

<b>Categorias</b>	<b>Presença de HAS</b>	<b>HDL inadequado</b>	<b>TG inadequado</b>
<b>Sexo</b>			
Feminino	67,4%	37,5%	72,0%
Masculino	92,5%	77,7%	70,3%
<b>Idade (anos)*</b>			
19-30	60,0%	64,2%	53,3%
31-50	75,0%	52,7%	83,3%
51-70	100,0%	57,1%	53,3%

Também foi encontrado aumento significativo da média da glicose basal de acordo com a elevação da faixa etária. A média na faixa etária 1 foi de  $94,9 \pm 30,0$  mg/dL, de  $106,7 \pm 30,1$  mg/dL na faixa etária 2 e de  $120,0 \pm 23,8$  mg/L na faixa etária 3. A diferença foi significativa entre as faixas 1 e 2 ( $p=0,016$  ajustado), entre as faixas 2 e 3 ( $p=0,011$  ajustado) e entre as faixas 1 e 3 ( $p=0,001$  ajustado).

#### **6.4 - Distribuição da amostra segundo níveis séricos de Vitamina A**

Os indivíduos estudados apresentaram valor médio de  $1,66 \mu\text{mol/L}$  ( $0,65 \mu\text{mol/L}$ ) de retinol sérico e média de  $53,8 \text{ g/dL}$  ( $32,7 \text{ g/dL}$ ) para os níveis de  $\beta$ -caroteno sérico.

A distribuição da amostra, segundo os níveis séricos de retinol, mostrou que 12,7% dos pacientes estavam abaixo do ponto de corte de  $< 1,05 \mu\text{mol/L}$ , caracterizando níveis inadequados de vitamina A. Entre os pacientes com níveis séricos inadequados de retinol, 10,4% encontravam-se na classe  $\geq 0,70 \mu\text{mol/L} < 1,05 \mu\text{mol/L}$ , indicando deficiência marginal e 2,3% concentraram-se na classe  $> 0,35 \mu\text{mol/L} < 0,70 \mu\text{mol/L}$ , indicando deficiência moderada. Um total de 37,5% dos pacientes apresentaram níveis séricos inadequados de  $\beta$ -caroteno ( $\leq 40 \text{ g/dL}$ ). A tabela 4 mostra a média dos níveis de retinol e  $\beta$ -caroteno, de acordo com o sexo e a idade.

**Tabela 4.** Média e desvio padrão dos níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno de acordo com a idade e sexo dos indivíduos.

<b>Categorias</b>	<b>Retinol</b> $\mu\text{mol/L}$	<b><math>\beta</math>-caroteno</b> $\mu\text{g/dL}$
<b>Sexo</b>		
Feminino	1,69 $\pm$ 0,66	54,90 $\pm$ 34,1
Masculino	1,57 $\pm$ 0,62	51,2 $\pm$ 29,4
Total	1,66 $\pm$ 0,65	53,8 $\pm$ 32,7
<b>Idade (anos)*</b>		
19-30	2,20 $\pm$ 1,21	62,83 $\pm$ 35,07
31-50	1,74 $\pm$ 1,20	49,89 $\pm$ 34,28
51-70	2,14 $\pm$ 1,27	61,14 $\pm$ 34,36

Foi observada correlação positiva entre os níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno ( $r=0,272$ ;  $p=0,001$ ). Comparando-se as médias do  $\beta$ -caroteno, de acordo com o grau de inadequação do retinol sérico, foi possível observar uma queda progressiva deste conforme aumentava a gravidade da DVA (Quadro 6).

**Quadro 6.** Distribuição de médias do  $\beta$ -caroteno segundo o estado nutricional de Vitamina A.

<b>Estado nutricional de Vitamina A</b>	<b><math>\beta</math>-caroteno (<math>\mu\text{g/dL}</math>)</b>
Retinol Adequado	56,2 $\pm$ 32,3
DVA marginal	48,0 $\pm$ 40,6
DVA moderada	42,7 $\pm$ 46,3

## 6.5 - Estado nutricional de vitamina A, segundo o diagnóstico da SM e fatores de risco para DVC

A média de retinol e  $\beta$ -caroteno séricos dos pacientes sem SM foi de  $1,61 \pm 0,71 \mu\text{mol/L}$  e  $49,9 \pm 31,7 \mu\text{g/dL}$ , respectivamente, enquanto a média dos pacientes com SM diagnosticados pela OMS foi de  $1,68 \pm 0,62 \mu\text{mol/L}$  e  $56,1 \pm 31,1 \mu\text{g/dL}$ . Não houve diferença significativa entre as médias de retinol e  $\beta$ -caroteno séricos entre os pacientes com e sem SM diagnosticados pelos critérios da OMS ( $p=0,520$ ;  $p=0,184$ ). Quando se considerou o diagnóstico de SM pelos critérios do NCEP, a média de retinol e  $\beta$ -caroteno séricos dos pacientes sem SM foi de  $1,66 \pm 0,65 \mu\text{mol/L}$  e de  $59,8 \pm 34,0 \mu\text{g/dL}$ , respectivamente, enquanto a média dos pacientes com SM foi de  $1,68 \pm 0,65 \mu\text{mol/L}$  e  $48,7 \pm 29,5 \mu\text{g/dL}$ . Foi observada diferença significativa entre as médias dos níveis de beta-caroteno entre os pacientes com e sem SM ( $p=0,048$ ), porém não houve diferença significativa entre as médias dos níveis séricos de retinol ( $p=0,820$ ).

Os pacientes diagnosticados com SM pela OMS tiveram o maior percentual de inadequação de retinol, enquanto aqueles diagnosticados pelo NCEP tiveram maior percentual de inadequação do beta-caroteno (tabela 5).

**Tabela 5.** Adequação dos níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno de acordo com o diagnóstico da SM

Vitamina A	SM - OMS	SM - NCEP
<b>Retinol</b>		
Adequado ( $> 1,05 \mu\text{mol/L}$ )	84,2%	88,9%
Inadequado ( $\leq 1,05 \mu\text{mol/L}$ )	15,8%	11,1%
<b><math>\beta</math>-caroteno</b>		
Adequado ( $> 40 \mu\text{g/dL}$ )	67,5%	57,2%
Inadequado ( $\leq 40 \mu\text{g/dL}$ )	32,5%	42,8%

Foi observada correlação positiva entre os níveis séricos de retinol e triglicerídeos nos pacientes com SM, diagnosticados pela OMS ( $r=0,205$ ;  $p=0,05$ ) e pelo NCEP ( $r=0,280$ ;  $p=0,022$ ). Foi observada correlação negativa entre a medida da CQ e os níveis de  $\beta$ -caroteno nos pacientes com SM pelos critérios do NCEP ( $r=-0,265$ ;  $p=0,029$ ). A CC se correlacionou, significativamente e de forma negativa, com os níveis de  $\beta$ -caroteno nos pacientes com SM pelos critérios da OMS ( $r=-0,211$ ;  $p=0,05$ ). Nos pacientes sem SM, foi observada uma correlação negativa entre glicemia e níveis de retinol ( $r=-0,259$ ;  $p=0,028$ ) e uma correlação também negativa entre triglicerídeos e  $\beta$ -caroteno ( $r=-0,252$ ;  $p=0,031$ ). Os demais fatores de risco para a DCV, assim como os outros componentes utilizados para diagnóstico da SM, não apresentaram correlação com níveis de retinol e  $\beta$ -caroteno.

Na comparação das médias das variáveis bioquímicas e antropométricas entre os grupos com níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno adequado e inadequado, observou-se que, nos indivíduos sem SM o LDL-c apresentou média significativamente mais elevada naqueles com retinol sérico inadequado ( $133,6 \pm 41,4$  mg/dL) e  $111,8 \pm 26,9$  mg/dL naqueles com retinol adequado ( $p < 0,03$ ). Os indivíduos com SM pelos critérios da OMS, apresentaram média de LDL-c significativamente mais elevada ( $29,4 \pm 13,1$  mg/dL) nos pacientes com retinol sérico adequado, quando comparado com os indivíduos com inadequação do retinol ( $19,7 \pm 5,1$  mg/dL), ( $p=0,009$ ). Nos indivíduos com SM, pelos critérios da NCEP, não foi observada diferença entre os grupos estudados.

Nos indivíduos com SM, segundo OMS, foi observada uma redução dos níveis de  $\beta$ -caroteno, conforme o aumento das subclasses do IMC, com diferença significativa entre as médias das subclasses de  $40-44,9$  Kg/m<sup>2</sup> ( $60,4 \pm 31,1$   $\mu$ g/dL) e  $60-64,9$  Kg/m<sup>2</sup> ( $17,6 \pm 7,0$   $\mu$ g/dL); ( $p=0,006$  ajustado).

Não foi observada diferença significativa entre as médias de retinol e  $\beta$ -caroteno séricos na medida em que aumentavam o número de fatores envolvidos no diagnóstico da SM ( $p=0,649$ ;  $p=0,445$ ).

## VII – DISCUSSÃO

O Brasil está rapidamente substituindo o problema da escassez pelo problema do excesso dietético. A desnutrição, embora ainda relevante, particularmente em crianças de famílias de baixa renda, vem diminuindo em todas as idades e em todos os estratos econômicos. O aumento na prevalência da obesidade entre adultos ocorre em todos os estratos econômicos, com aumento proporcional mais elevado nas famílias de mais baixa renda. Ao final da década de 80, as mulheres brasileiras de mais baixa renda aumentaram consideravelmente a probabilidade de se tornarem obesas e existe agora, maior proporção de obesidade no estrato de renda intermediário do que no estrato de alta renda (Monteiro et al., 2000).

A obesidade, forma mais comum de má nutrição, vem aumentando em proporções epidêmicas nas últimas décadas sendo atualmente considerada um dos grandes problemas de saúde pública em razão do risco de doenças associadas, como hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, DM II e outras desordens. Estima-se que, em 2020, dois terços da carga de doenças será atribuído às DCNT (Lessa, 2004).

A obesidade mórbida é uma das doenças que apresentam os maiores índices de mortalidade no mundo. Na América Latina, é provável que 200.000 pessoas morram anualmente em decorrência de suas co-morbidades associadas (Bray, 1998; Freedman, 2002).

No presente estudo, a média de idade dos indivíduos avaliados com obesidade mórbida foi de  $36,5 \pm 11,7$  anos, não havendo diferenças estatisticamente significante entre homens e mulheres. Estes dados foram semelhantes aos

encontradas nos estudos de Dixon (2001), mostrando uma alta prevalência da obesidade mórbida nas faixas etárias mais jovens da população. Bray (1998) relata que a taxa de mortalidade para obesos mórbidos é 12 vezes maior entre homens com 25 a 40 anos quando comparada a indivíduos de peso normal, sendo a segunda causa de morte evitável no mundo, perdendo apenas para os acidentes automobilísticos.

Foi observado um maior percentual de obesidade no sexo feminino (53,4%). No Brasil, a prevalência de obesidade aumentou muito na última década (Ford et al., 2003), em especial entre adultos do sexo feminino, chegando a 13,3%, determinando grande impacto na saúde pública.

Ao se avaliar a taxa de ascensão da obesidade no Brasil, observa-se que esta é de 0,36% ao ano para a população feminina e 0,20% para a população masculina, merecendo destaque os dados que mostram que o aumento da prevalência da obesidade ocorreu em quase todos os grupos sociais, tanto na população urbana quanto na rural e em ambos os sexos, afetando 6,9% dos homens e 12,5% das mulheres (Monteiro et al 2000).

De acordo com recente estudo realizado pelo Center for Disease Control and Prevention (2004), nos últimos 30 anos, as mulheres americanas aumentaram em 22% o consumo calórico, comparado a 7% de aumento observado em homens. A incidência de obesidade em mulheres nos Estados Unidos é agora de 33% da população, sendo praticamente o dobro do observado na última década.

No presente estudo, foram encontradas médias mais elevadas de peso, IMC e CC na faixa etária mais jovem. Crerand et al., (2006), comparando o histórico de peso de mulheres com obesidade grau III, em relação àquelas com obesidade graus I e II, observaram que as mulheres com obesidade mórbida tinham um histórico de

obesidade por tempo mais longo iniciando, em média, na adolescência e maior peso corporal ao longo da vida que aquelas com obesidade graus I e II. Um maior tempo de obesidade pode acarretar maior risco para desenvolvimento de doenças crônicas, dentre elas a DCV, devido ao maior tempo de exposição aos fatores de risco (Oliveira & Fisberg, 2003; Must, 1992)

Os principais fatores de risco para a DCV encontrados neste estudo foram níveis elevados de LDL-c, glicemia, presença de HAS e hipercolesterolemia. Dentre os dez principais fatores de risco para o desenvolvimento das doenças mais prevalentes e de maior impacto nas cifras de mortalidade encontra-se a obesidade, associada a 40% do total de mortes enquanto os outros dez fatores subsequentes encontram-se relacionados mais de 10% das mortes ocorridas (OMS, 2003). Chama-se atenção, ainda, para o fato de que os fatores relatados na 3<sup>a</sup>, 7<sup>a</sup> e 14<sup>a</sup> posição - hipertensão, colesterol elevado e sedentarismo, estão fortemente associados à obesidade. A perda de peso em obesos pode representar a prevenção de 1 em 6 mortes por câncer, o que significa prevenir mais de 90.000 mortes/ano. O excesso de peso responde por 14% de todas as mortes por câncer em homens e 20% em mulheres.

A proporção de casos de SM foi mais elevado quando o critério utilizado foi o da OMS (1998), com maior prevalência da SM em mulheres em ambos critérios. Outros estudos têm comparado a utilização dos dois critérios para diagnóstico da SM, alguns deles mostrando um maior percentual de casos de SM quando aplicado a OMS (Candela, 2006; Ascaso, 2004). Existem diferenças substanciais entre os dois critérios. O foco principal da OMS é detectar casos de resistência insulínica e sua associação com co-morbidades, enquanto a definição do NCEP dá maior prioridade à obesidade abdominal e não leva em conta a resistência insulínica. Além

disso, a OMS utiliza a microalbuminúria, baseado na sua habilidade em predizer DCV, enquanto o NCEP não inclui este marcador devido à dificuldade prática da utilização desta medida (Aguilar-Salinas, 2005)

Uma vez que existem muitas definições de SM em uso, torna-se difícil a comparação das prevalências e o impacto da SM em diferentes populações. Mattar et al (2005) encontraram prevalência de SM em 70% dos indivíduos obesos mórbidos, utilizando o critério de avaliação do NCEP. Já Mendez et al (2006) mostraram, através do critério da OMS, prevalência de 44% em obesos graves.

Os estudos têm encontrado um risco relativo mais elevado para o desenvolvimento de complicações em longo prazo quando o diagnóstico da SM é feito pela OMS (Laaksonen, 2002; Lakka, 2002), podendo ser explicado pela inclusão da RI neste critério. Segundo Hanson (2002), se este parâmetro fosse incluído pelo NCEP, estas diferenças entre risco relativo não existiriam. Por outro lado, uma limitação do critério da OMS é a falta de definição de um método padrão para determinação da RI, assim como seu ponto de corte, que tem grande variação, mesmo em populações homogêneas em países europeus (Balkau, 2002). A vantagem do critério NCEP é a facilidade de mensuração dos seus componentes.

Os indivíduos diagnosticados pela recomendação da OMS tendem a ter um pior perfil quando comparados com aqueles casos detectados pelo NCEP – possuem IMC mais elevado, níveis mais baixos de HDL-c e mais elevados de triglicérides e glicemia. Dessa forma, o critério da OMS identifica casos mais graves da SM. Este fato está de acordo com o maior risco relativo para futuras complicações que é observado quando é utilizado este critério (Aguilar-Salinas, 2005)

Os principais componentes da SM encontrados neste estudo, independente do critério utilizado, foram a hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL-c e presença de HAS. Observou-se uma maior prevalência destes fatores no sexo masculino e de acordo com a elevação da faixa etária. Foram encontrados, ainda, níveis mais elevados de glicemia com o aumento da idade. Observações de estudos longitudinais mostram que há um efeito da idade na prevalência da SM, assim como dos seus componentes isoladamente, independente do sexo (Ford, 2002; Azizi, 2003; Kuzuya, 2006).

A problemática da dislipidemia reside na comprovada relação que esta alteração metabólica mantém com o aparecimento de doença arterial coronariana (Cuppari, 2002). A hipertrigliceridemia é reconhecida como um marcador de risco aumentado para DCV, além de estar associada com diversos fatores de risco para esta doença. Além disso, os níveis de HDL-c estão inversamente relacionados com a DCV (NCEP/ATPIII, 2002).

O HDL possui, dentre inúmeras funções, a proteção do LDL-c da oxidação lipídica, que é responsável pelo início da aterosclerose. Indivíduos obesos cursam com dislipidemias, e estas implicam em aumento do estresse oxidativo. Serban et al (1998) sugeriram que indivíduos com dislipidemia apresentavam níveis mais altos de peroxidação lipídica. Com o intuito de avaliar a hipótese de que baixas concentrações de HDL-c interferiam na função endotelial e na oxidação de lipoproteínas, Toikka et al (1999) encontraram níveis significativamente menores de LDL-c oxidado no grupo com altos níveis de HDL-c quando comparados ao com baixos níveis de HDL-c. Eles concluíram que níveis constantemente baixos de HDL-c estão relacionados com disfunção endotelial e aumento do estresse oxidativo, em concordância com a idéia de que partículas de HDL-c podem proteger o endotélio e

inibir a oxidação do LDL-c. Estes achados corroboram os estudos que relacionam aumento da aterosclerose com níveis baixos de HDL-c. O mecanismo de proteção do HDL-c contra a aterosclerose ainda não está elucidado, mas sabe-se de sua ação antioxidante, e de sua ação de inibir a oxidação do LDL-c, além de estar envolvido no transporte reverso de colesterol (Kwiterovich , 2000; Mackness et al, 1993), o que implica em benefícios para indivíduos em risco de desenvolver DCV. Além disso, a oxidação do LDL-c afeta o metabolismo de lipoproteínas, levando ao acúmulo delas na intima arterial (Chopra & Thurnham, 1999). Sendo assim, elevados níveis de LDL e diminuídos de HDL estão associados a DCV.

Existe influência direta do envelhecimento sobre a hipertensão arterial, perfil lipídico e diabetes melitus (Kuzuya, 2006). Tanto a hipertensão arterial, como o DM são mais prevalentes em indivíduos acima de 60 anos. (Mesquita, 2003). Assim a grande prevalência de hipertensão arterial está relacionada ao endurecimento das paredes arteriais, observados na senescência. O aumento da prevalência de diabetes tipo II também pode ser associado ao envelhecimento, pela natural redução da tolerância à glicose verificada no idoso (Ramires et al, 1996).

O aumento da obesidade tanto nas classes sociais mais ricas como nas menos favorecidas da população, pode ser explicado pelo processo de industrialização que, além de favorecer estilos de vida sedentários, reduziu o custo e tornou mais acessível os alimentos pobres em vitaminas e minerais e com alto teor de energia e de gordura, especialmente as saturadas (Cole et al., 2000; Monteiro et al., 2000; IBGE, 2003). Com isso, é possível verificar a presença da deficiência de micronutrientes, mesmo que subclínica, caracterizando a "*fome oculta*", ao lado do aumento da obesidade.

Indivíduos com sobrepeso e obesos parecem estar em maior risco de apresentar níveis diminuídos de retinol ou carotenóides séricos. Estudos mostraram níveis séricos de carotenóides mais baixos em obesos quando comparadas a eutróficos, sem haver diferença significativa quanto à ingestão dietética de fontes destes nutrientes obtida por inquérito alimentar (Strauss, 1999; Sarni et al, 2002). Em outro estudo realizado com obesos, foi observado, correlação negativa entre retinol, beta-caroteno e IMC (Viroonudomphol et al, 2003). No presente estudo também foi observado, redução dos níveis de  $\beta$ -caroteno, conforme o aumento do IMC, com diferença significativa entre as médias das classes intervalares.

A prevalência de níveis séricos inadequados de retinol encontrado no presente estudo foi de 12,7%, com inadequação do  $\beta$ -caroteno em 37,5% da amostra. Em adultos, tem sido demonstrado risco significativamente mais elevado de DCV em indivíduos com níveis séricos de  $\beta$ -caroteno diminuídos (Zock & Katam, 1998; Greenberg et al, 1996). Os níveis baixos de anti-oxidantes circulantes podem contribuir para risco aumentado e o agravamento de doença aterosclerótica. Não se dispõe no Brasil de informações populacionais sobre a prevalência de DVA em indivíduos com perfil de doenças semelhante ao presente estudo, mas pode-se dizer que a DVA encontrada, apesar de inferior às descritas para os grupos clássicos de risco no Brasil (Ramalho, et al 2002; Ramalho et al, 2005;), é alta o suficiente para justificar maior atenção a esse grupo populacional.

A principal causa de DVA epidemiologicamente aceita é a ingestão deficiente de fontes alimentares desta vitamina, de forma a não satisfazer às necessidades orgânicas do indivíduo, prejudicando as funções fisiológicas ainda que, os sinais clínicos de carência não sejam evidentes (OMS, 1982; Underwood, 1993; WHO, 1995). Portanto, a ingestão dietética deficiente seria o primeiro estágio para o

desenvolvimento desta carência nutricional (Gibson, 1990) somada a uma maior utilização metabólica da vitamina A contra o estresse oxidativo, ao qual os indivíduos com obesidade estão mais expostos (Sarni et al., 2003), promovendo depleção das reservas hepáticas de vitamina A e diminuição da oferta deste nutriente aos tecidos alvo.

Segundo Mecocci e colaboradores (2000), o estado nutricional adequado de vitamina A diminui a conversão de carotenóides em retinol, demonstrando que existe uma relação entre o estado nutricional de retinol e carotenóides e que o  $\beta$ -caroteno é reconhecido como o mais potente precursor de retinol (Russel, 1998; Burri, 2001; Rodriguez-Amaya, 2002). No presente estudo, foi verificado que indivíduos com níveis séricos de retinol adequados, apresentavam maiores níveis séricos de  $\beta$ -caroteno, sugerindo que menor parcela destes foi convertido em retinol, corroborando os achados de Mococci e colaboradores (2000). Este achado merece destaque tendo em vista as diversas funções desempenhadas pelos carotenóides no combate ao estresse oxidativo.

Estudo verificando a capacidade antioxidante comparativa entre retinol e carotenóides na neutralização de radicais peroxil utilizando sistemas lipossomais *in vitro*, demonstrarem que carotenóides com, pelo menos, 11 ligações duplas em sua estrutura química ( $\beta$ -caroteno, criptoxantina, luteína, licopeno e zeaxantina) são 5 vezes mais eficientes do que os retinóides (retinol, palmitato de retinil e ácido retinóico) na proteção contra o estresse oxidativo (Palace et al, 1999).

Apesar de não ter sido encontrada diferença nos níveis de retinol e beta-caroteno com a conjugação dos componentes da SM, foram observados níveis significativamente mais baixos de  $\beta$ -caroteno em pacientes com SM, segundo o critério NCEP. Nos pacientes com SM, segundo a OMS, foram encontrados níveis

significativamente menores de  $\beta$ -caroteno à medida em que aumentava o IMC dos indivíduos. Além disso, a inadequação do retinol sérico nestes pacientes (15,8%) foi mais elevada do que quando se considerou a amostra como um todo (12,7%). Poucos trabalhos têm se destinado a avaliar o estado nutricional de vitamina A nos indivíduos com SM. Ford et al., (2003) encontraram níveis diminuídos de vitamina C, E e carotenóides, bem como a ingestão dietética de frutas e vegetais era menor entre os indivíduos com SM. Os autores observaram, ainda, uma diminuição dos níveis de carotenóides de acordo com o aumento do número de componentes da SM, o que não foi observado no presente estudo.

É consenso na literatura que todas as alterações da SM levam principalmente ao aumento do risco cardiovascular (Lteif & Mather, 2004; Rosenbaum & Ferreira, 2003) e, quanto a este risco, são inúmeros os trabalhos apontando relação com os níveis séricos de retinol e, principalmente, carotenóides, tendo em vista o papel dos radicais livres na patogênese da doença (Czernicho & Hercberg, 2001; Singhal et al, 2001; Palace et al, 1999). Em adultos, tem sido demonstrado risco significativamente mais elevado de DCV em indivíduos com níveis séricos de  $\beta$ -caroteno diminuídos (Zock & Katam, 1998; Greenberg et al, 1996). Em virtude do elevado estresse oxidativo e, sendo a vitamina A e os carotenóides importantes antioxidantes, estes são capazes de atuar inibindo o desenvolvimento e a progressão das DCV (Palace et al, 1999). A literatura aponta, também, diminuição do risco de DCV com o aumento da ingestão de  $\beta$ -caroteno, pelo aumento dos níveis séricos de HDL-c colesterol ou, ainda, pela inibição da proliferação de células musculares lisas na camada íntima arterial (Ramalho et al., 2003).

Estudos também têm demonstrado correlação entre baixos níveis séricos de retinol e/ou carotenóides e alguns fatores de risco para o desenvolvimento da DCV -

como as dislipidemias, o diabetes, a hipertensão, o tabagismo e a obesidade. (Basu et al, 1997; Oliveira et al, 1996; Abahusain, 1999; Russo et al 1998; Reddy et al, 1999; Neuhouser et al, 2001).

Assim, a vitamina A e os carotenóides destacam-se como substâncias que atuam contra o ataque das espécies reativas de oxigênio (Santos & Cruz, 2001). O  $\beta$ -caroteno, isoladamente, é um elemento importante de defesa contra o ataque oxidativo do LDL-c e ainda tem sido relacionado com a elevação do HDL-c, tanto “in vitro” quanto “in vivo” (Czernicho et al, 2001; Santos & Cruz, 2001; Allard et al, 1994; Jialal et al, 1991). Já o retinol inibe a transcrição do gene iNOS , composto de oxigênio que estimula a produção de outros radicais livres, principalmente a espécie ON, mas os carotenóides também atuam suprimindo a expressão de iNOS. Logo, retinol e carotenóides atuam na redução da síntese de ON através de ação no iNOS, diminuindo a produção de espécies oxigênio-reativas (Fang et al,2002). Níveis plasmáticos de luteína, licopeno, alfa e  $\beta$ -caroteno foram significativamente menores e níveis de malondialdeído (MDA) significativamente maiores, em indivíduos isquêmicos infartados, em comparação aos controles, o que sugere que a maioria dos carotenóides plasmáticos são imediatamente diminuídos após um infarto isquêmico, provavelmente como resposta ao aumento do estresse oxidativo, indicado pelo concomitante aumento das concentrações de MDA, marcador de peroxidação lipídica.

A hipertensão arterial está associada ao estresse oxidativo de maneira que, conforme aumentam os níveis tensionais dos indivíduos, há o aumento da produção de radicais livres e diminuição de alguns antioxidantes importantes. Estudos realizados com indivíduos hipertensos encontraram baixos níveis séricos de retinol, sendo relatada associação inversa entre os níveis séricos deste nutriente e a

pressão arterial do indivíduo (Reddy et al, 1999; Neuhouser et al, 2001). No presente estudo, não foi encontrada relação entre níveis de vitamina A e  $\beta$ -caroteno com a pressão arterial.

Nos pacientes sem SM, foi observada uma correlação negativa entre glicemia e níveis de retinol e uma correlação também negativa entre triglicérides e beta-caroteno. Nestes indivíduos o LDL-c apresentou média significativamente mais elevada naqueles com retinol inadequado. Serban et al., (1998) concluíram que tanto a hiperglicemia quanto as dislipidemias tendem a aumentar os radicais peróxidos lipídios, o que implica em diminuição dos níveis de antioxidantes séricos.

A literatura aponta o aumento do estresse oxidativo em indivíduos diabéticos (Silva, et al., 2004) e trabalhos recentes são consensuais em demonstrar que indivíduos com DM II tendem a apresentar níveis séricos diminuídos de carotenóides, porém sem alteração significativa nas concentrações plasmáticas de retinol (Abahusain, 1999; Ford et al, 1999). Silva et al., (2004) verificaram que indivíduos com Diabetes tipo 2 cursaram com níveis inadequados de carotenóides, não sendo verificada nenhuma associação com os níveis séricos de retinol. A hiperglicemia tende a diminuir os níveis de antioxidantes séricos, como o  $\beta$ -caroteno, e aumentar os níveis de peróxidos lipídicos (Suzuki et al, 2002), sendo verificado que a ingestão de antioxidantes diminui os níveis de peroxidação lipídica (Singhal et al, 2001). Também já foi observado que a terapia combinada de insulina com vitamina A foi mais efetiva para inibir o estresse oxidativo do que as terapias com insulina ou com vitamina A estritamente (Zobali et al, 2002), demonstrando que tanto o estado nutricional de vitamina A, quanto o controle glicêmico, estão relacionados com o estresse oxidativo e que ambos precisam estar adequados.

Com relação aos níveis de retinol e  $\beta$ -caroteno e obesidade, foi observada correlação negativa entre o beta-caroteno e CC e CQ, segundo os critérios da OMS e NCEP, respectivamente. Wallström et al., (2001), mostraram associação negativa entre obesidade central e níveis séricos de beta-caroteno, concordando com os dados encontrados no presente estudo. Além disso, nos pacientes com SM, segundo a OMS, foi observada uma redução dos níveis de  $\beta$ -caroteno conforme o aumento das subclasses do IMC. Estudos recentes mostram níveis séricos de carotenóides mais baixos em indivíduos obesos, quando comparados com eutróficos, sem haver diferença significativa quanto à ingestão destes nutrientes (Strauss, 1999; Sarni et al, 2002). Ford e colaboradores (2002) e Neuhouser e colaboradores (2001), verificaram níveis de carotenóides menores em indivíduos obesos em relação aos não obesos e, trabalhos realizados com população adulta relataram níveis mais baixos de  $\beta$ -caroteno em indivíduos com maiores valores de IMC. Este achado pode ser decorrente de uma maior utilização metabólica dos carotenóides contra o estresse oxidativo, visto que estes indivíduos estão mais expostos à produção aumentada de radicais livres (Matsuoka, 2001).

Com base nos aspectos ressaltados, a deficiência de vitamina A pode ter grande impacto sobre a prevalência de DCV, sua evolução e complicações, de forma que, o combate a este estado carencial, pode contribuir de forma expressiva para a prevenção e tratamento dessas doenças.

## VIII - CONCLUSÕES

- Foi verificada importante inadequação sérica de retinol e carotenóides nos pacientes estudados (12,7% e 37,5% respectivamente), sendo verificado que indivíduos com níveis séricos de retinol adequados, apresentam maiores níveis séricos de  $\beta$ -caroteno, sugerindo que este último pode estar mais disponível para ser utilizado como antioxidante contra os radicais livres, gerados durante o estresse oxidativo, ao qual os indivíduos obesos mórbidos e com fatores de risco para as DCV estão mais expostos;
- Indivíduos com SM, pelo critério da OMS, apresentaram níveis significativamente menores de  $\beta$ -caroteno sérico com o aumento do IMC, não sendo encontrada a mesma relação com os níveis séricos de retinol;
- Houve associação estatisticamente significante entre níveis séricos elevados de glicose e triglicerídeos com baixos níveis séricos de  $\beta$ -caroteno. Com relação aos níveis séricos de retinol verificou-se associação entre níveis mais baixos em pacientes com níveis elevados de LDL-c colesterol.
- Foi observada correlação negativa entre o  $\beta$ -caroteno e CC e CQ em pacientes com SM.
- A inadequação do retinol sérico nos pacientes com SM, segundo os critérios da OMS, foi mais elevada (15,8%) do que quando se considerou a amostra como um todo (12,7%). Quando a SM foi diagnosticada pelo NCEP, a inadequação do  $\beta$ -caroteno se apresentou maior (42,8%), quando comparada à amostra total (37,5%)

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a inadequação dos níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno, o envolvimento destes nutrientes na proteção antioxidante e a repercussão desta inadequação para o organismo, principalmente quando fatores de risco para a doença cardiovascular estão presentes, sugere-se maior atenção a esse grupo populacional no sentido de um maior aporte dietético de retinol e carotenóides uma vez que os alimentos ricos nestes nutrientes são também fontes de outros nutrientes com função antioxidantes, importantes para saúde cardiovascular.

As observações do presente estudo chamam a atenção para o aumento expressivo da obesidade no Brasil e no mundo, sendo a obesidade mórbida a categoria de maior crescimento dentre este seguimento populacional, respondendo pela segunda causa de morte evitável no mundo. Dessa forma, um enorme contingente da população está mais susceptível às co-morbidades associadas à obesidade, com destaque para os fatores de risco para a DCV, reconhecida como primeira causa de morte em todos os países desenvolvidos e em muitos países em desenvolvimento.

Tendo em vista que um maior tempo de obesidade encontra-se associado a uma maior prevalência de obesidade mórbida, além de um maior tempo de exposição aos fatores de risco para as DCNT, dentre elas a DCV, é fundamental que medidas de prevenção e controle da obesidade ocorram nas fases mais precoces da vida, com o objetivo de diminuir as altas cifras de morbi-mortalidade associadas a essa condição nutricional, promovendo maior longevidade e melhor qualidade de vida da população.

## IX- REFERÊNCIAS

I-DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Sociedade Brasileira de Diabetes, Associação Brasileira para Estudo da Obesidade. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v.84, (supl I), 2005.

V-DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Nefrologia.

ABAHUSAIN, M.A.; WRIGHT J.; DICKERSON J.W.; DE VOL E.B. Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes. European Journal of Clinical Nutrition, v.53, n.8, p.630-635, 1999.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. Diabetes Care, v.27, p.596-601, 2004.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, v.28, p.S4-S36, 2005.

AGUILAR-SALINAS, C.A.; ROJAS, R.; GOMEZ-PEREZ, F.J.; MEHTA, R.; FRANCO, A.; OLAIZ, G.; RULL J.A. The metabolic syndrome: a concept hard to define. Archives of Medical Research, v.36, n.3, p.223-231, 2005.

ALBERTI, K.G.M.N.; ZIMMET, P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabetic Medicine, v.15, p.539-553, 1998.

ALLARD, J.P.; ROYALL, D.; KURIAN, R.; MUGLI, R.; JEEJEBHOY, K.N. Effects of beta-carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. American Journal of Clinical Nutrition, v.59, p.884-890, 1994.

ALONSO, L.V.; LÓPEZ, F.M.; JARABO, R.M. Síndrome metabólico: su detección com el test de 50 gramos de glucosa. Atencion Primaria, v.22, p.557-561, 1998.

AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY. Insulin resistance syndrome (Position statement). Endocrine Practice, v.9, (Suppl 2), p.9-21, 2003.

ANGULO, P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. New England Journal of Medicine, v.346, n.16, p.1221-1231, 2002.

ASCASO, J.; GABRIEL, R.; FRANCH, J.; GODAY, A.; FERNÁNDEZ DE BOBADILLA, J.; ORTEGA, R. Grado de concordancia de los distintos criterios que definen el síndrome metabólico en el estudio DESIRE. Avances en Diabetologia, v.20, supl.1, p.23, 2004.

ASCHEIRO, A.; STAMPFERM, J.; COLDIT, Z.; RIMM, E.B.; LITIN, L.; WILLETT, W.C. Correlations of Vitamin A and E Intakes with the plasma concentrations of Carotenóides and Tocoferols among American Men and Women. *Journal of Nutrition*, v.122, p.1792-1801, 1992.

AUSTIN, H.; AUSTIN, J.M. Jr; PARTRIDGE, E.E.; HATCH, K.D.; SHINGLETON, .M. Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer Research*, v. 51, n. 2, p. 568-572, 1991.

AYRES, J.E.M. prevalência da hipertensão arterial na cidade de piracicaba. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.57, n.1, p.33-36, 1991.

AZIZI, F.; SALEHI, P.; ETEMADI, A.; ZAHEDI-ASL, S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v.61, p.29-37, 2003.

BALKAU, B.; CHARLES, M.A.; DRIVSHOLM, T.; BORCH-JOHNSEN, K.; WAREHAM, N.; YUDKIN, J.S.; MORRIS, R.; ZAVARONI, I.; VAN DAM, R.; FESKINS, E.; GABRIEL, R.; DIET, M.; NILSSON, P.; HEDBLAD, B. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes & Metabolism*, v.28, p. 364-376, 2002.

BASU, T.K.; BASUALDO, C. Vitamin A homeostasis and diabetes mellitus. *Nutrition*, v.13, n. 9, p. 804-806, 1997.

BAUM, M. Insulin stimulates volume absorption in the rabbit proximal convoluted tubule. *The Journal of Clinical Investigation*, v.79, p.1104-1109, 1987.

BESSESEN, D.H. The role of carbohydrates in insulin resistance. *Journal of Nutrition*, v. 131, n. 10, p. 2782S-2786S, 2001.

BLUMENKRANTZ, M. *Obesity: the world's metabolic disorder* [online]. Beverly Hills, 1997. [citado em 28/8/97]. Available from [www:<URL:http://www.quantumhpc.com,obesity.htm>](http://www.quantumhpc.com,obesity.htm).

BOGARDUS, C.; LILLIOJA, S.; MOTT, D.M. Relationship between degree of obesity and in vivo action in man. *American Journal of Physiology*, v. 248, n.3, p. E286-E291, 1985.

BONORA, E.; KIECHL, S.; WILLEIT, J.; OBERHOLLENZER, F.; EGGER, G.; BONADONNA, R.C.; MUGGEO, M.; BRUNECK STUDY. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotypic description. Cross-sectional data from the Bruneck Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, v.27, n. 10, p.1283-1289, 2003.

BRASIL. Ministério Da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Departamento de Programas de Saúde. Coordenação de Doenças Cardiovasculares. *Doenças Cardiovasculares no Brasil – SUS*. Brasília, 36., 1993a.

BRAY, G.A. Complications of obesity. *Annals of Internal Medicine*, v. 103, p. 1052-1062, 1985.

BRAY, G.A. Contemporary diagnosis and management of obesity. *Handbooks in Health Care Co.* Newtown, P.20-80. Pennsylvania, 1998.

BURRI, B.J.; NEIDLINGER, T.R.; CLIFFORD, A.J. Serum carotenoid depletion follows first-order kinetics in healthy adult women fed naturally low carotenoid diets. *The Journal of Nutrition*, v. 131, n. 8, p. 2096-2100, 2001.

BUTTURINI, U. Vitamins E and A in vascular diseases. *Acta Vitaminologica et Enzymologica*, v.4, n.1-2, p.15-19, 1982.

CAMASTRA, S.; BONORA, E.; DEL PRATO, S.; RETT, K.; WECK, M.; FERRANNINI E, on behalf of EGIR (1999). Effect of obesity and insulin resistance on resting and glucose-induced thermogenesis in man. *International Journal of Obesity*, v.23, p.1307-1313, 1999.

CANDELA, J.M.; NADAL J.F.; ORTIZ, J.R.; DOMINGUEZ, C.C.; MARTIN, A.G.; PEREZ, M.P. Prevalence of Metabolic Syndrome in the Adult Population of Yecla (Murcia). Degree of Agreement Between Three Definitions of It. *Atencion Primaria / Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria*, v.38, n.2, p.72-79, 2006.

CALLE, E.E.; THUN, M.J.; PETRELLI, J.M.; RODRIGUEZ, C.; HEATH, C.W. Body-Mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *New England Journal of America*, v. 341, n. 15, p. 1097-1105, 1999.

CHOPRA, M. & THURNHAM, D.I. Antioxidants and lipoprotein metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, v.58, n.3, p.663-71, 1999.

CHRISTIAN, P.; KHATRY, S.K.; YAMINI, S.; STALLINGS, R.; LECLERQ, S.C.; SHRESTHA, S.R.; PRADHAN, E.K.; WEST, J.R. K.P. Zinc supplementation might potentiate the effect of vitamin A in restoring night vision in pregnant nepalese women. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 73, p.1045-1051, 2001.

CLARK, M.G.; BARRET, E.J.; WALLIS, M.G.; VINCENT, M.A.; RATTIGAN, S. The microvasculature in insulin resistance and type 2 diabetes. *Seminars in Vascular Medicine*, v.2, n.1, p.21-31, 2002.

COHN, G.; VALDES, G.; CAPUZZI, D.M. Pathophysiology and treatment of the dyslipidemia of insulin resistance. *Current Cardiology Reports*, v. 3, n. 5, p. 416-423, 2001.

COLE T.J.; BELLIZZI M.C.; FLEGAL K.M.; DIETZ W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal*, v.320, n.6, p.1-6, 2000.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE - Normas de Pesquisa em Saúde - Aspectos Éticos da Pesquisa em Seres Humanos. *Diário Oficial*, Decreto lei 93933 de 14/01/1997, 1987.

CORBALAN, M.S.; MARTI, A.; FORGA, L.; MARTINEZ-GONZALEZ, M.A.; MARTINEZ, J.A. The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor: effect modification by age. *Annals of Nutrition & Metabolism*, v.46, n.3-4, p.152-158, 2002.

CHRISTIAN, P.; WEST, J.R.K.P.; KHATRY, S.K.; KIMBROUGH-PRADHAN, E.; LECLERQ, S.C.; KATZ, J.; SHRESTHA, S.R.; DALI, S.M.; SOMMER, A. Night blindness during pregnancy and subsequent mortality among women in nepal: effects of vitamin a and beta-carotene supplementation. *American Journal of Epidemiology*, v.152, n.6, p.542-547, 2000.

CRERAND, C.E.; WADDEN, T.A.; SARWER, D.B.; FABRICATORE, A.N.; KUEHNEL, R.H.; GIBBONS, L.M.; BROCK, J.R.; WILLIAMS, N.N. A comparison of weight histories in women with class III vs. class I-II obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v.2, n.2, p. 165-170, 2006.

CUPPARI, L. *Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar. Nutrição Clínica no Adulto*. UNIFESP. São Paulo: Manole, 2002.

CZERNICHO, S. & HERCBERG, S. Interventional studies concerning the role of antioxidants vitamins in cardiovascular diseases; a review. *Journal of Nutrition, health & aging*, v.5, n.3, p.188-195, 2001.

DALTON, M.; CAMERON, A.J.; ZIMMET, P.Z.; SHAW, J.E.; JOLLEY, D.; DUNSTAN, D.W.; WELBORN, T.A. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *Journal of Internal Medicine*, v. 254, n. 6, p. 555-563, 2003.

DALY , P.A.; LANDSBERG, L. Hypertension in obesity and NIDDM. Role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care*, v.14, p.240-248, 1991.

DELPORT, R.; UBBINK, J.B.; HUMAN, J.A.; BECKER, P.J.; MYBURGH, D.P.; VERMAAK, W.J. Antioxidant vitamins and coronary artery disease risk in South African males. *Clinica Chimica Acta*, v. 278, n. 1, p. 55-60, 1998.

DEPRÉS, J.P.; PRUD'HOMME, D.; POULIOT, M.C.; TREMBLAY, A.; BOUCHARD, C. Estimation of deep abdominal adipose-tissue accumulation from simple anthropometric measurements in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 54, n. 3, p. 471-477, 1991.

DIXON, J.B. ; O'BRIEN, P. A disparity between conventional lipid and insulin resistance markers at body mass index levels greater than 34 kg/m<sup>2</sup>. *International journal of obesity and related metabolic disorders*. v.25, n.6, p.793-797, 2001.

DUNCAN, B.B.; SCHMIDT, M.I. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *São Paulo medical journal*, v.119, n.3, p.122-127, 2001.

Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* v.25, (Suppl. 1), p.S5–S20, 2002.

FERRAZ, A.A.; SETTE, M.J.; MAIA, M.; LOPES, E.P.; GODOY, M.M.; PETRIBU, A.T.; MEIRA, M.; BORGES ODA, R. Liver transplant for the treatment of giant hepatic hemangioma. *Liver Transplantation*, v. 10, n. 11, p. 1436-1437, 2004.

FLEGAL, K.M.; CARROLL, M.D.; KUCZMARSKI, R.J.; JOHNSON, C.L. Overweight and obesity in the United States: prevalence and trends, 1960-1994. *International Journal of obesity and related metabolic disorders*, v.22, n.1, p.39-47, 1998.

FLEGAL, K.M.; CARROLL, M.D.; OGDEN, C.L.; JOHNSON, C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults 1999-2000. *The Journal of the American Medical Association*, v.288, n.14, p.1772-1773, 2002.

FORD, E.S.; WILL, J.C.; BOWMAN, B.A.; NARAYAN, K.M. diabetes melitus and serum carotenoids: Finds in the thrid national healthand nutrition examination survey. *American Journal of Epidemiology*, v.149, n.2, p.168-176, 1999.

FORD, E.S.; GILES, W.H.; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*, v.287, n.3, p.356–359, 2002.

FORD, E.S., MOKDAD, A.H., GILES, W.H., BROWN, D.W. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*, v.52, n.9,p.2346-2352, 2003.

FRANCISCHI, R.P.P.DE; PEREIRA, L.O.; FREITAS, C.S.; KLOPFER, M.; SANTOS, R.C.; VIEIRA, P.; LANCHÁ JUNIOR, A.H. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Revista de nutrição*, v.13, n.1, p.17-28, 2000.

FREEDMAN, D.S.; KHAN, L.K.; SERDULA, M.K.; GALUSKA, D.A.; DIETZ, W.H. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *The Journal of the American Medical Association*, v.288, n.9, p.1758-1761, 2002.

FRONZO, R.A. & FERRANINI, E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, v.14, p.173-194, 1991.

GIBSON, R.S. *Principles of Nutritional Assessment*. New York: Oxford Press, 1990.

GREENBERG, E.R.; BARON, J.Á.; KARAGAS, M.R.; STUKEL, T.A.; NIERENBERG, D.W.; STEVENS, M.M. Mortality associated with low density lipoproteins. *Journal of the American Medical Association*, v.275, p.699-703, 1996.

GRUNDY, S.M. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 67, n. 3, p. 563S-572S, 1998.

GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.Z. The metabolic syndrome. The Lancet, v.365, n.9468, p.1415-1428, 2005.

GUMBS, A.A.; MODLIN, I.M.; BALLANTYNE, G.H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. Obesity Surgery, v. 15, n. 4, p. 462-473, 2005.

GUS, M.; FUCHS, F.D. Obesidade e hipertensão. Arquivos brasileiros de cardiologia, v.64, n.6, p.565-570, 1995.

HANSEN, B.C. The Metabolic syndrome X. Annals of the New York Academy of Sciences, v.892, p.1-24, 1999.

HANSON, R.; IMPERATORE, G.; BENNETT, P.; KNOWLER, W. Components of the metabolic syndrome and incidence of type 2 diabetes. Diabetes, n.51, p.3120-3127, 2002.

HAUNER, H. Abdominal obesity and coronary heart disease: pathophysiology and clinical significance. Herz, v. 20, n. 1, p. 47-55, 1995.

HUBERT, H.B.; FEINLEIB, M.; McNAMARA, P.M.; CASTELLI, W.P. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation, v. 67, n. 5, p. 968-977, 1983.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Vitamin A. IN: Dietary reference intakes for vitamina A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington: National Academy Press, p. 82-161, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa de Orçamento Familiar – POF 2002 – 2003; no site: [ftp://ftp.ibge.gov.br/Orcamentos\\_Familiares/Pesquisa\\_de\\_Orcamentos\\_Familiares\\_2002\\_2003/Precisao\\_das\\_Estimativas](ftp://ftp.ibge.gov.br/Orcamentos_Familiares/Pesquisa_de_Orcamentos_Familiares_2002_2003/Precisao_das_Estimativas). Acesso em 09/04/2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa De Orçamentos Familiares 2002/2003 – Análise da Disponibilidade Domiciliar de Alimentos e do Estado Nutricional no Brasil, 2004.

JIALAL, L.; NORKUS, E.P.; CRISTOL, L.; GRUNDY, S.M. Betacarotene inhibits the oxidative modification of low-density lipoprotein. Biochimica et Biophysica Acta, v.1086, P.34-38, 1991.

KAC, G.; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. Caderno de Saúde Pública, v. 19, suppl. 1, p. 4-5, 2003.

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

KELLY, G. The interaction of cigarette smoking and antioxidants. *Alternative Medicine Review*, v.7, n.5, p.370-387, 2002.

KOHLMEIER, L. & HASTINGS, S.; Epidemiologic evidence of role of carotenoids in cardiovascular disease prevention. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.62, p.1370-1376, 1995.

KUZUYA, M.; ANDO, F.; IGUCHI, A.; SHIMOKATA, H. Age-specific change of prevalence of metabolic syndrome: Longitudinal observation of large Japanese cohort. *Atherosclerosis*, Jul 6, 2006 [Epub ahead of print].

KWITEROVICH, P.O.Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *American Journal of Cardiology*, v.21, n.86 (12A), p.5L-10L, 2000.

LAAKSONEN, D.E.; LAKKA, H.M.; NISKANEN, L.K.; KAPLAN, G.A.; SALONEN, J.T.; LAKKA, T.A. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology*, n.156, p.1070-1077, 2002.

LAKKA, H.M.; LAAKSONEN, D.E.; LAKKA, T.A.; NISKANEN, L.K.; KUMPUSALO, E.; TUOMI-LEHTO, J.; SALONEN, J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *The Journal of the American Medical Association*, v.288, p.2709-2716, 2002.

LESSA, I. doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: Um desafio para a complexa tarefa da vigilância. *ciência & saúde coletiva*, v.9, n.4, p.931-943, 2004.

LERARIO, D.D.; GIMENO, S.G.; FRANCO, L.J.; IUNES, M.; FERREIRA S.R. 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.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged edition, 1988, 90p.

LTEIF, A, MATHER, K. Insulin resistance, metabolic syndrome and vascular diseases: update on mechanistic linkages. *Canadian Journal of Cardiology*, v.20, suppl B, p.66B-76B, 2004.

MACKNESSM M.I.; ARROL, S.; ABBOT, C.; DURRINGTON, P.N. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxanase. *Atherosclerosis*, v.104, n.1-2, p.129-35, 1993.

MALERBI, D.A.; FRANCO, L.J. Multicenter study of the prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in the urban Brazilian population aged 30-69 yr. The Brazilian Cooperative Group on the Study of Diabetes Prevalence. *Diabetes Care*, v.15, n.11, p.1509-1516, 1992.

MANSUR, A.P.; FAVARATO, D.; SOUZA, M.F.; AVAKIAN, S.D.; ALDRIGHI, J.M.; CESAR, L.A.; RAMIRES, J.A. Trends in death from circulatory disease in Brazil between 1979 and 1996. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 76, n. 6, p. 497-510, 2001.

MARCHESINI, G.; BRIZI, M.; BIANCHI, G.; TOMASSEITTI, S.; BUGIANESI, E.; LENZI, M.; MC CULLOUGH, A.J.; NATALE, S.; FORLANI, G.; MELCHIONDA, N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes*, v.50, n.8, p.1844-1850, 2001.

MARQUES-LOPES, I.; ANSORENA, D.; ASTIASARAN, I.; FORGA, L.; MARTINEZ, J.A. Postprandial de novo lipogenesis and metabolic changes induced by a high-carbohydrate, low-fat meal in lean and overweight men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v.73, n.2, p.253-261, 2001.

MARTINEZ, J.A.; FRUHBECK, G. Regulation of energy balance and adiposity: a model with new approaches. *Revista Espanola de fisiologia*, v.52, n.4, p. 255-258, 1996.

MATSUOKA, H. Endothelial dysfunction associated with oxidative stress in human. *Diabetes Research and Clinical Practice*, v.54 Suppl, p.65-72, 2001.

MATTAR, S.G.; VELCU, L.M.; RABINOVITZ, M.; DEMETRIS, A.J.; KRASINSKAS, A.M.; BARINAS-MITCHELL, E.; EID, G.M.; RAMANATHAN, R.; TAYLOR, D.S.; SCHAUER, P.R. Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Annals of Surgery*, v.242, n.4, p.610-617, 2005.

MATTHEWS, D.R. 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.

MECOCCI, P.; POLIDORI, C.; TROIANO, L.; CHERUBINI, A.; CECCHETTI, R. plasma antioxidants and longevity: a study of health centenarians. *Free Radical Biology and Medicine*, v.28, n.8, p.1243-48, 2000.

MENDEZ-SANCHEZ, N.; CHAVEZ-TAPIA, N.C.; MEDINA-SANTILLAN, R.; VILLA, A.R.; SANCHEZ-LARA, K.; PONCIANO-RODRIGUEZ, G.; RAMOS, M.H.; URIBE, M. The efficacy of adipokines and indices of metabolic syndrome as predictors of severe obesity-related hepatic steatosis. *Digestive Diseases and Sciences*, v.51, n.10, p.1716-1722, 2006.

MESQUITA, E.T.; TAVARES, L.; BARCELLOS, E.; KAISER, S.E.; FRANCO, R.J.S; SPOSITO, A.; CORREIA, L.C.; RAMIRES, J.A. *Paciente Vulnerável – Epidemias Cardiovasculares Emergentes*. 1ª Ed. Rio de Janeiro. Lâpis de Cor. 2003.

MONTEIRO, C. **Epidemiologia da obesidade**. In: **Obesidade**. P. 15-31. São Paulo: Lemos Editorial, 1998.

MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; COSTA, R. Mudanças na composição e adequação nutricional da dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil (1988-1996). *Revista de Saúde Pública*, v.34, p.251-258, 2000.

MONTEIRO, C.A.; MONDINI, L.; SOUZA, A.L.M.; POPKIN, B.M. **Da desnutrição para a obesidade: A transição nutricional no Brasil. In: Velhos Novos Males da Saúde no Brasil.** P.247-255, 2ª ed., São Paulo: Editora Hucitec.

MORLEY, J.E. Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocrinology Review*, v. 8, n.3, p. 256-287, 1987.

MULVANY, M.J. Pathophysiology of vascular smooth vessel in hypertension. *Journal of Hypertension*, v.2, (suppl III), p.413-420, 1986.

MUST, A.; JACQUES, P.F.; DALLAL, G.E.; BAJEMA, C.J.; DIETZ, W.H. Longterm morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow- up of the Harvard Growth Study 1922 to 1935. *New England Journal of Medicine*, v.327, p.1350-1355, 1992.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication, 2002.

NEUHOUSER, M.L.; ROCK, C.L.; ELDRIDGE, A.L.; KRISTAL, A.R.; PATTERSON, R.E.; COOPER, D.A.; NEUMARK-SZTAINER, D.; CHESKIN, L.J.; THORNQUIST, M.D. Serum concentrations of Retinol, alfa-Tocoferol and Carotenoids are Influenced by Diet, Race and Obesity in a sample of Health Adolescents. *Journal of Nutrition*, v. 131, p. 2184-219, 2001.

OLIVEIRA, C.L. & FISBERG, M. Obesidade na Infância e Adolescência - Uma Verdadeira Epidemia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v.47, n.2, p. 107-108, 2003.

OLIVEIRA, J.E.P.; MILECH, A.; FRANCO, L.T. The Cooperative Group for the study of diabetes prevalence in Rio de Janeiro, Brazil. *Diabetes Care*, v. 19, p. 663-666, 1996.

PALACE, V.P.; KHAPER, N.; QIN, Q. Antioxidant potentials of Vitamin A and carotenoids and their relevance to heart disease. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 26, n. 5/6, p. 746-761, 1999.

PREISER, J.C.; VAN GOSSUM, A.; BERRE, J.; VINCENT, J.L.; CARPENTIER, Y. Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. *Critical Care Medicine*, v.28, n.12, p.3828-3832, 2000.

RAMALHO, R.A.; FLORES, H.; SAUNDERS, C. Hipovitaminose A: Um Problema De Saúde Pública No Brasil. *Hypovitaminosis A: A Public Health Problem In Brazil.* *Revista Panamericana de Saúde Pública*, v.12, n.2, p.117-122, 2002.

RAMALHO, A.; ACCIOLY, E.; SILVA, L.M. Doenças cardiovasculares: Efeito antioxidante das vitaminas A, C e E. *Revista de Metabolismo e Nutrição*, v. 17, n. 1, p 6-9, 2003.

RAMALHO R.A. Combatendo a fome oculta. *Anuário de Nutrição de Pediatria*, 2004.

RAMALHO, R.A.; FLORES, H.; ACCIOLY, E.; SAUNDERS, C. Deficiência de Vitamina A no Brasil. *Revista da Sociedade Iberoamericana de Nutrición* - [www.siicsalud.com/des/des042/05301002.htm](http://www.siicsalud.com/des/des042/05301002.htm), 2005.

RAMIRES, J. A.; LAGE, S.; CESAR, L. A. M.; PILEGGI, F. *Doença Coronária e Aterosclerose: Clínica, Terapia Intensiva e Emergência*, São Paulo. Editora Atheneu, 1996.

REAVEN, P. Role of Insulin Resistance in Human Disease (syndrome X); na expanded definition. *Annual Review of Medicine*, v.44, p.121-131, 1993.

REAVEN, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, v. 106, n. 3, p. 286-288, 2002.

REAVEN, G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v.33, n.2, p.283-303, 2004.

REAVEN, G.M. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annual Review of Nutrition*, v. 25, p. 391-406, 2005.

REDDY, K.K.; RAO, A.P.; REDDY, T.P. Serum vitamins E, A and lipid peroxidation levels in Kurichias, an Indian tribal Indian population. *Journal of Biochemistry Biophysiology*, v. 36, n. 1, p. 44-50, 1999.

RESIDORI, L.; GARCIA-LORDA, P.; FLANCAUM, L.; PI-SUNYER, F.X.; LAFERRERE, B. Prevalence of co-morbidities in obese patients before bariatric surgery: effect of race. *Obesity Surgery*, v.13, n.3, p.333-40, 2003.

RODRIGUEZ-AMAYA, D.B. Food carotenoids: analysis, composition and alterations during storage and processing of foods. *Forum of Nutrition*, v. 56, p. 35-37, 2003.

ROSEBAUM, P; FERREIRA, S.R.G. An update on cardiovascular risk of metabolic syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, v.47, n. 3, p. 220-227, 2003.

RUSSELL, R.M. Physiological and clinical significance of carotenoids. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, v. 68, n. 6, p. 349-353, 1998.

RUSSO, C.; OLIVIERI, O.; GIRELLI, D.; FACCINI, G.; ZENARI, M.L.; LOMBARDI, S.; CORROCHER, R. Antioxidant status and lipid peroxidation in patients with essential hypertension. *Journal of Hypertension*, v. 16, n. 9, p. 1267-271, 1998.

SANTOS, L.M.; DRICOT, J.M.; ASCIUTTI, L.S.; DRICOT-D'ANS, C. Xerophthalmia in the state of Paraíba, northeast of Brazil: clinical findings. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v.38, n.1, p. 139-144, 1983.

SANTOS, H.S.; CRUZ, W.M. A terapia nutricional com vitaminas oxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 47(3), p. 303-308, 2001.

SARNI, R.S.; PITTA, T.S.; FERNANDES, A.P.; HIX, S.; SCHOEPS, D.O.; COLUGNATI, F.; SOUZA, F.I.S.; RAMALHO, R.A. Avaliação da peroxidação lipídica e nível sérico de retinol e carotenóides em crianças e adolescentes matriculados em escola pública do município de Santo André, São Paulo. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v.48, n.1, p.48-53, 2002.

SELBY, J.V.; NEWMAN, B.; QUESENBERRY, C.P.Jr.; FABSITZ, R.R.; KING, M.C.; MEANEY, F.J. Evidence of genetic influence on central body fat in middle-aged twins. *Human Biology: an international record of research*, v. 61, n. 2, p. 179-194, 1989.

SEIDELL, J.C. Epidemiology: Definition and classification of obesity. IN: *Clinical obesity*. Kopelman PG & Stock MJ Eds, London, p. 1-17, 1998.

SERBAN, M.G.; NEGRU, T. Lipoproteins, lipidic peroxidation and total antioxidant capacity in serum of aged subjects suffering from hyperglycemia. *Romanian Journal of Internal Medicine*, v. 36, n. 1-2, p. 65-70, 1998.

SILVA, C.B.; RAMALHO, R.A.; HALFOUN, V. Níveis séricos de retinol e carotenóides em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 (DM2). *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.48, n.5, p.S564, 2004.

SIMS, E.A.H; BERCHTOLD, P. Obesity and hypertension. Mechanisms and implications of management. *The Journal of the American Medical Association*, v. 247, n. 1, p. 49-52, 1982.

SINGAL, S.; GUPTA, R.; GOYLE, A. Comparison of antioxidant efficacy of Vitamin E, Vitamin C, Vitamin A and fruits in coronary heart disease: a controlled trial. *Journal of Association of Physicians of India*, v. 49, p. 327-331, 2001.

STEIN, R.; ALBOIM, C.; CAMPOS, C.; MELLO, R.B.de.; ROSITO, G.A.; POLANCZYK, C.A. Variabilidade entre cardiologistas na abordagem aos pacientes em prevenção secundária da cardiopatia isquêmica. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v.83, n.3, p.219-226, 2004.

STRAUSS, R. S. Comparison of serum concentrations of alfa-tocoferol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and non-obese children (NHANES III). *National Health and Examination Survey. Journal of Pediatrics*, v. 134, p.160-165, 1999.

SUZUKI, K.; ITO, Y.; NAKAMURA, S.; OCHIAI, J.; AOKI, K. Relationship between serum carotenoids and hyperglycemia: a population-based cross-sectional study. *Journal of Epidemiology*, v.12, n.2, p.357-366, 2002.

TESORIERE, L. ; D'ARPA, D. ; RE, R. ; LIVREA, M.A. Antioxidant reactions of all-trans retinol in phospholipid bilayers: effect of oxygen partial pressure, radical fluxes, and retinol concentration. Archives of Biochemistry and Biophysics, v. 343, n. 1, p. 13-18, 1997.

TENENBAUM, A.; FISMAN, E.Z.; MOTRO, M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). Cardiovascular Diabetology, v. 2, p. 4, 2003.

The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Pressure Education Program, National High Blood Pressure Education Program., NIH Publication n°98-4080, 1997.

TOIKKA, J.O.; AHOTUPA, M.; VIKARI, J.S.; NIINIKOSHI, H.; TASKINEN, M.; IRJALA, K.; HARTIALA, J.J.; RAITAKARI, O.T. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young people. Atherosclerosis, v.147, n.1, p.133-138, 1999.

UNDERWOOD, B.A. ; ARTHUR, A . The contribution of vitamin A to public health. FASEB Journal, v.10, p.1040-1048, 1996.

UNICEF (United Nations Children`s Fund). Vitamina A and Mineral Deficiency: A Global Assessment. New York, 2004.

VIROONUDOMPHOL, D.; PONGPAEW, P.; TUNGTRONGCHITR, R.; CHANGBUMRUNG, S.; TUNGTRONGCHITR, A.; PHONRAT, B.; VUDHIVAI, N.; SCHELP, F.P. The relationships between anthropometric measurements, serum vitamin A and E concentrations and lipid profiles in overweight and obese subjects. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, v.12,n.1, p.73-79, 2003.

WALLSTROM, P.; WIRFALT, E.; LAHMANN, P.H.; GULLBERG, B.; JANZON, L.; BERGLUND, G. Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking, and general and central adiposity. American Journal of Clinical Nutrition, v.73, n.4, p.777-785, 2001.

WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; STAMPFER, M.J.; COLDITZ, G.A.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E.; HENNEKENS, D.H. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. Journal of the American Medical Association, v. 273, n. 6, p. 461-465, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of vitamin A deficiency and xerophthalmia: report. WHO - Technical Report Series. n. 672. Geneva: WHO, 1982.

WHO\_\_\_\_\_. Vitamin A deficiency and its consequences: a field guide to their detection and control. Micronutrient Series, Third edition, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1995.

WHO\_\_\_\_\_. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report Series. OMS: Geneva, Switzerland, 1995.

WHO\_\_\_\_\_. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a OMS consultation on obesity. OMS: Geneva, 1998.

WHO\_\_\_\_\_. Consultation. Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99, 2;31-33, 1999.

WHO\_\_\_\_\_. Diet, Nutrition and the Prevention of Cronic Disease. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation, World Health Organization, Geneva, 2003.

WHO\_\_\_\_\_. Serious Childhood Problems in Countries with Limited Resources - Background book on Management of the Child with a Serious Infection or Severe Malnutrition. World Health Organization, Geneva, 2004.

ZHANG, C.; WILLIAMS, M.A.; SANCHES, S.E.; KING, I.B.; WARE-JAUREGUI, S.; LARRABURE, G. Plasma concentrations of carotenóids, retinol and tocoferols in preeclampst and normotensive pregnant women. American Journal of Epidemiology, v.153, p.172-180, 2001.

ZOBALI, F.; AVCI, A.; CANBOLAT, O; KARASU, C. Effects of vitamin A and insulin on the autoxidative state od diabetic rat heart: a comparison stydy with combination treatmente. Cell biochemistry and Function, v. 20, p.75-80, 2002.

ZOCK, P.L. & KATAM MB. Diet, LDL oxidation and coronary artery disease. American Journal of Clinical Nutrition, v.68, p.759-760, 1998.

## ANEXO 1



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA**

**Pesquisadores responsáveis:** Cristiane D'Almeida/Andréa Ramalho/Wilza Peres

**Projeto:** Níveis Séricos de Retinol e  $\beta$ -Caroteno e sua Relação com Fatores de Risco para Doença Cardiovascular na Obesidade Mórbida

#### Descrição dos procedimentos a serem realizados

O estudo pretende identificar os níveis séricos de retinol e  $\beta$ -caroteno e sua relação com fatores de riscos para doença cardiovascular em indivíduos com obesidade mórbida. O objetivo final do estudo é contribuir para o diagnóstico da carência de vitamina A, que traz profundas repercussões à saúde dos indivíduos, como problemas oculares, de pele, maior risco a infecções e problemas cardiovasculares.

Os participantes serão entrevistados sobre dados pessoais, condições de saúde, uso de medicamentos e questões relacionadas a hábitos alimentares. Além disso, faremos uma retirada de pequena quantidade de sangue (5 ml). Esclarecemos que o risco decorrente da sua participação no estudo é o mesmo de procedimentos rotineiros de coleta de sangue e, para evitá-lo, o sangue será coletado por técnico especializado com material descartável.

Só participarão do trabalho os indivíduos interessados, podendo se retirar a qualquer momento da pesquisa, sem qualquer ônus para a mesma.

Não haverá qualquer risco para os indivíduos que participarem do trabalho nem haverá por parte destes qualquer custo financeiro. Informamos ainda que não há remuneração ou recompensa de qualquer espécie decorrente da participação do estudo.

Caso você não concorde em participar da pesquisa, não haverá nenhum prejuízo para si.

Os resultados das avaliações realizadas e as ações dela decorrentes poderão ser explicados a você sempre que disponíveis e por você solicitados.

Caso a pesquisa identifique alguma alteração na sua saúde, você será orientado quanto às providências a serem tomadas.

Todos os dados obtidos na pesquisa referentes a você serão mantidos em anonimato pelos autores.



## ANEXO 2

### Formulário De Coleta De Dados Para Indivíduos Com Síndrome Metabólica

Níveis Séricos de Retinol e  $\beta$ -Caroteno e sua Relação com Fatores de Risco para Doença Cardiovascular na Obesidade Mórbida

#### I - IDENTIFICAÇÃO:

Nome: \_\_\_\_\_

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

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

Endereço: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ Sexo: M F

Profissão: \_\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

#### II - ANTROPOMETRIA:

Medidas / Data	
Peso	
Estatura	
Índice de Massa Corporal (IMC)	
Circunferência da Cintura	
Circunferência do Quadril	
Razão Cintura/Quadril	

### III - BÍOQUÍMICA:

<b>Exames</b>	<b>Resultados</b>
Albumina	
Tempo de protrombina	
Bilirrubina	
Retinol	
B-caroteno	
AST	
ALT	
Fosfatase Alcalina	
GGT	
Bilirrubina Total	
Bilirrubina Direta	
Bilirrubina Indireta	
Albumina	
Tempo de protrombina	
Glicemia	
Insulina basal	
Colesterol	
HDL	
LDL	
Triglicerídios	
HOMA IR	
HOMA Beta	

### ANEXO 3



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

Coordenador:

CEP - MEMO - nº 360/06

Rio de Janeiro, 15 de maio de 2006.

Luiz Carlos Duarte  
de Miranda

Do: Coordenador do CEP

Médico - Prof. Adjunto

Secretário:

Mário Teixeira Antonio  
Farmacêutico - Especialista

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof. Dra. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva

Membros Titulares:

Alice Helena Dutra Violante

Médico - Prof. Adjunto

Antonio de Magalhães

Marinho

Enfermeiro - Mestre

Beatriz Moritz Trope

Médico - Doutoranda

Eduardo Jorge Bastos

Córis

Médico - Prof. Assistente

Eliza Regina Ambrosio

Assistente Social - Mestre

Luiz Bonfim Pereira da

Cunha

Médico - Especialista

Maria de Fátima Gustavo

Lopes

Representante dos Usuários

Paulo Feijó Barros

Médico - Prof. Adjunto

Zuzana Rodrigues da Silva

Professora

Membros Suplentes

Alberto Kravym Arhex

Médico - Doutorando

Daniel Savignon Marinho

Farmacêutico - Especialista

Helena Warzynsky

Representante dos Usuários

Luzia da Conceição de

Araújo Marques

Enfermeiro - Mestre

Maria Adelaide Moreira

dos Santos

Nutricionista - Mestre

Mário Fernando Petzhold

Engenheiro - Doutor

Orlando Nunes Cosenza

Sociólogo - Doutor

Roberto Coury Pedrosa

Médico - Doutor

Vânia Dias de Oliveira

Assistente Social

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa que o CEP constituído nos Termos da Resolução n. ° 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 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 011/06 - CEP

Título: "Estado Nutricional de Vitamina A em Indivíduos com Obesidade Mórbida Submetidos a Gastroplastia Redutora em Y de Roux"

Pesquisador (a) responsável: Prof. Dra. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva

Data de apreciação do parecer: 08/05/06

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 08/11/06, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n. ° 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda  
Coordenador do CEP

# 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](#)