



UNIVERSIDADE
DO BRASIL
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - SETOR CLÍNICA
MÉDICA 10%

Síndrome metabólica

X

Retinol e β -caroteno: Análise crítica

CRISTIANE BARBOSA SILVA

Rio de Janeiro -RJ - Brasil

2010

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - SETOR CLÍNICA MÉDICA

CRISTIANE BARBOSA SILVA

Síndrome metabólica

X

Retinol e β -caroteno: Análise crítica

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica – Setor de Nutrologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Profa. Vera Lucia R C Halfoun

Profa. Andréa Ramalho

Rio de Janeiro -RJ - Brasil

2010

CRISTIANE BARBOSA SILVA

Síndrome metabólica X Retinol e β -caroteno:
Análise crítica

Tese de doutorado submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica – Setor de Nutrologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovada em 14/04/2010, por:

Andréa Ramalho – Profa. Dra UFRJ

Adolpho Milech – Prof. Dr. UFRJ

Cyrla Zaltaman – Profa. Dra. UFRJ

Renata de Mello Perez – Profa. Dra UFRJ

Wilza Arantes Ferreira Peres – Profa. Dra. UFRJ

Silva, Cristiane Barbosa

Síndrome metabólica X retinol e β -caroteno: Análise Crítica/ Cristiane Barbosa Silva. -- Rio de Janeiro: UFRJ / Faculdade de Medicina, 2010.

xv, 106 f. : il. ; 31 cm.

Orientadores: Vera Lucia Rabello de Castro Halfoun e Rejane Andrea Ramalho

Tese (Doutorado) – UFRJ / Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, 2010.

Referências bibliográficas: f. 73-89

1. Síndrome X metabólica 2. Doenças Cardiovasculares – Fatores de risco 3. Vitamina A 4. Beta Caroteno. 5. Estudos transversais. 6. Clínica Médica - Tese. I. Halfoun, Vera Lucia Rabello de Castro II. Ramalho, Rejane Andrea. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação em Clínica Médica. IV. Título.

*Dedico esta tese à minha mãe, por sempre ser
minha incentivadora e admiradora. Mãe, obrigada por
seu apoio incondicional. Amo você!!*

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por sempre me sustentar, principalmente nos dias mais difíceis. É Ele quem me capacita para tudo.

- Aos meus pais, por todo incentivo e apoio ao longo de toda minha vida, em especial nestes últimos meses, quando cuidaram do meu anjo para que eu finalizasse este trabalho.

- À Yasmin, minha princesa, meu anjinho, minha razão de viver, por ser tão especial e compreensiva com seus grandes períodos de soninho.

- Ao meu querido Fernando, pelas inúmeras demonstrações de admiração e orgulho. Muito obrigada pela sua companhia e por ter me dado nosso anjinho.

- À toda minha família, em especial irmãs, sobrinhos, cunhada e prima-irmã, por todo carinho, apoio e compreensão.

- À Professora Andréa Ramalho, muito obrigada por ser ao longo destes anos, um paradigma não apenas profissional, mas de perseverança, determinação e por me ensinar a não parar nunca, a não impor limites.

- Á Professora Vera Halfoun, agradeço suas orientações, compreensão e incrível poder de praticidade.

- Aos integrantes do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes, pelo apoio teórico e prático, que tornaram este trabalho possível. Em especial, agradeço à Luana, Gisele, Andréa Matos e Gabriela, por estarem sempre dispostas a ajudar.

- Às funcionárias do Centro Municipal Marcolino Candau, em especial Cristina e Marilene, por tanto auxiliarem na comunicação com os participantes

- À funcionária Rose, do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Escola São Francisco de Assis, por todo apoio e dedicação

- Aos Professores Paulo Borges e Cláudia Saunders, pelo apoio na análise Estatística.

- Aos participantes do Estudo, pois sem estes nada disso seria possível!!

RESUMO

Introdução: O termo Síndrome Metabólica (SM) tem sido alvo de diversas críticas, dentre as quais não ser um bom preditor para risco cardiovascular (RCV). Porém, tanto SM e seus componentes estão relacionados à estresse oxidativo (EO), que aumenta a demanda antioxidante. Níveis diminuídos de vitamina A (VA), também relacionada à RCV, vêm sendo associados à SM e seus componentes. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional de VA em indivíduos com SM e seus componentes. **Metodologia:** Foram incluídos 434 indivíduos, de ambos os sexos, atendidos num centro de saúde do município do Rio de Janeiro, que apresentassem pelo menos um dos componentes da SM. Amostras de sangue foram coletadas para realização dos seguintes exames bioquímicos: VA (retinol e β -caroteno), TBARS, glicose, colesterol total, HDL-c, LDL-c, Triglicerídeos, uréia, creatinina e insulina e calculado o índice HOMA-IR. Foram avaliadas medidas antropométricas e a ingestão dietética diária de vitamina A. **Resultados:** As inadequações séricas de retinol e β -caroteno de 14,5% e 30,6 %, respectivamente. Houve 71,4% de inadequação dietética de VA, porém não houve associação com os níveis séricos. Foram encontradas associações entre retinol ($r=-0,717$, $p=0,006$) e β -caroteno ($r=-0,314$, $p=0,0001$) com TBARS. O diagnóstico de SM, bem como o número de componentes ou quaisquer combinação específica destes não interferiu nos níveis de VA. Após se aplicarem modelos de regressão linear múltipla com todos os componentes da SM, observou-se que o componente CC foi o único que permaneceu correlacionado significativamente com as variáveis retinol ($p=0,048$) e β -caroteno ($p=0,0007$). Ao substituir CC pela variável IMC, observou-se o mesmo (retinol ($p=0,009$) e β -caroteno ($p=0,069$)). **Conclusão:** Uma importante inadequação de VA foi observada, sendo possivelmente justificada pelo elevado EO. A falta de associação entre VA e o diagnóstico de SM sugerem a fragilidade do termo SM também para o rastreamento de deficiência de VA, bem como a obesidade (IMC e CC) demonstrou ser o componente de SM mais relacionado com a depleção dos níveis desta vitamina, cuja manutenção é de extrema valia principalmente para o RCV.

Palavras-chave: síndrome metabólica, vitamina A, retinol, β -caroteno, risco cardiovascular

ABSTRACT

Introduction: The term Metabolic Syndrome (MetS) has been the focus of a lot of criticism; amongst such it is not a good predictor to cardiovascular risk (CVR). Nevertheless, MetS and its components are related to oxidative stress (OS), that increases antioxidant demand. Lowered levels of vitamin A (VA), often related to CVR, have been associated with MetS and its components. **Goal:** Assess the nutritional status of VA in individuals with MetS and its components. **Methodology:** It were included 434 individuals, from both sexes, who have attended Municipal Center of Health Marcolino Candau, in Rio de Janeiro, and presented at least one component of MetS. Blood samples were collected for the following biochemical tests: glycemia, insulin, cholesterol, Triglycerides, HDL-c, LDL-c, retinol, β -carotene, plasma thiobarbitic acid reactive compounds (TBARS). Anthropometric measures and daily dietary intake of VA were evaluated. **Results:** Inadequate serum levels of retinol and β -carotene were found, on the rate of 14.5% and 30.6%, respectively. There was 71.4% of inadequate dietary intake, but no association with serum levels. Associations between serum retinol ($r=-0,171$, $p=0.006$) and β -carotene ($r=-0.314$, $p=0.0001$) with TBARS were found. The diagnostics of MetS, as well as the number of its components or any specific combination of those did not interfere on the VA levels. Applying linear regression models with all components of MetS, WC was the only one which associated inversely with retinol ($p=0.048$) and β -carotene ($p=0.0007$). The same was observed when WC was replaced by BMI ($p=0.009$ and $p= 0,069$) **Conclusion:** An important VA inadequacy was found, possibly due to elevated OS. The lack of association between VA and MetS' diagnostic suggests the fragility of this terminology for the detection of VA deficiency. Obesity (BMI and WC) component has shown to be more directly related to the depletion of VA levels, whose maintenance is of utmost importance, mainly to CVR.

Key words: Metabolic Syndrome, vitamin A, retinol, β -carotene, cardiovascular risk

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios para o diagnóstico da SM.....	11
Quadro 2: Critérios de Inclusão.....	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características Gerais da amostra	38
Tabela 2: Frequência dos componentes da SM na amostra.....	39
Tabela 3: Caracterização da amostra por número de componentes da SM	40
Tabela 4: Distribuição do estado nutricional de vitamina A segundo os indicadores bioquímicos (níveis séricos de retinol e β -caroteno)	41
Tabela 5: Médias e DP de retinol e β -caroteno sérico entre os grupos com ingestão de vitamina A adequada e inadequada.....	43
Tabela 6: Média de TBARS por inadequação de retinol e β -caroteno sérico.....	44
Tabela 7: Correlação entre retinol , β -caroteno sérico e TBARS.....	44
Tabela 8: Prevalência de SM segundo os critérios de diagnóstico do NCEP/ATPIII e do IDF	45
Tabela 9: Prevalência de inadequação das concentrações séricas de retinol e β -caroteno segundo o diagnóstico de SM, pelos critérios do NCEP/ATP III e do IDF.....	46
Tabela 10: Média e DP de retinol sérico por critério de diagnóstico de SM.....	46
Tabela 11: Média e DP de β -caroteno sérico por critério de diagnóstico de SM.....	47

Tabela 12: Média e desvio-padrão de retinol e β -caroteno séricos por número de componentes da SM	47
Tabela 13: Comparação de médias dos parâmetros antropométricos e bioquímicas entre os grupos com retinol sérico adequado e inadequado	48
Tabela 14: Correlação entre concentração sérica de retinol e variáveis bioquímicas e antropométricas.....	49
Tabela 15: Comparação de médias das variáveis bioquímicas e antropométricas entre os grupos com β -caroteno sérico adequado e inadequado	50
Tabela 16: Correlação entre concentração sérica de β -caroteno e variáveis bioquímicas e antropométricas	51
Tabela 17: Associação entre componentes da SM com retinol sérico	52
Tabela 18: Associação entre componentes da SM com o β -caroteno sérico	52
Tabela 19: Associação entre IMC e componentes da SM com retinol sérico	53
Tabela 20: Associação entre IMC e componentes da SM com β -caroteno sérico.....	53
Tabela 21: Correlações bivariadas entre as variáveis do modelo de regressão linear múltipla	54
Tabela 22: Prevalência de inadequação sérica de retinol e β -caroteno segundo as faixas de IMC	55.
Tabela 23: Correlação entre IMC e as variáveis ingestão dietética e TBARS.....	55

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Média de β -caroteno sérico de acordo com as classes intervalares de retinol sérico.....	42
Gráfico 2: Adequação da ingestão dietética diária de vitamina A.....	43

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do Comitê de Ética.....	91
Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	92
Anexo 3: Instrumento de Coleta de dados.....	94
Anexo 4: Frequência de Consumo Alimentar semi-quantitativo	95
Anexo 5: Artigo enviado para publicação.....	96

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	American Heart Association
ATP III	Adults Treatment Panel III
ADA	American Diabetes Association
CC	Circunferência da Cintura
DCV	Doença cardiovascular
IDF	International Diabetes Federation
NCEP	National Cholesterol Education Program
RCV	Risco Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DM2	Diabetes mellitus Tipo 2
DVA	Deficiência de vitamina A
EO	Estresse Oxidativo
FHS	Framingham Heart Study
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corporal ,
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
PA	Pressão Arterial
RI	Resistência à insulina
Tg	Triglicerídeos
WHO	World Health Organization

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDAS

cm = centímetros

μmol/L = micromols por litros

μg/dL = microgramas por decilitro

rpm = rotações por minuto

μL = microlitros

nm = nanômetros

kg/m² = quilogramas por metro quadrado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1 - Fatores de Risco Cardiovascular e Síndrome Metabólica.....	6
2,2 - Estresse Oxidativo, Risco Cardiovascular e Componentes da Síndrome Metabólica	14
2.3 - Vitamina A e Defesa Antioxidante.....	17
2.4 - Vitamina A e Risco Cardiovascular	20
2.5 – Estado Nutricional de Vitamina A em Indivíduos com Síndrome Metabólica ou seus Componentes.....	22
3 - JUSTIFICATIVA.....	27
4- OBJETIVOS.....	28
4.1-Objetivo Geral.....	28
4.2- Objetivos Específicos.....	28
5 – METODOLOGIA	29
5.1- Desenho do Estudo e Casuística.....	29
5.2.Critérios de Exclusão.....	30
5.3-Aspectos Éticos.....	30
5.4. Instrumento de Coleta de Dados.....	31
5.5. Avaliação do Estado Nutricional da Amostra através da Antropometria.....	31
5.5.1. Peso Corporal e Estatura.....	31
5.5.2. Índice de Massa Corporal.....	31
5.5.3-Circunferência da Cintura.....	32
5.6- Diagnóstico de Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial	32
5.7- Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A.....	32

5.7.1. Concentração Plasmática de Retinol e β -Caroteno.....	32
5.7.2- Avaliação do Consumo Alimentar.....	33
5.8 – Outras Avaliações Bioquímicas.....	34
5.8.1 Dosagem de Insulina e Cálculo da Resistência Insulínica.....	34
5.8.2 Outros Exames Laboratoriais.....	34
5.8.3 - Avaliação Do Estresse Oxidativo	35
5.9 - Análise Estatística	35
6. RESULTADOS	37
6.1 - Características Clínicas da População Estudada	37
6.2- Estado Nutricional De Vitamina A segundo o Indicador Bioquímico.....	40
6.3 - Estado Nutricional De Vitamina A segundo o Indicador Dietético	42
6.4 - Associação entre Estresse Oxidativo e Níveis Séricos de Retinol e B-Caroteno...44	
6.5 - Associação entre Síndrome Metabólica e Estado Nutricional de Vitamina A.....45	
6.6 - Associações entre Estado Nutricional de Vitamina A e Parâmetros Antropométricos e Bioquímicos	47
6.7- Associações entre Estado Nutricional de Vitamina A e Fatores que Compõem a Síndrome Metabólica	51
7. DISCUSSÃO.....	56
8. CONCLUSÕES.....	71
9. RECOMENDAÇÕES.....	72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
ANEXOS.....	90

1) **INTRODUÇÃO**

Atualmente, as doenças crônicas são reconhecidas como principal causa de mortalidade na grande maioria dos países do mundo, com destaque para as doenças cardiovasculares (DCV), reconhecidas como primeira causa de morte no mundo (WHO, 2007; RICCIONI et al, 2007a).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), atualmente 17,1 milhões de pessoas morrem anualmente por DCV e, em 2010, estas serão a principal causa de morte em todos os países em desenvolvimento (WHO, 2009; WHO, 2007). No Brasil, as DCV são a primeira causa de morte desde a década de 60 (MESQUITA et al, 2003), representando atualmente cerca de 32% da mortalidade brasileira e a principal causa de gastos com assistência médica no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009)

Face ao exposto, a literatura vem buscando a décadas estratégias mais eficazes para prevenir DCV. Dentre essas tentativas destaca-se o estudo de Framingham, desenvolvido na década de 60 e que foi pioneiro em identificar fatores de risco cardiovascular (RCV) tais como a obesidade, a hipertensão (HAS), as dislipidemias e o diabetes mellitus (DM). A partir daí, inúmeros trabalhos não apenas confirmaram a associação desses fatores com as DCV como observaram que os mesmos freqüentemente apresentavam-se associados (FHS, 2009; YUSUF et al, 2004; PIEGAS et al, 2003; BRAUNWALD et al, 1999; GORDON et al, 1981). Deste modo, em 1988, Reaven descreveu a Síndrome X, conceito que foi se expandindo (REAVEN, 1993) até denominar-se Síndrome Metabólica (SM), que implica na presença concomitante de fatores metabólicos tais como: alteração no metabolismo glicídico, obesidade abdominal, HAS e dislipidemias (Triglicérides (Tg) elevados ou Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) diminuído) e os quais, em conjunto, representam risco aumentado para DCV.

Entretanto, atualmente o uso deste termo encontra-se bastante questionado. Dentre as controvérsias podem-se destacar: a terminologia, qual o elo de ligação entre seus componentes (Resistência à Insulina (RI) ou obesidade abdominal), o melhor critério de diagnóstico, se representa uma síndrome, sua importância na prática clínica e se de fato representa um maior aumento do RCV quando comparada com seus componentes isoladamente (SIMMONS et al, 2009; PSATY et al, 2006; GIUGLIANO; ESPOSITO, 2006; KAHN et al, 2005). Outro questionamento é que o termo SM não contempla outros fatores de RCV tradicionais tais como sexo, idade e tabagismo sendo, portanto, um fator de risco relativo e não absoluto para predição de DCV (SHIMABUKURO, 2009; NÁDAS; JERMENDY, 2009; DESPRÉS et al, 2008).

Sendo assim, atualmente as diretrizes e consensos reconhecem a SM, entretanto, recomendam que seus componentes sejam tratados de forma isolada (ALBERTI et al, 2009; ECKEL et al, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO et al, 2005). Já a literatura vem substituindo o termo SM por risco cardiometabólico, que engloba o diagnóstico de SM mais outros fatores tradicionais de RCV (SHIMABUKURO, 2009; DESPRÉS et al, 2008; FONAROW; WATSON, 2007). Sabe-se, portanto, que independente do termo a ser usado, o principal objetivo de se esclarecer essas controvérsias é, sobretudo, buscar a melhor ferramenta para avaliar o RCV e assim evitar o desenvolvimento das DCV.

Evidências de vários estudos mostram que tanto o RCV quanto a SM e seus componentes têm sido associados ao aumento do estresse oxidativo (EO), definido como o desequilíbrio entre os sistemas pró e antioxidantes, trazendo diversos danos ao organismo (ROBERTS; SINDHU, 2009; RICCIONI et al, 2007b; HANSEL et al, 2004; ANDREEVA-GATEVA et al, 2001). Para combatê-lo existem as substâncias antioxidantes, dentre as quais a vitamina A merece destaque (BERGER, 2005).

O termo vitamina A engloba as terminologias retinol (forma ativa) e carotenóides (pró-vitamina A), sendo estes últimos bioconvertidos a retinol. Dentre eles, o β -caroteno

é reconhecidamente o mais potente precursor de retinol (RODRIGUEZ-AMAYA, 2003; IOM, 2001; BURRI, 2001).

A vitamina A (retinol e carotenóides) são varredores de radicais livres altamente eficientes (RAMALHO et al, 2003), protegendo o organismo contra o EO, e, conseqüentemente, lesão celular. Trabalhos demonstram que a vitamina A, particularmente os carotenóides, participam efetivamente da defesa antioxidante, promovendo a eliminação do oxigênio singlete envolvido no ataque oxidativo aos ácidos nucléicos, aminoácidos e ácidos graxos poliinsaturados. Já o retinol, inibe a transcrição do gene iNOS (composto de oxigênio que estimula a produção de radicais livres), enquanto que os carotenóides atuam suprimindo sua expressão. Logo, tanto retinol quanto carotenóides atuam na redução da síntese de NO (óxido nítrico) através de ação no iNOS, diminuindo assim a produção de espécies oxigênio-reativas. Deste modo, o aporte adequado de vitamina A, particularmente carotenóides, seria importante na proteção contra o ataque oxidativo de radicais livres à membranas celulares, reduzindo o dano oxidativo (CZERNICHO; HERCBERG, 2001). Trabalhos mais recentes também têm relacionado carotenóides com a inibição da formação de outros produtos de EO tais como TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) e F2-isoprostanas, bem como correlação positiva com superóxido dismutase, importante enzima antioxidante (HOZAWA et al, 2007; LEE et al, 2004; HININGER et al 1997).

O β -caroteno, isoladamente, é um elemento importante de defesa contra o ataque oxidativo do LDL e ainda tem sido relacionado com a elevação do HDL, tanto “in vitro” quanto “in vivo” (CZERNICHO et al, 2001; SANTOS; CRUZ, 2001; ALLARD et al, 1994).

Apesar de gestantes, nutrizes, recém-nascidos, lactentes e pré-escolares constituírem os grupos clássicos “de risco” para DVA (GERSTER, 1997;

UNDERWOOD; ARTHUR, 1996), a literatura vem apontando concentrações séricas de retinol e carotenóides diminuídas em indivíduos com doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) tais como obesidade (VILLAÇA CHAVES et al, 2008; FARWELL et al, 2008; ANDERSEN et al, 2006; KIMMONS et al, 2006; GALAN et al, 2005); DM2 (RAMAKRISHNA; JAIKHANI, 2008; MERZOUK et al, 2003; AKBARALY et al, 2008) e HAS (HOZAWA et al, 2009; PARSLOW et al, 2005), que constituem-se fatores de RCV.

Há alguns anos estudos epidemiológicos vem apontando associação entre vitamina A, principalmente sob a forma de carotenóides, e DCV. Diversos trabalhos têm associado concentrações diminuídas de carotenóides à aumento do RCV (WILCOX et al, 2008; SESSO, 2006; VOUTILANEN et al, 2006), bem como também já demonstraram os benefícios de uma dieta rica em carotenóides na diminuição deste risco (KABAGAMBE et al, 2005; OSGANIAM et al., 2003)

Trabalhos também vêm demonstrando concentrações diminuídas de vitamina A, principalmente na forma de carotenóides, na presença de componentes da SM, e uma das possíveis explicações para essa diminuição é o aumento do gasto de antioxidantes causado pelo EO elevado característico desses componentes. Estudos em pacientes diagnosticados com SM são bem escassos, porém concordantes em encontrar concentrações diminuídas de vitamina A nesses indivíduos (COYNE et al, 2009; SUGIURA et al, 2008; KIM et al, 2007; FORD et al, 2003).

Além de concentrações diminuídas na presença de SM ou de seus componentes, outros estudos vêm sugerindo que a DVA possa implicar em agravo de componentes da SM tais como a obesidade e a RI. Recentes evidências demonstram envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa, assim como a DVA leva ao aumento do EO e à piora no controle glicêmico (JEYAKUMAR et al, 2007;

PENCKOFER et al, 2002). Deste modo, dois mecanismos podem estar envolvidos: os componentes da SM podem estar agravando o estado nutricional de vitamina A, através do EO aumentado, bem como concentrações diminuídas de vitamina A poderiam estar agravando componentes da SM tais como a obesidade e a RI. E tanto o agravo do EO quanto dos componentes da SM implicam sobretudo em aumento do RCV, o qual a SM se propõe a predizer.

Face aos diversos relatos de concentrações diminuídas de vitamina A na presença isolada e combinada de componentes da SM questiona-se, por exemplo, se algum destes componentes ou grupo de componentes possui maior relação com esta vitamina bem como se os critérios para o diagnóstico da SM, que dentre as várias críticas tem sido questionado por ser risco relativo para DCV, poderia estar predizendo o estado nutricional de vitamina A.

Tendo em vista o atual questionamento acerca da validade do termo SM como fator de RCV, a associação da vitamina A (particularmente o β -caroteno) com esse risco e as recentes associações encontradas entre esta vitamina e componentes da SM, o objetivo do presente trabalho é analisar o estado nutricional de vitamina A e a sua associação com os componentes da SM (combinadamente e isoladamente) e, deste modo, avaliar que componente ou grupo de componentes mais se relaciona com o estado nutricional desta vitamina, avaliando inclusive a utilidade do termo SM para o rastreamento de sua deficiência.

Ademais, o presente estudo poderá contribuir para a detecção mais precoce e tratamento oportuno da DVA, evitando assim as clássicas conseqüências da deficiência, além do atendimento adequado às demandas de antioxidantes decorrentes do aumento do EO observados nesses indivíduos e, com isso, reduzir / evitar o agravo do RCV.

2) REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 -Fatores de Risco Cardiovascular e Síndrome Metabólica

Atualmente, as doenças crônicas representam a principal causa de mortalidade na grande maioria dos países do mundo, com destaque para as DCV, reconhecidas como primeira causa de morte no mundo (WHO, 2007, PICCIANE et al, 2007; RICCIONI et al, 2007).

A WHO estima que atualmente 17,1 milhões de pessoas morrem por ano em decorrência de DCV e, em 2010, serão a principal causa de morte em todos os países em desenvolvimento (WHO, 2009; WHO, 2007). No Brasil, as DCV são a primeira causa de morte desde a década de 60 (MESQUITA et al, 2003), representando atualmente cerca de 32% da mortalidade brasileira e a principal causa de gastos com assistência médica no país (MS, 2009).

Tendo em vista a importância das DCV na morbimortalidade mundial, a comunidade científica vem buscando a décadas estratégias mais eficazes para prevenir DCV.

Já na primeira metade do século 20, experimentos com animais e observações clínicas relacionaram certas condições, como a hipercolesterolemia, ao risco aumentado de eventos aterotrombóticos (BRAUNWALD et al, 2002). Segundo Gordon (1981), o termo fator de risco apareceu pela primeira vez num artigo médico em 1963 (GORDON et al, 1981).

Cerca de 60 anos atrás, uma cidade dos Estados Unidos - Framingham, Estado de Massachusetts- foi selecionada pelo governo americano para ser o local de um estudo cardiovascular. Foram inicialmente recrutados 5.209 residentes saudáveis entre 30-60 anos de idade para uma avaliação clínica e laboratorial intensa. Desde então, a cada 2-4

anos, esta população e, atualmente, as gerações descendentes, são reavaliadas cuidadosamente e acompanhadas em relação ao desenvolvimento de doença cardíaca. O consagrado estudo de Framingham foi uma das primeiras coortes onde foi demonstrada a importância de alguns fatores de risco para o desenvolvimento de DCV (DAWBERT et al, 1951) Antes do estudo de Framingham, a maioria da comunidade médica acreditava que aterosclerose era um processo de envelhecimento inevitável, e a HAS um resultante fisiológico deste processo que auxiliava o coração a bombear o sangue pelas artérias com lúmen reduzido. Foram quase 2.000 publicações somente nesta coorte de paciente e muitas outras que levaram, ao longo das últimas décadas, para um entendimento detalhado e aprofundado das características individuais e ambientais relacionadas com uma maior probabilidade de doença cardíaca. (FHS, 2009; BRAUNWALD et al, 1999; PETER et al, 1998; GORDON et al, 1981)

Tais publicações que confirmaram a importância do tabagismo, concentrações elevadas de colesterol LDL, baixos de HDL, DM, HAS, história familiar, obesidade, sedentarismo, obesidade central, SM e ingestão excessiva de álcool como fatores fortemente relacionados com aterosclerose e as suas manifestações clínicas, principalmente a doença arterial coronariana e a doença cérebro-vascular. Surgiu após as conclusões iniciais deste estudo, o conceito de "fator de risco" para a aterosclerose e as DCV.

Outros estudos que se destacaram e confirmaram esses fatores foram o INTERHEART (YUSUF et al, 2004), estudo de caso-controle internacional, que avaliou 52 países dos 5 continentes, e o AFIRMAR (PIEGAS et al, 2003), realizado em 104 hospitais de 51 cidades brasileiras, e ambos confirmaram esses fatores de risco. No Brasil, os mesmos autores do AFIRMAR também realizaram outro estudo (AZEVEDO et al, 2005), e os achados foram semelhantes, concluindo-se que o perfil para doença

aterosclerótica no Brasil é muito semelhante àquele observado em países da Europa e América do Norte.

Após a avaliação dos desfechos da clássica coorte de Framingham, juntamente com outros estudos prospectivos, ficou bem estabelecida na literatura a relação entre alguns fatores e o risco de DCV.

A partir daí, passou-se a desenvolver a hipótese de que tais fatores poderiam ter uma etiopatogênese comum. Deste modo, em 1988, Reaven descreveu como Síndrome X aquela cujos pacientes apresentavam intolerância à glicose, HAS, dislipidemia e DCV aterosclerótica. Entretanto, este conceito inicial foi se expandindo (REAVEN, 1993), visto que outras anormalidades passaram a ser associadas à síndrome descrita por Reaven, passando a denominar-se Síndrome Metabólica (SM). Este termo já havia sido sugerido por Chan et al (1996) e, em 1999, seu uso passou a ser recomendado pela WHO.

A SM então passou a representar um complexo de fatores tais como hiperglicemia, pressão arterial (PA) elevada, Tg elevados, baixos níveis de HDL-c e obesidade (particularmente a adiposidade central) relacionados sobretudo à RCV. Viu-se que a presença de SM representava um aumento da mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a mortalidade cardiovascular em cerca de 2,5 vezes. (GAMI et al, 2007; GALASSI et al, 2006; GANG et al, 2004; HAFFNER et al, 2003; LAKKA et al, 2002).

A fisiopatologia proposta para a SM é multifatorial e complexa. A obesidade (representada principalmente pela obesidade abdominal) e a RI, fatores que estão presentes na maioria dos indivíduos diagnosticados com SM, parecem ser as duas prováveis causas da SM, ou seja, o elo entre os seus componentes (HUANG, 2009; REAVEN, 2007; DESPRÉS et al, 2008), entretanto os mecanismos ainda não estão completamente elucidados. Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da SM incluem o

tabagismo, sedentarismo, dieta aterogênica e fatores genéticos (HUANG, 2009; ECKEL et al, 2005; GRUNDY ET al, 2004)

Embora a comunidade científica concorde que a obesidade e suas implicações mereçam atenção redobrada, atualmente existe uma grande discussão acerca do uso do termo SM. Dentre as controvérsias, estão: seus critérios de diagnóstico, se a mesma representa uma síndrome, sua importância na prática clínica e se de fato representa um maior aumento do RCV quando comparada com seus fatores isoladamente.

Primeiramente, existem diversos critérios de definição para a SM e ainda não existe um consenso a respeito do melhor critério a ser usado, o que inclusive compromete a comparação de estudos acerca do tema. Em 1999, a World Health Organization (WHO) foi a primeira a propor um diagnóstico para SM baseado em avaliações laboratoriais de RI, trazendo dificuldades para a prática clínica. Em 2001, o National Cholesterol Education Program /Adult Treatment Panel III (NCEP/ ATP III) publicou a sua proposta, com medidas clínicas mais reprodutíveis e, em 2004, foi a vez da Federação Internacional de Diabetes (IDF), que diminuiu os pontos de corte para circunferência da cintura (CC) e a promoveu como critério obrigatório. Atualmente, dentre os mais utilizados estão o do NCEP/ATPIII e o do IDF, e o que pode se extrair deles é que todos são concordantes em relação aos fatores de risco para SM, pois todos incluem alterações no metabolismo glicídico, obesidade, dislipidemia e HAS. Os critérios encontram-se no quadro a seguir (quadro 1).

Quadro 1: Critérios para o diagnóstico da Síndrome Metabólica

NCEP/ATP III

Pré-requisito: Presença de três ou mais das seguintes alterações:

- a) Intolerância à glicose: glicemia de jejum > 110 mg/dL (ou diagnóstico prévio de DM2)
- b) Obesidade abdominal: circunferência da cintura: >102cm (homens) e >88cm (mulheres)
- c) Triglicerídios séricos > 150mg/dL
- d) HDL-colesterol sérico <40mg/dL (homens) e <50mg/dL (mulheres)
- e) PA > 130/85mm/Hg.

WHO

Pré-requisito: Intolerância de glicose, tolerância à glicose diminuída, DM e/ou RI e duas ou mais das seguintes alterações:

- a) PA > 140/90mm/Hg
- b) Triglicerídios > 150mg/dL e/ou redução do HDL-colesterol - <35mg/dL (homens) e <39mg/dL (mulheres)
- c) Obesidade central e IMC elevado - Relação cintura-quadril: 0,90 (homens) e > 0,85 (mulheres) e IMC > 30 kg/m²
- d) Microalbuminúria – Excreção urinária > 15 g/min ou relação albumina/creatinina na urina > 30 mg/g

IDF

Pré-requisito : Presença de obesidade central (circunferência da cintura: homens >94 cm e mulheres >80 cm) e mais duas das seguintes alterações:

- a) Glicemia de jejum > 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2
- b) PA > 130/85 mmHg
- c) Triglicerídios séricos > 150 mg/dL
- d) HDL-colesterol sérico: homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL

Outro questionamento é se o termo SM é realmente uma síndrome ou uma mistura de fenótipos não relacionados. Uma síndrome é uma união de fatores que ocorrem juntos com mais frequência do que individualmente, cuja causa é normalmente incerta. (American Heart Association (AHA),2009; Grundy, 2007; Kahn et al, 2005; Meigs, 2004)

Entretanto, um dos principais questionamentos se dá acerca da sua utilidade clínica e de ser um bom preditor de RCV, representando um risco maior para DCV do que quando seus componentes são analisados individualmente ou por outra ferramenta de predição, como o Escore de Framingham. O San Antonio Heart Study, estudo longitudinal de 7,4 anos de duração, concluiu que o escore de Framingham foi superior ao diagnóstico de SM para predizer RCV (LORENZO et al, 2007), entretanto Deprès et al (2008) ressaltaram que esse escore não contempla fatores tais como a obesidade abdominal.

Segundo alguns autores (SIMMONS et al, 2009; PSATY et al, 2006; GIUGLIANO; ESPOSITO, 2006; KAHN et al, 2005), não há evidências sólidas de que os fatores da SM contribuem muito mais para este risco, quando avaliados de forma conjunta, comparada à análise individual dos mesmos. Tal fato tem levado ao questionamento quanto a sua utilidade na prática clínica, uma vez que o inteiro não é maior que a soma das partes, recomendando evitar o uso do termo e tratar de seus fatores isoladamente.

Apesar de alguns autores defenderem que a SM confere um maior RCV (HUANG et al, 2009; REAVEN, 2007; CESKA, 2007) e alguns estudos terem demonstrado que sua presença aproximadamente dobra este risco (GAMI et al, 2007; GALASSI et al, 2006; GANG et al, 2004). A Associação Americana de Hipertensão (AHA), em seu mais recente Statement (ALBERTI et al, 2009), afirmou haver um

consenso na comunidade científica de que o termo SM é aplicável para a condição de múltiplos fatores de risco metabólicos para DCV e DM, entretanto salientou que ao comparar indivíduos com e sem SM, não houve diferença no risco de desenvolvimento de DCV num período entre 5 e 10 anos, bem como alguns estudos (NÁDAS et al, 2009; EDDY et al, 2008; SATTAR et al, 2008) têm encontrado fracas associações entre o diagnóstico de SM e taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular.

O grande interesse em se chegar a um consenso se dá acerca da necessidade de se avaliar RCV. Face à discussão, em 2006 a AHA e a ADA publicaram uma declaração introduzindo o termo “risco cardiometabólico” para designar o risco de DM2 e DCV (ECKEL et al, 2006) e, desde então, este termo vem sendo bastante utilizado em substituição ao termo SM. Segundo alguns autores, o termo SM não contempla fatores de risco tradicionais tais como fumo, sexo, idade e história familiar; representando uma conjugação de fatores de RCV já altamente associados entre si, portanto, não representando uma nova entidade clínica. Outrossim, vem apresentando fracas associações com as taxas de morbidade e mortalidade cardiovascular, representando portanto um aumento de RCV relativo e não absoluto. Deste modo, vários autores vêm preferindo adotar o termo risco cardiometabólico global, que considera esses fatores de risco tradicionais juntamente com o diagnóstico de SM. (SHIMABUKURO, 2009; NÁDAS; JERMENDY, 2009; DESPRÉS et al, 2008; FONAROW; WATSON, 2007).

Apesar dessa discussão, é incontestável a contribuição do termo SM em importantes áreas de conhecimento, tais como, o entendimento da fisiopatologia e de como os fatores de risco podem estar associados, a utilização de abordagens terapêuticas mais amplas, a conscientização sobre a importância de tratar globalmente o paciente e instituir medidas preventivas, bem como a necessidade de se combater a obesidade e o sedentarismo.

As diretrizes e consensos (ALBERTI et al, 2009; ECKEL et al, 2006; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO et al, 2005) reconhecem que frequentemente estes componentes da SM ocorrem simultaneamente e podem ter uma etiologia comum, entretanto, as orientações continuam tratando esses fatores de forma independente. O DM2, a obesidade, a dislipidemia, a HAS, antes de constituírem a SM, destacam-se como fatores de RCV por possuírem três critérios de relevância: alta prevalência em muitas populações, impacto independente e significativo no risco para doenças isquêmicas e acidente vascular cerebral e são modificáveis ou passíveis de controle (MACKAY ; MENSAH, 2004). Nesse sentido, um dos objetivos de se contribuir para o esclarecimento da validade do termo SM é, sobretudo, buscar instrumentos efetivos e precoces para avaliação do RCV, cuja importância para a morbimortalidade mundial é inquestionável.

2.2 – Estresse Oxidativo, Risco Cardiovascular e Componentes da Síndrome

Metabólica

O EO pode ser definido como os efeitos adversos das reações oxidativas induzidas pelos radicais livres dentro dos sistemas biológicos, ocasionando lesões em moléculas relevantes tais como o DNA, as proteínas, os carboidratos e os lipídios. É uma condição na qual os metabólitos oxidantes exercem os seus efeitos tóxicos devido a uma produção aumentada ou pelas alterações nos mecanismos de proteção celular (FERRARI et al., 2004)

O EO é representado pelo desequilíbrio entre a formação e a destruição de radicais livres (moléculas com elétrons desapareados resultantes do metabolismo do oxigênio). Todas as moléculas do organismo estão sujeitas a ação dos radicais livres, incluindo o endotélio e as lipoproteínas (LDL-c), sendo o EO é um dos possíveis mecanismos envolvidos na patogênese das DCV (RICCIONI et al, 2007; SESSO et al, 2004; RISSAMEN et al, 2003; FANG et al, 2002)

A literatura tem descrito aumento de marcadores de EO na DCV (BRENNAN et al, 2003; BLANCKENBERG et al, 2003; ZHANG et al, 2001). Alterações hemodinâmicas (angiotensina II e PA elevada) e metabólicas (níveis elevados de glicose plasmática e de partículas de LDL mais densas) implicam em aumento do EO, que provoca danos celulares e redução dos níveis de óxido nítrico, um potente vasodilatador. Como consequência, a vasodilatação deficiente e a fibrinólise podem ocorrer, o que representa prognóstico negativo para DCV (KEANEY et al, 2003; HEITZER et al, 2001; EISERICH et al, 1998). Sabe-se também que os produtos gerados pelo EO levam à desregulação e alterações na sinalização e função celulares, que tem sido relacionadas à patogênese de DCV, bem como há desequilíbrios nos mecanismos de geração de radicais livres e alterações no sistema antioxidante, tais como atividade diminuída das enzimas superóxido dismutase e glutathione peroxidase em indivíduos com fatores de RCV (ANDREEVA-GATEVA et al, 2001; 1997; BECKMAN; KOPPENOL, 1996).

Diversos trabalhos também têm demonstrado relação entre componentes da SM e o aumento do EO (ROBERTS; SINDHU, 2009; HANSEL et al, 2004; ANDREEVA-GATEVA et al, 2001). A RI e o DM2 implicam em aumento do EO, confirmado pelo aumento dos níveis plasmáticos de produtos oxidativos (AMIRI, 2009; RAMAKRISHINA; JAILKHANI, 2008; ORZECOWSKI, 2003; CERIELLO, 2000), e Orzechowski (2003) descreveu que uma das mais perigosas complicações disto é o aumento da suscetibilidade das células musculares e cardíacas provocado pelo EO. Entretanto, há divergências sobre esta relação. Outros achados apontam o EO como causa da RI (EVANS et al, 2005; HABER et al, 2003; RUDICH et al, 1999), porém, Ceriello (2000) concluiu que pode existir um círculo vicioso entre a hiperinsulinemia, desenvolvida pela RI, e a produção de radicais livres. A RI estaria provocando um aumento da concentração de radicais livres e estes, em contrapartida, com a contribuição da hiperglicemia, estariam sendo responsáveis por um prejuízo na ação insulínica.

As dislipidemias também implicam em aumento do EO. Serban et al (1998) sugeriram que indivíduos com dislipidemias níveis maiores de peroxidação lipídica. Com o intuito de avaliar a hipótese de que baixos níveis de HDL interferiam na função endotelial e na oxidação de lipoproteínas, Toikka et al (1999) encontraram níveis significativamente menores de LDL oxidado no grupo com altos níveis de HDL quando comparados ao com baixos níveis de HDL. Eles concluíram que níveis constantemente baixos de HDL estão relacionados com disfunção endotelial e aumento do EO, em concordância com a idéia de que partículas de HDL podem proteger o endotélio e inibir a oxidação do LDL. Estes achados corroboram os estudos que relacionam aumento da aterosclerose com níveis baixos de HDL. O mecanismo de proteção do HDL contra a aterosclerose ainda não está elucidado, mas sabe-se de sua ação antioxidante, e de sua

ação de inibir a oxidação do LDL, 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 afeta o metabolismo de lipoproteínas, levando ao acúmulo delas na camada íntima arterial (CHOPRA;THURNHAM, 1999). Sendo assim, elevados níveis de LDL e diminuídos de HDL estão associados a DCV.

Outros trabalhos têm relatado aumento do EO e diminuição da capacidade antioxidante em obesos. Hansel et al (2004) encontraram produtos de EO significativamente maiores em obesos e Fortuno et al (2006) observaram redução na atividade da NADPH-oxidase, enzima do sistema antioxidante. A obesidade, ao cursar com esteatose hepática, pode determinar reduzida capacidade na produção de enzimas antioxidantes, o que implica em prejuízo nos mecanismos de defesa e, deste modo, aumentando o EO e o risco de doenças crônico-degenerativas a curto e longo prazo (SARNI et al, 2002).

O EO também se encontra associado à obesidade central e abdominal e trabalhos vêm sugerindo que o EO seja um evento precoce da etiopatogenia de doenças crônicas muito mais do que uma consequência (ROBERTS; SINDHU, 2009; URAKAWA et al, 2003).

Quanto ao EO na presença do diagnóstico de SM, a literatura dispõe de diversos trabalhos concordantes em descrever esse aumento (ROBERTS; SINDHU, 2009; AMIRI, 2009; HANSEL et al, 2004; LEE, 2001)

Logo, o aumento do EO está relacionado tanto à RCV quanto à SM e seus componentes. E, para combater esse EO, é necessário que os sistemas antioxidantes estejam atuando eficazmente.

Os antioxidantes atuam no retardo e inibição de substratos oxidáveis, e o EO aumentado prejudica essa ação tanto induzindo ou reprimindo proteínas que participam desse mecanismo como esgotando suas reservas (STAHL, 2000; HALLIWELL, 1995). Dentre os sistemas antioxidantes não-

enzimáticos, as vitaminas A, C e E merecem destaque, pela importante atuação no combate ao EO (BERGER, 2005).

2.3 - Vitamina A e Defesa Antioxidante

A vitamina A participa de várias funções primordiais, como na acuidade visual, proliferação e diferenciação celular, atividade imunológica, e ação anti-oxidante, além de outras importantes etapas do metabolismo intermediário; sendo considerada, portanto, um nutriente essencial.

Os mecanismos de defesa antioxidante possuem componentes endógenos e exógenos. Enquanto os endógenos compreendem as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase e glutathione peroxidase, produzidas pelo fígado, os exógenos são representados por substâncias que atuam conjuntamente contra espécies reativas de oxigênio, dentre elas destacando-se as vitaminas E, C, retinol e os carotenóides (RAMALHO et al, 2003; SANTOS; CRUZ, 2001).

O termo vitamina A engloba as terminologias retinol (forma ativa, obtida de fontes dietéticas animais) e carotenóides (pró-vitamina A, obtida de fontes dietéticas vegetais). Os carotenóides são designados como formas pró-vitamínicas, por sua capacidade de bioconversão a retinol. Dentre eles, o β -caroteno é reconhecidamente o mais potente precursor de retinol (RODRIQUEZ-AMAYA, 2003; IOM, 2001; BURRI, 2001). O β -caroteno pode ser convertido em retinol pela enzima 15,15'-dioxigenase, e essa transformação ocorre, principalmente, nas células absortivas do intestino (IOM, 2001).

Retinol e carotenóides destacam-se como substâncias que atuam contra o ataque oxidativo do oxigênio (SANTOS; CRUZ, 2001). A ação do retinol e do β -caroteno,

varredores de RLO altamente eficientes e não-estequiométricos, desenvolve-se, principalmente, na inativação do oxigênio singlete (STAHL, 2003; PALACE et al, 1999; WOLF, 1972). O oxigênio singlete está envolvido no ataque oxidativo aos ácidos nucléicos, aminoácidos e ácidos graxos poliinsaturados (PALACE et al, 1999; NORMAN et al, 1998). O modo de inativação desta espécie ativa de oxigênio pelas moléculas isoprenóides, como o retinol e o β -caroteno, dá-se por um mecanismo físico e não químico. Tais retinóides se caracterizam por exibir isomeria geométrica do tipo *cis-trans*. O oxigênio singlete é uma molécula energética e pode transferir sua energia no processo de isomerização da cadeia isoprenóide do retinol e do β -caroteno. Assim, os retinóides podem ser convertidos da forma *cis* à forma *trans* pela energia do oxigênio singlete e, inversamente, pela energia de outro oxigênio singlete num ciclo contínuo (WOLF, 1972). Um grande número dessa espécie ativa pode, assim, ser inativado por uma só molécula de um retinóide (BUSCH, 1974). Pelo seu peculiar modo de ação, tais substâncias podem ser denominadas de *varredores isoméricos* (BENNETT, 1977).

Além desta ação estequiométrica contra o EO, retinol e carotenóides tem sido relacionados à inibição da formação de espécies oxigênio-reativas. O retinol inibe a transcrição do gene iNOS (composto de oxigênio que estimula a produção de outros radicais livres), principalmente a espécie NO, e os carotenóides também atuam suprimindo a expressão de iNOS. Logo, retinol e carotenóides atuam na redução da síntese de NO através de ação no iNOS, diminuindo a produção de espécies oxigênio-reativas (FANG et al, 2002). Stahl et al (1998) relacionaram carotenóides com a inibição da formação de TBARS. Hozawa et al (2007) observaram que carotenóides correlacionaram-se positivamente com a superóxido-dismutase, importante enzima antioxidante, assim como nos estudos de Dixon et al (1994) e Hininger et al (1997), e

negativamente com F2-isoprostanas, produto de EO, em estudo longitudinal de 15 anos, como no estudo de Lee et al (2004).

O β -caroteno, isoladamente, é um elemento importante de defesa contra o ataque oxidativo do LDL e ainda tem sido relacionado com a elevação do HDL, tanto “in vitro” quanto “in vivo” (CZERNICHO et al, 2001; SANTOS; CRUZ, 2001; ALLARD et al, 1994)

Apesar de gestantes, nutrizes, recém-nascidos, lactentes e pré-escolares constituírem os grupos clássicos “de risco” para DVA (GERSTER, 1997; UNDERWOOD; ARTHUR, 1996), a literatura vem apontando concentrações séricas de retinol e carotenóides diminuídas em indivíduos com doenças crônicas não-transmissíveis tais como obesidade (VILLAÇA CHAVES et al, 2008; FARWELL et al, 2008; ANDERSEN et al, 2006; KIMMONS et al, 2006; GALAN et al, 2005); DM2 (RAMAKRISHNA; JAIKHANI, 2008; MERZOUK et al, 2003; AKBARALY et al, 2008) e HAS (HOZAWA et al, 2009; PARSLOW et al, 2005), que constituem-se fatores de RCV.

2.4 - Vitamina A e Risco Cardiovascular

Há alguns anos estudos epidemiológicos vêm apontando associação entre vitamina A, principalmente sob a forma de carotenóides, e DCV. Diversos trabalhos têm associado concentrações diminuídas de carotenóides à aumento do RCV (WILCOX et al, 2008; SESSO, 2006; VOUTILANEN et al, 2006), bem como também já demonstraram os benefícios de uma dieta rica em carotenóides na diminuição deste risco (KABAGAMBE et al, 2005; OSGANIAM et al.,2003)

A partir destes resultados começaram a se desenvolver estudos de suplementação que, por estarem apresentando resultados contraditórios, têm provocado uma diminuição nas publicações relacionando carotenóides e DCV (SESSO et al, 2004; LEE et al, 1999; MOSCA et al, 1997; HENNEKENS et al, 1996; OMENN et al, 1996; BLOT et al, 1993). Duas possíveis explicações para a contradição entre os estudos observacionais e os de suplementação são a dose ou duração insuficientes. Além disso, são raros estudos com suplementação estrita de carotenóides, o que dificulta extrapolar os resultados para defender ou não o papel dos carotenóides no RCV. Outra questão que ainda não é consenso é se os carotenóides contribuem de fato para a diminuição do RCV via diminuição do EO, se a diminuição do RCV se dá apenas por esse mecanismo ou se essa diminuição está mais atrelada a outros antioxidantes (WILLCOX et al, 2008; RICCIONE et al, 2007; SESSO, 2006; VOUTILANEN et al, 2006)

Apesar dos mecanismos pelos quais esta vitamina, principalmente sob a forma de carotenóides, promovem a diminuição do RCV ainda não estarem elucidados, uma das ações mais sugeridas é a diminuição do ataque oxidativo do LDL e a manutenção da integridade endotelial (SESSO, 2006; VOUTILANEN et al, 2006) , entretanto, há outros possíveis mecanismos que explicam esta associação, tais como sua participação

na regulação do crescimento celular e na modulação da expressão gênica (RAO et al, 2007). A literatura também aponta diminuição do RCV com o aumento da ingestão de β -caroteno pelo aumento dos níveis séricos de HDL-c, ou ainda, pela inibição da proliferação de células musculares lisas na camada íntima arterial (RAMALHO *et al*, 2003). Vale ressaltar que o aumento do EO é um dos possíveis mecanismos envolvidos na patogênese das DCV (RICCIONI et al, 2007; SESSO et al, 2004; RISSAMEN et al, 2003; FANG et al, 2002), e deste modo estaria provocando um aumento da demanda de antioxidantes.

Estudos epidemiológicos observacionais têm demonstrado, há anos, os efeitos benéficos dos carotenóides no RCV bem como, recentemente, vêm demonstrando associação desse nutriente com diversos componentes da SM (HOZAWA et al ,2009; AKBARALY et al, 2008; FARWELL et al, 2008;ANDERSEN et al, 2006), que são fatores de RCV. Sabe-se também dos atuais esforços da comunidade científica em elucidar mecanismos e predizer RCV, tendo em vista o papel das DCV e de seus fatores de risco na morbimortalidade mundial, sendo o diagnóstico da SM um destes exemplos. Face o exposto, conclui-se a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre os possíveis efeitos dos carotenóides nas DCV e seu potencial benefício via redução do EO.

2.5 – Estado Nutricional de Vitamina A em indivíduos com Síndrome Metabólica ou seus componentes

A literatura é bem escassa em trabalhos que avaliem o estado nutricional de vitamina A em indivíduos diagnosticados com SM (COYNE et al, 2009; SUGIURA et al, 2008; KIM et al, 2007; FORD et al, 2003), sendo mais comuns estudos analisando seus componentes isoladamente, ou seja, dissociados dessa classificação.

Ford et al (2003) encontraram níveis diminuídos de vitamina C, E e carotenóides, bem como uma menor ingestão dietética de frutas e vegetais entre os indivíduos com SM. Além disso, as concentrações de carotenóides diminuía de acordo com o aumento do número de componentes da SM.

Coyne et al (2009) encontraram concentrações de β -caroteno significativamente menores em indivíduos com SM em comparação com o grupo controle, e o total de carotenóides foi inversamente proporcional ao número de componentes da SM.

Sugiura et al (2008) observaram um risco para SM significativamente menor no maior tercil de carotenóides séricos, indicando uma associação inversa entre estes e a SM. E Kim et al (2007), ao avaliarem indivíduos com SM, observaram níveis diminuídos de antioxidantes, dentre eles retinol, em comparação com o grupo controle, bem como menor risco de SM nos maiores tertis de vitamina A.

Em relação ao retinol a literatura é bem escassa, porém, alguns trabalhos apontam concentrações diminuídas em pacientes com DM2 ou com RI (RAMAKRISHNA; JAIKHANI, 2008; MERZOUK et al, 2003; AKBARALY et al, 2008). Ramakrishna et al (2008) e Merzouk et al (2003) demonstraram concentrações significativamente menores de retinol em diabéticos tipo 2 quando comparados ao grupo controle. Quanto a outros componentes de SM, Pereira et al (2009) encontrou-os diminuídos em pacientes obesos classe III. Viroonudomphol et al (2003) encontrou correlação negativa entre retinol sérico e Índice de Massa Corporal (IMC), em estudo realizado com pacientes com sobrepeso e obesidade.

Quanto aos carotenóides, a literatura já é mais diversificada. No que se relaciona à adiposidade, vem sendo descritas ultimamente associações negativas entre carotenóides e IMC (FARWELL et al, 2008; ANDERSEN et al, 2006; KIMMONS et al, 2006; WOLTERS, 2006; GALAN et al, 2005). Andersen et al (2006), num estudo longitudinal de 7 anos, concluíram que o IMC pode predizer concentrações séricas diminuídas de carotenóides, e Wolters et al (2008) concluíram que as concentrações de β -caroteno são influenciadas pelo IMC.

A RI (SUGIURA et al, 2006 ; VILLAÇA CHAVES, 2008; et al, 2003) e o DM 2 - 2008; HOZAWA ET AL, 2006; MERZOUK et al,2003) também estão sendo relacionados a concentrações diminuídas de carotenóides. A literatura tem relacionado concentrações diminuídas de carotenóides a risco aumentado de desenvolver DM2 (ARNLOV et al, 2009; AKBARALY et al, 2008; HOZAWA et al, 2006), quanto com as complicações da doença (BRAZIONIS et al, 2009). Arnlov et al (2009) encontraram risco de DM2 significativamente menores nos maiores quartis de concentração sérica de β -caroteno bem como associação independente com RI. Ramakrishna et al (2008) encontrou concentrações diminuídas de carotenóides e retinol em diabéticos tipo2. Hozawa et al (2006) encontraram relação inversa entre concentrações séricas de carotenóides e incidência de DM2 e RI e Sugiura et al (2006) encontraram correlação negativa entre concentrações de carotenóides e valores de HOMA-IR.

Quanto à HAS, não há muitos estudos relacionando-a com o estado nutricional de vitamina A. Hozawa et al (2009) e Parslow et al (2005) observaram concentrações de β -caroteno significativamente menores em pacientes hipertensos quando comparados ao grupo de normotensos.

Outros trabalhos vêm apresentando alterações nas concentrações de carotenóides na presença de mais de um componente da SM, entretanto sem utilizar ou atender a nenhum critério de diagnóstico para SM. No estudo de Villaça Chaves et al (2008) com obesos classe III, concentrações séricas de β -caroteno correlacionaram-se positivamente com níveis de HDL e negativamente com peso, IMC e valores de HOMA-IR. Farwell et al (2008) encontraram associação entre carotenóides e as variáveis IMC, HDL e HAS. Com Lidebjer et al (2007), concentrações séricas de β -caroteno também correlacionaram-se positivamente com HDL e negativamente com IMC, tendo observado também que diversos tipos de carotenóides estavam diminuídos em pacientes com doença arterial coronariana. Serban et al (1998) verificaram que indivíduos com dislipidemia e níveis glicêmicos maiores de 200 mg/dL apresentaram níveis mais altos de peroxidação lipídica. Eles concluíram que a associação entre dislipidemia e hiperglicemia, altos níveis de peróxidos lipídicos e diminuição da capacidade antioxidante implicam em risco aumentado de desenvolvimento de ataques cardiovasculares. Deste modo, concluíram que tanto a hiperglicemia quanto as dislipidemias, que são componentes da SM, tendem a aumentar os peróxidos lipídicos, o que implica em diminuição dos níveis de antioxidantes séricos, como o α -caroteno .

Tendo em vista os resultados descritos acima, uma das possíveis explicações para a diminuição das concentrações de vitamina A na presença de componentes da SM seria o aumento da demanda de antioxidantes causada pelo EO elevado característico desses componentes.

Além de concentrações diminuídas na presença de SM ou de seus componentes, trabalhos vêm sugerindo que a DVA pode implicar em agravamento de componentes da SM tais como a obesidade e a RI (JEYAKUMAR et al, 2007; PENCKOFER et al, 2002).

Recentes evidências apontam, por exemplo, o envolvimento da vitamina A na regulação da massa adiposa, com a DVA levando ao recrutamento dos pré-adipócitos e assim aumentando o número de células gordurosas, bem como inibe a apoptose e reduz a termogênese. Deste modo, sugere-se que além do IMC estar elevando o gasto de antioxidantes como a vitamina A, a DVA também contribui para a obesidade (JEYAKUMAR et al, 2007, 2006). Da mesma forma ocorre com a hiperglicemia, que comprovadamente aumenta o EO e aumenta o gasto de antioxidantes e, em contrapartida, uma diminuição do aporte antioxidante aumenta ainda mais o EO e piora o controle glicêmico (PENCKOFER et al, 2002; SERBAN et al, 1998).

Deste modo, podem estar ocorrendo duas vias de mecanismos: os componentes da SM podem estar agravando o estado nutricional de vitamina A, através do EO aumentado, bem como concentrações diminuídas de vitamina A podem estar agravando componentes da SM tais como a obesidade e a RI. E o agravo do EO bem como dos componentes da SM implicam sobretudo em aumento do RCV, cuja SM se propõe a predizer.

Apesar das críticas ao termo SM, sabe-se que a mesma representa uma conjugação de componentes associados a RCV, cujo principal objetivo é a avaliação mais efetiva desse risco. A associação entre vitamina A, principalmente sob a forma de carotenóides, e RCV já é bem descrita, e mais recentemente a literatura vem observando uma diminuição dessas concentrações na presença de componentes da SM, isoladamente e combinadamente, ou seja, não necessariamente atrelados a essa terminologia.

Face o exposto, é razoável supor que as concentrações séricas de vitamina A estejam diminuídos quando se atende algum critério diagnóstico para SM, tendo em vista que para isso é necessária a presença de cerca de três componentes. Entretanto, não

se sabe, se algum destes componentes ou grupo de componentes possuem maior relação com esta vitamina e, deste modo, avaliar a utilidade do termo SM para o rastreamento da DVA. Além disso, seria possível contribuir para a detecção mais precoce e tratamento oportuno dessa deficiência, (evitando assim as clássicas consequências da DVA) atender ao aumento da demanda de antioxidantes decorrentes do provável aumento do EO, evitar o agravamento de componentes da SM e sobretudo, um aumento do RCV.

3 - JUSTIFICATIVA

Tendo em vista o atual questionamento acerca da validade do termo SM como fator de RCV, a associação da vitamina A (particularmente o β -caroteno) com esse risco e as recentes associações encontradas entre esta e componentes da SM, tais como concentrações diminuídas na presença destes componentes devido ao elevado EO e o possível agravamento desses componentes nos casos de deficiência, o objetivo do presente trabalho implica em analisar o estado nutricional de vitamina A com os componentes da SM combinadamente e isoladamente e, deste modo, avaliar que componente ou grupo de componentes mais se relaciona com o estado nutricional desta vitamina, avaliando, inclusive, a utilidade do termo SM para o rastreamento de sua deficiência e contribuindo sobretudo para sua detecção mais precoce.

4 - OBJETIVOS

4.1 - Objetivo Geral

Avaliar o estado nutricional de vitamina A em indivíduos com a SM e com fatores de risco que a compõem.

4.2 - Objetivos Específicos

I- Investigar o estado nutricional de vitamina A, através dos indicadores bioquímico (concentrações séricas de retinol e β -caroteno) e dietético (frequência de consumo semi quantitativa), em indivíduos com componentes da SM

II - Avaliar a influência da ingestão de vitamina A e do EO sobre as concentrações séricas de retinol e β -caroteno;

III- Avaliar a relação entre o estado nutricional de vitamina A com a presença ou não de SM e dos seguintes fatores que a compõem: obesidade abdominal, intolerância à glicose e/ou DM, alterações do perfil lipídico e HAS; assim como outros fatores antropométricos e bioquímicos frequentemente a eles associados (IMC, LDL colesterol e um indicador de RI -HOMA-IR).

5 – PACIENTES E MÉTODOS

5.1- Desenho do Estudo e Casuística

Conforme o desenho escolhido para a seleção da amostra e procedimentos analíticos e estatísticos adotados, trata-se de um estudo descritivo do tipo transversal (HENNEKENS; BURING, 1987). A população estudada foi constituída por 434 pacientes de ambos os sexos, sem distinção de cor ou classe social, com idade entre 30 e 85 anos, acompanhados pelo Serviço de Clínica Médica do Centro Municipal de Saúde Marcolino Candau, no Rio de Janeiro. Foram incluídos no estudo todos os pacientes que apresentavam pelo menos um dos componentes da SM abaixo relacionados (quadro 2), baseados nos critérios para SM definidos pelo NCEP/ATP III (2001) e pela IDF (2004). A coleta foi realizada no período entre Agosto de 2007 e Fevereiro de 2008.

Quadro 2: Critérios de Inclusão

<i>COMPONENTES DA SM</i>	<i>Nível de Definição</i>
Circunferência da Cintura	> 94 cm em homens > 80 cm em mulheres
Triglicérides	≥ 150 mg/dl
HDL-c	< 40mg/dl em homens < 50 mg/dl em mulheres
Pressão Arterial	<140 x 90 mmHg
Glicemia em jejum	≥ 110 mg/dl ou Diagnóstico prévio de DM2

5.2-Critérios de Exclusão

- Hepatopatias
- Síndromes disabsortivas
- Cirurgias disabsortivas
- Infecções agudas e crônicas
- Alcoolistas ou outras formas de dependência química
- Gestantes e nutrizes
- Endocrinopatias associadas
- Uso de medicamento ou suplemento vitamínico rico em vitamina A nos últimos 30 dias
- Insuficiência Renal

5.3-Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Protocolo de Pesquisa nº 011/05) e aceito pelo Comitê de Ética do CMS Marcolino Candau (Anexo 1). A inclusão de cada paciente no projeto foi realizada mediante autorização formal, por meio da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2), após esclarecimentos sobre os objetivos e procedimentos do projeto por parte do pesquisador, de acordo com a Resolução no 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde. Em contrapartida à sua participação no estudo, os pacientes receberam diagnóstico do estado nutricional de vitamina A e orientação dietética. Aqueles com DVA foram tratados com suplemento de vitamina A.

Após o consentimento, os participantes foram submetidos às etapas do protocolo da pesquisa (anexo 3).

5.4. Instrumento de Coleta de Dados

O instrumento empregado na coleta de dados foi constituído de formulário preenchido pelo pesquisador por meio de entrevista e consulta aos prontuários. Este instrumento foi submetido à pré-teste para sua elaboração final (anexo 3), em subamostra (n= 25; 5,8% da amostra) com as mesmas características da população estudada.

5.5. Avaliação do Estado Nutricional da Amostra através da Antropometria

5.5.1. Peso corporal e estatura

Para avaliação do estado nutricional foram utilizados os indicadores peso e altura. O peso corporal foi mensurado por meio de balança antropométrica do tipo plataforma (Filizola), com precisão de 100 g e capacidade máxima de 150 kg.. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro da própria balança antropométrica, com o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas eretas e os braços estendidos ao lado do corpo (CUPPARI, 2002).

5.5.2. Índice de Massa Corporal

O IMC foi calculado a partir da seguinte fórmula: peso corporal atual (kg)/estatura (m²) (CUPPARI , 2002). Os pontos de corte adotados foram os recomendados pela WHO (1998) para classificação de eutrofia , sobrepeso e obesidade.

5.5.3-Circunferência da Cintura

A aferição da CC 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 envolveu o indivíduo no maior diâmetro sagital abdominal. A medida foi realizada no final da expiração normal do indivíduo (EMPANA et al., 2004). O ponto de corte utilizado para CC foi o proposto pela IDF(2004).

5.6- Diagnóstico de Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial

O diagnóstico de HAS adotado pelo Serviço de Clínica Médica foi estabelecido segundo as normas da V Diretrizes Brasileiras de HAS (V-DBHA, 2006), que considera o diagnóstico de HAS para os indivíduos como a PA sistólica maior ou igual a 140 mmHg e PA diastólica maior ou igual a 90mmHg. Já o diagnóstico de DM2 se deu conforme as normas da ADA (2005), endossados pela Sociedade Brasileira de Diabetes, que classifica os níveis de glicemia como normais entre 70 mg/dl a 99 mg/dl (jejum) e inferior a 140mg/dl, 2 horas após sobrecarga de glicose; alterados para níveis de glicemia de jejum entre 100 a 125mg/dl. e Diabetes para níveis de glicemia \geq 126 mg/dl (jejum) ou \geq 200mg/dl (pontual);

5.7- Avaliação do Estado Nutricional de Vitamina A

5.7.1. Concentração sérica de retinol e β -caroteno

Para determinação da concentração sérica de retinol e β -caroteno, foi obtida amostra de 5 ml de sangue por punção venosa de

pacientes em jejum de 12 horas, sob proteção da luz. O método para a quantificação sérica do retinol e β -caroteno foi a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE-UV). Utilizou-se o cromógrafo líquido, Shimadzu®, com detectores UV/Vis, degaseificador Thornton® T7, bomba de gradiente Olidef® CZAC 49 e o comprimento de onda usado foi de 325nm, coluna cromatográfica de 5 μ m, volume de injeção de 20 μ l, fase móvel de metanol 98% e água 2%, fluxo da fase móvel 1ml/min. Os valores séricos de retinol obtidos foram comparados com os pontos de corte para normalidade propostos pela WHO (1996), e para tal foram apresentados em classes intervalares de 0,35 μ mol/L. Deste modo, a DVA foi classificada em deficiência grave ($< 0,35 \mu\text{mol/L}$), moderada ($\geq 0,35 \mu\text{mol/L} < 0,70 \mu\text{mol/L}$) e leve ($\geq 0,70 \mu\text{mol/L} < 1,05 \mu\text{mol/L}$). No presente estudo, foi considerado adequado o valor de retinol sérico $\geq 1,05 \mu\text{mol/L}$, sendo o ponto de corte $< 1,05 \mu\text{mol/L}$ utilizado para diagnosticar DVA (IVACG, 2003).

O β -caroteno foi dosado usando coluna de sílica, 5 μ m, 15cm x 6mm, Shim-Pack, Shimadzu. A fase móvel consistiu de hexano:isopropanol (99:1), o sistema de eluição foi isocrático e o fluxo de 2,0mL/minuto. Os detectores UV/visível e de fluorescência foram ligados e o β -caroteno analisado a 330nm e 452nm, segundo RETTENMAIER e SCHÜEP (1992). O ponto de corte utilizado para indicar inadequação dos valores séricos de β -caroteno foi menor ou igual a 40 $\mu\text{g/dL}$, conforme sugerido por Sauberlich et al (1974).

5.7.2- Avaliação do Consumo Alimentar

O consumo alimentar de vitamina A foi avaliado através do método de Frequência de Consumo Alimentar semi-quantitativo (Anexo 4), que teve por objetivo

analisar o perfil do consumo de vitamina A e carotenóides por esses indivíduos. Para análise do teor de vitamina A e carotenóides foi adotada a tabela de composição de alimentos do Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá – INCAP (FLORES et al, 1969), pois esta apresenta o conteúdo de vitamina A dos alimentos conforme a recomendação da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1996). Esta tabela considera a atividade biológica do retinol, β -caroteno e outros carotenóides, bem como a eficiência de conversão de cada composto com atividade de vitamina A, além de ser elaborada com base em alimentos disponíveis na América Latina (SAUNDERS et al, 2000). O ponto de corte adotado para ingestão dietética adequada de vitamina A foi de 900 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para homens e de 700 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para mulheres (IOM, 2001; WHO,1996).

5.8 – Outras Avaliações Bioquímicas

5.8.1 Dosagem de Insulina e Cálculo da Resistência Insulínica

A avaliação da RI foi feita através do método de transluminação, cuja análise foi efetuada pelo Laboratório Sérgio Franco. A RI foi determinada pelo método *Homeostasis Model Assessment Index* (HOMA) (MATTHEWS et al, 1985), através do cálculo no qual $\text{HOMA-IR} = \text{insulinemia de jejum (mU/L)} \times \text{glicemia de jejum (mmol/L)} / 22,5$.

5.8.2 Outros Exames Laboratoriais

Foram realizadas as dosagens de colesterol total, HDL-c, LDL-c e Tg, cujas análises foram efetuadas no laboratório de análises clínicas do Hospital Escola São Francisco de Assis, sendo considerados como valores normais: HDL > 40 mg/dL

(homens) e > 50 mg/dL (mulheres); LDL-c <200 mg/dL (limítrofe: 200-240 mg/dL; Alto: > 240 mg/dL); Tg > 150 mg/dL.

5.8.3 - Avaliação do Estresse Oxidativo

O EO foi avaliado através da dosagem da peroxidação lipídica. Esta foi realizada imediatamente após a centrifugação da amostra. A peroxidação lipídica foi estimada através da dosagem das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), quantificando-se o nível de malonildialdeído sérico(MDA), produto da peroxidação lipídica (processo induzido por radicais livres), no soro dos pacientes. O soro dos pacientes foi incubado em condições ácidas em temperaturas elevadas com ácido tiobarbitúrico 0,86% (TBA), foi dissolvido em ácido tricloroacético (TCA) a 20%, agitado por 30 minutos e depois filtrado. Sucedeu-se então banho-maria de 20 minutos, banho de gelo de 20 minutos, e rápida transferência do material ao Eppendorf, para nova centrifugação a 15.000 rpm por 10 minutos, a 22°C. Retirou-se 750uL do sobrenadante, transferindo o material para cubeta para leitura do malonaldeído ligado ao TBA em absorvância de $\lambda=532\text{nm}$ por espectrofotometria. (OHKAWA et al, 1979).

5.9 - Análise Estatística

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 da concentração do retinol sérico, β -caroteno sérico e demais parâmetros e identificou-se a distribuição dos valores referidos como não normal.

Para comparação de dados contínuos entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann Whitney, e para comparações entre três ou mais grupos foi realizada a análise de variância de Kruskal Wallis. Os testes de correlação entre variáveis contínuas foram feitos pelo teste de Spearman.

Para comparação de frequências foi utilizado o teste do Qui-quadrado, corrigido pelo teste exato de Fisher. A concordância entre os critérios de diagnóstico para SM foi medida pelo cálculo do coeficiente de Kappa tradicional, ajustado pela prevalência (IC 95%). A concordância medida pelo Kappa seguiu a orientação da literatura especializada: kappa < 0,10 ausente; de 0,11 a 0,40 fraca; de 0,41 a 0,60 discreta; de 0,61 a 0,80 moderada; de 0,81 a 0,99 substancial e 1,00 concordância perfeita (Fleiss, 1981; Streiner; Norman, 1995). Para avaliar as relações entre variáveis e sua relação de dependência foram utilizados vários modelos de regressão linear múltipla cujas variáveis dependentes foram retinol sérico e β -caroteno sérico. As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico SPSS *for windows* versão 13.0. O nível de significância mínimo estabelecido para os testes foi de 0,05.

6. RESULTADOS

6.1 - Características Clínicas da População Estudada

A amostra total foi composta de 434 indivíduos, de ambos os sexos, sem distinção de raça ou classe social, com idades entre 31 e 85 anos (Média= $55,43 \pm 14,46$ anos).

A faixa etária mais prevalente na amostra estudada foi entre 51 e 70 anos (n=212, 48,8%), bem como o sexo feminino foi o predominante (n=300, 69,1%). Quanto à caracterização por faixas de IMC, a média foi de $28,11 \pm 7,3 \text{ Kg/m}^2$, apenas 9,4% (n=41) da amostra encontrava-se com IMC abaixo de 25,0, e a classe mais prevalente foi entre 25,0 e 29,9 kg/m² (sobrepeso), cuja prevalência foi de 32,2% (tabela 1)

Tabela 1 – Características Gerais da amostra

Características	n	%
Idade*		
31- 50 anos	148	34,1
51-70 anos	212	48,8
71-85 anos	74	17,1
Sexo		
Masculino	134	30,9
Feminino	300	69,1
Faixas de IMC (kg/m²) **		
20-24,9	41	9,4
25 – 29,9	140	32,2
30,0 – 34,9	97	22,4
35 – 39,9	66	15,2
≥ 40	90	20,7
Total	434	100

*Faixa etária segundo o IOM (2001)

** Faixas de IMC segundo a WHO (1998)

O componente da SM mais prevalente nesta amostra foi a CC elevada (90,3%, n=392), seguido da HAS (57,8%, n=251), HDL-c reduzido (55,3%, n=240), Diagnóstico prévio de DM2 ou glicemia de jejum elevada (54,1%, n=235) e Tg elevados (42,4%, n=184) (tabela 2).

Tabela 2 – Frequência dos componentes da Síndrome Metabólica na amostra

Componentes da SM	N	%
CC elevada		
Sim	392	90,3
Não	42	9,7
Diagnóstico prévio de DM2 ou glicemia de jejum elevada		
Sim	235	54,1
Não	199	45,9
HAS		
Sim	251	57,8
Não	183	42,2
Tg elevado		
Sim	184	42,4
Não	250	57,6
HDL reduzido		
Sim	240	55,3
Não	194	44,7

Ao avaliar a prevalência do número de componentes da SM na amostra estudada, observou-se que mais da metade da amostra possuía entre 2 e 4 fatores, sendo que 30,4% (n=132) dos indivíduos apresentavam 3 componentes da SM (tabela 3).

Tabela 3 – Caracterização da amostra por número de componentes da Síndrome Metabólica

Número de componentes da SM	n	%
1	50	11,5
2	105	24,2
3	132	30,4
4	105	24,2
5	42	9,7
Total	434	100,0

6.2- Estado Nutricional de Vitamina A segundo o Indicador Bioquímico

Observou-se que 14,5% (n=63) da amostra apresentou concentrações séricas de retinol abaixo de 1,05 $\mu\text{mol/L}$, enquanto que 30,6 % (n=133) apresentou concentrações séricas de β -caroteno abaixo de 40 $\mu\text{g/dL}$ (tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição do estado nutricional de vitamina A segundo os indicadores bioquímicos (concentrações séricas de retinol e β -caroteno)

	n	%
Retinol sérico ($\mu\text{mol/L}$)		
< 0,35	12	2,8
0,35 – 0,70	21	4,8
0,70 – 1,05	30	6,9
\geq 1,05	371	85,5
β-caroteno sérico ($\mu\text{g/dL}$)		
< 40 ($\mu\text{g/dL}$)	133	30,6
\geq 40 ($\mu\text{g/dL}$)	301	69,4
Total	434	100

Comparando-se as médias do β -caroteno sérico de acordo com a adequação do retinol sérico, foi possível observar uma queda progressiva deste conforme aumentava gravidade da DVA ($p < 0,0001$) (Gráfico 1).

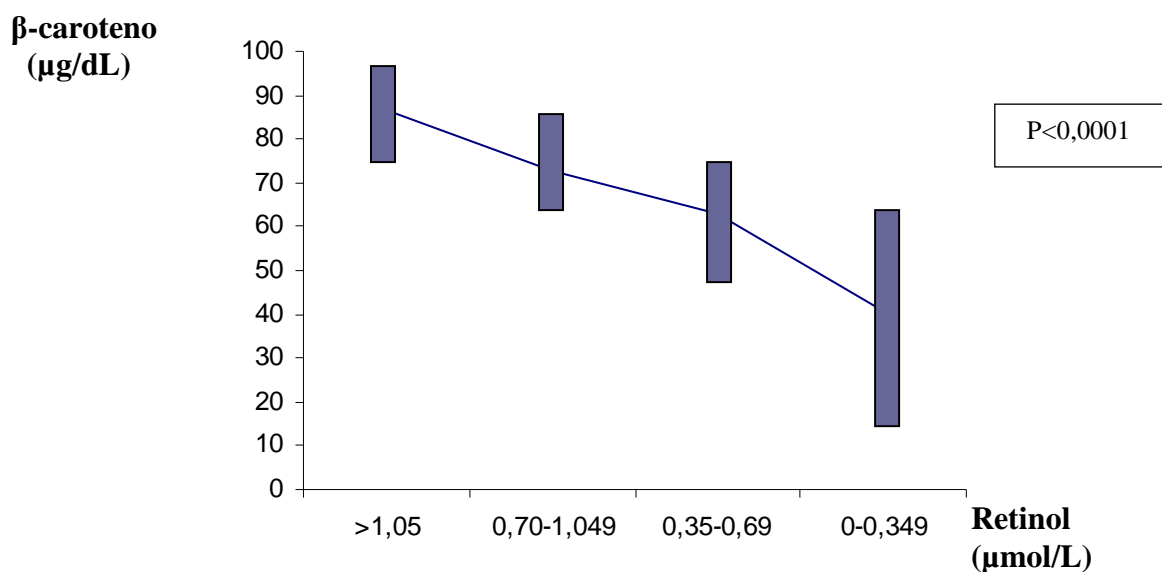


Gráfico 1 – Média de β-caroteno sérico de acordo com as classes intervalares de retinol sérico

6.3 - Estado Nutricional de Vitamina A segundo o Indicador Dietético

Na amostra estudada, 71,4%(n=310) dos participantes não atendiam às recomendações diárias de ingestão de vitamina A, segundo os critérios preconizados pela IOM (2001) (Gráfico 2). Apesar de 63,6% (n=276) dos indivíduos com inadequação sérica de retinol e 100% (n=434) dos indivíduos com inadequação sérica de carotenóides terem apresentado ingestão dietética de vitamina A inadequada, não houve associação estatisticamente significativa entre os dois indicadores ($p=0,857$ e $p=0,695$, respectivamente). Ao comparar as médias das concentrações séricas de retinol e β-caroteno (tabela 5) entre os grupos com ingestão dietética de vitamina A adequada e inadequada, também não houve diferença estatisticamente significativa ($p=0,576$ e $p=0,879$, respectivamente). Além disso, também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as médias de ingestão dietética ou prevalência de

inadequação dietética de acordo com o diagnóstico de SM ou o número de componentes de SM.

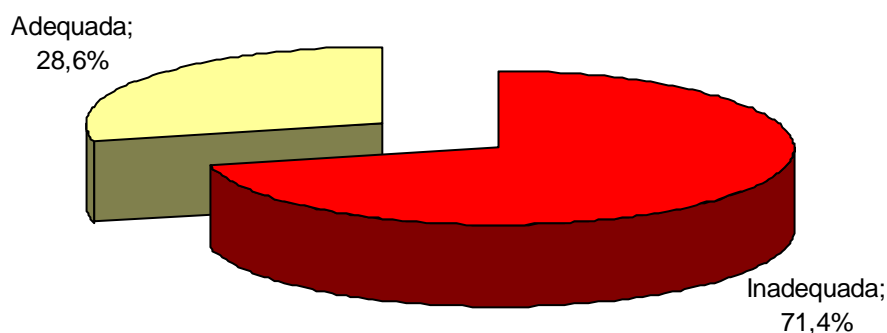


Gráfico 2 – Adequação da ingestão dietética diária de vitamina A

Tabela 5 – Médias e Desvio padrão de retinol e β -caroteno sérico entre os grupos com ingestão de vitamina A adequada e inadequada

	Ingestão adequada *	Ingestão inadequada*	p-valor
Retinol Sérico ($\mu\text{mol/L}$) (Média \pm DP)	$1,68 \pm 0,37$	$1,63 \pm 0,42$	0,576
β -caroteno sérico ($\mu\text{g/dL}$) (Média \pm DP)	$82,3 \pm 39,6$	$88,4 \pm 31,4$	0,879

* O ponto de corte adotado para ingestão dietética foi de 900 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para homens e de 700 $\mu\text{g}/\text{dia}$ para mulheres (IOM, 2001; WHO,1996).

* Teste Mann Whitney

* DP=desvio padrão

6.4 - Associação entre Estresse Oxidativo e Concentrações Séricas de Retinol e β -caroteno

Ao avaliar a diferença entre as médias, observaram-se níveis de TBARS significativamente maiores ($p=0,008$) nos grupos com retinol e carotenóides séricos inadequados (tabela 6). Também foi encontrada correlação negativa e significativa da variável TBARS com retinol sérico ($r=-0,171$, $p=0,006$) e β -caroteno sérico ($r=-0,314$, $p=0,0001$) (tabela 7).

Tabela 6 – Média de TBARS por inadequação de retinol e β -caroteno sérico

Retinol Sérico			
	Adequado	Inadequado	p-valor
TBARS	2,96\pm1,95	4,13\pm2,47	0,008
β-caroteno sérico			
TBARS	3,01\pm1,66	4,56\pm2,80	0,008

Teste Mann-Whitney

Tabela 7 – Correlação entre retinol , β -caroteno sérico e TBARS

	TBARS	
	R	p-valor
Retinol sérico	-0,171	0,006
β-caroteno sérico	-0,314	0,0001

Correlação de Spearman

6.5 - Associação entre Síndrome Metabólica e Estado Nutricional de Vitamina A

Ao avaliar a presença de SM segundo os critérios de diagnóstico adotados pelo NCEP/ATP III e pelo IDF, foram observadas prevalências bastante similares (66,4% e 61,3%) (tabela 8). Para avaliar a concordância entre os critérios, foi calculado o coeficiente Kappa, que apontou uma elevada concordância entre eles (97%) e Kappa ajustado de 0,93 (IC:0,89-0,98).

Tabela 8 - Prevalência de síndrome metabólica segundo os critérios de diagnóstico do NCEP/ATP III e do IDF

	Critérios de Diagnóstico para SM			
	NCEP/ATP III		IDF	
	n	%	n	%
Sim	288	66,4	266	61,3
Não	146	33,6	168	38,7

Ao se avaliar o percentual de inadequação sérica de retinol e β -caroteno, observou-se que ambos apresentaram prevalências bem similares à amostra total, ou seja, sem a utilização do diagnóstico de SM (tabela 9). Também não foram observadas diferenças nas médias de retinol e β -caroteno séricos quando diagnosticada a SM por qualquer uma das classificações (tabelas 10 e 11), nem diminuição nas médias de retinol e β -caroteno conforme o nº de componentes da SM aumentava ($p= 0,328$ e $p=0,633$) (tabela 12). Também foi observado que não houve diferença significativa no percentual de inadequação sérica de retinol e β -caroteno à medida que o número de componentes da SM aumentava. Nenhuma combinação de fatores esteve mais relacionada com a

inadequação de retinol ou β -caroteno, entretanto, vale ressaltar que dentre os indivíduos com concentrações séricas de β -caroteno diminuídas, 97,9% (n=425) tinham cc elevada.

Tabela 9 – Prevalência de inadequação das concentrações séricas de retinol e β -caroteno segundo o diagnóstico de Síndrome Metabólica, pelos critérios do NCEP/ATP III e do IDF.

	Critérios de Diagnóstico para SM	
	NCEP/ATPIII	IDF
Inadequação de retinol (<1,05 $\mu\text{mol/L}$)	14,3%	14,1%
Inadequação de β -caroteno (< 40 $\mu\text{g/dL}$)	28,8%	28,6%

Teste X^2

Tabela 10 – Média e DP de retinol sérico por critério de diagnóstico de Síndrome Metabólica

Presença de SM	Média de Retinol Sérico ($\mu\text{mol/L}$)	
	NCEP/ATPIII*	IDF **
Sim	2,07 \pm 1,16	2,05 \pm 1,16
Não	1,90 \pm 0,82	1,96 \pm 0,85

Teste Mann-Whitney: * $p=0,401$; ** $p=0,480$

Tabela 11 – Média e DP de β -caroteno sérico por critério de diagnóstico de Síndrome Metabólica

Presença de SM	Média de β -caroteno sérico ($\mu\text{g/dL}$)	
	NCEP/ATPIII*	IDF **
Sim	92,4 \pm 52,8	97,11 \pm 56,5
Não	99,5 \pm 60,8	96,81 \pm 60,9

Teste Mann-Whitney: * $p=0,636$; ** $p=0,972$

Tabela 12 – Média e desvio-padrão de retinol e β -caroteno séricos por número de componentes da Síndrome Metabólica

Nº de fatores	Retinol sérico	β -caroteno sérico
	Média \pm DP	Média \pm DP
1	1,98 \pm 0,79	92,09 \pm 61,68
2	1,99 \pm 0,89	99,68 \pm 75,26

Teste Kruskal Wallis: Retinol sérico: $p=0,328$; β -caroteno sérico: $p=0,633$

6.6 - Associações entre Estado Nutricional de Vitamina A e Parâmetros Antropométricos e Bioquímicos

Ao comparar as médias dos parâmetros bioquímicos e antropométricos, foi observada média significativamente menor de β -caroteno ($p < 0,001$) no grupo com retinol sérico inadequado (tabela 13).

Tabela 13– Comparação de médias dos parâmetros antropométricos e bioquímicas entre os grupos com retinol sérico adequado e inadequado

Parâmetros antropométricos e bioquímicos	Retinol sérico adequado $\geq 1,05 \mu\text{mol/L}$		Retinol sérico inadequado $< 1,05 \mu\text{mol/L}$		p- valor
	Média \pm DP	Mediana (Mín- Max)	Média \pm DP	Mediana (Mín- Max)	
IMC (Kg/m²)	31,9 \pm 8,3	29,7 (16,2-63,5)	32,8 \pm 9,1	30,1 (18,4-55,2)	0,416
CC (cm)	104,0 \pm 18,2	102,8 (64,0-165,0)	107,5 \pm 21,6	105,3 (66,0-160,0)	0,250
β-caroteno	126,52 \pm 70,3 3	117,56 (2,15 – 537,7)	77,4 \pm 79,98	61,52 (6,05 – 537,3)	< 0,0001
Insulina ($\mu\text{U/ml}$)	14,5 \pm 11,9	10,9 (2,0-97,6)	14,3 \pm 11,4	13,9 (2,9-72,2)	0,935
HOMA – IR	2,96 \pm 1,95	2,56 (0,22-9,07)	4,13 \pm 2,47	3,78 (0,32-11,25)	0,953
Glicose (mg/dL)	108,8 \pm 41,9	97,5 (40,0-403,0)	110,3 \pm 48,1	96,5 (45,0-364,0)	0,804
Colesterol (mg/dL)	212,0 \pm 46,9	208,0 (16,0-496,0)	206,4 \pm 42,1	199,0 (143,0-342,0)	0,401
LDL-c (mg/dL)	144,2 \pm 56,1	131,0 (29,3-350,0)	151,1 \pm 61,8	137,0 (50,0-320,0)	0,409
HDL-c (mg/dL)	46,5 \pm 12,8	45,0 (22,0-120,0)	43,2 \pm 9,9	43 (28,0-66,0)	0,073
Tg (mg/dL)	162,8 \pm 112,0	133,0 (33,0-939,0)	161,8 \pm 127,5	131,0 (50,0-639,0)	0,952

Teste Mann-Whitney

Foram observadas correlações estatisticamente significativas entre retinol sérico e as variáveis IMC ($r=-0,154$, $p=0,001$) e CC ($r=-0,174$, $p=0,002$) (tabela 14).

Tabela 14- Correlação entre concentração sérica de retinol e variáveis bioquímicas e antropométricas

Variáveis bioquímicas e antropométricas	Retinol sérico ($\mu\text{mol/L}$)	
	r	p-valor
IMC	-0,154	0,001
CC	-0,174	0,002
Insulina	-0,061	0,321
HOMA-IR	- 0,001	0,930
Glicose	0,076	0,127
Colesterol total	0,142	0,500
LDL-c	0,057	0,267
HDL-c	-0,029	0,568
Tg	0,156	0,300

Correlação Spearman
r= coeficiente de correlação de Spearman

Ao fazer a comparação de médias das variáveis bioquímicas e antropométricas, observaram-se médias significativamente maiores das variáveis IMC ($p<0,001$), CC($p<0,001$), TBARS ($p<0,001$), Insulina($p<0,001$) e HOMA-IR ($p=0,01$) e média significativamente menor de retinol ($p<0,0001$) no grupo com concentrações de β -caroteno inadequadas (tabela 15).

Tabela 15- Comparação de médias das variáveis bioquímicas e antropométricas entre os grupos com β -caroteno sérico adequado e inadequado

Variáveis	β -caroteno sérico adequado - (≥ 40 mg/dL)		β -caroteno sérico inadequado - (≥ 40 mg/dL)		p- valor
	Média \pm DP	Mediana (Mín- Max)	Média \pm DP	Mediana (Mín- Max)	
IMC (Kg/m²)	31,1 \pm 7,7	29,1(16,2-55,1)	39,2 \pm 10,1	40,3 (18,9-63,5)	< 0,0001
CC (cm)	102,6 \pm 17,9	100,0 (64,0- 164,0)	115,6 \pm 20,2	115,0 (68,0-165,0)	<0,0001
Retinol	2,28 \pm 1,32	2,17 (0,16-8,90)	1,22 \pm 0,70	1,14 (0,06-2,72)	<0,0001
Insulina (μU/ml)	13,5 \pm 11,1	10,4(2,0-97,6)	19,8 \pm 14,3	16,1 (4,2 – 7,2)	0,001
HOMA – IR	2,9 \pm 4,1	1,92 (0,38-46,5)	3,9 \pm 1,6	3,31 (0,83-6,65)	0,01
Glicose (mg/dL)	109,1 \pm 44,1	97,0(40,0-403,0)	107,8 \pm 30,1	98,5 (65,0-215,0)	0,79
Colesterol (mg/dL)	212,8 \pm 46,7	208,0 (16,0-496,0)	209,4 \pm 41,8	197,0 (127,0- 342,0)	0,64
LDL-c (mg/dL)	117,9 \pm 57,7	135,0(120,0- 350,0)	127,7 \pm 48,7	120,0(1,0-271,0)	0,23
HDL-c (mg/dL)	46,2 \pm 12,7	45,0 (22,0-120,0)	44,5 \pm 10,0	42,0 (28,0-67,0)	0,379
Tg (mg/dL)	160,2 \pm 104,5	133,0 (33,0-882,0)	164,9 \pm 133,0	133,0(50,0-939,0)	0,778

Teste Mann-Whitney

Foram observadas correlações estatisticamente significativas entre β -caroteno sérico e as variáveis IMC ($r=-0,336$, $p=0,0001$); CC ($r=-0,340$, $p=0,0002$); Insulina ($r=-0,250$, $p=0,008$) e HOMA-IR ($r=-0,162$, $p=0,04$) (tabela 16).

Tabela 16 – Correlação entre concentração sérica de β -caroteno e variáveis bioquímicas e antropométricas

Variáveis bioquímicas e antropométricas estudadas	β -caroteno sérico ($\mu\text{g/dL}$)	
	r	p-valor
IMC	-0,336	0,0001
CC	-0,340	0,0002
Insulina	-0,250	0,008
HOMA-IR	-0,162	0,04
Glicose	- 0,003	0,960
Colesterol total	0, 171	0,100
LDL-c	0,108	0,360
HDL-c	0,114	0,025
Tg	-0,044	0,386

Correlação Spearman
r= coeficiente de correlação de Spearman

6.7- Associações entre Estado Nutricional de Vitamina A e Fatores que compõem a Síndrome Metabólica

Ao se aplicar o modelo de regressão linear múltipla com todos os componentes da SM, observou-se que o componente CC foi o único que permaneceu correlacionado significativamente com as variável dependente retinol sérico($p=0,048$), sendo o mesmo observado em relação ao β -caroteno sérico ($p= 0,0007$). (tabelas 17 e 18)

Tabela 17–Associação entre componentes da Síndrome Metabólica com retinol sérico

	Coefficiente (beta)	p-valor
Intercepto ou constante	2,612	0,0000
HDL-c	-0,043	0,469
Glicose	-0,033	0,571
TG	0,104	0,083
CC	-0,113	0,048
HAS	0,047	0,917

Os dados foram tratados em um modelo de Regressão linear múltipla cuja variável dependente foi o retinol sérico

Tabela 18–Associação entre componentes da Síndrome Metabólica com o β -caroteno sérico

	Coefficiente (beta)	p-valor
Intercepto ou constante	185,41	0,0000
HDL-c	0,22	0,4634
Glicose	-0,10	0,4107
TG	-0,02	0,6002
CC	-2,84	0,0007
HAS	1,24	0,402

Os dados foram tratados em um modelo de regressão linear múltipla cuja variável dependente foi o β -caroteno sérico

Ao substituir o componente CC pela variável IMC, observou-se que este também foi o único que permaneceu correlacionado significativamente com as variáveis dependentes retinol sérico ($p=0,009$) e β -caroteno sérico ($p= 0,006$) (tabelas 19 e 20).

Tabela 19- Associação entre Índice de Massa corporal e componentes da Síndrome Metabólica com retinol sérico

	Coefficiente (beta)	p-valor
Intercepto ou constante	2,612	0,0000
HDL-c	0,015	0,914
Glicose	- 0,006	0,774
TG	0,197	0,801
IMC	-0,134	0,009
HAS	0,557	0,854

Os dados foram tratados em um modelo de regressão linear múltipla cuja variável dependente foi o retinol sérico

Tabela 20- Associação entre Índice de Massa Corporal e componentes da Síndrome Metabólica com β -caroteno sérico

	Coefficiente (beta)	p-valor
Intercepto ou constante	142,89	0,0000
HDL-c	0,38	0,702
Glicose	- 1,21	0,227
Tg	-0,56	0,579
IMC	-1,83	0,006
HAS	2,05	0,506

Os dados foram tratados em um modelo de regressão linear múltipla cuja variável dependente foi o β -caroteno sérico

Foram realizados outros modelos de regressão linear (não apresentados) e em todos eles o componente CC foi o única que permaneceu correlacionado com as concentrações séricas de retinol e β -caroteno. O mesmo aconteceu quando substituiu-se o componente CC pelo IMC.

Também foram feitos modelos de regressão linear substituindo a variável glicose pelas variáveis HOMA-IR e diagnóstico de DM2, entretanto em todos eles o IMC permaneceu como variável dependente.

Ao avaliar as correlações entre as variáveis componentes dos modelos de regressão linear múltipla desenvolvidos, foram observadas correlações significativas entre as variáveis glicose e HDL-c ($r=-0,212$, $p=0,005$); glicose e CC ($r=0,198$, $p=0,009$); glicose e IMC ($r=-0,137$, $p=0,006$); Tg e HDL-c ($r=-0,307$, $p<0,001$) e IMC e CC ($r=0,881$, $p<0,0001$) (tabela 21).

Tabela 21– Correlações bivariadas entre as variáveis do modelo de regressão linear múltipla

	Glicose	Tg	HDL-c	CC	IMC
Glicose	X	0,136(0,071)	-0,212 (0,005)	0,198 (0,009)	-0,137 ($p=0,006$)
Tg	0,136 (0,071)	X	-0,307 ($<0,0001$)	0,026 (0,641)	-0,010 ($p=0,851$)
HDL-c	-0,212 (0,005)	-0,307 ($<0,0001$)	X	-0,098 (0,082)	-0,029 ($p=0,569$)
CC	0,198	0,026(0,641)	-0,098	X	0,881

Foi observado aumento da prevalência de inadequação sérica de β -caroteno em relação à progressão das faixas de IMC ($p<0,0001$). Não foi encontrada associação significativa entre a prevalência de retinol sérico inadequado e as faixas de IMC ($p=0,62$) (tabela 22).

Tabela 22 – Prevalência de inadequação sérica de retinol e β -caroteno segundo as faixas de Índice de Massa Corporal

Faixas de IMC	Inadequação Sérica de Retinol	Inadequação Sérica de β-caroteno
20-24,9	10%	6,2%
25 – 29,9	14%	5 %
30,0 – 34,9	9,7%	4,2%
35 – 39,9	20,0%	20%
> 40	16,7%	36,7%

Teste X^2

Ao avaliar o comportamento da ingestão dietética e dos níveis de TBARS segundo as faixas de IMC, observou-se correlação positiva e significativa entre TBARS e IMC ($r=0,456$, $p=0,008$) (tabela 23).

Tabela 23- Correlação entre Índice de Massa Corporal e as variáveis ingestão dietética e TBARS.

	IMC	
	R	p-valor
Ingestão dietética	0,42	0,879
TBARS	0,456	0,008

Correlação de Spearman

7. DISCUSSÃO

A faixa etária mais prevalente na amostra estudada foi entre 51 e 70 anos (48,8%), bem como o sexo feminino foi o predominante (69,1%). Sabe-se que a idade e o sexo são fatores de RCV tradicional, e devem ser considerados na avaliação desse risco, sendo esta uma das críticas ao termo SM, pois não considera estes fatores. O sexo masculino está mais relacionado a RCV mas sabe-se que após a menopausa, o RCV entre os sexos se iguala, e isto deve-se à ação dos hormônios femininos na proteção cardiovascular. Vale ressaltar também o aumento da mortalidade feminina por DCV, bem como a alta prevalência dos componentes da SM dentre o sexo feminino.

A CC elevada foi o componente da SM mais prevalente na amostra (90,3%), o que corrobora os estudos que a descrevem como um dos componentes da SM mais prevalentes tanto na população em geral quanto especificamente entre as mulheres, maioria neste estudo. Esse dado se refaz de importância tendo em vista as mais recentes associações deste componente como chave da SM e maior atribuição à sua já reconhecida importância para o RCV.

Quanto à caracterização por faixas de IMC, apenas 9,4% da amostra encontrava-se com IMC abaixo de 25,0, fato esperado visto que o critério de inclusão do estudo era a presença de um dos componentes da SM, sendo amplamente constatado na literatura que o sobrepeso e a obesidade são as principais causas de co-morbidades relacionadas a RCV e que compõem a SM tais como HAS e DM 2. O excesso de peso constitui-se um dos maiores problemas de saúde pública mundial, sendo responsável por cerca de 200.000 mortes por ano, sobretudo em decorrência das comorbidades (OREOPOULOS et al, 2008; SOLOMON, MANSON, 2007; BENDER et al, 2006). Segundo a WHO (2006), a prevalência de obesidade no mundo é de cerca de 18,3% para mulheres e 8,7%

para homens e a projeção para o ano de 2015 é que esses valores cheguem à marca de 31,3% e 16,9%, respectivamente (WHO, 2007). Apesar da predominância do sexo feminino na amostra, a prevalência de obesidade entre os sexos foi semelhante.

Ao avaliar a prevalência do número de componentes da SM na amostra estudada, observou-se que mais da metade desta possuía entre 2 e 4 fatores, sendo que 30,4% (n=132) dos indivíduos apresentavam 3 componentes da SM (tabela 3), confirmando o que a literatura relata sobre a alta prevalência desses componentes combinadamente.

Quanto à avaliação do estado nutricional de vitamina A, 14,5% dos indivíduos possuíam inadequação de retinol sérico enquanto que 30,6% apresentaram β -caroteno sérico inadequado.

Não existem informações populacionais sobre uma prevalência de DVA esperada para indivíduos com o perfil da amostra estudada (componentes da SM, fatores de RCV). O que a literatura dispõe são de poucos trabalhos avaliando o estado nutricional de vitamina A em indivíduos com SM, e todos são concordantes em apontar concentrações diminuídas de vitamina A nesses indivíduos, entretanto sem apresentar prevalências de inadequação. (COYNE et al, 2009; SUGIURA et al, 2008; KIM et al, 2007; FORD et al, 2003)

Coyne et al (2009) encontraram concentrações de β -caroteno significativamente menores em indivíduos com SM em comparação com o grupo controle, assim como Kim et al (2007). Sugiura et al (2008) observaram um risco para SM significativamente menor no maior tercil de carotenóides séricos, indicando uma associação inversa entre estes e a SM.

Sabe-se entretanto que a WHO considera acima de 10% de prevalência de DVA como um moderado problema de saúde pública (WHO, 1994) . As prevalências

encontradas, apesar de inferiores às descritas para os grupos clássicos de risco no Brasil (RAMALHO et al., 2005, 2002), são preocupantes e justificam maior atenção a esse grupo populacional.

Ainda em relação ao estado nutricional de vitamina A na amostra total, foi possível observar tanto um predomínio da inadequação de β -caroteno quanto uma queda progressiva do mesmo conforme aumentava a gravidade da DVA ($p < 0,0001$). Segundo Mecocci et al (2000), o estado nutricional adequado de vitamina A reduz a conversão de carotenóides em retinol, demonstrando que existe uma relação entre o estado nutricional de retinol e de carotenóides., uma vez que o β -caroteno é reconhecido como o mais potente precursor de retinol (RODRIQUEZ-AMAYA, 2003; IOM, 2001; BURRI, 2001). O presente estudo corrobora os achados de Mecocci et al (2000), sugerindo que houve uma maior mobilização do β -caroteno para conversão em retinol conforme agravamento da DVA. Este achado merece destaque visto que o β -caroteno, potente varredor de radical livre, pode estar sendo desviado de outras funções importantes, como o combate ao EO, para que seja mantido um estado nutricional adequado de retinol. Assim, é importante a garantia da adequação da concentração plasmática de retinol para que seja preservada a função do β -caroteno como antioxidante, frente a uma demanda aumentada de substâncias antioxidantes característica na presença de componentes da SM. Vale ressaltar que a idade e o sexo não interferiram no estado nutricional de vitamina A.

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 (UNDERWOOD, 1993; WHO, 1996). Das et al (2002) reportaram que as nações asiáticas com maior prevalência de SM possuem grande

inadequação dietética de β -caroteno . Ford et al (2003) estudaram pacientes com e sem SM e observaram uma ingestão dietética de vitamina A significativamente menor no grupo com SM.

No presente estudo, 71,5% dos indivíduos não atendiam às recomendações de ingestão de vitamina A. Além disso, 63,6% dos indivíduos com inadequação sérica de retinol e 100% dos indivíduos com inadequação sérica de β -caroteno apresentaram ingestão dietética de vitamina A inadequada, entretanto, não houve associação estatisticamente significativa. Também não foram observadas diferenças significativas ao comparar as médias das concentrações séricas de retinol e β -caroteno entre os grupos com ingestão dietética de vitamina A adequada e inadequada, bem como entre a ingestão dietética com o diagnóstico de SM, e seus componentes.

Sendo assim, nesta amostra, o indicador dietético não se associou com o indicador bioquímico, o que implica dizer que a ingestão dietética não justificou as inadequações séricas de retinol e β -caroteno encontradas no estudo.

Vale ressaltar que não foram observadas associações estatisticamente significativas entre a ingestão dietética e outras variáveis do estudo. Apesar da ingestão não justificar as diferenças encontradas, deve-se dar atenção ao atendimento das recomendações nutricionais para suprir a elevação do gasto de antioxidantes na presença de um EO aumentado.

Outra possível causa para a diminuição das concentrações séricas de retinol e β -caroteno seria o EO. Indivíduos com componentes da SM estão expostos a um aumento do EO (ROBERTS; SINDHU, 2009; AMIRI, 2009; HANSEL et al, 2004), que implica numa maior utilização metabólica da vitamina A (SARNI et al., 2002) e, conseqüentemente, estaria promovendo a depleção das reservas hepáticas desta vitamina e diminuindo a oferta deste nutriente aos tecidos alvo.

Neste estudo foi encontrada associação entre os níveis de TBARS (marcador de EO) com as concentrações séricas de retinol e β -caroteno. O EO aumentado em pacientes com SM (ou seus fatores de risco) é largamente descrito na literatura (ROBERTS; SINDHU, 2009; AMIRI, 2009; RAMAKRISHINA; JAILKHANI, 2008; HANSEL et al, 2004; SERBAN et al,1998), entretanto, o que não é comum são trabalhos associando-o com as concentrações de vitamina A (STAHL; SIES, 2003; HOZAWA et al, 2007; STAHL et al, 1998; HININGER et al, 1997). Stahl et al (1998) relacionaram carotenóides com a inibição da formação de TBARS. Hozawa et al (2007) observaram que carotenóides correlacionaram-se negativamente com F2-isoprostanas, produto de EO, em estudo longitudinal de 15 anos.

Este resultado suporta a hipótese de que o EO ao qual estes indivíduos encontram-se expostos pode estar contribuindo para a depleção das concentrações séricas de retinol e carotenóides. A estrutura molecular comum aos carotenóides é parcialmente responsável por sua ação antioxidante, em razão de sua capacidade de reagir com o oxigênio singlete, inibindo reações de peroxidação lipídica (STAHL, 2003; PALACE et al, 1999), porém há outras ações de proteção exercidas pelos carotenóides ainda não elucidadas, tais como sua participação na regulação do crescimento celular e na modulação da expressão gênica (RAO et al, 2007).

Além disso, concentrações diminuídas de vitamina A representam comprometimento do pool de antioxidantes, o que implica em prejuízo ainda maior nos mecanismos de defesa antioxidante, visto que há diversos sinergismos entre vitamina A (principalmente sob a forma de β -caroteno), e os outros antioxidantes, tais como a atuação em conjunto com as vitaminas C e E na proteção de espécies nitrogênio reativas, participação em diversas cadeias de transferências de radicais e a ação

específica do β -caroteno na regeneração do tocoferol, o que resulta em diminuição da peroxidação lipídica. (STAHL; SIES, 2003)

Diversos estudos também têm reportado que o EO aumentado pode estar exercendo um importante efeito em componentes da SM, tais como HAS e DM2 bem como está relacionado ao aumento do RCV (ROBERTS; SINDHU, 2009; AMIRI, 2009), sugerindo que o EO pode estar envolvido na gênese dessas doenças, não sendo apenas uma mera consequência da SM. Logo, além das próprias implicações de uma DVA na presença de componentes da SM, manter estas concentrações diminuídas consiste em maior proteção a esses possíveis efeitos decorrentes do EO aumentado.

O presente estudo avaliou a utilidade do termo SM como preditor de DVA, visto que este já vem sendo questionado como preditor de RCV. Nesta amostra, foram utilizados dois dos critérios de diagnóstico de SM (NCEP/ATP III e IDF) onde, pela concordância ter sido tão elevada (93%), apresentaram tanto prevalências de SM (66,4% e 61,3%) quanto de inadequação sérica de retinol (14,3% e 14,1%) e β -caroteno (28,8 e 28,6%) bastante similares. Há poucos estudos disponíveis avaliando a concordância entre os critérios para SM. Guerrero-Romero e Rodriguez-Moran (2005) encontraram kappa de 0,87 (concordância elevada) e o Korean Health and Examination Survey (2007) encontraram kappa de 0,54 (concordância moderada). Can et al (2007, Agr) encontraram Kappa de 0,84 (concordância elevada) e concluíram que estas duas definições, além de possuírem boa concordância, tiveram seu uso recomendado visto que são melhores para captar indivíduos em risco cardiometabólico do que critérios que necessitam de medidas de insulina tais como o da WHO (1999) e do European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) (BALKAU; CHARLES, 1999). Uma das justificativas da concordância observada neste estudo ter sido maior que a dos achados disponíveis são tanto a alta prevalência do componente CC elevada (90,3%) quanto o

quão elevadas estavam estas medidas, sendo deste modo possível atender aos dois critérios.

Quanto às prevalências de inadequação sérica de retinol e β -caroteno, além das mesmas terem sido similares entre si, também foram muito semelhantes às observadas na amostra total (14,5% e 30,6%), sugerindo que tanto o diagnóstico de SM bem como nenhum de seus critérios se diferenciou para detectar DVA.

Além do diagnóstico de SM não ter apresentado prevalência de inadequação sérica de retinol e β -caroteno diferente de quando o mesmo não foi utilizado (amostra total), outras análises sugerem a ineficácia deste diagnóstico para detectar DVA. A similaridade das médias de retinol e β -caroteno na presença e ausência de SM por ambos critérios, a ausência de significância estatística quando o nº de componentes da SM aumentava (não houve diferença entre as médias de retinol e β -caroteno nem aumento da prevalência de inadequação sérica de retinol e β -caroteno conforme o número de componentes de SM aumentou) corroboram esta ineficácia.

Deste modo, nesta amostra o termo SM não trouxe contribuição para o rastreamento de DVA, demonstrando ser um indicador tardio para deficiência desta vitamina.

Esses dados são pioneiros nesta análise, visto que dos poucos trabalhos disponíveis avaliando o estado nutricional de vitamina A em indivíduos com SM, ambos se limitaram a concluir que as concentrações encontram-se diminuídas nestes indivíduos, e nenhum investigou a utilização do termo como preditor da DVA como o presente trabalho.

Sendo assim, passou-se a analisar os componentes da SM, com o intuito de avaliar se algum deles ou alguma combinação deles poderia estar contribuindo para a depleção das concentrações séricas de vitamina A.

Nenhuma combinação de fatores esteve mais relacionada com a inadequação de retinol ou β -caroteno, passando-se a investigar então se algum componente específico da SM poderia estar mais associado à depleção de vitamina A.

Foi encontrada correlação negativa entre β -caroteno sérico e as variáveis insulina e HOMA R, e alguns trabalhos vêm demonstrando resultados semelhantes (VILLAÇA CHAVES et al, 2008; SUGIURA et al, 2006; YLONEN et al, 2003), o que vem corroborando a hipótese de existir uma associação inversa entre carotenóides e RI. Dentre as explicações estão a proteção antioxidante dos carotenóides, já que o aumento do EO implica em diminuição da ação insulínica bem como a ação dos carotenóides na melhora da sensibilidade insulínica (MARITIM et al, 2003; CERIELLO, 2000; PAOLISSO; GIUGLIANO, 1996).

Vincent et al (2009) administraram uma combinação das vitaminas C, E e β -caroteno durante 8 semanas observaram redução nos níveis de HOMA-IR e de EO, e concluíram que estes antioxidantes em conjunto atuam em diversos estágios do metabolismo de insulina, com o β -caroteno atuando na inibição da produção de radicais livres e restauração do potencial redox celular, o que estaria melhorando a resposta insulínica ao preservar a estrutura e a função do receptor de insulina.

Além disso, diversos estudos longitudinais apontam risco aumentado de DM2 aumentado na presença de inadequação sérica de carotenóides (ARNLOV et al, 2009; AKBARALY et al, 2008; HOZAWA et al, 2006).

Também foi observada correlação positiva entre β -caroteno sérico e a variável HDL-c, (0,114, $p=0,025$), o que vai ao encontro a alguns trabalhos recentes (PEREIRA et al, 2009; VILLAÇA CHAVES et al, 2008; LIDEBJER et al, 2007). O β -caroteno atua como um importante protetor contra o ataque oxidativo do LDL-c e também tem sido

associado ao aumento do HDL-c, tanto “in vitro” quanto “in vivo” (Santos; Cruz, 2001; Chopra et al, 1999).

A literatura aponta aumento dos níveis séricos de HDL-c pelo aumento do consumo de fontes alimentares de β -caroteno (RAMALHO et al., 2003). Farwell et al (2008) ressaltaram que dietas ricas em gordura insaturada podem aumentar a absorção de carotenóides, bem como estão associadas ao aumento dos níveis de HDL-c. Deste modo, a alteração da composição lipídica da dieta seria uma alternativa para evitar a diminuição destes dois componentes e diminuindo assim o RCV, efeito bastante desejado principalmente num cenário de SM.

Retinol e β -caroteno séricos apresentaram correlações negativas com a variável antropométrica IMC, o que vai ao encontro de recentes trabalhos (FARWELL et al, 2008; ANDERSEN et al, 2006; KIMMONS et al, 2006; WOLTERS, 2006; GALAN et al, 2005), que vem associando o estado nutricional de vitamina A a variáveis antropométricas. Pereira et al (2009) encontraram correlação negativa entre IMC e retinol e β -caroteno séricos e Villaça Chaves et al (2008) observaram essa correlação com β -caroteno, corroborando os achados de Viroonudomphol *et al.* (2003). Kimmons et al (2006) observaram maior prevalência de inadequação sérica de carotenóides entre indivíduos com sobrepeso e obesidade, e atribuíram o resultado ao EO sistêmico e ao EO específico do tecido adiposo encontrado em obesos, que pode levar ao catabolismo de nutrientes como as vitaminas antioxidantes. Dentre os mecanismos que levam ao aumento do EO no tecido adiposo estão um desequilíbrio do sistema renina-angiotensina e uma redução das enzimas de defesa antioxidantes glutatona eritrócito e da glutatona peroxidase.

Estudos vêm demonstrando concentrações séricas de retinol e carotenóides ainda menores em obesos, quando comparados a indivíduos com peso normal, sem haver

diferença significativa quanto à ingestão dietética de fontes destes nutrientes obtida por inquérito alimentar, sugerindo que a maior inadequação sérica de vitamina A pode ser decorrente de uma maior utilização metabólica destes nutrientes contra o EO característico ao qual estes indivíduos estão mais expostos em relação aos eutróficos (SARNI et al, 2003, 2002; SILVA et al, 2007). Neste estudo, também não foram observadas diferenças na ingestão dietética de acordo com a progressão das faixas de IMC, demonstrando que a ingestão deficiente não justificou a queda das concentrações de retinol e β -caroteno à medida que a adiposidade aumentava. Já em relação ao EO, foram observados níveis de TBARS significativamente maiores à medida que o IMC aumentava bem como a associação positiva e significativa entre eles e as concentrações séricas de retinol e β -caroteno, apontando a atuação do mesmo sobre as concentrações de vitamina A.

Deste modo, a adiposidade pode estar levando ao maior EO, que implica em maior gasto de vitamina A e, apesar da ingestão dietética não ter representado a causa da depleção destas concentrações, seu atendimento não deve ser desprezado tendo em vista a maior utilização metabólica deste nutriente.

Embora a maioria dos trabalhos justifiquem esta relação pelo EO aumentado inerente à obesidade, este não parece ser o único mecanismo envolvido. Galan et al (2005), que observaram concentração de carotenóides menor em obesos, e Wolters et al (2006), que relataram uma grande influência do IMC na concentração de β -caroteno, vão ao encontro à explicação dada por Andersen et al (2006), quee atribuíram a relação entre carotenóides e IMC a mais dois mecanismos: Primeiro, carotenóides séricos são parcialmente lipossolúveis e são distribuídos pelo plasma e pelo tecido adiposo. Deste modo, obesos, por possuírem maior quantidade deste tecido, estariam captando mais carotenóides nele, diminuindo-os então a níveis séricos. Outra explicação seria que

indivíduos obesos teriam uma ingestão de carotenóides menor que indivíduos eutróficos, e isto inclusive foi verificado no segundo trabalho.

Além dos achados já relatados anteriormente sobre a associação entre vitamina A e IMC, trabalhos recentes demonstram importante papel desta vitamina no status metabólico e na regulação da gordura corporal (JEYAKUMAR et al, 2007, 2006; KIM et al, 2004; FELIPE et al, 2003). Estudos mostram que doses suplementares de vitamina A resultaram na redução do número de adipócitos, assim como dietas deficientes em vitamina A levaram ao aumento do peso adiposo (JEYAKUMAR et al., 2006; RIBOT et al., 2001).

Estudos desenvolvidos por Jeyakumar et al (2006) demonstraram que a vitamina A pode ser considerada um modulador do tecido adiposo, tendo em vista que sua deficiência aumenta o recrutamento dos pré-adipócitos a adipócitos maduros, inibe a apoptose e reduz a termogênese adaptável através da redução da expressão da UCP2, enzima envolvida na utilização de lipídios como substrato energético. Tais achados sugerem que quanto maior o IMC, menores são as concentrações de vitamina A, contribuindo, assim, para o aumento da obesidade (JEYAKUMAR et al., 2007; BONET et al., 2003; FELIPE et al, 2003). Logo, além da diminuição da defesa antioxidante e dos outros efeitos ocasionados por uma DVA, como as alterações na acuidade visual, no sistema imunológico e diminuição das defesas antioxidantes (IOM, 2001) esta condição nutricional pode estar associada ao aumento da adiposidade corporal. Sendo assim, como a obesidade pode levar à diminuição das concentrações séricas de carotenóides, o caminho inverso também pode estar acontecendo.

Ao se aplicarem modelos de regressão linear múltipla contendo as variáveis que compõem a SM e tendo como variável dependente retinol ou β -caroteno séricos, observou-se que a variável CC que permaneceu correlacionada

significativamente com a variável dependente retinol sérico e β -caroteno sérico, sugerindo que a CC é o componente da SM que interfere no estado nutricional de vitamina A.

Sabe-se que a CC elevada é que é o componente de SM, entretanto, ao verificar-se que o IMC também interferia no EN de VA, o mesmo foi analisado devido à sua maior utilidade clínica, já que possui faixas e pontos de corte mais bem estabelecidos. Ao substituir nos modelos de regressão linear múltipla a variável CC pela variável IMC observou-se a confirmação do componente obesidade como fator de risco independente para o estado nutricional de vitamina A.

Farwell et al (2008), ao fazerem variados modelos de regressão linear com fatores de risco para doenças crônicas, observaram que em todos eles o IMC permaneceu como fator de risco independente para a variável carotenóides séricos, o que vai ao encontro ao presente resultado que, mesmo ao incluir no modelo de regressão linear múltipla variáveis que possuíam correlação bivariada com β -caroteno sérico, perderam força quando comparadas à variável IMC, e isso pode ser perfeitamente explicado. Variáveis que possuem grande interligação ou ocorrem simultaneamente, quando colocadas juntas num mesmo modelo de regressão podem ter seu efeito anulado pela de maior força, que é justamente o que o resultado representa (ZAR, 1999; MURTEIRA, 2002; SPIEGEL, 1993). Ao avaliar as correlações entre as variáveis que fizeram parte dos modelos de regressão linear, tanto a CC quanto o IMC se associaram fortemente com os outros componentes de SM, o que só corrobora a grande interligação existente entre eles.

Observou-se também o aumento significativo da prevalência de inadequação sérica de β -caroteno com o aumento das faixas de IMC bem como 97,9% (n=425) dos

indivíduos com concentrações séricas de β -caroteno diminuídas tinham cc elevada, corroborando a força desta variável nas concentrações séricas de β -caroteno.

Esse resultado refaz-se de grande valia tendo em vista a atual discussão acerca do termo SM. Este trabalho apontou, por diversas análises, a fragilidade do diagnóstico de SM para rastreamento de DVA.

Além do diagnóstico de SM não ter interferido na prevalência de DVA nem nas médias de retinol e β -caroteno bem como a ausência de significância estatística do estado nutricional de vitamina A com o nº de componentes da SM ou com qualquer combinação específica destes componentes. Deste modo, o diagnóstico de SM se revelou frágil e tardio para o rastreamento de DVA, visto que não foi necessário alcançá-lo para já se observar prevalências de inadequação sérica de retinol e β -caroteno preocupantes nem para já se ter uma depleção importante dessas concentrações.

Observou-se também que as variáveis que de fato interferiram no estado nutricional de vitamina A são relacionadas à adiposidade (CC elevada e IMC). Dentre as implicações deste achado estão, primeiramente, que o desvio ponderal constitui-se um dos fatores de RCV mais prevalentes na população em geral e um dos mais prevalentes componentes da SM, sendo inclusive atualmente apontado como sua chave (SCHIMABUKURO et al, 2009; DESPRÉS et al, 2008). Nesta amostra, a CC elevada foi o componente de SM mais prevalente. Em segundo lugar, indivíduos obesos estritamente já concorrem para concentrações diminuídas de carotenóides e isto implica em já se dar maior atenção à concentração de carotenóides apenas com o quadro de obesidade, antes mesmo do aparecimento de outros fatores e do diagnóstico de SM.

Vale ressaltar que o achado não implica em afirmar que outros componentes da SM não possam estar contribuindo para a depleção das concentrações desta vitamina. É consenso que a obesidade está fisiologicamente associada aos outros componentes da

SM, e isto é bem comprovado pelos índices de correlação encontrados entre eles. Foram encontradas correlações bivariadas entre β -caroteno sérico e as variáveis HOMA-IR e HDL-c que, mesmo após terem perdido sua significância estatística quando colocadas no modelo de regressão linear, podem ter uma parcela de contribuição para a depleção das concentrações de vitamina A tendo em vista suas associações com a obesidade bem como os diversos relatos na literatura apontando suas respectivas associações com concentrações diminuídas desta vitamina (PEREIRA et al, 2009; VILLAÇA CHAVES et al, 2008; LIDEBJER et al, 2007; SUGIURA et al, 2006). O que os modelos de regressão linear sugeriram foi que as variáveis antropométricas englobaram estas contribuições. Deste modo, assim como a SM tem sido questionada por ser um conjunto de fatores já altamente relacionados entre si, onde a conjugação destes fatores não representa RCV muito maior quando considerados isoladamente, sendo portanto um fator de risco relativo, e não absoluto para DCV (SIMMONS et al, 2009; PSATY et al, 2006; GIUGLIANO; ESPOSITO, 2006; KAHN et al, 2005), o mesmo pode estar sendo justificado para o rastreamento de DVA.

Sabe-se também que a DVA pode estar agravando a obesidade, que reconhecidamente contribui para o desenvolvimento de outros componentes da SM. Deste modo, a DVA, mesmo que indiretamente, pode estar contribuindo para o desenvolvimento desses outros componentes.

O principal objetivo do termo SM é, sobretudo, ser preditor de RCV. Embora fragilizado, sabe-se que componentes da SM, isoladamente ou não, são preditores de RCV. Esta amostra, susceptível a vários fatores de RCV, demonstrou uma preocupante inadequação sérica de β -caroteno que, se não tratada, pode agravar ainda mais a inadequação de retinol apresentada por esses indivíduos.

Tendo em vista as preocupantes cifras de inadequação encontradas no estudo, a importância da vitamina A tanto no RCV como que associada a componentes da SM e a fragilidade deste termo para o rastreamento de DVA, o presente trabalho recomenda a necessidade de maior atenção ao estado nutricional de vitamina A na presença de componentes da SM, principalmente a obesidade, evitando o uso deste diagnóstico para o rastreamento de DVA

Uma das recomendações implica na avaliação a utilização do mais novo conceito que se propõe a avaliar RCV – o risco cardiometabólico global – para rastreamento de DVA visto que este novo conceito leva em consideração, além do diagnóstico de SM, fatores de RCV que podem estar interferindo nas concentrações desta vitamina.

8. CONCLUSÕES

→ As prevalências de inadequação sérica de retinol (14,5%) e β -caroteno (30,6%) foram consideradas preocupantes, assemelhando-se às observadas em grupos clássicos de risco para a carência de vitamina A. As prevalências poderiam ser atribuídas à inadequação dietética na maioria dos casos, porém este fator não justificou a maior DVA encontrada em sub-grupos de pacientes com fatores de RCV específicos;

→ O EO aumentado parece representar uma causa importante na maior depleção de vitamina A encontrada nos pacientes, particularmente naqueles com obesidade, fator agravante e realimentador desta deficiência;

→ O diagnóstico de SM parece ser tardio e pouco útil para o rastreamento de DVA, quando comparado aos elementos clínicos que compõem a síndrome, principalmente aqueles relacionados à obesidade;

9. RECOMENDAÇÕES

→ A manutenção de concentrações adequadas de vitamina A em pacientes com RCV, além de prevenir as clássicas conseqüências de sua deficiência, contribui para manutenção de níveis de defesas antioxidantes adequadas para combater o elevado EO característico de componentes de SM, evitando seu possível desenvolvimento e/ou agravo.

→ Tendo em vista as preocupantes cifras de inadequação de vitamina A encontradas no estudo e a fragilidade do termo SM para rastreamento de DVA, o presente trabalho recomenda maiores estudos em populações com componentes da SM, que são sobretudo fatores de RCV, com o intuito de avaliar seus impactos no estado nutricional de vitamina A e, deste modo, buscar estratégias mais precoces e efetivas para o rastreamento da DVA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKBARALY, T.N. et al. Plasma carotenoids and onset of dysglycemia in an elderly population: results of the Epidemiology of Vascular Ageing Study. **Diabetes Care**, 31(7):1355-9, Jul 2008.

ALBERTI, K.G. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**. 20;120(16):1640-5. Oct 2009

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. et al. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. **Lancet** 366:1059-1062, 2005

ALLARD, J.P. et al. Effects of beta-carotene supplementation on lipid peroxidation in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**; 59:884-90 1994

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (ADA). Standards of medical care in diabetes. **Diabetes Care**, v. 28, p. S4-36. 2005.

AMIRI, F. Metabolic syndrome, insulin resistance and oxidative stress: adding insights to improve cardiovascular prevention. **Journal of Hypertension**, 27: 1352-1354, 2009

ANDERSEN, L.F. et al. Longitudinal associations between body mass index and serum carotenoids: the CARDIA study. **British Journal of Nutrition**, 95(2):358-65, Feb 2006

ANDREEVA-GATEVA, P. et al. Antioxidant parameters in metabolic syndrome – a dynamic evaluation during oral glucose tolerance test. **Vutreshini Bolesti**; 33 (2-3): 48-5, 2001

ARNLÖV, J. et al. Serum and dietary beta-carotene and alpha-tocopherol and incidence of type 2 diabetes mellitus in a community-based study of Swedish men: report from the Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM) study. **Diabetologia**, 52(1):97-105, Jan 2009

AVEZUM, A.; PIEGAS, L.S.; PEREIRA, J.C. Fatores de risco associados com infarto agudo do miocárdio na região metropolitana de São Paulo. Uma região desenvolvida em um país em desenvolvimento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 84: 206-213, 2005

BALKAU, B.; CHARLES, M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) **Diabetic Medicine**, 16(5):442-3, May 1999

BECKMAN, J.S.; KOPPENOL, W.H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. **American Journal of Physiology** 271 (5 Pt 1), C1424–C1437, 1996.

BENDER, R. ET AL. Causes of death in obesity: relevant increase in cardiovascular but not in all-cancer mortality. **Journal of Clinical Epidemiology** 59(10):1064-71, Oct 2006

BENNETT, H. Coagulation pathways: interrelation and control mechanism. **Series Haematologica**, 1977

BERGER, M.M. Can oxidative damage be treated nutritionally? **Clinical Nutrition**, 24:172-183, 2005

BLANKENBERG, S. et al. AtheroGene Investigators. Glutathione peroxidase 1 activity and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. **New England Journal of Medicine**. 23;349(17):1605-13, Oct 2003

BLOT, W.J et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. **Journal of the National Cancer Institute**; 15:1483-1492, 1993

BRAUNWALD , E. et al.. **Medicina Interna** 15 ed. Rio de Janeiro; [s.n]; 2002.p.1462

_____. **Tratado de medicina cardiovascular**. 5. ed. São Paulo: Roca, 1999, v.2, p. 1179 – 1460.

BRAZIONIS, L. et al Plasma carotenoids and diabetic retinopathy. **The British Journal of Nutrition** , Jan;101(2):270-7, 2009

BRENNAN, M.L.. et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. **The New England Journal of Medicine**, 23;349(17):1595-604, Oct 2003

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. **Journal of Nutrition**, 131(8):2096-100, Aug 2001

BUSCH, H., **The nucleus**. Academia Press Inc., Nova York, 1974.

CERIELLO, A. Oxidative stress and glycemic regulation. **Metabolism**, 49(2 Suppl 1): 27-9, Feb 2000

[CESKA, R.](#) Clinical implications of the metabolic syndrome. [Diabetes and Vascular Diseases Research](#), 4 Suppl 3:S2-4, Sep 2007

CHAN, J.C.N. ET AL. The metabolic syndrome in hong kong chinese. The interrelationships among its components analyzed by structural equation modeling. **Diabetes care**; 19(9): 953-959, 1996

CHOI, K.M. et al. Prevalence and cardiovascular disease risk of the metabolic syndrome using National Cholesterol Education Program and International Diabetes Federation definitions in the Korean population.; International Diabetes Federation. **Metabolism**, 56(4):552-8, Apr 2007

CHOPRA, M., THURNHAM, D.I. Antioxidants and lipoprotein metabolism. **Proceedings of the Nutrition Society**, 58(3):663-71, Aug 1999

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Normas de pesquisa em saúde: aspectos éticos da pesquisa em seres humanos. **Diário Oficial**, Decreto lei 93933 de 14/01/1987.

[COYNE, T.](#) ET AL. Metabolic syndrome and serum carotenoids: findings of a cross-sectional study in Queensland, Australia. [The British Journal of Nutrition](#), 102(11):1668-77, Dec 2009

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 ; 5(3):188-95, 2001

DAS, U.N. Nutritional deficiencies and the prevalence of syndrome X in South Asians. **Nutrition**, 18(3):282, Mar 2002

DAWBERT, T.R., MEADORS, G.F., MOORE, F.E.J. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. **American Journal of Public Health**, 41:279-86, 1951

DESPRÉS, J.P. ET AL. The concept of cardiometabolic risk: Bridging the fields of diabetology and cardiology, **Annals of Medicine**, 40(7):514-23, 2008

DESPRÉS, J.P. ET AL. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 28(6): 1039-49, Jun 2008

DIXON, Z.R. ET AL. Effects of a carotene-deficient diet on measures of oxidative susceptibility and superoxide dismutase activity in adult women. **Free Radical Biology & Medicine**, 17(6):537-44, Dec 1994

ECKEL, R.H. ET AL. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association **Circulation**, 27;113(25):2943-6, Jun 2006

ECKEL, R.H., GRUNDY, S.M., ZIMMET, P.Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, 365 (9468):1415-28, 2005

EDDY, D.M.; SCHLESSINGER, L.; HEIKES, K. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: implications for clinical practice. **International Journal of Obesity** 32 (Suppl 2): S5-10, 2008

EISERICH, J.P. ET AL. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. **Nature** 391 (6665), 393-397, 1998.

EMPANA, J.P. et al. Sagittal abdominal diameter and risk of sudden death in asymptomatic middle-aged men: the Paris Prospective Study I. **Circulation**, v. 110, p. 2781-5, 2004.

EVANS, J.L., MADDUX, B.A., GOLDFINE, I.D. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance. **Antioxidants & Redox Signaling** 7 (7-8), 1040-1052, 2005.

EXECUTIVE SUMMARY OF THE THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) **JAMA : the journal of the American Medical Association**; 285 (19):2486-2497, 2001

Fang, Y.Z., Yang, S., WU, G. Free radicals, antioxidants and nutrition. **Nutrition**, 18(10): 872-, Oct 2002

Farwell, W.R., Michael Gaziano, J., Norkus, E.P., Sesso, H.D. The relationship between total plasma carotenoids and risk factors for chronic disease among middle-aged and older men. **The British Journal of Nutrition**, 100(4):883-9, Oct 2008

FELIPE, F. ET AL. Up-regulation of muscle uncoupling protein 3 gene expression in mice following high fat diet, dietary vitamin A supplementation and acute retinoic acid-treatment. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**. v. 27, p. 60-69, 2003

FERRARI R ET AL. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. **Current Pharmaceutical Design**, 10:169, 2004

FLEISS, J.L. **Statistical methods for rates and proportions**. John Wiley & Sons, New York; 1981

FLORES, M.; MENCHÚ, M.; LARA, M. Contenido de vitamina A em los alimentos incluidos em la tabla de composicion de alimentos para uso em América Latina. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**., set. v. XIX, n.3, 1969

FONAROW, G.C.; WATSON, K.E. New insights into understanding cardiometabolic risk. **Reviews in Cardiovascular Medicine**, 8 Suppl 4:S1-2, 2007

FORD, E.S. ET AL. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes**, Sep;52(9):2346-52, 2003

FORTUNO, A. ET AL. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. **Diabetes**, 55 (1),209–215, 2006

GALAN, P. et al. Serum concentrations of beta-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and

corpulence in a general French adult population. **European Journal of Clinical Nutrition.**;59(10):1181-90, Oct 2005

GALASSI, A.; REYNOLDS, K. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. **The American Journal of Medicine**, 119(10):812-9, Oct 2006

GAMI, A.S. et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of American College of Cardiology**. Jan 30;49(4):403-14, 2007

GANG, H. et al. for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men in women. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, p. 1066–1076, 2004.

GERSTER, H. Vitamin A – Functions, dietary requirements and Safety in Humans. **International Journal of Vitamins and Nutrition Research** , v.67, p. 71 – 90, 1997

GIUGLIANO D, ESPOSITO K The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Kahn et al. **Diabetes Care.**;29(1):175-6, Jan 2006

GORDON, L. et al. Lipoproteins, cardiovascular disease and death. The Framingham study. **Archives of Internal Medicine**, 141:1128-31, 1981

GRUNDY, S.M. Metabolic Syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. **Journal of Clin Endocrinology and Metabolism** 92, 399-404, 2007

GRUNDY, S.M. et al. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, 24(2):e19-24, Feb 2004

GUERRERO-ROMERO F, RODRÍGUEZ-MORÁN M. Concordance between the 2005 International Diabetes Federation definition for diagnosing metabolic syndrome with the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III and the World Health Organization definitions. **Diabetes Care**, 28(10):2588-9, Oct 2005

HABER, C.A. et al. N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance in vivo: possible role of oxidative stress. **American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism**, Oct; 285 (4): e744–53, 2003

HAFFNER S, Taegtmeier H. Epidemic Obesity And The Metabolic Syndrome. **Circulation** V. 108, P. 1541–1545, 2003.

HALLIWELL, B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo? **FEBS Letters** 411 (2–3), 157–160, 1997.

_____. Antioxidant characterization, methodology and mechanism. **Biochemical Pharmacology**, 49:1341, 1995

HANSEL, B. et al. Metabolic Syndrome Is Associated With Elevated Oxidative Stress And Dysfunctional Dense High-Density Lipoprotein Particles Displaying Impaired Antioxidative Activity. **The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism**; 89(10):4963-4971, Oct 2004

Heitzer, T. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. **Circulation** 104 (22), 2673–2678, 2001.

HENNEKENS, C. H.; BURING, J. E. **Epidemiology in Medicine**. Little, Brown and Company: Boston, 383p. 1987

HENNEKENS, C.H. ET AL. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, 334: 1150-5, 1996

HININGER, I. et al. Effect of increased fruit and vegetable intake on the susceptibility of lipoprotein to oxidation in smokers. **European Journal of Clinical Nutrition**, 51(9):601-6, Sep 1997

HOZAWA, A. et al. Circulating carotenoid concentrations and incident hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. **Journal of Hypertension**, 27(2): 237-42, Feb 2009

HOZAWA, A. et al. Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction: the Coronary

Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) study. **Clinical Chemistry**, 53 (3):447-55, Mar 2007

HOZAWA, A. et al. Associations of serum carotenoid concentrations with the development of diabetes and with insulin concentration: interaction with smoking: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. **American Journal of Epidemiology**,15;163(10):929-37, May 2006

HUANG, P.L.- A comprehensive definition for metabolic syndrome.- **Disease Models & Mechanisms** 2, 231-237, 2009

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM), 2001. Vitamin A. In: Dietary Reference Intakes for Vitamins A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington: **National Academy Press**, p. 82-161

IVACG (International Vitamin A Consultative Group). Improving the vitamin A status of populations. **USAID-ILSI**. 2003.

JEYAKUMAR, S.M., VAJRESWARI, A., GIRIDHARAN, N.V. IMPACT of vitamin A on high-density lipoprotein-cholesterol and scavenger receptor class BI in the obese rat. **Obesity** ,15(2):322-9, Feb (Silver Spring) 2007

JEYAKUMAR, S.M., VAJRESWARI, A., GIRIDHARAN, N.V. Chronic dietary vitamin A supplementation regulates obesity in an obese mutant WNIN/Ob rat model. **Obesity** 14(1):52-9., Jan (Silver Spring) 2006

KABAGAMBE, E.K. et al .Some dietary and adipose tissue carotenoids are associated with the risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. **Journal of Nutrition**, 135(7):1763-9, Jul 2005

KAHN, R. et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. **Diabetologia**, 48(9):1684-99 Sep 2005

KEANEY JR, J.F. et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in The Framingham Study. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology** 23 (3), 434-439, 2003.

KIM, M.H. et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in Korean elderly. **Annals of Nutrition & Metabolism**; 51(6):533-40, 2007

KIM, M.S. et al. The mitogenic and antiapoptotic action of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. **Molecular Endocrinology**, v. 18, p. 2291-2310, 2004

KIMMONS, J.E. et al. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. **MedGenMed : Medscape general medicine**, 19;8(4):59, Dec 2006

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

LAKKA, H.M. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **JAMA : the journal of the American Medical Association** , v. 288, p. 2709–2716, 2002.

LEE, D.H., BLOMHOFF, R., JACOBS, D.R. JR. Is serum gamma glutamyltransferase a marker of oxidative stress? **Free Radicals Research**, 38(6):535-9, Jun 2004

LEE, I.M. ET AL. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. **Journal of the National Cancer Institute**, 15; 91(24):2102-6, Dec 1999

LIDEBJER, C. et al. Low plasma levels of oxygenated carotenoids in patients with coronary artery disease. **Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases**, 7(6):448-56, Jul 2007

LORENZO, C. et al. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. **Diabetes Care**;30(1):8-13, Jan 2007

MACKAY, J.; MENSAH, G.A. The atlas of heart disease and stroke. Geneva: **World Health Organization**; 2004.

MACKNESS, M.I. et al. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein

MARITIM, A.C.; SANDERS, R.A.; WATKINS, J.B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. **Journal of biochemical and molecular toxicology**;17(1):24-38, 2003 associated paraoxanase. **Atherosclerosis**, Dec; 104 (1-2): 129-35, Dec 1993

MATTHEWS, D. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, v. 28, p. 412-9. 1985

MECOCCI, P. et al. Plasma antioxidants and longevity: a study on healthy centenarians. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 28, n. 8, p. 1243-8. 2000.

MEIGS, J.B. Metabolic syndrome; in search of a clinical role. **Diabetes Care** 27, 2761-2763, 2004

MERZOUK S. ET AL. Antioxidant status and levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatography in diabetic subjects with multiple complications. **General Physiology and Biophysics**, 22(1):15-27, Mar 2003

MESQUITA, E.T. et al Paciente Vulnerável. **Epidemias Cardiovasculares Emergentes**. 1ª Ed.. Lápis de Cor, Rio de Janeiro, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (MS) – Anuário Estatístico de Mortalidade. Disponível em: <<http://www.portal.saude.gov.br>> Acesso em 19 de Dezembro de 2009

MOSCA, M. et al. Antioxidant nutrient supplementation reduces the susceptibility of low density lipoprotein to oxidation in patients with coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology**, 30:392, 1997

MURTEIRA, B. **Probabilidades e Estatística**, Ed. McGraw-Hill, 1997

NÁDAS, J., JERMENDY, G. From the metabolic syndrome to the concept of global cardiometabolic risk *Orv Hetil.*, 3;150(18):821-9, May 2009

NORMAN, K. The antioxidant and biological properties of the carotenoids. **Annals of the New York Academy of Sciences**; 854: 443-7, 1998

OHKAWA, H.; OSHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal Biochem**, 95: 351-358, 1979

OMENN, G.S. et al . Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. **New England Journal of Medicine**, 2:334 (18): 1150-5, 1996

OREOPOULOS A et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *American Heart Journal*;156(1):13-22, Jul 2008

ORZECZOWSKI, A. Justification for antioxidant preconditioning (or how to protect insulin-mediated actions under oxidative stress). **Journal of Bioscience**, Feb; 28(1): 39-49, 2003

OSGANIAN, S.K. et al Dietary carotenoids and risk of coronary artery disease in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6):1390-9, Jun 2003

PALACE, V.P. et al . Antioxidant Potentials Of Vitamin A and Carotenoids and Their Relevance to Heart Disease. **Free Radical Biology & Medicine**, Vol 26, N 5/6, P:746-761, 1999.

PAOLISSO, G., GIUGLIANO, D. Oxidative stress and insulin action: is there a relationship? **Diabetologia**, 39(3):357-63, Mar 1996

PAOLISSO, G. et al. Evidence for a relationship between oxidative stress and insulin action in non-insulin-dependent (type II) diabetic patients. **Metabolism**, 43(11): 1426-9, Nov 1994

PARSLOW, R.A. et al. Associations between plasma antioxidants and hypertension in a community-based sample of 415 Australians aged 60-64. **Journal of Human Hypertension**, 19(3):219-26, Mar 2005

PENCKOFER, S.; SCHWERTZ, D.; FLORCZAK, K. Oxidative stress and cardiovascular disease in type 2 diabetes: the role of antioxidants and pro-oxidants. **The Journal of Cardiovascular Nursing**, 16(2):68-85, Jan 2002

PEREIRA, S. et al. Class III obesity and its relationship with the nutritional status of vitamin A in pre- and postoperative gastric bypass. **Obesity Surgery**, 19(6):738-44, Jun 2009

PETER, W.F. et al. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk factor Categories. **Circulation**, 97:1837-47, 1998

PIEGAS, L.S. et al. AFIRMAR Study Investigators. Risk factors for myocardial infarction in Brazil. **American Heart Journal** 2003; 146: 331-8.

PSATY, B.M.; LUMLEY, T.; FURBERG, C.D. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Kahn et al. **Diabetes Care**, 29(1):177, Jan 2006

RAMAKRISHNA, V.; JAILKHANI, R. Oxidative stress in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients. **Acta Diabetol.** 2008 Mar;45(1):41-6. Epub 2007 Oct 9, Mar 2008

RAMALHO, A.; ACCIOLY, E.; SILVA, L.M. Doenças Cardiovasculares: Efeito Antioxidante das Vitaminas A, C e E. **Revista de Metabolismo e Nutrição**; Vol 7, n 1, 2, 2003

RAMALHO, R.A. et al. Hypovitaminosis A in Brazil: a public health problem. **Revista Panamericana de Salud Publica.** v.12, p.117-22, 2002.

RAMALHO, R.A. et al. Deficiência de vitamina A no Brasil. Soc Iber Nutr. Disponível em< www.siicsalud.com/des/des042/05301002.htm>, 2005

RAO, A.V.; RAO, L.G. Carotenoids and human health. **Pharmacol Res.**; 55(3):207-16, Mar 2007

REAVEN, G.M. The individual components of the metabolic syndrome: is there a raison d'etre? **Journal of American College of Nutrition**, 26(3):191-5, Jun 2007

REAVEN, G.M. Role of Insulin Resistance in Human Disease (syndrome X); na expanded definition **Annual Review of Medicine**,1993, 44: 121 – 31

REAVEN, G.M. Banting Lecture: Role of Insulin Resistance in Human Disease. **Diabetes**, 37: 1595-1606, Dec 1988

RIBOT, J. et al . Changes of adiposity in response to vitamin A status correlate with changes of PPAR gamma 2 expression. **Obesity Research**, v. 9, p. 500-509, 2001

RICCIONI, G. et al. Antioxidant vitamin supplementation in cardiovascular diseases. **Annals of Clinical and Laboratory Science**, 37(1):89-95, Winter 2007a

RICCIONI, G. et al. The role of the antioxidant vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular diseases. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, 16(1): 1-8, 2007b

RISSAMEN, T.H. et al. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 77:133-138, 2003

ROBERTS, C.K.; SINDHU, K.K. Oxidative stress and metabolic syndrome. **Life Sciences**, 84:705-712, 2009

RODRIGUEZ-AMAYA, D.B. Food carotenoids: analysis, composition and alterations during storage and processing of foods. **Forum of Nutrition**, 56:35-7, 2003

RUDICH, A. et al. Lipoic acid protects against oxidative stress induced impairment in insulin stimulation of protein kinase b and glucose transport in 3t3-11 adipocytes. **Diabetologia**, 42(8):949-5, Aug 1999

SANTOS, H.S.; CRUZ, W.M. A terapia nutricional com vitaminas oxidantes e o tratamento quimioterápico oncológico. **Revista Brasileira de Cancerologia**; 47(3):303-8, 2001

SARNI, R.S. et al. Impact of vitamin A megadose supplementation on the anthropometry of children and adolescents with non-hormonal statural deficit: a double-blind and randomized clinical study. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 73, p. 303-11. 2003

SARNI, R.S. et al. 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**, 48(1):48-53, 2002

SATTAR, N. et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. **Lancet**, 7;371(9628):1927-35, Jun 2008 Sauberlich, H.E., Hodges, R.E., et al. Vitamin A metabolism and requirements in the human studied with the use of labeled retinol. **Vitamins and Hormones**, v. 32, p. 251-75, 1974

SAUNDERS, C. et al. A utilização das tabelas de composição química dos alimentos na avaliação do risco de hipovitaminose A. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, 50 (3), p. 237-242, 2000

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**, Jan-Jun; 36 (1-2):65-70, 1998

SESSO, H.D. Carotenoids and cardiovascular disease: what research gaps remain? **Current Opinion in Lipidology**, 17(1):11-6, Feb 2006

SESSO, H.D. et al. Plasma lycopene, other carotenoids, and retinol and the risk of cardiovascular disease in women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 79:47-53, 2004
Shimabukuro, M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: new concept and clinical implication. **Circulation Journal**, 73 (1):27-34, Jan 2009

SHIMABUKURO, M. Cardiac adiposity and global cardiometabolic risk: new concept and clinical implication. **Circulation Journal**, 73 (1):27-34, Jan 2009

SILVA, L.S.V.L., VEIGA, G.V.V., RAMALHO, R.A. Association of serum concentrations of retinol and carotenoids with overweight in children and adolescents. **Nutrition**, v. 23, p. 392-397, 2007

SIMMONS, R.K. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, Dec 2009

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO et al. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, vol.84 suppl.1 São Paulo, Apr. 2005

SOLOMON, C.G., MANSON, J.E. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. **American Journal of Clinical Nutrition**, 66(4 Suppl):1044S-1050S, Oct 1997

STAHL, W.; SIES, H. Antioxidant activity of carotenoids. **Molecular Aspects of Medicine** 24, 345-351, 2003
Stahl W. Lipid oxidation and antioxidants. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, 3:121, 2000

STAHL, E. et al. Carotenoid mixtures protect multilamellar liposomes against oxidative damage: synergistic effects of lycopene and lutein, **FEBS Letters**, 427,305-308, 1998

STREINER, D.L., NORMAN, G.R. **Health measurement scales: a practical guide to their development and use**. 2ª edição. Oxford: Oxford University Press; 1995

SUGIURA, M. et al. Associations of serum carotenoid concentrations with the metabolic syndrome: interaction with smoking. **The British Journal of Nutrition**, 100 (6):1297-306, Dec 2008

TOIKKA, J.O. et al. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young people. **Atherosclerosis**, Nov 1; 147(1):133-8, 1999

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

URAKAWA, H. et al. Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism** 88 (10), 4673–4676, 2003. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC); Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH); Sociedade Brasileira de Nefrologia.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, São Paulo, 2006 **Spiegel**,

MURRAY, R. **Estatística**. 3ª Ed. São Paulo: Makron Books, 1993

VILLAÇA CHAVES, G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with the nutritional status of vitamin A in individuals with class III obesity. **Obesity Surgery**, 18(4):378-85, Apr 2008

VINCENT, H.K., et al. Effects of antioxidant supplementation on insulin sensitivity, endothelial adhesion molecules, and oxidative stress in normal-weight and overweight young adults. **Metabolism**, 58(2):254-62, Feb 2009

VIROONUDOMPHOL, D. et al. 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**; 12(1); 73-9, 2003

VOUTILAINEN, S. et al. Carotenoids and cardiovascular health. **American Journal of Clinical Nutrition**, 83(6):1265-71, Jun 2006

WILLCOX, B.J.; CURB, J.D.; RODRIGUEZ, B.L. Antioxidants in cardiovascular health and disease: key lessons from epidemiologic studies. **American Journal of Cardiology** 22;101(10A):75D-86D, May 2008
Wolf, S.L., 1972. *Biology of the cell*. Belmont, California. World Health Organization (WHO).

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **World health statistics 2009**. Disponível em < <http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/index.html>> Acesso em 21 de dezembro de 2009

_____. **World health statistics 2007**. Disponível em < <http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/index.html>> Acesso em 21 de dezembro de 2009

_____. Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complication: report of a WHO consultation. **WHO**, Geneva, 1999

_____. Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Micronutrient Series, WHO/NUT. 10. **WHO**, Geneva, Switzerland, 1996.

_____. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. **WHO**, Geneva, 1998

_____. Indicators for assessing vitamin A deficiency, their application in monitoring and evaluating intervention programmes. Micronutrient Series, WHO/NUT/941. **WHO**, Geneva, Switzerland, 1994.

Framingham Heart Study (FHS). **Página oficial**. Disponível em <www.framinghamheartstudy.org> Acesso em 26 de dezembro de 2009

YE, Z., SONG, H. Antioxidant vitamins intake and the risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**. 15(1):26-34, Feb 2008

YLÖNEN, K. et al. Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the Botnia Dietary Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 77(6):1434-41, Jun 2003

YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries - The INTERHEART study: case-control study. **Lancet**, 11-17;364(9438):937-52. Sep 2004

ZAR, JH. **Biostatistical Analysis**, Prentice Hall, New Jersey, 1999, 663 pp.

ZHANG, R. et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. **JAMA : the journal of the American Medical Association**, 286(17):2136-42, Nov 2001

ANEXOS

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



ANEXO 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO FACULDADE DE MEDICINA

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

Pesquisadores responsáveis: Cristiane Silva / Vera Halfoun/ Andréa Ramalho

Projeto: Estado Nutricional de Vitamina A em Indivíduos com Síndrome Metabólica

Prezado (a) Paciente:

A carência de vitamina A traz grandes problemas à saúde como doenças na visão, na pele, maior risco de infecções e problemas cardiovasculares, o que pode agravar uma série de doenças, como a Síndrome Metabólica (SM). O estudo pretende identificar o perfil de vitamina A em indivíduos com síndrome metabólica.

Sendo assim, estamos realizando este trabalho, com o objetivo de avaliar se você está ou não com concentrações adequadas de vitamina A e carotenóides. Para isto, serão necessários um exame de sangue, um questionário com perguntas sobre seus hábitos alimentares, consulta de dados do seu prontuário e avaliação de algumas medidas corporais. Esclarecemos que não há riscos para a sua saúde e a sua participação é voluntária, sem nenhum custo e sem o recebimento de nenhuma remuneração ou recompensa (indenização, ressarcimento, patentes) de qualquer tipo. Em caso de você se recusar a participar, o que pode ocorrer inclusive em qualquer etapa do estudo, não haverá qualquer prejuízo quanto à continuação do seu atendimento. Lembramos que sua participação tem como benefício descobrir se você tem carência de vitamina A e, caso tenha, será tratada. Os resultados do seu exame lhe serão fornecidos e, serão divulgados no meio científico conjuntamente com os resultados de outros pacientes, e serão utilizados somente para esta pesquisa. Garantimos seu anonimato, não sendo permitido o acesso de seus dados a terceiros. Todo material que não for utilizado será descartado.

Em caso de diagnóstico de carência de vitamina A, a mesma será tratada com suplemento vitamínico e será oferecida orientação nutricional individualizada, com ênfase nos alimentos ricos nestes

nutrientes, tão importantes para a saúde do coração. Qualquer dúvida ou esclarecimento adicional entre em contato conosco, através do telefone 33570816 ou 8136-2554, e fale com a nutricionista Cristiane Silva Domingos, do Grupo de Pesquisa em Vitamina A da UFRJ.

Eu, _____,
declaro ter lido ou ouvido a leitura do presente termo e estar ciente do estudo acima citado.

Eu discuti com o Dr _____,
sobre minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e os esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho a garantia de acesso a tratamento hospital quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo realizado em parceria pelas equipes da Universidade Federal do Rio de Janeiro e do Centro Municipal de Saúde Marcolino Candau e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento nesta Instituição.

Rio de Janeiro, de de

Data: / /

Assinatura do participante da pesquisa

Data / /

Assinatura da testemunha

Data / /

Assinatura do pesquisador

ANEXO 3

AVALIAÇÃO NUTRICIONAL DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME METABÓLICA

I – IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Reg. GPVA: _____
Prontuário: _____ Data: ____ / ____ / ____ Idade: _____
Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Sexo: () M () F
Escolaridade: _____ Profissão: _____ Tel.: _____

II – ANAMNESE

1-Diagnóstico clínico principal: _____

2- Componentes da SM:

() Glic jejum ≥ 110 mg/dL () CC(>102 (M) ou > 88 (F)) () Tg ≥ 150 mg/dL
() HDL-c (<40 mg/dL (M) ou < 50 mg/dL (F)) () HAS $\geq 130/85$ mmHg

3- Outras doenças associadas: _____

4- Critérios de Exclusão (Hepatopatias, Síndr. Disabsortivas, Diabetes, Infecção aguda e/ou crônica, Alcoolistas, Dependência química, Gestantes e/ou nutrizes, Endocrinopatias associadas)

III – TIPO DE TRATAMENTO

a) dietético () medicamentoso () Caso positivo, especificar as drogas em uso:

IV - EXAME FÍSICO

P: _____ **A:** _____ **IMC:** _____ **CC:** _____

V - BÍOQUÍMICA	Resultado
Exame	
<i>Retinol ($\geq 1,05$ $\mu\text{mol/L}$)</i>	
<i>Carotenóides (≥ 80 $\mu\text{g/dL}$)</i>	
<i>Intolerância à glicose (HOMA R)</i>	
<i>insulinemia basal (UI)</i>	
<i>Glicose (70 – 110 mg/dL)</i>	
<i>Stress Oxidativo</i>	
<i>Frutosamina (2,1 – 2,9 mg/dL)</i>	
<i>Colesterol (30 – 200 mg/dL)</i>	
<i>LDL (150 – 190 mg/dL)</i>	
<i>HDL (36 – 96 mg/dL)</i>	
<i>Triglicerídeos (20 – 200 mg/dL)</i>	
<i>Uréia (20 – 40 mg/dL)</i>	
<i>Creatinina (0,6 – 1,0 mg/dL)</i>	

VI. HEMOGRAMA:

HC _____ milhões/ml HTC _____ % HGB _____ g%

ENTREVISTA PARA O DIAGNÓSTICO DE CEGUEIRA NOTURNA

1. O Sr.(a) tem dificuldade para enxergar durante o dia?
2. O Sr.(a) tem dificuldade para enxergar com pouca luz ou à noite?
3. O Sr.(a) tem cegueira noturna?

ANEXO 4

VI – AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR: FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR

Nome: _____ Registro nº _____

Refeições realizadas: Desjejum Colação Almoço Merenda Jantar Ceia

Grupos de alimentos	Nº de vezes	Frequência de consumo							Razões	Obs.
		D	S	Q	M	S	A	N		
1. Leite e deriv.										
Leite _____										
Iogurte										
Queijo _____										
Manteiga										
2. Carnes e ovos										
Carne bovina										
Carne suína										
Frango										
Fígado _____										
Linguiça										
Peixe										
Ovo _____										
3. Legumin.										
Feijão _____										
4. Cereais										
Arroz										
Batata Inglesa										
Farinha _____										
Macarrão										
Pão										
Biscoito _____										
5. Açúcar, gordura, bebidas										
Açúcar										
Bala, doce, chocolate										
Refrigerantes										
Tipo _____										
Frituras										
Margarina										
6. Frutas										
7. Vegetais										

D(diária), **S**(semanal), **Q**(quinzenal), **M**(mensal), **S**(semestral), **A**(anual), **N**(nunca)
○ Razões para o não consumo ou pouco consumo (frequências: mensal, semestral, anual ou nunca)

1. Não gosta 2. Preço 3- Difícil preparo 4. Não tem hábito 5- Outras (especificar)

ANEXO 5: Artigo enviado para publicação

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](#)