

LARISSA OLIVEIRA CHAVES

**BIOMARCADORES PRECOCES DO ESTRESSE OXIDATIVO NA
SÍNDROME METABÓLICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A INFLAMAÇÃO
E O PERFIL LIPÍDICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2017

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

C512b
2017 Chaves, Larissa Oliveira, 1986-
Biomarcadores precoces do estresse oxidativo na síndrome
metabólica e sua associação com a inflamação e o perfil lipídico
/ Larissa Oliveira Chaves. – Viçosa, MG, 2017.
xv, 129f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Josefina Bressan.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Síndrome metabólica. 2. Stresse oxidativo.
3. Inflamação. 4. Lipídios. I. Universidade Federal de Viçosa.
Departamento de Nutrição e Saúde. Programa de Pós-graduação
em Ciência da Nutrição. II. Título.

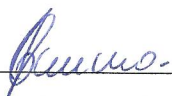
CDD 22. ed. 616.39

LARISSA OLIVEIRA CHAVES

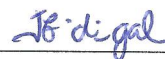
**BIOMARCADORES PRECOCES DO ESTRESSE OXIDATIVO NA
SÍNDROME METABÓLICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A INFLAMAÇÃO E
O PERFIL LIPÍDICO**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 23 de fevereiro de 2017.



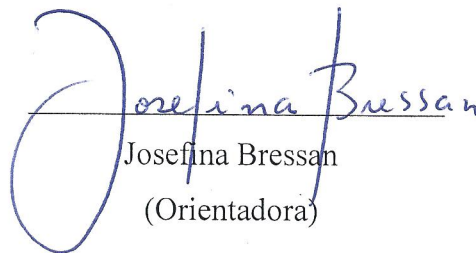
Júlia Cristina Cardoso Carraro
(Coorientadora)



Fernanda de Carvalho Vidigal



Maria do Carmo Gouveia Peluzio
(Coorientadora)



Josefina Bressan
(Orientadora)

Dedico aos meus pais Clarinda e Wilson, guerreiros e exemplo de força e dedicação, aos meus irmãos Thiago e Jaísa, pelo companheirismo e irmandade, amor infinito, e ao meu noivo Rafael, companheiro de vida, por todo seu apoio, presença, amor e companheirismo.

“É preciso que você se torne a mudança que deseja ver no mundo”
(Mahatma Gandhi)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela minha vida e por sempre me guiar, iluminando todos os meus passos e estando sempre ao meu lado. Obrigado meu Senhor!

A Nossa Senhora Aparecida pela intercessão e proteção em todos os momentos.

Aos meus pais, Wilson e Clarinda, pelo amor incondicional, exemplos de força e dedicação. Com todas as dificuldades nunca mediram esforços para que eu e meus irmãos estudássemos e tivéssemos uma formação de qualidade, mostrando a importância dos estudos em nossas vidas. Essa vitória é toda de vocês, e espero de coração poder retribuir pelo menos um pouquinho de tudo o que já fizeram pela gente. Amo vocês!!!

Aos meus irmãos, Thiago e Jaísa, por todo o carinho, irmandade e a fiel parceria de sempre, com vocês com certeza a caminhada foi mais leve.

As minhas lindas avós, exemplos de amor, amo muito vocês.

Ao meu noivo, Rafael, por todo seu amor, carinho, cuidado e dedicação. Um companheiro exemplar, sempre me apoiando e nos momentos de cansaço e desânimo sempre com palavras de força e apoio. Obrigado meu amor, por ser esse homem humano e fantástico que você é.

A Universidade Federal de Viçosa, que me acolheu de braços abertos e proporcionou momentos inesquecíveis, desde a graduação até os dias de hoje. Em especial ao Departamento de Nutrição e Saúde, todos os professores e funcionários, que contribuíram muito para a minha formação acadêmica e pessoal.

A minha orientadora, Josefina Bressan, pela confiança em mim depositada, pelas oportunidades que me proporcionou desde os tempos de graduação, anos de muito trabalho e aprendizado. Agradeço por todo seu apoio, ensinamentos e carinho e por me ajudar a concretizar esse sonho. Tenho muita admiração e respeito pelo seu trabalho! Obrigada por tudo!

A minha coorientadora, Júlia Carraro, a quem dedico em especial esse trabalho, por toda sua orientação e dedicação, com certeza parte do que me tornei na vida acadêmica devo a ela. Uma pessoa de coração gigante, sempre pronta para ajudar, inúmeras foram às vezes em que me socorreu, e quantos foram os ensinamentos. Obrigada por toda essa caminhada comigo, pela leveza e amizade, só tenho a agradecer. Saiba que tenho grande admiração por você, pelo seu trabalho e pela pessoa que é.

A minha coorientadora, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, por todo o apoio, carinho, atenção, contribuições e disponibilidade em ajudar, principalmente por ter me acolhido tão bem em seu laboratório para que pudesse realizar parte de minhas análises. Obrigada!

A equipe LATINMETS Brasil, Fernanda Vidigal, Júlia Carraro e Vanessa Reis, por toda ajuda, amizade e companheirismo. Principalmente a Fernanda, a quem tenho um carinho imenso e me confiou entrar nesse grande projeto, compartilhando momentos inesquecíveis.

A estudante de graduação Daniela Avelino, por toda a ajuda nas análises, pela companhia e momentos de descontração.

Aos professores coordenadores dos laboratórios utilizados para realização das minhas análises, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Mariella Bontempo Duca de Freitas e minha orientadora Josefina Bressan.

Aos amigos do LAMECC, pela amizade, ajuda e horas de trabalhos compartilhadas. Não posso esquecer dos inúmeros cafés da tarde que proporcionavam momentos de descontração e altas risadas, deixando os nossos dias mais leves e alegres. O meu muito obrigado!

Aos colegas do LABIN, que me acolheram de braços abertos e me ajudaram na condução dos experimentos.

As estressadas oxidativas, Ana Paula Caldas, Flávia Galvão, Adriane Machado e Letícia Linhares, uma equipe maravilhosa, onde aprendemos muito umas com as outras. Obrigada meninas, por toda ajuda e amizade.

A técnica do LAC, Solange Bigonha, por toda a ajuda, ensinamentos e momentos de descontração, pessoa leve e especial, muito obrigada por ter feito parte dessa caminhada.

A doutoranda Jerusa de Oliveira, pela fundamental ajuda e disponibilidade para me ensinar as análises dos marcadores de estresse oxidativo.

Aos voluntários do estudo pela valiosa colaboração e comprometimento. Sem a ajuda de vocês a realização deste sonho não seria possível!

Aos funcionários do laboratório de análises clínicas da Divisão de Saúde da UFV pelo empenho na execução de suas atividades e por todo o auxílio.

À Adriana Marques e à Elisângela por toda ajuda durante a coleta de sangue.

A CAPES pela concessão da bolsa de mestrado.

Ao CNPq pelo financiamento do projeto de pesquisa (CNPq nº 14/2011 - processo: 481518/2011-8 e CNPq nº 14/2012 - processo: 481019/2012-0).

A todos meus queridos amigos pelo carinho, apoio, torcida, consolo, conselhos, e risadas. Muito obrigado pela grande amizade e por fazerem parte da minha vida!

A toda minha família, pelo amor, amizade e apoio em todos os momentos.

Por fim, obrigado a todos que direta ou indiretamente contribuíram para transformar este sonho em realidade. Vocês são muito especiais!

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	viii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiv
1. INTRODUÇÃO GERAL	1
2. HIPÓTESE	3
3. OBJETIVOS	4
3.1. Objetivo geral	4
3.2. Objetivos específicos	4
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
4.1. Síndrome metabólica	5
4.2. Estresse oxidativo	8
4.3. Inflamação	13
4.4. Estresse oxidativo, inflamação e síndrome metabólica	15
5. METODOLOGIA GERAL	31
5.1. Delineamento do estudo	31
5.2. População alvo e amostra do estudo	31
5.3. Coleta de dados	32
5.4. Metodologia aplicada	33
5.4.1. <i>Análise de consumo alimentar e estilo de vida</i>	33
5.4.2. <i>Avaliação antropométrica</i>	34
5.4.3. <i>Avaliação da composição corporal</i>	35
5.4.4. <i>Aferição da pressão arterial</i>	36
5.4.5. <i>Coleta de sangue</i>	36
5.4.6. <i>Determinação de marcadores metabólicos e inflamatório</i>	36
5.4.7. <i>Análise do perfil de ácidos graxos plasmático</i>	38
5.4.8. <i>Análise dos marcadores de estresse oxidativo</i>	39
5.4.9. <i>Dosagem de hemoglobina</i>	44
5.5. Definição da Síndrome metabólica	45
5.6. Análises estatísticas	45
6. RESULTADOS	50
6.1. Artigo 1	51
6.2. Artigo 2	78
7. CONCLUSÕES GERAIS	105
8. ANEXOS	106

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGPI	- Ácidos graxos poli-insaturados
AU	- Ácido úrico
BIA	- Bioimpedância elétrica tetrapolar horizontal
CT	- Colesterol Total
DCNT	- Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	- Doença cardiovascular
DMT2	- Diabetes Mellitus Tipo 2
ERN	- Espécies reativas de nitrogênio
EROS	- Espécies reativas de oxigênio
GJ	- Glicemia de jejum
GPx	- Glutathione peroxidase
GR	- Glutathione reductase
GSH	- Glutathione reduzida
GST	- Glutathione S-transferase
H ₂ O ₂	- Peróxido de hidrogênio
H ₂ SO ₄	- Ácido sulfúrico
H ₃ PO ₄	- Ácido fosfórico
HCL	- Ácido clorídrico
HDL-c	- Lipoproteína de alta densidade
HEI	- <i>Healthy Eating Index</i>
HOMA-IR	- <i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
IAC	- Índice de adiposidade corporal
ICAM-1	- Molécula de adesão intercelular-1
ICO	- Índice de conicidade
IDF	- <i>International Diabetes Federation</i>
IJ	- Insulinemia de Jejum
IL-10	- Interleucina - 10
Il-1β	- Interleucina - 1β
IL-6	- Interleucina – 6
IL-8	- Interleucina - 8
IMC	- Índice de massa corporal
IPAQ	- <i>International Physical Activity Questionnaire</i>

KCAL - Quilocalorias
LAC - Laboratório de análises clínicas
LAMECC - Laboratório de metabolismo energético e de composição corporal
LDL-c - Lipoproteína de baixa densidade
MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos-1
MDA - Malondealdeído
NO• - Radical óxido nítrico
O2 - Oxigênio *singlet*
O2• - Radical superóxido
OH• - Radical hidroxila
OMS - Organização Mundial de Saúde
ON - Óxido nítrico
PAD - Pressão arterial diastólica
PAI-1 - Inibidor da ativação de plasminogênio-1
PAS - Pressão arterial sistólica
PC - Perímetro da cintura
PCR - Proteína C reativa
PCR-us - Proteína C reativa Ultrassensível
PQ - Perímetro do quadril
QFA - Questionário de Frequência Alimentar Semi-quantitativo
RCE - Relação cintura/estatura
RCQ - Relação cintura/quadril
SM - Síndrome metabólica
SOD - Superóxido dismutase
TBA - Ácido tiobarbitúrico
TBARS - Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCLE - Termo de consentimento livre e esclarecido
TG - Triglicerídeos
TNF- α - Fator de necrose tumoral
TyG - Índice TyG
VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular-1
VLDL - Lipoproteína de densidade muito baixa
WHO - Organização Mundial de Saúde

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

	Página
<i>Metodologia Geral</i>	
Figura 1: Desenho experimental do estudo	33
<i>Artigo 1</i>	
Tabela 1: marcadores de estresse oxidativo de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica.	60
Tabela 2: Caracterização dos indivíduos segundo os quartis de malondialdeído plasmático.	61
Figura 1: Correlação entre as concentrações de malondialdeído (MDA) plasmático e eritrocitário, mostrando o diferente comportamento entre eles.	63
Tabela 3: Correlação entre os marcadores oxidativo e os parâmetros metabólicos, inflamatórios e lipídicos, apresentando seus diferentes comportamentos.	63
Tabela 4: Análise de regressão linear múltipla mostrando a contribuição independente das concentrações de malondialdeído plasmático sobre o número de componentes da síndrome metabólica.	64
<i>Artigo 2</i>	
Tabela 1: Correlações entre marcadores do estresse oxidativo e os componentes da síndrome metabólica.	86
Tabela 2: Caracterização dos indivíduos segundo as concentrações de ácido úrico (AU) por sexo.	88
Figura 1: Concentrações de ácido úrico segundo o número de componentes da síndrome metabólica (SM). Valores de $p \pm$ desvio padrão mediante teste de ANOVA, seguido de <i>post hoc</i> de Tukey.	89

Tabela 3: Correlação entre o ácido úrico e marcadores do estresse oxidativo.	90
Tabela 4: Análise de regressão linear múltipla da concentração de ácido úrico (mg/dL) como fator preditor do número de componentes da síndrome metabólica.	90

RESUMO

CHAVES, Larissa Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2017. **Biomarcadores precoces do estresse oxidativo na síndrome metabólica e sua associação com a inflamação e o perfil lipídico.** Orientadora: Josefina Bressan. Coorientadores: Maria do Carmo Gouveia Peluzio e Júlia Cristina Cardoso Carraro.

Introdução: A Síndrome Metabólica (SM) é um conjunto de alterações metabólicas relacionadas ao maior risco de doenças cardiovasculares e diabetes, sendo as principais alterações a pressão arterial aumentada, dislipidemia, obesidade central e glicemia de jejum elevada. Seu desenvolvimento pode estar relacionado a vários fatores, como a inflamação, fatores ambientais e o estresse oxidativo. Este por sua vez, é um estado caracterizado pelo desequilíbrio entre o sistema antioxidante e oxidante, sendo associado a todos os componentes individuais da SM e com o aparecimento de complicações cardiovasculares. **Objetivo:** Identificar biomarcadores precoces do estresse oxidativo no desenvolvimento de componentes da SM, bem como sua associação com a inflamação e perfil lipídico. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, com participação de 226 indivíduos aparentemente saudáveis e idade entre 20 e 59 anos. Foram analisadas características antropométricas, de composição corporal, marcadores metabólicos, de estresse oxidativo e inflamatórios e o perfil de ácidos graxos plasmáticos dos indivíduos. A ingestão dietética foi avaliada por meio de questionário de frequência alimentar semi-quantitativo e a qualidade da dieta de acordo com o Índice de qualidade da dieta. A resistência a insulina foi estimada pelo índice HOMA-IR e TyG. **Resultados:** Os componentes da SM estiveram associados a marcadores do estresse oxidativo como o malondialdeído (MDA) plasmático e eritrocitário e o AU. Além disso, o MDA plasmático e o AU predisseram o número de componentes da síndrome mesmo após ajustes. Indivíduos com maiores concentrações de MDA plasmático apresentaram maiores valores de triglicerídeos (TG), LDL-c, VLDL, resistência à insulina e interleucina-6, e diminuição de ácido linoleico. Quando correlacionados aos parâmetros metabólicos e inflamatórios, o MDA eritrocitário associou-se negativamente ao TG ($r = -0,147$; $p < 0,05$), LDL/HDL ($r = -0,151$; $p < 0,05$), CT/HDL ($r = -0,178$; $p < 0,05$) e ácido linolelaídico ($r = -0,082$; $p < 0,05$) e positivamente ao HDL-c ($r = 0,143$; $p < 0,05$) e IL-6 ($r = 0,163$; $p < 0,05$). Em contrapartida, o MDA plasmático associou-se negativamente ao HDL-c ($r = -0,132$;

$p < 0,05$) e ácido linoleico ($r = -0,243$; $p < 0,05$) e positivamente aos TG ($r = 0,138$; $p < 0,05$), LDL-c ($r = 0,146$; $p < 0,05$), colesterol total ($r = 0,138$; $p < 0,05$), VLDL ($r = 0,138$; $p < 0,05$), TyG ($r = 0,137$; $p < 0,05$), IL-1 β ($r = 0,154$; $p < 0,05$), IL-6 ($r = 0,251$; $p < 0,01$) e ácido linolelaídico ($r = 0,267$; $p < 0,01$). Em relação ao AU, verificou-se que homens com maiores concentrações de AU apresentaram maior idade e maiores concentrações de colesterol total, LDL-c e ácido esteárico, e menores valores de pressão arterial diastólica. Mulheres com maiores concentrações de AU apresentaram menores valores de glicemia e IL-10, além disso, o AU associou-se negativamente com a enzima glutathione S-transferase ($r = -0,171$; $p < 0,013$). **Conclusão:** Marcadores do estresse oxidativo estão associados aos componentes da SM. As concentrações de MDA plasmático e de AU sérico podem ser bons preditores precoces do número de componentes da SM e estão relacionados às alterações metabólicas e inflamatórias. Além disso, o MDA plasmático e o eritrocitário podem apresentar comportamentos inversos, sugerindo que o MDA plasmático e não o eritrocitário esteja relacionado às alterações metabólicas e inflamatórias.

ABSTRACT

CHAVES, Larissa Oliveira, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2017. **Early biomarkers of oxidative stress in metabolic syndrome and its association with inflammation and lipid profile.** Adviser: Josefina Bressan. Co-advisers: Maria do Carmo Gouveia Peluzio and Júlia Cristina Cardoso Carraro.

Introduction: The metabolic syndrome (MetS) is a set of metabolic abnormalities associated with increased risk of cardiovascular disease and diabetes, being the main changes increased blood pressure, dyslipidemia, central obesity and high fasting glycemia. The development of MetS may be related to many factors such as inflammation, environmental factors and oxidative stress. This, in turn, is characterized by the imbalance between the antioxidant system and oxidant processes, and is associated with all the individual components of MetS and with the emergence of cardiovascular complications. **Objective:** To identify early biomarkers of oxidative stress in the development of MetS components, as well as its association with inflammation and lipid profile. **Methods:** This is a cross-sectional study with the participation of 226 apparently healthy individuals with age between 20 and 59 years. Anthropometric characteristics, body composition, metabolic, inflammatory and oxidative stress markers, and the plasma fatty acid profile of the individuals were analyzed. Dietary intake was assessed using a semi-quantitative food frequency questionnaire and the quality of the diet according to the Healthy Eating Index. Insulin resistance was estimated by the HOMA-IR and TyG index. **Results:** The components of MetS were associated with oxidative stress markers, such as plasma and erythrocyte malondialdehyde (MDA) and uric acid (UA). In addition, plasma MDA and UA predicted the number of components of the syndrome even after adjustments. Individuals with higher concentrations of plasma MDA had higher values of triglycerides (TG), LDL-c, VLDL, insulin resistance and Interleukin -6 (IL-6), and decreased linoleic acid. When correlated to metabolic and inflammatory parameters, erythrocyte MDA was negatively associated with TG ($r = -0.147$; $p < 0.05$), LDL/HDL ($r = -0.151$; $p < 0.05$), CT/HDL ($r = -0.178$; $p < 0.05$) and linoleic acid ($r = -0.082$; $p < 0.05$), and positively associated with HDL-c ($r = 0.143$; $p < 0.05$) and IL-6 ($r = 0.163$; $p < 0.05$). In contrast, plasma MDA was negatively associated with HDL-c ($r = -0.132$; $p < 0.05$) and linoleic acid ($r = -0.243$; $p < 0.05$) and positively associated with TG ($r = 0.138$; $p < 0.05$), LDL-c ($r = 0.146$; $p < 0.05$), total cholesterol

($r = 0.138$; $p < 0.05$), VLDL ($r = 0.138$; $p < 0.05$), TyG ($r = 0.137$; $p < 0.05$), IL-1 β ($r = 0.154$; $p < 0.05$), IL-6 ($r = 0.251$; $p < 0.01$), linolelaic acid ($r = 0.267$; $p < 0.01$). In relation to UA, was found that men with higher concentrations of UA presented higher age and higher concentrations of total cholesterol, LDL-c and stearic acid, and lower values of diastolic blood pressure. Women with higher concentrations of UA presented lower values of glycemia and IL-10, in addition, UA was negatively associated with the enzyme glutathione S-transferase ($r = - 0.171$; $p < 0.013$).

Conclusion: Oxidative stress markers are associated with the components of MetS. Concentrations of plasma MDA and serum UA may be good early predictors of the number of components of MetS and are related to metabolic and inflammatory changes. In addition, plasma and erythrocyte MDA may exhibit inverse behaviors, Suggesting that plasma MDA, rather than erythrocyte MDA is related to metabolic and inflammatory changes.

1. INTRODUÇÃO GERAL

A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas, incluindo obesidade central, dislipidemia, glicemia de jejum elevada e pressão arterial aumentada, estes, constituindo importantes fatores de risco para desenvolver doenças cardiovasculares (DCV) (VIDIGAL et al., 2015; NEJATINAMINI et al., 2015).

A grande relevância dos estudos da SM ocorre em função do aumento do risco de diversas doenças, como doenças coronarianas, diabetes mellitus Tipo 2 (DMT2) e morte prematura, sendo o risco de infarto três vezes maior entre indivíduos síndrômicos (ISOMAA et al., 2001; WILLIAMS et al., 2009). A SM também aumenta o risco de desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica, síndrome do ovário policístico, aterosclerose e hiperuricemia (SHIMIDTM et al., 2011; FERREIRA et al., 2011).

Apesar da sua etiologia ainda ser desconhecida, vários fatores podem influenciar no seu desenvolvimento, como fatores genéticos, idade e estilo de vida, além de níveis hormonais, estado pró-inflamatório, distúrbios do sono e o estresse oxidativo, no entanto, a resistência à insulina e a obesidade têm sido os principais fatores predisponentes (ROBERTS; ANDREA; BARNARD, 2014; BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015).

O estresse oxidativo é o estado resultante de um desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e processos pró-oxidantes e pode causar danos a diversas moléculas, sendo que a cronicidade deste processo tem implicações sobre a etiopatogenia de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), dentre elas, aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e câncer (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013; POLJSK; SUPUT; MILISAV, 2013).

Há evidências demonstrando que o estresse oxidativo e a inflamação crônica de baixo grau não só estão inter-relacionadas, como também se associam à resistência à insulina, e consequentemente, a maiores riscos de desordens metabólicas, podendo ter papéis importantes nas manifestações relacionadas à SM (YUBERO-SERRANO et al., 2013; BONOMINI; RODELLA, REZZANI, 2015).

O papel do estresse oxidativo na SM está sendo elucidado rapidamente, sendo considerado um importante fator na patogênese da SM e de seus componentes, em

especial, na resistência à insulina, hiperglicemia, disfunção endotelial, dislipidemia e obesidade (FERRREIRA et al., 2011).

A relação entre os graus de estresse oxidativo e o número de componentes da SM é válida (AVELAR et al., 2015). Sánchez-Rodriguez et al. (2010) relatam que existe um maior risco de exacerbação de estresse oxidativo em indivíduos que têm mais componentes da SM. O estresse oxidativo tem sido associado a todos os componentes individuais e com o aparecimento de complicações cardiovasculares em indivíduos sindrômicos (FURUKAWA et al., 2004; STOCKER; KEANEY, 2004).

Os estudos acerca da determinação de biomarcadores do estresse oxidativo vêm adquirindo relevância significativa, pois desempenham importante papel na gênese de processos metabólicos que culminam na ocorrência das DCNT (BARBOSA et al., 2008). Essa capacidade os torna importantes instrumentos na elucidação de mecanismos e implicações biológicas danosas ao organismo (BARBOSA et al., 2008).

A dieta também possui influência importante na gênese das desordens metabólicas, no aumento da inflamação e do estresse oxidativo (HERMSDORFF et al., 2009). Principalmente a ingestão de lipídios, pois, sabe-se que a composição de ácidos graxos do plasma reflete a ingestão em médio prazo, da gordura da dieta, tornando-se um interessante marcador biológico do metabolismo habitual de ácidos graxos (RIBOLI et al., 1987).

Neste contexto, a prevenção e o tratamento da SM podem ser diagnosticados por meio de novos e apropriados biomarcadores, tornando-se de fundamental importância, tendo como alvo indivíduos jovens e saudáveis, de forma a antecipar a ocorrência da enfermidade, melhorar o diagnóstico e otimizar seu tratamento (CARRARO et al., 2015). Mediante este contexto, os profissionais de saúde são um importante subgrupo da população, uma vez que estão envolvidos na promoção, prevenção ou tratamento da saúde, que afeta não só a sua própria saúde, mas também de comunidades, famílias e indivíduos.

2. HIPÓTESE

A hipótese deste estudo é de que as concentrações circulantes de marcadores do estresse oxidativo, sendo eles, malondialdeído, óxido nítrico, peróxido de hidrogênio, glutathione S-transferase e superóxido dismutase podem ser utilizadas como biomarcadores precoces para detectar o desenvolvimento de desordens metabólicas relacionadas a síndrome metabólica.

3. OBJETIVOS

3.1.Objetivo Geral

Identificar biomarcadores precoces do estresse oxidativo precoces na síndrome metabólica, bem como sua associação com a inflamação e o perfil lipídico em adultos aparentemente saudáveis.

3.2.Objetivos Específicos

- Avaliar indicadores antropométricos e do consumo alimentar na população estudada;
- Determinar as concentrações séricas de marcadores metabólicos: glicose, colesterol total e frações, triglicerídeos, insulina e ácido úrico séricos;
- Determinar as concentrações plasmáticas de biomarcadores inflamatórios: adiponectina, IL-10, IL-6, PAI-1, TNF- α , IL-1 β , proteína C reativa (PCR) e complemento C3 dos indivíduos;
- Determinar as concentrações dos marcadores do estresse oxidativo: malondialdeído plasmático e eritrocitário, óxido nítrico eritrocitário, peróxido de hidrogênio eritrocitário, glutathione S-transferase eritrocitário e superóxido dismutase eritrocitário;
- Determinar o perfil de ácidos graxos plasmático;
- Avaliar a associação entre os marcadores do estresse oxidativo e os componentes da SM;
- Avaliar a associação entre indicadores antropométricos, metabólicos, inflamatórios, de estilo de vida, componentes da dieta e perfil lipídico em relação a marcadores do estresse oxidativo.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Síndrome metabólica

A Síndrome Metabólica (SM) representa um dos maiores desafios de saúde pública no mundo e sua incidência vem aumentando nos últimos tempos (OLADEJO, 2011). É um transtorno multifatorial, que envolve uma condição de risco à saúde, porque compreende um conjunto de anormalidades clínicas e laboratoriais combinadas, incluindo perímetro abdominal aumentado, sobrepeso ou obesidade, dislipidemia, pressão arterial aumentada, intolerância à glicose ou diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), todos refletindo a resistência à insulina e deposição central de gordura e constituindo importantes fatores de risco para o desenvolvimento de DCV. Por isso, tem sido objeto crescente de preocupação em todo o mundo (VIDIGAL et al., 2015; NEJATINAMINI et al., 2015; BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015).

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de perda de qualidade de vida, incapacidades e limitações no trabalho e no lazer, fato que leva a um impacto econômico para as famílias, comunidades e a sociedade (OMS, 2011). No Brasil, as DCNT são responsáveis por 72% das causas de óbitos, destacando doenças do aparelho circulatório, câncer, diabetes e doença respiratória crônica. Este fato atinge todas as camadas socioeconômicas com prevalência maior em idosos e em indivíduos de baixa renda e escolaridade (OPAS/OMS, 2011). Sendo assim, faz-se necessária melhoria na atenção à saúde, detecção e tratamento precoce destas doenças (SCHMIDT et al., 2011).

Alguns autores relatam como fatores relacionados à SM, o aumento do estresse oxidativo e a redução das defesas antioxidantes (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013), metabolismo de carboidratos e lipídios prejudicados, bem como alterações nas funções do tecido adiposo, cardíaco, vascular e na função hemostática, síndrome do ovário policístico, aterosclerose, estado pró-inflamatório, estresse oxidativo e hiperuricemia, causada pela ação uricosúrica da glicose e pelo papel antioxidante do ácido úrico (SCHMIDT et al., 2011; FERREIRA et al., 2011).

Não há consenso universal para o diagnóstico da SM, visto que há uma diversidade de definições e presença de características ímpares de cada população,

principalmente no que diz respeito ao biotipo e à genética, o que torna difícil o uso de critérios comuns (FERREIRA et al., 2011).

Entre as definições de SM mais utilizadas para o seu diagnóstico destacam-se a *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)*, que é baseado na presença de três ou mais alterações, dentre: perímetro da cintura, triglicerídeos séricos, pressão arterial e glicemia de jejum aumentada além da redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) (NCEP-ATP III, 2001). Esta classificação tem sido amplamente empregada na prática clínica e em estudos epidemiológicos (NCEP-ATP III, 2001). Além disso, devido à sua simplicidade e praticidade é a definição recomendada pela Sociedade Brasileira de Hipertensão por meio da I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da SM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSAO, 2004).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a SM pode ser definida pela presença de intolerância à glicose, DM2 ou resistência à insulina, associada a duas ou mais das seguintes alterações: pressão arterial e triglicerídeos séricos aumentados, redução de HDL-C, obesidade abdominal aumentada definida pelo perímetro da cintura e microalbuminúria (WHO, 2000).

Em 2009, uma definição harmonizada foi proposta por representantes da *International Diabetes Federation (IDF)* e *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI)*, levando em consideração os mesmos fatores diagnósticos propostos pelo NCEP-ATP-III, não considerando a obesidade abdominal como fator obrigatório, e utilizando pontos de corte específicos para a mesma, de acordo com o país/grupo étnico e, sendo a resistência à insulina o fator chave na fisiopatologia da doença (ALBERTI et al., 2009).

É importante ressaltar que a resistência à insulina é definida como um estado que requer maior produção e liberação de insulina para a obtenção dos efeitos biológicos necessários em relação a um indivíduo saudável, dessa forma, qualquer alteração nesta cascata pode levar ao desencadeamento da resistência à insulina (SALTIEL; KAHN, 2001). A cascata de sinalização da insulina é iniciada pela ativação de seu receptor-tirosina quinase e fosforilação dos substratos de receptor de insulina (BOUCHER; KLEINRIDDERS; KAHN, 2014). Entre as vias de sinalização, as proteínas fosfoinositol-3-quinase (PI3K) e Akt regulam a maioria das ações da insulina, como a supressão da produção de glicose hepática e transporte de glicose para o músculo esquelético e adipócitos (BOUCHER; KLEINRIDDERS;

KAHN, 2014). Várias etapas destas vias de sinalização tais como enzimas e fatores de transcrição envolvidos podem ser alterados pelo aumento da adiposidade, levando à resistência à insulina (SALTIEL; KAHN, 2001).

A prevalência de SM está aumentando em proporções epidêmicas em ambos os países, desenvolvidos e em desenvolvimento (VIDIGAL et al., 2015). A prevalência mundial da SM na população brasileira adulta é estimada entre 20% e 25% (DE SOUZA et al., 2015). Márquez-Sandoval et al. (2011) em seu estudo de revisão sistemática estimaram prevalência de SM de 24,9% em países da América Latina. Vidigal et al. (2013) em uma revisão sistemática estimaram uma prevalência de SM de 29,6% (14,9% a 65,3%) na população adulta brasileira, incluindo rural, urbana e indígena. Buckland et al. (2008) determinaram a prevalência de SM e os fatores de risco sociodemográficos associados à SM em uma coorte de 1.104 indivíduos entre 18 e 74 anos. Os autores observaram que a prevalência de SM nesta população foi de aproximadamente 25% e os fatores de risco associados ao desenvolvimento de SM foram idade, gênero, adiposidade, atividade física e classe social. Um estudo transversal de base populacional, realizado com indivíduos da Malásia, com 15 anos ou mais, demonstrou que a prevalência de SM é maior entre mulheres e entre indivíduos acima de 40 anos (RAMPAL et al., 2012). O Estudo LATIN America METabolic Syndrome (LATINMETS) Brasil, realizado com indivíduos adultos de ambos os sexos, com idade entre 20 e 59 anos, relatou associação entre prevalência de SM e idade, principalmente aqueles com mais de 40 anos, dentre os quais foi observada uma prevalência geral de 4,5% e de acordo com a idade: 20 a 29 anos: 1,3%; 30 a 39 anos: 5,6%; ≥ 40 anos: 26,3% ($p < 0,01$), e concluíram que a presença de SM está associada a um aumento da prevalência de vários fatores de riscos cardiovasculares (VIDIGAL et al., 2015). A discrepância observada na prevalência da SM pode ocorrer em função de diferentes critérios diagnósticos (JANGHORBANI; AMINI, 2012).

A etiologia da SM ainda é desconhecida, mas sugere-se que seu desenvolvimento poderia ser devido à complexa interação de fatores genéticos, idade e estilo de vida, em especial, à dieta (RAMÍREZ-VARGAS; ARNAUD-VIÑAS; DELISLE, 2007; ROBERTS; ANDREA; BARNARD, 2014). O estudo de Prevenção com Dieta Mediterrânea (PREDIMED) indicou que indivíduos que se encontravam no maior quintil de adesão a uma alimentação rica em cereais, pescados, legumes,

hortaliças e frutas (dieta mediterrânea) apresentaram risco de SM 60% menor do que aqueles com menor adesão (BABIO et al., 2009).

Apesar de não estar bem consolidado, o desenvolvimento da SM em nossa população também poderia estar relacionado com a alimentação “ocidentalizada”, rica em gorduras, particularmente de origem animal, açúcar, alimentos refinados e reduzidos em carboidratos complexos e fibras, aliado ao sedentarismo (CHOI et al., 2015). Este fato pode ser observado atualmente, devido ao aumento de distúrbios metabólicos tais como obesidade, dislipidemias, DM2 e pressão arterial aumentada, fatores estes que cursam com a SM (CHOI et al., 2015; LUSTIG, 2015).

4.2. Estresse oxidativo

Radicais livres e o processo oxidativo

A geração de radicais livres constitui um processo contínuo e fisiológico, e em proporções adequadas eles cumprem funções biológicas importantes como a geração de energia (ATP) por meio da cadeia transportadora de elétrons; fertilização do óvulo; ativação de genes; e participação de mecanismos de defesa durante o processo de infecção (BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015). No entanto, sua produção excessiva e contínua durante os processos metabólicos pode conduzir a danos oxidativos (TANGVARASITTICHA, 2015). Os radicais livres são produzidos durante o metabolismo celular nas mitocôndrias, membranas celulares e no citoplasma, podendo ser favorecidos pelos íons ferro e cobre, sendo a mitocôndria a principal fonte geradora de radicais livres, por meio da cadeia transportadora de elétrons (BARBOSA et al., 2010). Possuem um ou mais elétrons desemparelhados sendo altamente reativos, e podem se combinar com uma grande variedade de biomoléculas com capacidade de alterar suas características físico-químicas. Podem causar danos às proteínas, lipídios e ácido desoxirribonucleico (DNA) (DADHEECH et al., 2008). As principais classes de radicais livres são as espécies reativas de oxigênio (EROS) e nitrogênio (ERN) sendo que, o balanço de radicais livres sofre influências genéticas, ambientais, nutricionais (AVELAR et al., 2015).

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2), apesar de não ser um radical livre, possui um alto potencial reativo, participando da geração do radical hidroxila ($OH\bullet$). A formação do radical $OH\bullet$ se dá por meio da reação entre H_2O_2 com os íons ferro e

cobre, chamada reação de *Fenton* (HO et al., 2013). Diferente dos radicais livres, o H_2O_2 tem vida longa e é capaz de atravessar as membranas celulares apresentando-se potencialmente tóxico para as células (BARBOSA et al., 2010). O radical superóxido ($O_2^\bullet$) também participa de reações de geração do radical $OH^\bullet$ por meio da reação de *Haber-Weiss*, onde os íons ferro e cobre catalisam a reação entre o H_2O_2 e $O_2^\bullet$ e também pode reagir com o radical livre óxido nítrico ($NO^\bullet$) formando o peroxinitrito ($ONOO$), também potencialmente reativo. O radical $OH^\bullet$ possui potente ação deletéria, uma vez que é considerado o mais reativo dos radicais livres, pois pode alterar qualquer estrutura celular, desempenhando importante papel na peroxidação lipídica e sendo o principal iniciador deste processo (TANGVARASITTICHA, 2015).

O estresse oxidativo é o estado resultante de um desequilíbrio entre o sistema de defesa antioxidante e processos pró-oxidante (geração de EROS e ERN e espécies reativas não radicais), e pode ocorrer em consequência do aumento da produção das espécies radicais e não radicais ou quando o sistema de defesa antioxidante está ineficiente, podendo haver a combinação desses dois eventos (POLJSAK; ŠUPUT; MILISAV, 2013).

A causa do estresse oxidativo pode ser devida à exposição ambiental aos oxidantes, ingestão inadequada de antioxidantes ou alterações enzimáticas, resultando em níveis patológicos de danos oxidativo (POLJSAK; ŠUPUT; MILISAV, 2013). Há uma forte evidencia de que o estresse oxidativo tem um papel importante na patogênese de muitas doenças (KIM et al., 2015).

Como já mencionado, o processo oxidativo pode causar danos a diversas moléculas orgânicas, e pode ser mensurada por indicadores de dano ao DNA, oxidação de proteínas (grupo carbonila) e de peroxidação lipídica (BHATTACHARYYA et al., 2014), que é comumente avaliada pela capacidade de alteração das membranas celulares. Essas reações possuem importante papel no desenvolvimento de desordens metabólicas, podendo ser determinada por vários marcadores, como dienos conjugados, 4-hidroxinonal, formação de malondialdeído (MDA), dentre outros. O MDA é o principal produto da peroxidação lipídica e o mais avaliado (GROTTO et al., 2009; TANGVARASITTICHA, 2015). A peroxidação lipídica ocorre devido ao desbalanço de EROS, acometendo ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) de membranas (GROTTO et al., 2009; BARBOSA et al., 2010). Elevadas concentrações de MDA refletem o estresse oxidativo do

organismo, por isso é considerado um excelente biomarcador (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES; 2014). A cronicidade do processo em questão tem implicações sobre a etiopatogenia de DCNT, entre elas, aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e câncer (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013).

Sistemas antioxidantes

Antioxidantes são quaisquer substâncias que estão presentes em baixas concentrações em comparação a um substrato oxidável e, retardam ou impedem significativamente a oxidação desse substrato (POLJSAK; ŠUPUT; MILISAV, 2013). Um antioxidante ideal deve ser facilmente absorvido pelo organismo e neutralizar a formação de radicais livres ou das espécies reativas não radicais em níveis fisiologicamente relevantes, inibir, reduzir ou reparar os danos causados por suas ações deletérias, ou podem agir indiretamente, participando dos sistemas enzimáticos (AVELAR et al., 2015).

As atividades dos antioxidantes podem ser efetivas através de vários mecanismos de ação, sendo eles: impedindo a formação dos radicais livres ou espécies não- radicais (sistemas de prevenção), impedindo a ação desses (sistemas varredores) ou, ainda, favorecendo o reparo e a reconstituição das estruturas biológicas lesadas (sistemas de reparo) (BARBOSA et al., 2010).

O sistema de defesa antioxidante é dividido em dois mecanismos, o enzimático e o não enzimático. O sistema enzimático é composto pelas defesas primárias, sendo elas, as enzimas que previnem a formação ou neutralizam a ação dos radicais livres ou das espécies reativas não radicais. Pode-se citar: a enzima glutathione peroxidase (GPx), que doa dois elétrons para reduzir a peroxidase formando selenóis e eliminando as peroxidases, e também impede o acúmulo de H_2O_2 ; catalase, que converte H_2O_2 em água e uma molécula de oxigênio, e a superóxido dismutase (SOD), que converte ânions $O_2\bullet$ em H_2O_2 , como substrato para a catalase e GPx (FERREIRA et al., 2011). E as defesas secundárias, que incluem glutathione reductase (GR), que reduz a glutathione da sua forma oxidada para a forma reduzida, portanto, reciclando e continuando a neutralizar; e a glicose-6-fosfato, que regenera a Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato (NADPH), criando um ambiente reduzido (POLJSAK; ŠUPUT; MILISAV, 2013). Porém, as defesas secundárias não neutralizam os radicais e não radicais diretamente, mas têm

papel importante em outros antioxidantes endógenos (BARBOSA et al., 2010; FERREIRA et al., 2011; POLJSK; ŠUPUT; MILISAV, 2013; AVELAR et al., 2015).

O controle da quantidade de H_2O_2 no organismo é extremamente importante, uma vez que ele culmina na geração do radical $OH\bullet$, contra o qual não há sistema enzimático de defesa, por isso, a manutenção do perfeito equilíbrio entre as enzimas antioxidantes é necessária, com o propósito de promover a manutenção da integralidade celular (SCHNEIDER; DE OLIVEIRA, 2004).

Além das tradicionais enzimas antioxidantes, outra enzima importante, a chamada glutathione S-transferase (GST) compreende uma família de enzimas citosólicas e diméricas, amplamente distribuídas em todos os tipos celulares de mamíferos (POUR et al., 2014). Esta enzima protege as células contra substâncias tóxicas por conjugação da glutathione reduzida (GSH), como substrato para xenobióticos e os compostos gerados por eles, facilitando assim sua eliminação a partir da célula (RUSHMORE; PICKETT, 1993). A GST está envolvida na desintoxicação celular de uma vasta gama de substratos químicos (POUR et al., 2014).

A atividade das enzimas antioxidantes muitas vezes depende da participação de cofatores enzimáticos, especialmente antioxidantes provenientes da dieta (AL-NAAMA; HASSAN; MEHDI, 2015). Os cofatores podem diferir quanto à sua presença nos compartimentos celulares de ação das enzimas. A SOD, por exemplo, pode ser encontrada no citoplasma, sendo dependente de cobre e zinco (SOD-Cu/Zn), e na mitocôndria, necessitando do manganês como cofator (SOD-Mn). A GPx pode apresentar-se no citoplasma ou na mitocôndria, podendo ser dependente ou independente de selênio (AL-NAAMA; HASSAN; MEHDI, 2015). Portanto, os antioxidantes presentes na alimentação são fundamentais para manter os radicais livres em baixas concentrações (BARBOSA et al., 2010).

O sistema de defesa não enzimático inclui especialmente os compostos de origem dietética, por meio da ingestão de vitaminas, minerais e compostos fenólicos (POLJSK; ŠUPUT; MILISAV, 2013). O ácido ascórbico (vitamina C), o α -tocoferol e β -caroteno, precursores das vitaminas E e A, respectivamente, são compostos vitamínicos potencialmente antioxidantes (POLJSK; ŠUPUT; MILISAV, 2013). Outros carotenóides sem atividade de vitamina A, como licopeno,

luteína e zeaxantina, também o são. Entre os minerais destacam-se o zinco, cobre, selênio e manganês (OHTA et al., 2012).

A vitamina A (retinol), apresenta atividade antioxidante antes de iniciar a peroxidação lipídica (PALACE et al., 1999). A vitamina C é importante na varredura do ânion $O_2^\bullet$, H_2O_2 , do radical $OH^\bullet$, oxigênio *singlet* (O_2) e de óxido de nitrogênio reativo (BARROS et al., 2011). A vitamina E, por sua vez, interrompe a peroxidação lipídica, doando o hidrogênio fenólico para o radical peroxil (LOOH), formando o radical tocoferoxil, que não é reativo e incapaz de continuar a cadeia de oxidação (BURTON et al., 2008).

Temos também os carotenoides, que são pigmentos naturais sintetizados por plantas e microrganismos, como o licopeno, betacaroteno e xantofilas, apresentam capacidade de neutralizar a ação do oxigênio *singlet* (POLJSK; ŠUPUT; MILISAV, 2013). Os ácidos fenólicos presentes nos tecidos vegetais também apresentam atividade antioxidante, como agentes quelantes de metais e *scavengers* de radicais livres (POLJSK; ŠUPUT; MILISAV, 2013).

Além destes, os minerais possuem importante papel antioxidante, sendo o selênio e zinco os mais ativos. O selênio não age diretamente sobre os radicais livres, mas é uma parte indispensável em muitas enzimas antioxidantes, como a GPx, as quais não teriam nenhuma ação sem esse mineral (TABASSUM; BRISTOW; VENKATESWARAN, 2010). O zinco também não age diretamente sobre os radicais livres, porém, é importante na sua prevenção e formação, inibindo NADPH oxidase que produz o radical oxigênio *singlet*, e faz parte da enzima SOD, que converte o O_2 em H_2O_2 (CATANIA; BARROS; FERREIRA, 2009) (PRASAD, 2009).

Os flavonoides são antioxidantes naturais encontrados nos alimentos, ativam enzimas antioxidantes, agem como redutores, doadores de hidrogênio, extinção do oxigênio *singlet*, varredores de radical $O_2^\bullet$, agentes quelante de metais, inibem as oxidases e atenuam o estresse de nitrosaminas (PROCHÁZKOVÁ; BOUŠOVÁ; WILHELMOVÁ, 2011).

Um antioxidante importante no meio aquoso é o ácido úrico (AU), sendo um produto enzimático final do metabolismo das purinas, produzido no fígado e formado por adenosina, inosina, hipoxantina, adenina e guanina (DA SILVA et al., 2015; MAIUOLO et al., 2016). Dietas ricas em purinas e frutose, assim como a exposição ao chumbo podem contribuir para elevar as concentrações de AU (JOHNSON et al.,

2013). O AU é um poderoso eliminador de radicais livres, estando associado a 60% da capacidade de eliminação de radicais no plasma, protegendo contra o estresse oxidativo (FABBRINI et al., 2014).

O AU é o antioxidante aquoso mais abundante no organismo, e está envolvido em diferentes mecanismos de ação (SAUTIN; JOHNSON, 2008). Seus efeitos antioxidantes são considerados benéficos por inibir a ação de radicais livres, como o $O_2^\bullet$, oxigênio *singlet* e peroxinitrito sobre as moléculas orgânicas; por criar complexos estáveis com íons de ferro, mecanismo esse que inibe a reação de *Fenton* e *Haber-Weiss* impedindo a formação do radical hidroxila. Este é considerado o efeito antioxidante mais importante do AU, no entanto, também está relacionado à melhora da função endotelial, por prevenir a perda de ON nas células endoteliais expostas ao peroxinitrito, um oxidante potencialmente nocivo (LOBO et al., 2010; SOLTANI et al., 2013; KANDĚAR et al., 2014).

A defesa antioxidante humana é complexa e deve minimizar os níveis de EROS, ERN e espécies não radicais, permitindo ao mesmo tempo que eles realizem a sinalização celular e a regulação redox (HALLIWELL, 2011). A geração dos radicais e não radicais e a atividade dos antioxidantes ocorre de maneira mais ou menos equilibrada *in vivo*, sendo a produção de antioxidantes um pouco menor, de modo que haja formação contínua dos oxidantes e baixo nível oxidativo (HALLIWELL, 2011).

4.3.Inflamação

A inflamação é comumente considerada uma reação complexa no tecido conjuntivo vascularizado em resposta a estímulos exógenos e endógenos, sendo o objetivo desta resposta protetora livrar o organismo da causa inicial da lesão celular e das consequências posteriores (BISWAS, 2016). No entanto, o processo inflamatório prolongado seja ele exagerado ou não pode induzir lesão tecidual e aumento do risco de muitas doenças crônicas (BISWAS, 2016).

No local do estímulo há infiltração de células inflamatórias, como neutrófilos, monócitos e linfócitos (BISWAS, 2016). A participação de um certo número de moléculas de adesão incluindo selectinas, molécula de adesão celular intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e seus respectivos receptores de leucócitos e quimiocinas, proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-

1) e interleucina-8 (IL-8) é crucial para a infiltração celular inflamatória (COLLINS, 1999). No local da inflamação, as células inflamatórias ativadas liberam muitas enzimas, como as proteases neutras, elastase, colagenase, fosfatases e lipases, além das espécies reativas e não reativas como o radical $O_2^\bullet$, $OH^\bullet$, H_2O_2 . Também liberam mediadores químicos como os eicosanóides, citocinas, quimiocinas e ON, e induzem assim lesões teciduais e estresse oxidativo (COLLINS, 1999).

As citocinas são pequenas glicoproteínas produzidas por diferentes tipos de células, principalmente linfócitos, que regulam a imunidade, inflamação e a hematopoiese, sendo sua secreção um evento breve e autolimitado, atuando sobre diversas funções fisiológicas e patológicas (KINDT; GOLDSBY; OSBORNE, 2008). Em uma única célula alvo as citocinas desempenham muitos efeitos e podem induzir ou inibir a síntese e a ação de outras citocinas. Depois de se ligar a receptores específicos na superfície celular, as citocinas produzem os seus efeitos específicos (DEMBIC, 2015). Além disso, elas podem regular a intensidade e duração de uma resposta imune por estimular ou inibir a ativação, proliferação e/ou diferenciação de várias células e por regular a secreção de anticorpos e outras citocinas (DEMBIC, 2015). A ligação de uma citocina a uma célula-alvo responsiva geralmente estimula o aumento da expressão de receptores e a secreção de outras citocinas, afetando outras células-alvo próximas dando continuidade e amplificando a resposta inflamatória (DEMBIC, 2015).

O aumento das concentrações de várias citocinas pró-inflamatórias tem sido associado a complicações metabólicas, como a resistência à insulina e DCV, como pode ser observado com o fator de necrose tumoral-alfa ($TNF-\alpha$), a interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), PAI-1 (inibidor da ativação de plasminogênio-1), entre outros (VOLP; BARBOSA; BRESSAN, 2012; LOPEZ-LEGARREA et al., 2013).

O $TNF-\alpha$ é produzido essencialmente por monócitos e macrófagos desempenhando um papel central em doenças autoimunes e inflamatórias. No sangue, suas concentrações correlacionam-se positivamente com marcadores de resistência à insulina (HIVERT et al., 2008). A IL-6 é uma citocina multifuncional produzida e secretada por vários tipos de células, principalmente por macrófagos e células T (HERMSDORFF et al., 2011). Esta interleucina pode atuar sobre diferentes tipos de células, desempenhando funções na resposta imune celular e humoral relacionada à inflamação, defesa do hospedeiro e injúria tecidual, bem como nas

características fisiológicas da maioria dos tipos de células e tecidos fora do sistema imune (HERMSDORFF et al., 2011). Tem sido postulado que esta citocina pode ser o elo entre a inflamação, obesidade, estresse e enfermidades cardiovasculares (GOYENECHEA; PARRA; MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, 2005). A IL-1 β é uma potente citocina pró-inflamatória que é crucial para as respostas de defesa do hospedeiro à infecção e lesão, sendo produzida e secretada por uma variedade de tipos celulares (LOPEZ-CASTEJON; BROUGH, 2011).

A adiponectina é uma adipocina anti-inflamatória que atenua a resistência à insulina por meio da redução de triglicerídeos no fígado e no músculo esquelético (KADOWAKI; YAMAUCHI, 2005). A IL-10 tem função predominantemente anti-inflamatória e moduladora na resposta inflamatória. Dessa forma, a IL-10 pode inibir a produção de várias citocinas, tais como TNF- α , IL-1 β e IL-6 em uma variedade de tipos celulares, além de se auto modular (MOORE et al., 2001). Baixas concentrações de IL-10 mostraram-se associadas tanto à SM quanto ao DMT2, no entanto, apesar de a IL-10 estar associada com a sensibilidade à insulina, seus mecanismos de ação permanecem desconhecidos (CHARLES et al., 2011).

4.4. Estresse oxidativo, inflamação e síndrome metabólica

A produção de EROS, como os radicais O₂•, OH•, H₂O₂ e ON, podem causar danos às células, porém, em condições fisiológicas a célula possui mecanismos de autoproteção contra o dano oxidativo (BARBOSA et al., 2010). No entanto, quando o balanço oxidativo é rompido, moléculas orgânicas, membranas e outras estruturas celulares podem sofrer danos (HOPPS et al., 2010), resultando em uma resposta inflamatória aumentada e maior risco de doenças crônicas (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013). Por esta razão, o estresse oxidativo está intimamente relacionado à obesidade, resistência à insulina e à SM (MEIGS et al., 2007; CHEN et al., 2012), sendo encontrados valores aumentados de marcadores oxidativos inclusive na SM recente, podendo ser considerado um componente precoce de tais distúrbios metabólicos (JIALAL et al., 2012).

A obesidade é geralmente caracterizada pelo aumento do estresse oxidativo e da resposta inflamatória devido à infiltração de células imunes no tecido em expansão (BONDIA-PONS; RYAN; MARTINEZ, 2012). O estresse oxidativo e a inflamação não só estão inter-relacionados, como também se associam à resistência à

ação da insulina e, conseqüentemente, a maiores riscos de desordens metabólicas (BONDIA-PONS; RYAN; MARTINEZ, 2012). Embora os mecanismos que ligam estes processos patológicos não estejam completamente elucidados, evidências clínicas e experimentais sugerem um papel central do estresse oxidativo (GRATTAGLIANO et al., 2008).

O estresse oxidativo induz a transcrição de fatores sensíveis ao estado redox nas células imunes, como o fator de necrose κ B (NF κ B), o qual está relacionado ao aumento na transcrição de citocinas pro-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) (CAWTHORN; SETHI, 2008; CHUNG et al., 2009).

Adicionalmente, um aumento de citocinas inflamatórias podem conduzir a um aumento de estresse oxidativo, estabelecendo um ciclo vicioso (NUNN; BELL; GUY, 2009). A associação íntima e complexa entre aumento de estresse oxidativo e inflamação, não está apenas na obesidade, mas também em distúrbios relacionados à DMT2 e DCV, tornando-se difícil estabelecer a sequência temporal da relação (BONDIA-PONS; RYAN; MARTINEZ, 2012). Quando a ingestão energética excede o gasto energético, o excesso de nutrientes pode desencadear respostas em vários tipos de células, como os hepatócitos, miócitos, adipócitos, endotélio e células imunes, dando origem à disfunção metabólica (KANNEGANTI, 2010; LAMKANFI; KANNEGANTI, 2010; LATVALA et al., 2011).

Não há dúvida de que o processo inflamatório crônico de baixo grau desempenha um papel na patogênese de muitas doenças crônicas. As células inflamatórias liberam várias espécies reativas e, no local da inflamação há um aumento do estresse oxidativo (BISWAS, 2016). Por outro lado, um número de EROS e ERN podem iniciar uma cascata de sinalização intracelular que aumenta a expressão de genes pro-inflamatórios, assim, a inflamação e o estresse oxidativo estão intimamente ligados fisiopatologicamente (KABE et al., 2005).

A SM é associada com o aumento do estresse oxidativo e inflamação subclínica, e estes por sua vez, contribuem para o início e desenvolvimento de doenças ateroscleróticas (KORKMAZ et al., 2013; SARBIJANI; KHOSHNIYA; MARJANI, 2015). O aumento do estresse oxidativo tem emergido como papel central na SM e de seus componentes e pode ser um fator unificador na progressão da doença (LASSÈGUE; GRIENDLING, 2010). Em um estado patológico tal como a SM uma capacidade aumentada de oxidantes associada à diminuição da capacidade

antioxidante cria um ambiente desequilibrado que resulta em estresse oxidativo (HUTCHESON; ROCIC, 2012). O aumento dos níveis de EROS e ERN, manifestados durante o estresse oxidativo, têm efeitos tóxicos sobre células e tecidos através da oxidação aumentada de carboidratos, lipídios e proteínas, por isso eles desempenharam um papel importante no desenvolvimento e progressão da DCV (HUTCHESON; ROCIC, 2012). Foi sugerido que o estresse oxidativo poderia ser um evento precoce na patologia das doenças crônicas associadas com a SM, ao invés de meramente uma consequência desta desordem (KORKMAZ et al., 2013).

O papel potencial do estresse oxidativo na SM está evoluindo rapidamente sendo considerado um importante fator na patogênese da SM, em especial, nas seguintes manifestações: resistência à insulina, alterações na insulina, hiperglicemia, disfunção endotelial, dislipidemia e obesidade (FERREIRA et al., 2011). Embora seja aceito que o principal mecanismo patogênico ao desenvolvimento das alterações metabólicas em pacientes com SM depende da resistência à insulina há evidências que demonstram que o aumento do estresse oxidativo e inflamação crônica de baixo grau podem ter papéis importantes nas manifestações relacionadas à SM (YUBERO-SERRANO et al., 2013; BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015). De fato, o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese das alterações, ou desencadeando ou exacerbando os processos bioquímicos que acompanham a síndrome (BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015).

O aumento do estresse oxidativo associado à diminuição das defesas antioxidantes pode levar a transtornos metabólicos e alterações na sinalização celular (AVELAR et al., 2015). Na SM, o estado pró-oxidativo pode prejudicar a via de sinalização da insulina e levar a uma ação nociva ao endotélio (AVELAR et al., 2015). Os mecanismos responsáveis pela associação entre o estresse oxidativo e a resistência à insulina são a via peroxinitrito, ferritina (Fe^{+++}) adiponectina e angiotensina II (angio-II) (FERREIRA et al., 2011). A produção exagerada do peroxinitrito na SM pode desencadear a lipoperoxidação (KAGOTA et al., 2006). Em relação à ferritina, a resistência à insulina está associada ao seu aumento gerando o radical $\text{OH}^\bullet$ e, conseqüentemente a lipoperoxidação (FACCHINI; SAYLOR, 2003). A resistência à insulina, por sua vez, esta relacionada com a diminuição da adiponectina, citocina esta anti-aterogênica e amplificadora da sensibilidade à insulina (YAMAUCHI et al., 2003). Paralelamente, já é relatado que, o aumento da angio-II nos estados de resistência à insulina desempenha papel importante, pois

resulta em hiperatividade de NADPH-oxidase e diminuição da sinalização de insulina (BAHIA et al., 2006).

O aumento do estresse oxidativo associado à resistência à insulina parece ser uma das principais causas de aterosclerose e também pode levar ao desenvolvimento de DMT2 (AVELAR et al., 2015).

Outro ponto importante é o AU, que além de ter um papel como antioxidante, suas concentrações elevadas estão associadas com a gota, doenças renais, efeito inibitório do ON, indução da agregação plaquetária, doença hepática gordurosa não alcoólica, atividade pró-inflamatória, aterosclerose, intolerância à glicose, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, um conjunto de doenças metabólicas que podem levar à SM e consequentemente à DMT2 e DCV (NETO et al., 2011; FABBRINI et al., 2014; BABIO et al., 2015; CARVALHO et al., 2015). O elo existente entre o AU e SM pode ser devido à capacidade da insulina de diminuir a depuração de AU resultando em aumento de sua concentração, e/ou pode ser que o aumento de AU em indivíduos com SM seja devido a um mecanismo compensatório ao aumento do estresse oxidativo associado à síndrome, visto que o AU é considerado um importante antioxidante (MOCAN et al., 2013; SARBIJANI; KHOSHNIJA; MARJANI, 2015). Há cada vez mais estudos mostrando que o AU possa prever o desenvolvimento da SM, porém seu papel patogênico ainda não está claro (MASUO et al., 2003; SOLTANI et al., 2013; KANBAY et al., 2013).

A relação entre os graus de estresse oxidativo e o número de componentes SM é válida (AVELAR et al., 2015). Sánchez-Rodriguez et al. (2010) relatam que existe um maior risco de exacerbação de estresse oxidativo em indivíduos que têm mais componentes da SM. O estresse oxidativo tem sido associado a todos os componentes individuais e com o aparecimento de complicações cardiovasculares em indivíduos síndrômicos (FURUKAWA et al., 2004; STOCKER; KEANEY, 2004).

No entanto, embora algumas das características dos constituintes da SM serem conhecidas por seus mecanismos patogênicos, o impacto da predisposição hereditária, a regulação do gene de expressão, bem como o papel do ambiente e da dieta na determinação do processo inflamatório e oxidativo ainda não são claras (BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015). Sugere-se que indivíduos com SM e estresse oxidativo podem ter deficiência de antioxidantes, o que pode favorecer a propagação de alterações oxidativas realizando assim um estado de estresse

oxidativo sistêmico (VENDEMIÁLE et al., 1995; SAHAF et al., 2005). Estas considerações podem explicar o aparecimento e desenvolvimento de fatores de risco associados à síndrome, como a produção excessiva de radicais livres e os danos oxidativo (BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015).

Avelar et al. (2015), sugerem que o tratamento para a redução ou o desaparecimento de componentes da SM deva ser focado em reduzir o estresse oxidativo nesses pacientes (AVELAR et al., 2015). Um estudo de intervenção mostra que a mudança de estilo de vida, dieta equilibrada e exercícios, afeta positivamente o estresse oxidativo em pacientes com SM e pode diminuir as chances de desenvolver outras doenças crônicas associadas à síndrome (ROBERTS; SINDHU, 2009).

Referências Bibliográficas

ALBERTI, K. G. M. M. 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 . **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009.

AL-NAAMA, L. M.; HASSAN, M. K.; MEHDI, J. K. Association of erythrocytes antioxidant enzymes and their cofactors with markers of oxidative stress in patients with sickle cell anemia. **Qatar Med. Jour.**, v. 2015, n. 2, p. 1–10, 2015.

AVELAR, T. M. T. et al. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 4, p. 231–239, 2015.

AYALA, A.; MUÑOZ, M. F.; ARGÜELLES, M. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, 2014.

BABIO, N. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 19, n. 8, p. 563–570, 2009.

BABIO, N. et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 2, p. 173–180, 2015.

BAHIA, L. et al. O Endotélio na Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, n. 2, p. 291–303, 2006.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutricao**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.

BARBOSA, K. B. F. et al. Oxidative stress: assessment of biomarkers. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr**, São Paulo, SP, v. 33, n. 2, p. 111-128, 2008.

BARROS, A. I. R. N. A. et al. Effect of cooking on total vitamin C contents and antioxidant activity of sweet chestnuts (*Castanea sativa* Mill.). **Food Chemistry**, v. 128, p. 165–172, 2011.

BHATTACHARYYA, A. et al. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. **Physiological reviews**, v. 94, n. 2, p. 329–354, 2014.

BISWAS, S. K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.

BONDIA-PONS, I.; RYAN, L.; MARTINEZ, J. A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 68, n. 4, p. 701–711, 2012.

BONOMINI, F.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. **Agi. and Disease**, v. 6, n. 2, p. 109–20, 2015.

BOUCHER, J.; KLEINRIDDERS, A.; KAHN, R. Insulin Receptor Signaling in Normal. **Cold Spring Harb Perspect Biol** 2014, v. 6, 2014.

BUCKLAND, G. et al. Sociodemographic risk factors associated with metabolic síndrome in a Mediterranean population. **Public Health Nutr**, v. 11, n. 12, p. 1372–1378, 2008.

BURTON, W. N. et al. The prevalence of metabolic syndrome in an employed from cell culture and in vivo studies? **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 476, p. 107–112, 2008.

CARRARO, J. et al. Interleukin-6 is a better metabolic biomarker than interleukin-18 in young healthy adults. **J Physiol Biochem**: 1-9, 2015

CARVALHO, C. A. DE et al. Associação entre fatores de risco cardiovascular e indicadores antropométricos de obesidade em universitários de São Luís, Maranhão, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 2, p. 479–490, 2015.

CATANIA, A. S.; BARROS, C. R.; FERREIRA, S. R. G. Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 550–559, 2009.

CAWTHORN, W. P.; SETHI, J. K. TNF- α and adipocyte biology. **FEBS Lett**, v. 582, n. 1, p. 117–131, 2008.

CHARLES, B. A. et al. The roles of IL-6, IL-10, and IL-1RA in obesity and insulin resistance in African-Americans. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 12, p. 2018–2022, 2011.

CHEN, S. J. et al. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, p. 8–12, 2012.

CHOI, J.-H. et al. Dietary Patterns and Risk for Metabolic Syndrome in Korean Women: A Cross-Sectional Study. **Medicine**, v. 94, n. 34, p. e1424, 2015.

CHUNG, H. Y. et al. Molecular Inflammation: Underpinnings of Aging and Agerelated Diseases. **Ageing Res Rev**, v. 8, n. 1, p. 18–30, 2009.

COLLINS, T. Acute and chronic inflammation. In: **Robbins Pathologic Basis of Disease**. Philadelphia: [s.n.]. p. 50–88, 1999.

DA SILVA, H. A. et al. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, 2015.

DADHEECH, G. et al. Evaluation of antioxidant deficit in schizophrenia. **India J Psychiatry**, v. 50, n. 1, p. 16–20, 2008.

DE SOUZA, M. D. G. et al. Prevalencia De Obesidade E Síndrome Metabólica Em Frequentadores De Um Parque. **Arq Bras Cir Dig**, v. 28 Suppl 1, p. 31–35, 2015.

DEMBIC, Z. **Introduction—Common Features About Cytokines**. [s.l.] Els ed.[s.l: s.n.], 2015. .

FABBRINI, E. et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. **Diabetes**, v. 63, n. 3, p. 976–981, 2014.

FACCHINI, F. S.; SAYLOR, K. L. A low-iron-available, polyphenol-enriched, carbohydrate-restricted diet to slow progression of diabetic nephropathy. **Diabetes**, v. 52, n. 5, p. 1204–1209, 2003.

FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, A. et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 12, n. 5, p. 3117–3132, 2011.

FERREIRA, A. L. A. et al. Síndrome metabólica: atualização de critérios diagnósticos e impacto do estresse oxidativo na patogênese. **Rev Bras Clin Med.**, v. 9, n. 1, p. 54–61, 2011.

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The journal of clinical investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, 2004.

GOYENECHEA, E.; PARRA, M. D.; MARTÍNEZ-HERNÁNDEZ, J. A. [Role of IL-6 and its -174G>C polymorphism in weight management and in the metabolic

comorbidities associated with obesity]. **An Sist Sanit Navar**, v. 28, n. 3, p. 357–66, 2005.

GRATTAGLIANO, I. et al. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 19, n. 8, p. 491–504, 2008.

GROTTO, D. et al. Importance of the lipid peroxidation biomarkers and methodological aspects for malondialdehyde quantification. **Quimica Nova**, v. 32, n. 1, p. 169–174, 2009.

HALLIWELL, B. Free radicals and antioxidants - Quo vadis? **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 3, p. 125–130, 2011.

HERMSDORFF, H. H. M. et al. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. **Inflammation**, v. 34, n. 3, p. 161–170, 2011.

HERMSDORFF, H. H. M. et al. Association of retinol-binding protein-4 with dietary selenium intake and other lifestyle features in young healthy women. **Nutrition**, v. 25, n. 4, p. 392–399, 2009

HIVERT, M. F. et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- α with insulin resistance. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93, n. 8, p. 3165–72, 2008.

HO, E. et al. Biological markers of oxidative stress: Application to cardiovascular research and practice. **Redox Biology**, p. 483–491, 2013.

HOPPS, E. et al. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 20, n. 1, p. 72–77, 2010.

HUTCHESON, R.; ROCIC, P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: The great exploration. **Experimental Diabetes Research**, v. 2012, 2012.

ISOMAA, B, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality Associated With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, v. 24, n. 4, p. 683-689, 2001.

JANGHORBANI, M.; AMINI, M. Comparison of glycated hemoglobin with fasting plasma glucose in definition of glycemic component of the metabolic syndrome in an Iranian population Diabetes & Metabolic Syndrome. *Clin Res Rev*, 2012.

JIALAL, I. et al. Increased cellular and circulating biomarkers of oxidative stress in nascent metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 97, n. 10, p. 1844–1850, 2012.

JOHNSON, R. J. et al. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? *Hypertension*, v. 61, n. 5, p. 948–951, 2013.

KABE, Y. et al. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal*, v. 7, n. 3-4, p. 395–403., 2005.

KADOWAKI, T.; YAMAUCHI, T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*, v. 26, n. 3, p. 439–451, 2005.

KAGOTA, S. et al. Disturbances in nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate system in SHR/NDmcr-cp rats, a model of metabolic syndrome. *Life Sciences*, v. 78, n. 11, p. 1187–1196, 2006.

KANBAY, M. et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. p. 759–766, 2013.

KANĎÁR, R. et al. A monitoring of allantoin, uric acid, and malondialdehyde levels in plasma and erythrocytes after ten minutes of running activity. *Physiological Research*, v. 63, n. 6, p. 753–762, 2014.

KANNEGANTI, T. Access Central roles of NLRs and inflammasomes in viral infection. *Nat Rev Immunol.*, v. 10, n. 10, p. 688–698, 2010.

KAUR, K. et al. Interplay of TNF- α and IL-10 in regulating oxidative stress in isolated adult cardiac myocytes. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 41, n. 6, p. 1023–1030, 2006.

KIM, G. H. A. et al. The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. **Experimental Neurobiology**, v. 24, n. 4, p. 325–340, 2015.

KINDT, T. J.; GOLDSBY, R. A.; OSBORNE, B. A. **Citocinas**. 6. ed. [s.ed.][s.l: s.n.].

KORKMAZ, G. G. et al. The association of oxidative stress markers with conventional risk factors in the metabolic syndrome. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 62, n. 6, p. 828–835, 2013.

LAMKANFI, M.; KANNEGANTI, T. D. Nlrp3: An immune sensor of cellular stress and infection. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 42, n. 6, p. 792–795, 2010.

LASSÈGUE, B.; GRIENDLING, K. K. NADPH Oxidases: Functions and Pathologies in the Vasculature. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 30, n. 4, p. 653–661, 2010.

LATVALA, S. et al. Lactobacillus rhamnosus GG and Streptococcus thermophilus induce suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) gene expression directly and indirectly via interleukin-10 in human primary macrophages. **Clin. and Exper. Immunology**, v. 165, n. 1, p. 94–103, 2011.

LOBO, V. et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. **Pharmacogn Rev**, v. 4, n. 8, p. 118–126, 2010.

LOPEZ-CASTEJON, G.; BROUGH, D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. **Cytokine and Growth Factor Rev.**, v. 22, n. 4, p. 189–195, 2011.

LOPEZ-LEGARREA, P. et al. SERPINE1, PAI1 protein coding gene, methylation levels and epigenetic relationships with adiposity changes in obese subjects with metabolic syndrome features under dietary restriction. **J. Clin. Biochem. Nutr**, v. 53, n. 3, p. 139–144, 2013.

LUSTIG, R. H. Metabolic syndrome and the “western diet”: Science and politics. **Pediatric and Adolescent Medicine**, v. 19, p. 137–147, 2015.

MAIUOLO, J. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. **International Journal of Cardiology**, v. 213, p. 8–14, 2016.

MÁRQUEZ-SANDOVAL, F. et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 10, p. 1702–1713, 2011.

MASUO, K. et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. **Hypertension**, v. 42, n. 4 I, p. 474–480, 2003.

MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer Obesity Research and Clinical Practice. **Asia Oceania Assoc. for the Study of Obesity**, 2013.

MEIGS, J. B. et al. Association of Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Diabetes Risk Phenotypes. **Diabetes care**, v. 30, n. 10, p. 2529–2535, 2007.

MOCAN, M. et al. Systemic markers of oxidative stress in relation to metabolic syndrome components. **Clujul Medical**, v. 86, n. 3, p. 227–234, 2013.

MOORE, K. W. et al. Interleukin -10 and the interleukin -10 receptor. **Annual Review of Immunology**, v. 19, n. 1, p. 683–765, 2001.

NCEP-ATP III. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection. **Circulation, Jama**, v. 285, n. 19, p. 2486, 2001.

NEJATINAMINI, S. et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 14, p. 70, 2015.

NETO, A. S. et al. Relation of uric acid with components of metabolic syndrome before and after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjects. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 55, n. 1, p. 38–45, 2011.

NUNN, A. V.; BELL, J. D.; GUY, G. W. Nutrition & Metabolism Lifestyle-induced metabolic inflexibility and accelerated ageing syndrome: insulin resistance, friend or foe? **Nutrition & Metabolism**, v. 6, n. 16, p. 1743–7075, 2009.

OHTA, Y. et al. Disruption of non-enzymatic antioxidant defense systems in the brain of rats with water-immersion restraint stress. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 51, n. 2, p. 136–42, 2012.

OLADEJO, A. O. Overview of the metabolic syndrome; an emerging pandemic of public health significance. **Annals of Ibadan postgraduate medicine**, v. 9, n. 2, p. 78–82, 2011.

OMS. Ministério da Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. **Brasília, Brasil**, 2011.

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial de Saúde. **Brasília**, 2011.

PALACE, V. P. et al. Antioxidant potentials of vitamin a and carotenoids and their relevance to heart disease. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 26, n. 5/6, p. 746–761, 1999.

POLJSAK, B.; ŠUPUT, D.; MILISAV, I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2013.

POUR, L. M. et al. Activity assay of glutathione S-Transferase (GSTs) enzyme as a diagnostic biomarker for liver Hydatid cyst in vitro. **Iranian Journal of Public Health**, v. 43, n. 7, p. 994–999, 2014.

PRASAD, A. S. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 12, n. 6, p. 646–652, 2009.

PROCHÁZKOVÁ, D.; BOUŠOVÁ, I.; WILHELMOVÁ, N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. **Fitoterapia**, v. 82, n. 4, p. 513–523, 2011.

RAMÍREZ-VARGAS, E.; ARNAUD-VIÑAS, M. R.; DELISLE, H. Prevalence of the metabolic syndrome and associated lifestyles in adult males from Oaxaca , Mexico. v. 49, n. 2, 2007.

RAMPAL, S. et al. Ethnic Differences in the Prevalence of Metabolic Syndrome: Results from a Multi-Ethnic Population-Based Survey in Malaysia. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, p. 8–10, 2012.

RIBOLI, E.; RONNHOLM, H.; SARACCI, R. Biological markers of diet. **Cancer Surv**, v. 6, p. 685–718, 1987.

ROBERTS, C.; ANDREA, H.; BARNARD, J. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. **Compr Physiol**, v. 3, n. 1, p. 1–58, 2014.

ROBERTS, C. K.; SINDHU, K. K. Oxidative stress and metabolic syndrome. **Life SciencesSci**, v. 84, n. 21-22, p. 705–12, 2009.

RUSHMORE, T. H.; PICKETT, C. B. Glutathione S-transferases, structure, regulation, and therapeutic implications. **J Biol Chem**, v. 268, n. 16, p. 11475-78, 1993.

SAHAF, B. et al. The extracellular microenvironment plays a key role in regulating the redox status of cell surface proteins in HIV-infected subjects. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 434, n. 1, p. 26–32, 2005.

SALTIEL, A. R.; KAHN, C. R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799–806, 2001.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. A. et al. Relationship between metabolic syndrome components and oxidative stress in elderly community-dwelling mexicans. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 56, n. 4, p. 302–307, 2010.

SARBIJANI, H. M.; KHOSHNIYA, M.; MARJANI, A. The association between metabolic syndrome and serum levels of malondialdehyde and interleukin-6 in gorgan. **J Postgrad Med Inst**, v. 29, n. 4, p. 264–269, 2015.

SAUTIN, Y. Y.; JOHNSON, R. J. URIC ACID: The oxidant–antioxidant paradox. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.**, v. 27, n. 6, p. 608–619, 2008.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: Burden and current challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9781, p. 1949–1961, 2011.

SCHNEIDER, C.; DE OLIVEIRA, A. R. Radicais livres de O₂ e ex. mecanismos de formação e adaptação ao treino. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308–316, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSAO. I Diretriz Brasileira de Diagnostico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Hipertensão, São Paulo. v. 7, n. 4, 2004.

SOLTANI, Z. et al. Potential Role of Uric Acid in Metabolic Syndrome, Hypertension, Kidney Injury, and Cardiovascular Diseases: Is It Time for Reappraisal? **Curr Hypertens Rep.**, v. 15, n. 3, p. 175–181, 2013.

STOCKER, R.; KEANEY, J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiological reviews**, v. 84, n. 4, p. 1381–478, 2004.

TABASSUM, A.; BRISTOW, R. G.; VENKATESWARAN, V. Ingestion of selenium and other antioxidants during prostate cancer radiotherapy: A good thing? **Cancer Treatment Reviews**, v. 36, n. 3, p. 230–234, 2010.

TANGVARASITTICHA, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456–80, 2015.

VENDEMIALE, G. et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation and intracellular glutathione compartmentation during rat liver regeneration. **Hepatology**, v. 21, n. 5, p. 1450–1454., 1995.

VIDIGAL, F. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 13, n. 1, p. 1198, 2013.

VIDIGAL, F. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, n. 1, p. 6, 2015.

VOLP, A. C. P.; BARBOSA, K. B. F.; BRESSAN, J. Triacylglycerols and body fat mass are possible independent predictors of C3 in apparently healthy young Brazilian adults. **Nutrition**, v. 28, n. 5, p. 544–550, 2012.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Technical Report Series. v. 894:i–xii, 2000.

WILLIAMS, E. S.; BAYLIN, A.; CAMPOS, H. Adipose Tissue Arachidonic Acid and the Metabolic Syndrome in Costa Rican Adults. **Clin Nutr**, v. 26, n. 4, p. 474–482, 2009.

YAMAUCHI, T. et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 278, n. 4, p. 2461–2468, 2003.

YUBERO-SERRANO, E. M. et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 45, n. 6, p. e28, 2013.

5. METODOLOGIA GERAL

5.1.Delineamento do estudo

O presente estudo faz parte do projeto intitulado: “*Síndrome metabólica e seus determinantes em profissionais de saúde do município de Viçosa (MG) - Estudo LATINMETS Brasil*”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (Of. Ref. nº 005/2011) da Universidade Federal de Viçosa (UFV), em 18/02/2011, de acordo com os princípios da Declaração de *Helsinki* (ANEXO 1), e também obteve concessão de auxílio financeiro (custeio e permanente) por meio dos editais/Chamada Universal - CNPq nº 14/2011 (processo 481518/2011-8) e Chamada Universal - CNPq nº 14/2012 (processo 481019/2012-0).

Trata-se de um estudo transversal, no qual todos os participantes foram esclarecidos quanto aos objetivos da pesquisa e a metodologia a ser utilizada e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 2). Os resultados das avaliações dietética, bioquímica, antropométrica e de composição corporal foram enviados a cada um dos participantes, com a devida análise técnica dos mesmos.

5.2.População alvo e amostra do estudo

A população alvo do estudo foi constituída por profissionais de saúde de 20 a 59 anos que trabalhavam em estabelecimentos de saúde e, ou, em instituições de ensino superior no município de Viçosa (MG) e estudantes dos dois últimos anos de cursos da área da saúde. Os profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, nutricionistas, educadores físicos, fisioterapeutas, odontólogos, farmacêuticos, bioquímicos, psicólogos e afins) foram identificados a partir dos registros de cada instituição (estabelecimento de saúde e, ou, instituição de ensino superior) do município. Foi construído um banco de dados com o cadastro dos profissionais e informações sobre profissão, idade, e/ ou data de nascimento e sexo, sendo cadastrados 976 profissionais de saúde, os quais foram convidados a participar do estudo, por meio de telefonemas, divulgação em *websites*, redes sociais, rádios locais e panfletos. Os estudantes dos dois últimos anos de cursos da área da saúde foram convidados da mesma maneira.

Inicialmente calculou-se a amostra em 359 indivíduos considerando-se nível de confiança de 95%, percentual de resposta de 80%, erro amostral de 5% e prevalência esperada de SM de 50%, adicionados 10% a fim de compensar recusas e perdas e 20% para o controle de possíveis variáveis de confusão. No entanto, devido à baixa adesão dos indivíduos convidados a participar do estudo, optou-se por utilizar a amostra de conveniência, que totalizou 240 indivíduos, após utilização de critérios de inclusão/exclusão.

Critérios de inclusão

Profissionais de saúde com nível superior (médicos, enfermeiros, nutricionistas, educadores físicos, fisioterapeutas, odontólogos, farmacêuticos, bioquímicos, psicólogos e afins) que trabalhavam em estabelecimentos de saúde e, ou, em instituição de ensino superior e estudantes dos últimos dois anos de cursos da área da saúde. Voluntários aparentemente saudáveis, com idade entre 20 a 59 anos, que concordaram em participar do estudo e assinaram o TCLE (ANEXO 2).

Critérios de exclusão

Gestantes ou mulheres que estavam amamentando, indivíduos em uso de corticoides ou antibióticos no momento da inclusão no estudo; que apresentavam alguma enfermidade que necessitasse de hospitalização no momento do estudo, indivíduos que tinham ou tiveram câncer nos últimos três anos e indivíduos que apresentassem dificuldades para pesar, medir, aferir a pressão arterial, realizar a coleta sanguínea e estado inflamatório presente. Aqueles que tiveram as concentrações séricas de proteína C reativa (PCR) acima de 10 mg/L, por ser sugestivo de inflamação e, ou, infecção em atividade (PETERSSON et al., 2007; BRASIL et al., 2007).

5.3.Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Laboratório de Metabolismo Energético e de Composição Corporal (LAMECC) e no Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do Departamento de Nutrição e Saúde (DNS) da UFV, no período de janeiro de 2012 a

julho de 2013. Os dados foram obtidos por meio de um caderno de coleta de dados previamente estabelecido (ANEXO 3). Foram realizados dois encontros com cada voluntário (Figura 1).

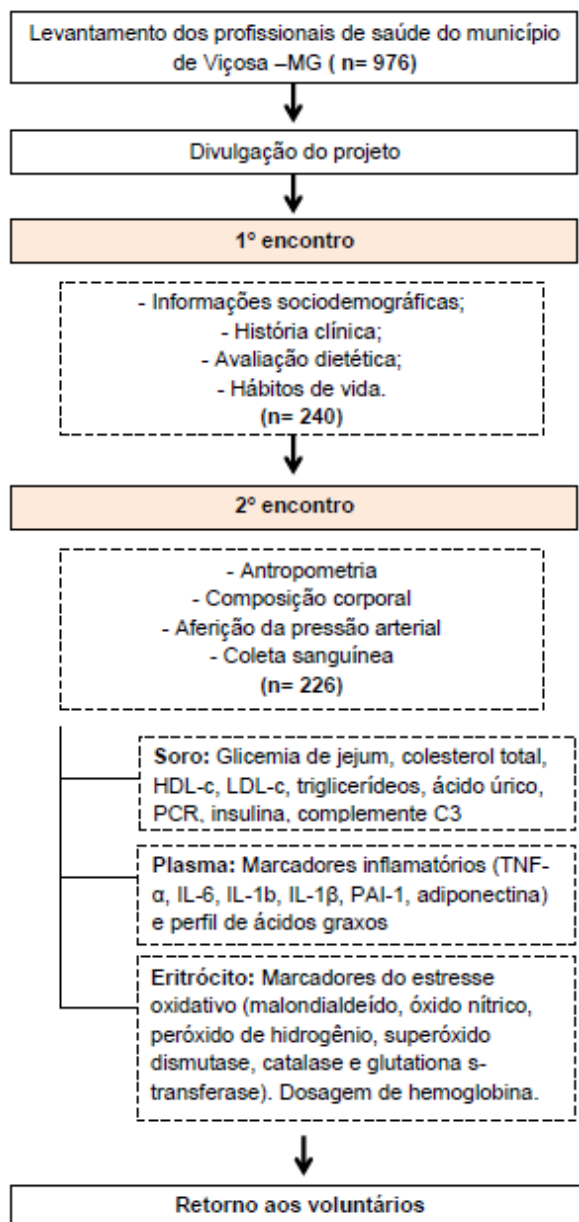


Figura 1: Desenho experimental do estudo.

5.4. Metodologia aplicada

5.4.1. Análise de consumo alimentar e estilo de vida

O consumo habitual de alimentos foi estimado por meio do questionário de frequência alimentar semi-quantitativo (QFA) (ANEXO 3) adaptado do estudo PREDIMED, validado para a população espanhola (FERNÁNDEZ-BALLART et al., 2010). Avaliou-se o conteúdo energético (kcal) e de nutrientes: lipídios totais (g), ácidos graxos poli-insaturados (g), ácidos graxos monoinsaturados (g), ácidos graxos insaturados(g), colesterol (mg), álcool (g), carboidratos totais (g), fibras (g), proteína (g), cálcio (mg), magnésio (mg), fósforo (mg), ferro (mg), sódio (mg), potássio (mg), cobre (mg), zinco (mg), retinol (mcg), tiamina (mg), riboflavina (mg), niacina (mg), vitamina C (mg). Os dados dietéticos foram calculados com auxílio do software *Diet Pro*, e posteriormente corrigidos para 1000 kcal.

A qualidade da dieta foi calculada por meio do índice de qualidade da dieta, de acordo com a adaptação do Healthy Eating Index (HEI) (GUENTHER et al., 2008) para a população brasileira (PREVIDELLI et al., 2011), sendo calculado de acordo com as recomendações de cada grupo alimentar.

Foi aplicado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), forma longa (ANEXO 4), com o intuito de avaliar a prática de atividade física (MATSUDO et al., 2001), sendo classificados como ativos os indivíduos com prática de atividade física ≥ 150 minutos/semana. Dados sobre hábito de fumar e suplementação de vitaminas e minerais foram investigados em questionários estruturados. (ANEXO 5).

5.4.2. Avaliação antropométrica

O peso foi aferido com roupa leve, sem sapatos, utilizando balança eletrônica digital com precisão de 0,05 kg, posicionada em superfície plana. A estatura foi determinada utilizando estadiômetro (Seca 206 ®, Brasil e Seca ® 713, Alemanha) fixo a uma parede sem rodapé com extensão de 2,00 m, dividido em centímetros e subdividido em milímetros, com visor de plástico e esquadro acoplado a uma das extremidades, sendo lida com precisão de 0,1 mm. As medidas de peso e estatura foram aferidas de acordo com as técnicas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 1995). O perímetro da cintura (PC) foi aferido com o indivíduo em pé, com o auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica, dividida em centímetros e subdividida em milímetros, ao final de uma expiração normal e tomando-se o cuidado para não comprimir os tecidos, no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e foi expressa em centímetros (WHO, 1995; SOCIEDADE

BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, 2005). O perímetro do quadril (PQ) foi aferido na área de maior protuberância na região glútea, com auxílio de fita métrica flexível e inelástica, dividida em centímetros e subdividida em milímetros (OMS, 1995).

Índices antropométricos

A partir das medidas antropométricas foram calculados os seguintes índices antropométricos.

Índice de massa corporal (IMC): calculado a partir das variáveis antropométricas peso e estatura. O IMC consiste na divisão do peso corporal (kg) pela estatura (m) elevada ao quadrado (OMS, 1995; WHO, 2000). Os participantes do estudo foram classificados de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000).

Relação cintura/quadril (RCQ): obtida por meio do quociente entre as medidas do PC (cm) e o PQ (cm) (OMS, 1995).

Relação cintura/estatura (RCE): obtida por meio do quociente entre as medidas do PC (cm) e da estatura (cm) (PITANGA et al., 2006).

Índice de conicidade (ICO): calculado utilizando a seguinte fórmula (VALDEZ, 1991):

$$ICO = \frac{PC(m)}{0,109 \sqrt{\frac{Peso(kg)}{Estatura(m)}}$$

Índice de adiposidade corporal (IAC): calculado utilizando a seguinte fórmula (BERGMAN et al., 2011):

$$IAC = \frac{PQ(cm)}{Estatura(m) \sqrt{Estatura(m)}} - 18$$

5.4.3. Avaliação da composição corporal

A composição corporal foi avaliada por meio da análise de bioimpedância elétrica tetrapolar horizontal (BIA), utilizando o aparelho *Biodynamics* modelo 310®. Os voluntários foram orientados a seguir o protocolo para realização do teste. O protocolo do próprio aparelho sugere não consumir álcool nas 24 horas que antecedem o teste, não praticar exercício físico e não ingerir alimentos nas 4 horas anteriores ao teste.

5.4.4. Aferição da pressão arterial

A pressão arterial foi aferida em repouso e em triplicata, utilizando-se esfigmomanômetro semi-automático (Omro HEM-705CP, Holanda), seguindo o procedimento recomendado pela *European Society of Hypertension* e pela *European Society of Cardiology* (MANCIA et al., 2007).

5.4.5. Coleta de sangue

As amostras de sangue foram obtidas (30 mL de sangue) após jejum de 12 horas, mediante punção venosa, utilizando sistema a vácuo, por técnico de enfermagem treinado. As coletas foram feitas em tubos a vácuo sorogel para separação de soro e EDTA para separação de plasma. O sangue foi centrifugado a 2500 rpm, em temperatura de 4°C, por 10 minutos, para separação de plasma e soro. Após a separação do plasma, o *buffy-coat* foi removido e, os eritrócitos restantes foram lavados duas vezes com solução fisiológica e centrifugados a 2500 rpm, em temperatura de 4°C, por 10 minutos, sendo o sobrenadante descartado e a massa eritrocitária foi extraída e transferida para eppendorfs. As amostras devidamente separadas e identificadas foram armazenadas a -80°C até o momento das análises.

5.4.6. Determinação de marcadores metabólicos e inflamatórios

Foram dosados no soro a glicemia de jejum pelo método de glicose oxidase; Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) após precipitação; colesterol total e triglicerídeos por métodos enzimáticos, sendo calculados os valores de Lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) pelo método de Friedewald et al (1972). A insulina plasmática foi determinada pelo método ELISA (Thermo Scientific Multiskan FC) com a utilização de kit para insulina humana (Human Insulin ELISA Kit - Linco Research®).

A resistência à insulina foi estimada por meio do índice HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance), calculado a partir da fórmula sugerida por Matthews et al (1985), bem como pelo método TyG, recentemente sugerido por Simental-Mendía et al (2008):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{IJ } (\mu\text{U/mL}) \times \text{GJ } (\text{mmol/L})}{22,5}$$

Onde IJ corresponde à insulinemia de jejum e GJ à glicemia de jejum.

$$\text{TyG: } \text{Ln} [(\text{triglicerídeos de jejum (mg/dL)}) \times (\text{glicemia de jejum (mg/dL)})/2]$$

A concentração de PCR sérica foi determinada por ELISA (Thermo Scientific Multiskan FC), empregando-se kit comercial específico (DSL-10-42100 PCR-us/Linco Research S.A.). Foi utilizado o protocolo fornecido pelo fabricante. A sensibilidade de detecção do kit foi de 1,6 ng/mL. A leitura dos dados foi realizada em leitor de ELISA (Thermo Scientific Multiskan FC). Os resultados foram expressos em mg/L. O ácido úrico (AU) foi dosado por método colorimétrico enzimático, no aparelho Cobas Mira Plus – Roche, de acordo com recomendações do fabricante e expresso em mg/dL. O complemento C3 foi dosado por nefelometria e expresso em mg/dL. As dosagens séricas de glicemia de jejum e perfil lipídico foram realizadas pelo laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da UFV. A insulina foi dosada pelo laboratório Álvaro do Paraná. Ácido úrico, PCR-us e complemento C3 foram dosados pelo laboratório HEMOLAB de Viçosa (MG).

As concentrações das citocinas plasmáticas foram determinadas por ELISA (Thermo Scientific Multiskan FC), empregando-se kits comerciais específicos para cada citocina (IL-6, PAI-1, TNF- α , IL-1 β e IL-10) (Biosource/Sellex/Europe S.A.). A concentração de adiponectina foi determinada por ELISA (Thermo Scientific Multiskan FC), empregando-se kit comercial específico (Linko Research S.A.). Foi utilizado o protocolo fornecido pelo fabricante. A sensibilidade de detecção do kit foi de 0,5 ng/mL. A leitura dos dados foi realizada em leitor de ELISA (Thermo Scientific Multiskan FC). O equipamento utilizado foi o Luminex® 200TM system. A Tecnologia Luminex™ xMAP envolve um processo exclusivo que cora microesferas de poliestireno com dois fluoróforos. Utilizando proporções precisas de

dois fluoróforos, podem ser criados 100 conjuntos diferentes de microesferas, cada uma delas com uma assinatura baseada em “código de cores” e que podem ser identificadas pelo instrumento Luminex. Os kits Milliplex® Max foram desenvolvidos com estas microesferas e se fundamentam no imunoensaio. Anticorpos de captura específicos para cada analito estão imobilizados as microesferas através de ligações covalentes não reversíveis. Depois que o analito (amostra) se liga aos anticorpos de captura localizados na superfície das microesferas, a detecção final é feita através de um terceiro marcador fluorescente, Estreptavidina-Ficoeritrina (PE) ligada ao anticorpo de detecção. O resultado final é um ensaio “sanduíche” realizado através de microesferas. O equipamento Luminex® 200TM system movimenta estas esferas em fila única através de feixes de dois lasers diferentes em um citômetro de fluxo. O primeiro feixe de laser detecta (classifica) a microesfera (o código de cor para o ensaio) e o segundo laser quantifica o sinal de reporte em cada microesfera. Os marcadores inflamatórios: adiponectina, TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-10 foram realizados no Instituto Gênese em São Paulo e o PAI-1 no LAC do Departamento de nutrição e Saúde da UFV.

5.4.7. Análise do perfil de ácidos graxos plasmático

O perfil de ácidos graxos plasmático foi determinado por cromatografia gasosa. A extração de lipídios foi obtida de acordo com a metodologia descrita por Folch et al (1957). Após extração, os lipídios foram submetidos à saponificação e esterificação, segundo metodologia de Hartman e Lago (1973). As análises foram realizadas em um cromatógrafo a gás modelo CG Solution marca SHIMADZU, equipado com detector FID. Para registro e análise dos cromatogramas, o aparelho é acoplado a um microcomputador, utilizando-se o programa GC Solution. Os compostos foram separados e identificados em uma coluna capilar Carbowax (30 m x 0,25 mm). Para a separação cromatográfica, 1 μ L de amostra foi injetado em sistema Split = 5. O gás nitrogênio foi utilizado como carreador com velocidade linear programada para 43.2 cm/s e os gases hidrogênio e ar sintético formaram a chama no detector. As temperaturas do injetor e do detector foram controladas isotermicamente em 200°C e 220°C. A temperatura inicial da coluna foi de 100°C (mantida por 5 minutos), aumentando em 4°C por minuto até atingir 220 C (mantida por 20 minutos). O Fluxo do gás de arraste na coluna foi de 1,0 mL/minuto. Cada

ácido graxo foi expresso em percentual em relação à massa total. Esta análise foi realizada no Laboratório de Bioquímica Nutricional do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

5.4.8. *Análise dos marcadores de estresse oxidativo*

Antes da determinação de cada marcador de estresse oxidativo eritrocitário foram realizadas duas etapas de diluição na massa eritrocitária. Lisado 1: os eritrócitos foram diluídos em quatro partes iguais de água destilada gelada (1:4), essa primeira diluição é importante pois a água destilada gelada penetra nas hemácias por difusão, fazendo com que ela aumente de tamanho e rompa a membrana da célula; e o lisado 2: a partir do lisado 1 foi realizada uma segunda diluição em tampão fosfato (50mM) pH 7,0, para obtenção das solução eritrocitária. A proporção da segunda diluição foi de acordo com os testes realizados para cada marcador. Todas as análises de estresse oxidativo foram realizadas no LAC do Departamento de Nutrição e Saúde da UFV.

- *Malondealdeído (MDA) plasmático*

A concentração de produto da oxidação de lipídios no plasma, o malondialdeído (MDA), foi feita pela determinação do produto de reação entre o ácido tiobarbitúrico (TBA) e os aldeídos produzidos durante a oxidação de lipídios. As análises das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foram realizadas por meio de protocolo adaptado de Buege e Aust (1978), em duplicata. Foram adicionados ao tubo de ensaio rosqueável 400 µL de plasma, sendo adicionados em seguida 800 µL de solução TBARS (ácido tricloroacético a 15% e ácido tiobarbitúrico a 0,375%, dissolvidos em ácido clorídrico (HCL) 0,25 N. A mistura permaneceu em banho-maria a 80 °C por 15 minutos. Após a incubação, foi resfriada e centrifugada a 1000 xg. O sobrenadante foi utilizado para leitura de absorbância a 535 nm em espectrofotômetro (Shimadzu®, modelo UV – 1601), e os resultados expressos em nanomol de equivalentes de MDA por mL de plasma, utilizando-se o coeficiente de extinção molar de $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$.

- *Malondealdeído (MDA) eritrocitário*

Para determinação da concentração de MDA foi preparada a solução eritrocitária, o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM), obtendo uma diluição final de 125 vezes (lisado 2).

A dosagem do MDA nos eritrócitos foi realizada em duplicata. O método baseia-se na determinação do produto de reação entre o ácido tiobarbitúrico (TBA) e os aldeídos produzidos durante a oxidação de lipídeos. Foi utilizado o método descrito por Buege e Aust, (1978) com modificações. Primeiramente, foi realizada a curva padrão, como descrito abaixo, e a solução padrão foi preparada com o 1,1,3,3-Tetrametoxipropano (TMPO) (10mM) e diluída a 1:500 (v/v).

Curva Padrão

[]	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	g/ml
Curva	0,0233	0,1600	0,2970	0,4450	0,6130	0,7475	Abs

$$y=0,7326x+0,0147$$

$$R^2 = 0,9989$$

A solução TBARS foi preparada a partir da mistura em igual proporção de ácido tricloroacético 15%, ácido tiobarbitúrico 0,375%, e HCL 0,25 N. Em seguida, 100 µL da solução eritrocitária foi adicionada a 200 µL de solução TBARS, agitado em *vortex* por aproximadamente 10 segundos e levado ao banho maria por 40 minutos a uma temperatura entre 80° e 90°C. Após retirada do banho maria, as amostras foram resfriadas em banho de gelo por 5 minutos. Depois de resfriadas, foram adicionados 300 µL de N-butanol e a mistura agitada em *vortex* por ± 1 minuto. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 4°C por 8 min a 2500 rpm e 200 µL do sobrenadante foram pipetados em placas de ELISA para estimar a quantidade de MDA na amostra. As leituras foram realizadas em aparelho de ELISA (Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer) a 535 nm. A concentração de MDA na amostra foi determinada a partir da curva padrão. Os valores finais foram expressos em µmol/ mg de hemoglobina.

- Óxido nítrico

Para determinação da concentração de Óxido nítrico (ON) eritrocitário foi preparada a solução eritrocitária, o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM), obtendo uma diluição final de 125 vezes (lisado 2).

O método baseia-se na detecção do nitrito usado como indicador da síntese de óxido nítrico pelo Reativo de Griess, composto por 1 % de sulfanilamida e 0.1 % naftil-etileno-diamina em 2,5 % de ácido fosfórico (H_3PO_4) (GRISHAM; JOHNSON; LANCASTER, 1996). Primeiramente foi adicionado em uma placa de 96 poços, 50 μ L da solução eritrocitária em duplicata e separado dois poços para a realização do branco, que constou de 50 μ L de tampão fosfato (50Mm). Logo após, foi feita a curva padrão com oito diluições, composta por 50 μ L de tampão fosfato e em seguida adicionado ao primeiro poço 50 μ L do padrão (nitrito de sódio – 6,9mg/400ml de água destilada), e então, procedido a diluição seriada homogeneizando bem, retirando 50 μ L da primeira diluição e passando para a segunda diluição e assim sucessivamente. A concentração do primeiro poço é igual a 125mM. Foi adicionada a todos os poços 100 μ L da solução A (Sulfanilamida 1% em H_3PO_4 2,5%) + B (Naftil etileno amida dihydrochloride 0,1% em H_3PO_4 2,5%) nas proporções 1:1, e esperou reagir por 10 minutos no escuro. A leitura foi realizada em espectrofotômetro (Multiskan™ GO Microplate Spectrophotometer) em comprimento de onda a 570nm. A concentração de óxido nítrico nas amostras foi calculada com o uso de uma curva padrão com concentrações conhecidas. Os valores finais foram expressos em μ M/ml de hemoglobina.

Curva padrão do óxido nítrico

[] μ M	125	62,5	31,25	15,625	7,8125	3,91	1,95	0,9765
Absorbância	0,722	0,401	0,236	0,148	0,094	0,07	0,059	0,058

$$y=0,0054x+0,0127$$

$$R^2 = 0,9988$$

- Peróxido de hidrogênio (H_2O_2)

Para determinação da concentração de H_2O_2 eritrocitário foi preparada a solução eritrocitária, o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM), obtendo uma diluição final de 125 vezes (lisado 2).

A produção de H_2O_2 foi determinada segundo metodologia adaptada de Nourooz-Zadeh (1999). Primeiramente, uma alíquota 50 μL de cada amostra em duplicata foi adicionada em microplacas juntamente com 50 μL de α Phenylenediamine dihydrochloride (OPD) e 50 μL de peroxidase (tipo II) 15 mM. A microplaca foi incubada por 60 min em estufa a 37 °C. Após a incubação, a reação foi interrompida com a adição de 50 μL /poço de ácido sulfúrico (H_2SO_4) 2M, e em seguida foi realizada a leitura em leitor de microplacas a 450 nm. A concentração de H_2O_2 nas amostras foi calculada com o uso de uma curva padrão constituída de H_2O_2 com concentrações conhecidas. Os valores finais foram expressos em mmol/ml de hemoglobina.

Curva padrão do H_2O_2

	H_2O_2 (μL)	Tampão (pH 7) (μL)	$[\text{H}_2\text{O}_2]$ (mmol/L)	Absorbância
1° ponto	600	400	1,2	1,2600
2° ponto	550	450	1,1	1,2150
3° ponto	500	500	1,0	1,0955
4° ponto	450	550	0,9	0,9845
5° ponto	400	600	0,8	0,8780
6° ponto	350	650	0,7	0,7470
7° ponto	300	700	0,6	0,7110
8° ponto	250	750	0,5	0,5730
9° ponto	200	800	0,4	0,4590
10° ponto	150	850	0,3	0,3525
11° ponto	100	900	0,2	0,2345

$$y=1,0434x+0,0433$$

$$R^2 = 0,9961$$

- Superóxido de dismutase (SOD)

Para determinação da atividade da SOD eritrocitária foi preparada a solução eritrocitária, na qual, a partir do lisado 1, foi realizada uma segunda diluição 1:500 em tampão fosfato (50mM) (lisado 2).

O método baseia-se na capacidade desta enzima em catalisar a reação do superóxido ($O_2\bullet$) em H_2O_2 diminuindo assim a razão de auto-oxidação do pirogalol (MARKLUND; MARKLUND, 1974). A quantificação desta enzima é dada em unidades relativas, sendo uma unidade de SOD definida como a quantidade de enzima que inibe em 50% a velocidade de oxidação do pirogalol. Antes da análise, foi feito um mapa da placa, e sua montagem feita em ambiente com pouca luz. O branco, padrão e amostra foram realizados em triplicata. Antes de iniciar os testes, foi feita a leitura da placa vazia a 570nm. A placa foi montada conforme quantidade recomendada, para o branco, 144 μ L de tampão fosfato (50mM) + 6 μ L Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio (MTT) (1,25mM), para o padrão, 129 μ L de tampão fosfato (50mM) + 6 μ L de MTT (1,25mM) + 15 μ L de pirogalol (100mM) e para a amostra, 99 μ L de tampão fosfato (50mM) + 30 μ L de amostra + 6 μ L de MTT (1,25mM) + 15 μ L de pirogalol (100mM). Após esta etapa a placa foi protegida da luz com papel alumínio e incubada a 37°C por 5 minutos em estufa. Em seguida foi adicionada em todos os poços 150 μ L de Dimetilsulfóxido ou Sulfóxido de dimetilo (DMSO) a fim de paralisar a reação. Feito isso, foi realizada a leitura da placa a 570nm. Os valores finais foram expressos em U de SOD/mg de hemoglobina.

- Glutathione S-transferase (GST)

Para determinação da atividade da GST eritrocitária foi preparada a solução eritrocitária, o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM), obtendo uma diluição final de 125 vezes (lisado 2).

A atividade da enzima GST foi mensurada em triplicata. Sua determinação baseia-se no princípio no qual o 1-cloro-2,4-dinitrobenzeno (CDNB) é metabolizado pela GST conjugando-se à glutathione na sua forma reduzida (GSH), com aumentos de absorbância a 340 nm, conforme descrito por Habig (1974). No momento da análise, foram adicionados em cubeta de quartzo (1,0ml) os seguintes reagentes na ordem citada: 776 μ l de tampão fosfato (0,1 M; pH 7,0), 8 μ l de CNDB (0,1 M diluído em etanol 80%), 8 μ l de GSH (0,1 M diluído em tampão fosfato a 0.1M, pH

7,0) e 8 µl da amostra. Para o branco, foram utilizados 784 µl de tampão fosfato (0,1 M; pH 7,0), 8 µl de CNDB (0,1 M diluído em etanol 80%) e 8 µl de GSH (0,1 M diluído em tampão fosfato a 0,1M, pH 7,0). Logo após, foi realizada as leituras das absorvâncias em espectrofotômetro a 340 nm. As absorvâncias foram determinadas no tempo 0, 30, 60 e 90 segundos. A formação do conjugado ocorre espontaneamente no substrato CDNB em reação não enzimática, sendo acelerada pela atividade das enzimas GST. Uma unidade (U) de GST equivale à quantidade de enzima que forma 1mol do conjugado glutationa-2,4- dinitrobenzeno por minuto. O coeficiente de extinção molar do CDNB 340 = 9.6 mM⁻¹ cm⁻¹ foi utilizado para os cálculos (HABIG et al., 1974).

Para o cálculo da atividade de GST (µmol min⁻¹ g⁻¹), foi utilizada a seguinte equação:

$$\Delta A_{340} \times \text{diluições}/\varepsilon = A_{340} \times 1000 (100 \text{ cubeta} \times 10f): 9.6 = A_{340} \times 104,17$$

$$\text{onde } \varepsilon = 9.6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$$

Os valores finais foram expressos em µmol/ min/ ml de hemoglobina.

5.4.9. Dosagem de hemoglobina

A hemoglobina foi aferida por ensaio colorimétrico mediante a utilização de kit de análise específico de Hemoglobina Bioclin ref.K023 (Belo Horizonte-MG, Brasil) e o padrão de hemoglobina Bioclin ref. K029 (Belo Horizonte-MG, Brasil). O ensaio baseou-se na oxidação do átomo de Ferro (Ferro II) da molécula de hemoglobina pelo ferricianeto de potássio em pH fracamente alcalino, formando a metahemoglobina que é convertida em cianometahemoglobina após a reação com o cianeto de potássio. A coloração avermelhada é proporcional à concentração de hemoglobina presente na amostra.

Para a dosagem de hemoglobina a massa de eritrócito foi diluída em quatro partes iguais de água destilada gelada (1:4) e depois utilizada para a dosagem.

Antes da análise foi preparado o reagente de trabalho: frasco do reagente de Cor Estoque (Tampão Fosfato 200 mmol/L, ferricianeto de potássio 120 mmol/L, cianeto de potássio 150 mmol/L e surfactante) diluído em 500 mL de água destilada ou deionizada, depois, completou-se o volume para 1000 mL com água destilada ou

deionizada. Posteriormente foi preparado o padrão (2,5 mL de reagente de trabalho + 10 µl de padrão), o padrão contém hemoglobina, estabilizante e conservante, e para a amostra (2,5 ml de reagente de trabalho + 25 µl de amostra), depois foram homogeneizados e após 5 minutos pipetou-se em placa de elisa 200 µl do padrão e de cada amostra em duplicata, e em seguida foi realizada a leitura a 540nm em espectrofotômetro, acertando o zero com o reagente de trabalho. Ao final, foi calculado o valor em mg/dL de hemoglobina:

$$\text{Fator de Calibração (46,7343)} = \frac{\text{Concentração do Padrão (11,6 g/dL)}}{\text{Absorbância do padrão}}$$
$$\text{Hemoglobina (g/dL)} = \text{Absorbância da amostra} \times \text{Fator de Calibração}$$

5.5. Definição da síndrome metabólica

A presença de SM foi definida como a presença de três ou mais dos cinco critérios harmonizados pela IDF e AHA/NHLBI (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2006; ALBERTI et al., 2009):

1. *Obesidade abdominal*: PC $\geq$ 90 cm em homens, e $\geq$ 80 cm em mulheres;
2. *Hipertrigliceridemia*: $\geq$ 150 mg/dL ou uso de medicamentos para reduzir os triglicerídeos;
3. *HDL-c reduzido*: $<$ 40 mg/dL em homens, e $<$ que 50 mg/dL em mulheres ou uso de medicamento para aumentar as concentrações de HDL-c;
4. *Hipertensão arterial*: $\geq$ 130 mmHg e, ou, $\geq$ 85 mmHg ou uso de medicamento anti-hipertensivo;
5. *Hiperglicemia*: $\geq$ 100 mg/dL ou uso de medicamento hipoglicemiante e, ou, insulina.

5.6. Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa SPSS (versão 22.0). Os dados registrados foram revisados com o objetivo de detectar informações ausentes e inconsistências nos dados e excluídos os *outliers*. As variáveis quantitativas com distribuição normal (segundo o teste de Kolmogorov-Smirnov) foram expressas em média e desvio padrão (DP) e aquelas que não apresentaram a distribuição normal foram expressas em mediana e intervalo interquartil. Para as variáveis qualitativas foi apresentada a distribuição de frequências.

Foi utilizado o teste de qui-quadrado de *Pearson* para comparação de proporções e, quando necessário, este foi substituído pelo teste exato de *Fisher*. Para a comparação de médias foram utilizados os *testes t de Student* (2 grupos) e a análise de variância (ANOVA) (3 ou mais grupos) seguido pelo teste *post hoc* de *Tukey's*. No caso de variáveis cuja distribuição não era normal foram utilizados os testes de *Mann Whitney* (para comparação de dois grupos independentes) e o teste de *Kruskal-Wallis* (3 ou mais) seguido pelo teste *post hoc* de *Dunn's*.

Para os testes de associações foi utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson* para variáveis com distribuição normal ou *Spearman* nos demais casos.

Modelos de regressão linear multivariada foram utilizados para identificar fatores preditivos de componentes da SM, ajustado para variáveis relevantes e seus respectivos intervalos de confiança de 95%.

O nível de significância (α) adotado para todos os testes de hipóteses foi de 5%.

Referências Bibliográficas

ALBERTI, K. G. M. M. 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**, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

BERGMAN, R. N. et al. A better index of body adiposity. **Obesity**, v. 19, p. 1083-1089, 2011.

BRASIL, A. R. et al. C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. **J Pediatr**, v. 83, n. 5, p. 477-480, 2007.

BUEGE, J. A. ; AUST, S. D. Microsomal Lipid Peroxidation. In: **Methods in Enzymology**. p. 302 – 310, 1978.

FERNANDEZ-BALLART, J. D. et al. Validation of a semiquantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. **British Journal of Nutrition**, In press, v. 103, n. 12, p. 1808-1816, 2010.

FOLCH, J.; LEES, M. G. H. STANLEY, G. H. S. Simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. **J. Biol. Chem**, v. 226, p. 497-509, 1957.

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

GRISHAM, B. .; JOHNSON, G. .; LANCASTER, J. Quantitation of Nitrate na Nitrite in Extracellular Fluids. **Methods**, v. 268, n. 1986, p. 237–246, 1996.

GUENTHER, P. M.; REEDY, J.; KREBS-SMITH, S. M. Development of the Healthy Eating Index-2005. **Journal of American Dietary Association**, v. 108, n. 11, p. 1896-1901, 2008.

HABIG, H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-Transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130-7139, 1974.

HARTMAN, L.; LAGO, R. C. A. Rapid preparation on fatty acid methyl esters from lipids. **Laboratory practice**, 1973.

International Diabetes Federation. The IDF consensus word wide definition of the metabolic syndrome. 2006. [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF Meta def final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf).

MANCIA, G. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Journal of Hypertension**, v. 25, n. 6, p. 1105-87, 2007. Erratum in: **Journal of Hypertension**, v. 25, n. 8, p. 1749, 2007.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a conveniente assay for superoxide dismutase. **Eur J Biochem**, v. 47, p. 469–474, 1974.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Atividade física e saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

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

NOUROOZ-ZADEH, J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. **Methods in enzymology**, v. 300, p. 58-62, 1999.

Organización Mundial de la Salud. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un Comité de Expertos de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1995.

PETERSSON, H.; DARYANI, A.; RISÉRUS, U. Sagittal abdominal diameter as a marker of inflammation and insulin resistance among immigrant women from the Middle East and native Swedish women: a cross-sectional study. **Cardiovasc Diabetol**, v. 6, 2007.

PITANGA, F. J. G.; LESSA, I. Razão cintura-estatura como discriminador do risco coronariano de adultos. **Rev Assoc Med Bras**, v. 52, n. 3, p. 157-161, 2006.

PREVIDELLI, A. et al. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. **Revista de Saúde Publica**, v. 45, p. 794-798, 2011.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The Product of Fasting Glucose and Triglycerides As Surrogate for Identifying Insulin Resistance in Apparently Healthy Subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299-304, 2008.

Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Sociedade Brasileira de Diabetes, Sociedade Brasileira de Estudos da Obesidade. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arq Bras Cardiol**, v. 84, p. 3-28, 2005.

VALDEZ, R. A simple model-based index of abdominal adiposity. **J Clin Epidemiol**, v. 44, n. 9, p. 955-956, 1991.

World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000.

6. RESULTADOS

6.1. Artigo 01: *Malondialdeído plasmático como preditor do número de componentes da síndrome metabólica e sua correlação inversa com o malondialdeído eritrocitário.*

6.2. Artigo 02: *Ácido úrico prediz o número de componentes da síndrome metabólica em adultos aparentemente saudáveis: Implicações metabólicas e inflamatórias.*

**Malondialdeído plasmático como preditor do número de componentes da
síndrome metabólica e sua correlação inversa com o malondialdeído
eritrocitário**

*Larissa Oliveira Chaves, Júlia Cristina Cardoso Carraro, Fernanda de Carvalho
Vidigal, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Jerusa Maria de Oliveira, Josefina
Bressan*

Larissa Oliveira Chaves – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil - + 55 (31) 38993388 - larissaochaves@yahoo.com.br

Júlia Cristina Cardoso Carraro – Departamento de Nutrição Clínica e Social, Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil - +55 (31) 3559 1838 - juliacarraro@gmail.com

Fernanda de Carvalho Vidigal – Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil - +55 (35) 3299-1110/ 3299-1106 - fcvidigal@gmail.com

Maria do Carmo Gouveia Peluzio – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil - +55 (31) 3899-2111/ 3899-1275 – mpeluzio@ufv.br

Jerusa Maria de Oliveira – Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil – oliveira.jerusal@gmail.com

Josefina Bressan – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brasil - +55 (31) 3899-2692 - jbrm@ufv.br

Autor correspondente:

Josefina Bressan

Address: Av PH Rolfs s/n, Campus Universitário. CEP: 36571-000 – Viçosa, MG – Brasil. Tel.: +55 (31) 3899-2692, +55 (31) 3899-3388; fax: +55 (31) 3899-2541. E-mail address: jbrm@ufv.br. Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa

Conflito de interesse

Autores declaram não haver conflito de interesse

Resumo

Introdução: O número de componentes da síndrome metabólica (SM) pode aumentar o estresse oxidativo, e este, está relacionado a processos inflamatórios e metabólicos. A cronicidade deste processo tem implicações sobre a etiopatogenia de doenças crônicas não transmissíveis, entre elas, a aterosclerose e diabetes. **Objetivo:** Identificar as possíveis relações entre os marcadores do estresse oxidativo e o número de componentes da SM, assim como avaliar a relação entre o malondialdeído (MDA) plasmático e o eritrocitário quanto aos parâmetros metabólicos e inflamatórios. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal, com participação de 210 indivíduos, de ambos os sexos, aparentemente saudáveis e idade entre 20 e 59 anos. Foram analisadas características antropométricas, de composição corporal, marcadores metabólicos, de estresse oxidativo e inflamatórios e o perfil de ácidos graxos plasmáticos. A ingestão dietética foi avaliada por meio de um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo e a qualidade da dieta foi avaliada de acordo com o Índice de qualidade da dieta. A resistência à insulina foi estimada pelo índice HOMA-IR e TyG. **Resultados:** O MDA plasmático apresentou maiores concentrações no grupo ≥ 2 componentes da SM, diferindo significativamente do grupo zero componente ($p=0,001$). Indivíduos com maiores concentrações de MDA plasmático apresentaram maiores valores de TG, LDL-c, VLDL, resistência à insulina e IL-6, e diminuição de ácido linoleico. O MDA eritrocitário associou-se negativamente ao TG, LDL/HDL, CT/HDL e ácido linolelaídico e positivamente ao HDL-c e IL-6. Em contrapartida, o MDA plasmático associou-se negativamente ao HDL-c e ácido linoleico e positivamente aos TG, LDL-c, CT, VLDL, TyG, IL-1 β , IL-6, ácido linolelaídico. O MDA plasmático predisse o número de componentes da SM mesmo após ajustes. **Conclusão:** O MDA plasmático apresenta papel preditor em relação ao número de componentes da SM. Além disso, o MDA plasmático e o eritrocitário revelaram comportamento inverso, sugerindo que o MDA plasmático e não o eritrocitário esteja relacionado às alterações metabólicas e inflamatórias, indicando ser um potencial biomarcador precoce do risco cardiometabólico.

Palavras-chaves: Estresse oxidativo, malondialdeído plasmático, malondialdeído eritrocitário, MDA, síndrome metabólica, inflamação.

Introdução

A Síndrome metabólica (SM) representa um dos maiores desafios da saúde pública no mundo e sua incidência vem aumentando nos últimos tempos (SHERLING; PERUMAREDDI; HENNEKENS, 2016). É caracterizada por um conjunto de fatores de riscos cardiometabólicos, que incluem, obesidade abdominal/visceral, dislipidemias, hipertensão arterial sistêmica e hiperglicemia, fatores que predis põem ao desenvolvimento de alterações crônicas como o diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) e as doenças cardiovasculares (DCV), aumentando assim a mortalidade (VOLP et al., 2010; BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015; VIDIGAL et al., 2015). A resistência à insulina e a obesidade têm sido os principais fatores predisponentes, no entanto, apesar da grande importância da obesidade, observa-se que indivíduos com peso normal podem ser insulino dependentes e apresentar a síndrome (BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015). Sua etiologia ainda é desconhecida, mas sugere-se que seu desenvolvimento seja devido à complexa interação de fatores genéticos, idade e estilo de vida, podendo influenciar ainda, os níveis hormonais, estado pró-inflamatório e estresse oxidativo (SAVINI et al., 2013).

O estresse oxidativo e a inflamação estão inter-relacionados e também se associam à resistência à ação da insulina e, conseqüentemente, a maiores riscos de distúrbios metabólicos (BARBOSA et al., 2010; BONDIA-PONS; RYAN; MARTINEZ, 2012). Embora esses mecanismos não estejam completamente elucidados, evidências clínicas e experimentais sugerem um papel central do estresse oxidativo, podendo ser considerado um novo componente da SM (GRATTAGLIANO et al., 2008; HOPPS et al., 2010).

A instalação do processo de estresse oxidativo decorre da existência de um desequilíbrio entre as moléculas oxidantes e o sistema antioxidante, que pode ocorrer em conseqüência do aumento da produção de radicais livres e/ou espécies reativas não radicais, ou quando o sistema de defesa antioxidante está ineficiente, podendo haver a combinação desses dois eventos (POLJSAK; ŠUPUT; MILISAV, 2013). Vários fatores podem contribuir para esse desequilíbrio, como a exposição ambiental aos agentes oxidantes, ingestão inadequada de antioxidantes ou alterações

enzimáticas (BASTOS et al., 2016). Essa condição facilita a oxidação de biomoléculas como os lipídios, proteínas e DNA, gerando metabólitos específicos, os biomarcadores do estresse oxidativo (MORETO et al., 2015). Um desses marcadores é o malondialdeído (MDA), produto da peroxidação lipídica que acomete os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) de membranas. Elevadas concentrações de MDA refletem o estresse do organismo, por isso, é considerado um biomarcador de dano oxidativo (AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014). Moreto et al. (2015) observaram associação positiva entre MDA e proteína C-reativa (PCR), mostrando que quando o balanço oxidativo é rompido, há também resposta inflamatória alterada. A cronicidade do processo em questão tem implicações sobre a etiopatogenia de enfermidades crônicas não transmissíveis, entre elas, aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e câncer (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013).

Já está documentado na literatura que os componentes da SM podem causar aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) (moléculas altamente reativas formadas como produtos do metabolismo normal do oxigênio) e o comprometimento das defesas antioxidantes enzimáticas (BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015; TANGVARASITTICHAI, 2015). Dessa forma, estudos acerca da avaliação do estresse oxidativo vêm adquirindo relevância significativa, por desempenhar um importante papel na fisiopatologia da SM e de seus componentes, além de estarem envolvidos em outros processos patológicos (DAI et al., 2009; KANDĚÁR et al., 2014).

Diante do exposto, a busca de novos e apropriados biomarcadores em indivíduos jovens e saudáveis possibilita o diagnóstico precoce, de forma a antecipar a ocorrência da enfermidade, possibilitando otimizar seu tratamento. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi identificar as possíveis relações entre os marcadores do estresse oxidativo e o número de componentes da SM, bem como avaliar a relação entre o MDA plasmático e o eritrocitário quanto aos parâmetros metabólicos e inflamatórios em indivíduos aparentemente saudáveis.

Materiais e métodos

Sujeitos

Trata-se de um estudo transversal realizado com profissionais de saúde do município de Viçosa. Foram convidados a participar do estudo, profissionais de saúde e estudantes de graduação dos dois últimos anos dos cursos da área da saúde, com idade entre 20 e 59 anos. Foram incluídos aqueles que não estavam em uso de corticoides e antibióticos, sem internação e doença grave nos últimos anos, e no caso de mulheres, que não estivessem grávidas ou amamentando. Uma amostra de 210 voluntários foi selecionada para este estudo, e todos assinaram o termo de consentimento livre esclarecido. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Ref. 005/2011), de acordo com os Princípios da Declaração de Helsinque.

Antropometria, composição corporal e pressão sanguínea

As medidas de peso, estatura e perímetro do quadril (PQ) foram aferidas de acordo com as técnicas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). O perímetro da cintura (PC), medido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca e a relação cintura-quadril (RCQ) foram avaliados como marcadores de acumulação central de gordura. O percentual de gordura corporal foi determinado por Impedância bioelétrica (Biodynamics 310®, Biodynamics Corporation, Seattle, WA). Os valores de IMC (kg/m^2) e gordura corporal total (%) foram avaliados como indicadores de adiposidade.

As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas seguindo os critérios recomendados pela OMS (WHITWORTH; CHALMERS, 2004) usando esfigmomanômetro digital (OMROM 142INT Healthcare Co, Kyoto, Japão).

Ingestão dietética e estilo de vida

A ingestão dietética foi avaliada por meio de um questionário de frequência alimentar semiquantitativo validado, com 136 itens alimentares (FERNANDEZ-BALLART et al., 2010). A qualidade da dieta foi calculada de acordo com a adaptação do Healthy Eating Index (HEI) (GUENTHER; REEDY; KREBS-SMITH, 2008) para a população brasileira (PREVIDELLI et al., 2011), de acordo com as recomendações de ingestão para cada grupo alimentar.

A prática de atividade física foi avaliada por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão longa (MATSUDO et al., 2001), sendo classificados como ativos os indivíduos com prática de atividade física ≥ 150 minutos/semana. Dados sobre hábito de fumar foram investigados em questionários estruturados.

Marcadores metabólicos e inflamatórios

As amostras de sangue foram obtidas após um jejum de 12 horas, mediante punção venosa. O plasma (EDTA) e o soro foram separados do sangue total por centrifugação a 2500 rpm, a 4° C por 10 min (Megafuge 11R, Thermo Scientific, Waltham, MA) e imediatamente congelados a -80°C até o momento das análises. As concentrações séricas de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), colesterol-lipoproteína de alta densidade (HDL-c), glicose e insulina foram mensurados por testes colorimétricos, conforme instruções do fabricante. As concentrações de colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) foram calculadas segundo equações de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A resistência à insulina foi estimada pelo HOMA-IR, definida como [glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum (IU/ml)] / 22,5 (MATTHEWS et al., 1985) e o índice de TyG, calculado como $\text{Ln} [(\text{triglicerídeos (mg/dl)} \times (\text{glicose (mg/dl)})/2)]$ (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). O complemento C3 sérico foi medido pelo método imunoturbidimétrico e as concentrações séricas de proteína C-reativa (PCR) foram determinadas por ELISA (Multiskan FC, Thermo Scientific) utilizando o kit ultrasensível da proteína DSL-C reativa. O ácido úrico foi determinado pelo método colorimétrico enzimático no equipamento Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics, Basel, Suíça). As concentrações plasmáticas de diferentes citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL-6, IL-1 β , IL-10) e adiponectina foram determinados por ELISA, utilizando um kit comercial Biosource / Sellex. As concentrações plasmáticas de PAI-1 foram determinadas por ELISA, utilizando um kit comercial (Invitrogen).

Marcadores do estresse oxidativo

Antes da determinação dos marcadores de estresse oxidativo em eritrócitos, foram realizadas duas etapas de diluição da massa eritrocitária (lisado 1: as hemácias foram diluídas em quatro partes iguais de água destilada gelada; lisado 2: a partir do lisado 1, foi realizada uma segunda diluição em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) para obtenção da solução eritrocitária). A proporção utilizada foi de acordo com os testes realizados para cada marcador.

A análise de peroxidação de lipídios baseou-se na dosagem das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), que tem como produto o malondialdeído (MDA). Foi realizada, em duplicata, em plasma e eritrócitos. O MDA plasmático foi determinado de acordo com metodologia descrita por Buege e Aust (1978), e os resultados foram expressos em nanomol de equivalentes de MDA por mL de plasma, utilizando-se o coeficiente de extinção molar de $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Para determinação do MDA eritrocitário, o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) e, posteriormente, conforme a mesma metodologia, com modificações (BUEGE J.A; AUST, 1978). Os valores finais foram expressos em $\mu\text{mol/ mg}$ de hemoglobina.

Para avaliação da concentração de óxido nítrico (ON), o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) e, em seguida, as análises foram realizadas em duplicata por meio do Reativo de Griess (sulfanilamida a 1% e naftil-etileno-diamina a 0,1% em H_3PO_4 a 2,5%) (GRISHAM; JOHNSON; LANCASTER, 1996). Sua concentração foi determinada utilizando-se uma curva padrão com concentrações conhecidas de nitrito de sódio que variou de 0-125 $\mu\text{M/L}$ e os valores finais foram expressos em $\mu\text{M/ml}$ hemoglobina.

Para determinação da concentração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0), logo após, a análise foi realizada em duplicata segundo metodologia adaptada de Nourooz-Zadeh (1999). Sua concentração foi calculada com o uso de uma curva padrão constituída de H_2O_2 com concentrações que variaram de 0,2-1,2 mmol/L e os valores finais foram expressos em mmol/ml de hemoglobina.

A atividade da superóxido dismutase (SOD) baseou-se na capacidade desta enzima em catalisar a reação do superóxido (O_2^-) em H_2O_2 , diminuindo assim a razão de auto-oxidação do pirogalol. Primeiramente, o lisado 1 de hemácias foi diluído (1:500) em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) e, em seguida, realizada a análise em triplicata segundo metodologia adaptada (MARKLUND; MARKLUND, 1974). Os

valores finais foram expressos em U de SOD/mg de hemoglobina. Para determinação da enzima glutathione S-transferase (GST), o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0), e, posteriormente, sua atividade foi mensurada a partir da formação do conjugado glutathione-2,4-dinitrobenzeno e estimada pela variação da absorbância a 340 nm por 90s, em triplicata, segundo metodologia adaptada (HABIG; PABST; JAKOBY, 1974). O coeficiente de extinção molar do CDNB ($340 = 9,6 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) foi utilizado para os cálculos e a atividade da GST foi expressa em $\mu\text{mol/ min/ ml}$ de hemoglobina.

Para a dosagem de hemoglobina, a massa eritrocitária foi diluída em quatro partes iguais de água destilada gelada, em seguida, foi determinada por ensaio colorimétrico mediante a utilização de kit específico de Hemoglobina (Bioclin ref.K023; Belo Horizonte-MG, Brasil) e padrão de hemoglobina (Bioclin ref. K029; Belo Horizonte-MG, Brasil). As análises de hemoglobina foram realizadas em duplicata.

Perfil de ácidos graxos plasmático

O perfil de ácidos graxos plasmático foi determinado por cromatografia gasosa. A extração de lipídios foi obtida de acordo com a metodologia descrita por Folch et al (1957). Após extração, os lipídios foram submetidos à saponificação e esterificação, segundo metodologia de Hartman e Lago (1973). As análises foram realizadas em um cromatógrafo a gás (CG Solution SHIMADZU), equipado com detector FID). Para registro e análise dos cromatogramas, o aparelho foi acoplado a um microcomputador, utilizando-se o programa GC Solution. Os compostos foram separados e identificados em uma coluna capilar (Carbowax 30 m x 0,25 mm). Para a separação cromatográfica, 1 μL de amostra foi injetado em sistema *Split* = 5. O gás nitrogênio foi utilizado como carreador com velocidade linear programada para 43.2 cm/s e os gases hidrogênio e ar sintético formaram a chama no detector. As temperaturas do injetor e do detector foram controladas isotermicamente em 200°C e 220°C. A temperatura inicial da coluna foi de 100°C (mantida por 5 minutos), aumentando em 4°C por minuto até atingir 220 °C (mantida por 20 minutos). O fluxo do gás de arraste na coluna foi de 1,0 mL/minuto.

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa SPSS (versão 22.0). Os resultados foram apresentados como média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartilico), de acordo com a normalidade das variáveis, a qual foi testada pela aplicação do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Os indivíduos foram categorizados em três grupos de acordo com o número de componentes da SM: zero, um e maior ou igual a dois, e também, segundo os quartis do MDA plasmático, comparando-se o primeiro ($\leq 0,345$ nmol/ml) e o quarto quartil ($>1,433$ nmol/ml). Para comparação de médias entre dois grupos, utilizou-se teste *t de Student* ou *Mann-Whitney*, de acordo com a distribuição dos dados, e o teste de Qui-quadrado (χ^2) para comparação de frequências das variáveis categóricas (sexo, atividade física e hábito de fumar). A comparação de médias entre três grupos foi obtida por meio dos testes ANOVA ou *Kruskal-Wallis*, seguidos respectivamente pelos testes *post hoc* de *Tukey's* e *Dunn's*. Para os testes de associações foi utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson* para variáveis com distribuição normal ou *Spearman* nos demais casos. Análise de regressão linear multivariada foi realizada para avaliação do efeito da concentração de MDA plasmático sobre a predição do número de componentes da SM, ajustando-se pelas variáveis de confusão. O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes de hipóteses.

Resultados

Duzentos e dez indivíduos foram incluídos no estudo, sendo 73,8% do sexo feminino. A mediana de idade foi de 27 (24-31) anos e a média de IMC $22,7 \pm 3,4$ kg/m². Verificou-se uma prevalência de 14,8% (n=31) de indivíduos com presença de dois ou mais componentes da SM e 36,7% (n=77) de apenas um. Além disso, o MDA plasmático apresentou maiores concentrações no grupo ≥ 2 componentes da SM, diferindo significativamente ao grupo zero componente ($p<0,05$). As enzimas antioxidantes GST e SOD apresentaram suas maiores atividades no grupo de indivíduos com zero componente, porém, sem diferença estatística (Tabela1).

Tabela 1: Marcadores de estresse oxidativo de acordo com o número de componentes da síndrome metabólica.

Marcadores Oxidativos	Total (n=210)	Número de componentes da SM			p
		0 (n=102)	1 (n=77)	≥ 2 (n=31)	
GST	0,083 (0,055-1,64)	0,087 (0,056-0,175)	0,080 (0,052-0,153)	0,067 (0,054-0,091)	0,217
SOD	4,925 (1,787-6,980)	5,175 (1,715-6,943)	5,085 (2,348-7,375)	3,77 (1,645-5,833)	0,353
MDA p.	0,694 (0,345-1,433)	0,763 (0,383-1,419) ^a	0,784 (0,498-2,153) ^a	1,182 (0,423-1,837) ^b	0,023
MDA e.	1,660 (1,480-2,070)	1,655 (1,505-2,252)	1,640 (1,447-1,860)	1,680 (1,518-2,085)	0,351
Óxido nítrico	0,205 (0,189-0,222)	0,205 (0,189-0,224)	0,201 (0,182-0,216)	0,215 (0,196-0,225)	0,131
Peróxido de hidrogênio	0,005 (0,004-0,006)	0,005 (0,005-0,006)	0,005 (0,005-0,006)	0,005 (0,005-0,005)	0,744

p <0,05

ANOVA com teste *post-hoc* de Tukey para variáveis paramétricas. Teste de Kruskal-Wallis com teste *post-hoc* de Dunn's para variáveis não paramétricas. Comparação entre colunas. Letras diferentes indicam diferença estatística entre os valores apresentados. Resultados apresentados em mediana (intervalo interquartilico).

GST, glutathione s-transferase; SOD, superóxido dismutase; MDA p., malondialdeído plasmático; MDA e., malondialdeído eritrocitário; SM, síndrome metabólica.

Unidades dos marcadores: GST, µmol/ min/ ml de hemoglobina; SOD, U SOD/ mg hemoglobina; MDA p., nmol de MDA/ml de plasma; MDA e., µmol /mg hemoglobina; óxido nítrico, µM/ml hemoglobina; peróxido de hidrogênio, mmol/ml de hemoglobina.

Os indivíduos com maiores concentrações de MDA plasmático (4º quartil) mostraram-se mais fisicamente ativos em relação aos do primeiro quartil e apresentaram maiores valores de TG, LDL-c, VLDL e resistência à insulina (avaliada pelo índice TyG). Esses indivíduos também evidenciaram alteração inflamatória, com maiores concentrações de IL-6, e diminuição de ácido linoleico plasmático (Tabela 2).

O MDA plasmático não foi influenciado pelo sexo, idade, tabagismo (Tabela 2), ingestão calórica e de nutrientes e pela qualidade geral da dieta avaliada pelo HEI (dados não mostrados).

Tabela 2: Caracterização dos indivíduos segundo os quartis de malondialdeído plasmático.

Variáveis	Total (n=210)	Quartis do MDA plasmático		p
		1º quartil ($\leq 0,345$ nmol/ml) (n=52)	4º quartil ($>1,433$ nmol/ml) (n=51)	
Idade (anos)*	27 (24-31)	26 (24,5-28,5)	26 (24-28)	0,176
<i>Sexo</i>				
Feminino	155 (73,8%)	36 (47,4%)	40 (52,6%)	0,218
Masculino	55 (26,2%)	11 (36,7%)	19 (63,3%)	
<i>Atividade Física</i>				
Ativo	178 (84,8%)	39 (42,4%)	53 (57,6%)	0,001
Não ativo	32 (15,2%)	21 (77,8%)	6 (22,2%)	
<i>Hábito de fumar</i>				
Fumante, ex-fumante	7 (3,6%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,601
Não fumante	186 (96,4%)	41 (43,6%)	53 (56,4%)	
<i>Parâmetros antropométricos</i>				
Peso (kg)*	60,7 (54,3-72,0)	59,6 (55,4-79,7)	62,8 (59,2-66,9)	0,264
Altura (cm)†	1,67 $\pm$ 0,083	1,67 $\pm$ 0,08	1,68 $\pm$ 0,08	0,679
PC (cm)*	77,2 (72,0-85,0)	74,9 (71,5-98,8)	79,0 (73,8-83,5)	0,654
PQ (cm)†	98,71 $\pm$ 6,51	99,23 $\pm$ 5,51	99,19 $\pm$ 6,00	0,971
RCQ*	0,79 (0,75-0,84)	0,79 (0,77-0,92)	0,82 (0,74-0,83)	0,691
IMC (kg/m ²)†	22,7 $\pm$ 3,4	22,6 $\pm$ 3,6	23,0 $\pm$ 2,8	0,581
Gordura corporal (%)†	22,7 $\pm$ 6,5	22,7 $\pm$ 7,0	21,7 $\pm$ 6,4	0,418
<i>Parâmetros metabólicos</i>				
PAS (mmHg)*	106,7 (100,5-116,7)	107,5 (99,0-123,8)	103,2 (96,3-133,0)	0,345
PAD (mmHg)†	67,2 $\pm$ 7,7	67,8 $\pm$ 7,3	66,8 $\pm$ 8,3	0,529
Colesterol total (mg/dL)†	184,0 $\pm$ 36,4	188,3 $\pm$ 33,3	178,1 $\pm$ 36,6	0,141
HDL-c (mg/dL)†	59,3 $\pm$ 15,3	60,3 $\pm$ 15,0	57,0 $\pm$ 15,6	0,268
Triglicerídeos (mg/dL)*	86,5 (60,0-116,0)	74,0 (55,0-104,5)	78,0 (62,0-119,0)	0,020
LDL-c (mg/dL)†	105,8 $\pm$ 30,9	101,4 112,5 $\pm$ 27,2 29,4	112,5 $\pm$ 27,2	0,049
VLDL (mg/dL)*	17,2 (12,0-23,2)	14,8 (11,0-20,9)	15,6 (12,4-23,8)	0,020
CT/HDL*	3,1 (2,6-3,8)	3,35 (3,24-3,55)	2,67 (2,55-3,38)	0,604
LDL/HDL†	1,90 $\pm$ 0,77	1,99 $\pm$ 0,69	1,93 $\pm$ 0,91	0,726
Glicemia de jejum (mg/dL)*	86,0 (80,0-93,0)	77,0 (72,5-89,5)	91,0 (84,0-94,0)	0,400
Insulina (μ UI/mL)*	6,5 (4,6-8,8)	7,0 (6,4-13,5)	7,9 (6,9-9,8)	0,111
HOMA-IR*	1,35 (0,94-1,89)	1,36 (1,19-2,79)	1,69 (1,60-2,20)	0,068
Índice TyG†	8,22 $\pm$ 0,47	8,02 $\pm$ 0,40	8,25 $\pm$ 0,47	0,009
Ácido úrico (mg/dL)*	3,8 (3,2-4,8)	3,9 (3,4-4,5)	3,2 (0,0-4,9)	0,258
<i>Parâmetros inflamatórios</i>				
PAI-1 (pg/mL)†	1279,0 $\pm$ 516,2	1099,0 $\pm$ 294,2	1440,0 $\pm$ 843,5	0,348
IL-10 (pg/mL)*	1,63 (1,38-2,15)	2,18 (1,34-3,22)	1,71 (1,10-1,82)	0,637

IL-1 β (pg/mL)*	1,08 (0,94-1,30)	1,08 (1,08-1,30)	1,08 (1,08-1,08)	0,102
IL-6 (pg/mL)*	1,28 (0,96-1,30)	0,93 (0,93-1,22)	1,05 (0,93-1,48)	0,019
TNF- α (pg/mL)*	6,32 (5,03-7,98)	6,09 (4,58-14,02)	6,06 (5,81-6,77)	0,977
Adiponectina (mcg/mL) *	13,4 (9,4-18,2)	14,4 (10,5-16,2)	12,1 (7,8-15,6)	0,221
Complemento C3 (mg/dL)*	101,0 (87,9-115,3)	91,9 (83,3-105,5)	101,0 (0,0-113,0)	0,220
PCR (mg/L)*	1,0 (0,5-2,0)	1,0 (1,0-4,5)	0,6 (0,0-1,0)	0,397
Perfil lipídico				
Ácidos graxos totais*	0,0022 (0,0014-0,0035)	0,0037 (0,0027-0,0045)	0,0032 (0,0029-0,0033)	0,574
Ácido palmítico†	3,749 $\pm$ 3,11	3,328 $\pm$ 2,875	3,383 $\pm$ 2,979	0,949
Ácido esteárico*	6,30 (5,12-7,22)	7,14 (5,95-7,86)	6,42 (6,30-7,04)	0,237
Ácido oleico†	4,83 $\pm$ 2,81	5,15 $\pm$ 2,78	4,71 $\pm$ 2,80	0,598
Ácido linoleico†	5,19 $\pm$ 2,80	6,53 $\pm$ 1,76	3,94 $\pm$ 2,84	< 0,001
Araquidônico*	0,000 (0,000-0,792)	0,784 (0,185-5,893)	0,194 (0,000-0,653)	0,103
Ácido linolênico*	0,803 (0,293-1,690)	0,615 (0,000-1,149)	0,646 (0,298-0,857)	0,797
Ácido erúico†	4,83 $\pm$ 2,33	4,40 $\pm$ 2,36	5,22 $\pm$ 2,19	0,213

*Variáveis não paramétricas

†Variáveis paramétricas

p < 0,05

Teste do Qui-quadrado (χ^2) para variáveis categóricas apresentadas como N (%). Teste *t* para variáveis paramétricas apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão. Teste de *Mann-Whitney* para variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartilico).

MDA, malondialdeído; PC, perímetro da cintura; PQ, perímetro da cintura, RCQ, relação cintura/quadril; RCE, relação cintura/estatura; IMC, índice de massa corporal; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HDL-c, colesterol-lipoproteína alta densidade; LDL-c, colesterol-lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; CT/HDL, relação colesterol total/HDL; LDL/HDL, relação LDL/HDL; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance; TyG, triglyceride-Glucose Index; PAI-1, Plasminogen activator inhibitor-1; IL-6, interleucina-6; IL-10, interleucina-10 ; IL-1 β , interleucina 1 β ; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; PCR, proteína C reativa.

De modo interessante, as concentrações de MDA plasmático e eritrocitário foram negativamente associadas ($r = -0,216$; $p = 0,002$), o que sugere um comportamento diferente entre eles (Figura 1). Quando analisados separadamente, comportaram-se de modo oposto em relação aos parâmetros metabólicos, inflamatórios e aos ácidos graxos plasmáticos. O MDA eritrocitário apresentou associação negativa com TG, LDL/HDL, CT/HDL e concentração de ácido linolelaídico, e associação positiva com, HDL-c e IL-6. No entanto, o MDA plasmático associou-se negativamente ao HDL,c e ácido linoleico plasmático, e positivamente aos TG, LDL-c, CT, VLDL, TyG, IL-1 β , IL-6 e ácido linolelaídico (Tabela 3).

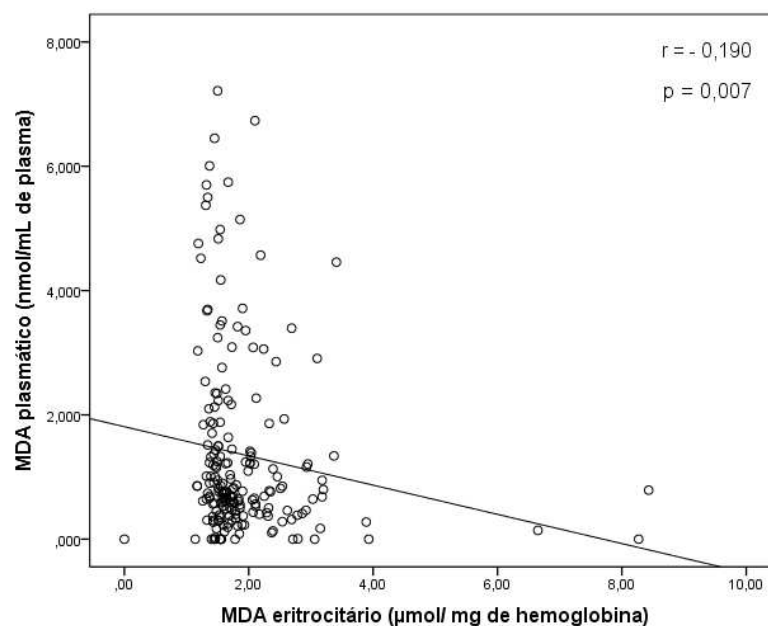


Figura 1: Correlação entre as concentrações de malondialdeído (MDA) plasmático e eritrocitário.

Tabela 3: Correlação entre os marcadores oxidativo e os parâmetros metabólicos, inflamatórios e lipídicos.

Variáveis	MDA plasmático (r)	MDA eritrocitário (r)
Parâmetros metabólicos		
Triglicerídeos (mg/dL)	0,138*	- 0,147*
HDL-c (mg/dL)	- 0,132*	0,143*
LDL-c (mg/dL)	0,146*	- 0,127
Colesterol total (mg/dL)	0,138*	- 0,104
LDL/HDL	- 0,047	- 0,151*
CT/HDL	- 0,001	- 0,178
VLDL (mg/dL)	0,138*	- 0,134
Parâmetros inflamatórios		
TyG	0,137*	- 0,111
IL-1β (pg/mL)	0,154*	- 0,088
IL-6 (pg/mL)	0,251**	0,163*
Perfil lipídico		
C18:2n6t (ácido linolelaídico)	0,267**	- 0,082*
C18:2n6 (ácido linoleico)	- 0,243*	0,035

**p <0,01

*p <0,05

Teste de correlação de *Pearson* para variáveis paramétricas e correlação de *Spearman* para as não paramétricas.

MDA, malondialdeído; HDL-c, lipoproteína alta densidade; LDL-c, lipoproteína de baixa densidade; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; CT/HDL, relação colesterol total/HDL; LDL/HDL, relação LDL/HDL; TyG, triglyceride-Glucose Index; IL-1β, interleucina 1β; IL-6, interleucina-6.

Por fim, uma análise de regressão linear múltipla demonstrou que maiores concentrações de MDA plasmático contribui de forma independente para o aumento do número de componentes da SM, mesmo após ajustes (Tabela 4).

Tabela 4: Análise de regressão linear múltipla mostrando a contribuição independente das concentrações de malondialdeído plasmático sobre o número de componentes da síndrome metabólica.

Variável dependente	β	IC (95%)	R²	Valor de p
<i>Número de componentes da SM</i>	0,675	0,562, 0,788	0,042	< 0,001
Ajuste ¹	- 6,194	- 7,619, 4,769	0,457	< 0,001
Ajuste ²	0,709	0,180, 1,237	0,029	0,009

¹sexo, perímetro da cintura e atividade física.

²Ingestão de lipídio, zinco e gordura saturada.

MDA, malondialdeído; SM, síndrome metabólica; IC, intervalo de confiança.

Discussão

A mensuração de produtos da peroxidação lipídica tem sido comumente explorada para avaliar o estresse oxidativo, assim como, sua relação com os parâmetros metabólicos e inflamatórios (LEE et al., 2012; HO et al., 2013). O MDA é um dos produtos mais avaliados, e tem sido implicado como agente causador de processos citotóxicos, relacionado com danos às membranas celulares e modificações oxidativas (OSMAN et al., 2016). Estudos também relatam que o número de componentes da SM pode estar associado com o aumento do estresse oxidativo (CERIELLO; QUATRARO; GIUGLIANO, 1993; SARBIJANI; KHOSHNIJA; MARJANI, 2015).

Neste contexto, este estudo fornece uma forte evidência da relação entre MDA plasmático e os componentes da SM, e seu papel prejudicial frente aos parâmetros metabólicos e inflamatórios. Maiores concentrações de MDA plasmático foram observados em indivíduos que apresentavam dois ou mais componentes da SM comparados com aqueles sem nenhum componente. De fato, a relação entre o grau de estresse oxidativo e o número de componentes da SM é existente, porém, ainda não é bem compreendido, mas sabe-se que há um risco aumentado de produtos oxidativos levando ao estresse quando o indivíduo possui mais componentes (SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ et al., 2010). O estresse oxidativo tem sido associado a todos os componentes da SM e com o aparecimento de complicações cardiovasculares em indivíduos sindrômicos (FURUKAWA et al., 2004; STOCKER;

KEANEY, 2004). O possível mecanismo envolvido é que os indivíduos portadores de componentes da SM apresentam maior ativação de vias bioquímicas que ocasiona o aumento das EROS, diminuição da proteção antioxidante e consequentemente aumento do estresse oxidativo, no entanto, ainda não se sabe ao certo a influencia do número de componentes presentes (GRATTAGLIANO et al., 2008).

Já é sabido que a SM é associada à inflamação subclínica (SARBIJANI; KHOSHNIJA; MARJANI, 2015). Além do mais, a hiperglicemia, por si só, bem como a tolerância prejudicada à glicose, perpetua o estímulo à maior produção de citocinas inflamatórias (MÜLLER et al., 2002; TEMELKOVA-KURKTSCHIEV et al., 2002). O aumento de citocinas inflamatórias leva a liberação de várias espécies reativas e, no local da inflamação podem conduzir a um aumento de estresse oxidativo, além disso, o estresse oxidativo induz à transcrição de fatores sensíveis ao estado redox nas células imunes, como o fator de necrose κ B (NF κ B), o qual está relacionado ao aumento na transcrição de citocinas pro-inflamatórias, tais como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e proteínas de fase aguda, como a PCR (CAWTHORN; SETHI, 2008; CHUNG et al., 2009), estabelecendo assim um ciclo vicioso (NUNN; BELL; GUY, 2009).

Avelar et al. (2015), em sua revisão, sugerem que um tratamento com o objetivo de reduzir ou eliminar os componentes da SM pode diminuir o estado pró-oxidante e vice-versa, em indivíduos sindrômicos, estado este, que desempenha um importante papel mediador no desenvolvimento e progressão de múltiplos fatores fisiopatológicos.

Verificamos também maiores atividades das enzimas antioxidantes GST e SOD no grupo sem componentes da SM, porem, sem diferença estatística, mas relevante do ponto de vista clínico. Resultados similares foram obtidos em um estudo transversal, com indivíduos aparentemente saudáveis, de ambos os sexos e idade entre 18 a 60 anos, no qual observou-se menor atividade das enzimas SOD e glutathiona peroxidase em indivíduos com SM em comparação aos sem a síndrome (BAEZ-DUARTE et al., 2016). Tem sido relatado que indivíduos com SM têm níveis mais elevados de peroxidação lipídica e baixa defesa antioxidante, possuindo menor atividade de algumas enzimas (CARDONA et al., 2008). Isogawa et al. (2009) mostraram que a atividade enzimática é inversamente proporcional ao número de componentes da SM.

Observou-se no presente estudo, que indivíduos mais ativos apresentaram maiores concentrações de MDA plasmático. Um estudo de intervenção em humanos mostrou elevada concentração de MDA após exercício físico de alta intensidade (LIU et al., 1999), por outro lado, exercícios regulares de baixa intensidade apresentaram efeito contrário (NIKOLAIDIS et al., 2007). O efeito da atividade física sobre biomarcadores do estresse oxidativo deve-se ao fato de que durante o exercício há um maior consumo de oxigênio e consequentemente maior produção de EROS (YANG; JENSEN, 2015). No entanto, este efeito, assim como sobre a inflamação, é normalmente passageiro e adaptativo (RADAK et al., 2016).

Indivíduos com maiores concentrações de MDA plasmático apresentaram maiores valores de TG, LDL-c, VLDL e resistência à insulina. Este achado está de acordo com o estudo de Moreto et al. (2014) no qual, analisando 148 adultos divididos em quartis de concentrações de MDA, foi observado que o grupo com maiores concentrações de MDA apresentaram maiores valores de TG e glicose. Além disso, embora sem significância estatística, apresentaram também maior resistência à insulina, ácido úrico e menor HDL-c. O estresse oxidativo é conhecido por estar associado com a dislipidemia e também com a patogênese da resistência a insulina, através da inibição de insulina e desregulação de adipocinas e citocinas (MATSUDA; SHIMOMURA, 2013). Além do mais, a peroxidação lipídica aumenta com a hiperlipidemia (MANOHAR et al., 2013), dessa forma, sugere-se que as alterações lipídicas observadas nos indivíduos com maiores concentrações de MDA, devem-se ao fato de promoverem maior oxidação e consequentemente possíveis danos celulares.

Estudos relatam a associação existente entre inflamação e estresse oxidativo, apresentando a estreita ligação entre eles (NIHY et al., 2010; MATSUDA; SHIMOMURA, 2013; BISWAS, 2016). As células inflamatórias liberam várias ROS no local da inflamação levando ao estresse oxidativo, por outro lado, as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio podem iniciar uma cascata de sinalização intracelular aumentando a expressão de genes pro-inflamatórios (BISWAS, 2016). Os resultados do presente estudo respaldam tal hipótese, uma vez que os indivíduos com maiores concentrações de MDA plasmático evidenciaram um aumento nas concentrações de IL-6. O estresse oxidativo pode induzir a inflamação, por meio da ativação do fator de transcrição NF- κ B, e também a ativação da NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) (BISWAS, 2016).

No que se refere ao perfil de ácidos graxos plasmáticos verificou-se que indivíduos com maiores concentrações de MDA plasmático apresentaram menores valores de ácido linoleico plasmático. Ácidos graxos com maior grau de insaturação em suas estruturas moleculares estão mais propícios à oxidação (LLUÍS et al., 2013; AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014). O mecanismo pode ser descrito pelo processo no qual os oxidantes atacam os lipídeos, especialmente os AGPI, em uma reação que envolve a captação de hidrogênio a partir do carbono, com a inserção de oxigênio. Tal processo resulta na produção de radicais peróxidos e hidroperóxido, sendo o MDA um dos produtos finais da peroxidação sendo considerado o mais confiável e o mais utilizado como biomarcador para a peroxidação lipídica, principalmente de ácidos graxos ômega-3 e ômega-6 (LABUDDA, 2013; AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014).

O envolvimento da peroxidação lipídica induzida por radicais livres e o papel dos antioxidantes estão bem estabelecidos (BASTOS et al., 2016). A peroxidação lipídica demonstra ser responsável por alterações na estrutura e nas funções da membrana celular, incluindo diminuição da fluidez, maior permeabilidade, inativação de enzimas ligadas à membrana e perda de ácidos graxos (HOPPS et al., 2010; AYALA; MUÑOZ; ARGÜELLES, 2014; BASTOS et al., 2016). Curiosamente, nossos resultados elucidaram um comportamento diferente entre o MDA plasmático e o eritrocitário. O aumento do MDA eritrocitário esteve associado a condições metabólicas e inflamatórias mais favoráveis, ao passo que o MDA plasmático apresentou uma correlação inversa.

A explicação para esse comportamento não está clara, no entanto, a membrana dos eritrócitos é considerada um modelo de excelência, por causa da sua simplicidade e facilidade de isolamento, além disso, contêm um mecanismo de defesa antioxidante que incluem tanto os enzimáticos e não enzimáticos, sendo que o sistema antioxidante enzimático está presente predominantemente no meio intracelular (PANDEY; RIZVI, 2010; PAZZINI et al., 2015). Este sistema antioxidante desempenha um papel crucial na defesa dos eritrócitos contra o estresse oxidativo (PAZZINI et al., 2015). Eles possuem uma alta concentração de vitamina E, que age como uma estabilizadora de membranas biológicas, metabolismo normal do oxigênio e peroxidação lipídica, bem como em distúrbios do metabolismo normal (SUN et al., 2012), e a glutatona reduzida, que entre outras funções biológicas, mantém a integridade e proteção da membrana contra radicais livres e xenobióticos

(DUMASWALA et al., 2000). Portanto, sugere-se que lipídios das membranas dos eritrócitos são mais difíceis de serem oxidados, ao passo que os plasmáticos por estarem livres, são oxidados mais prontamente, causando maiores alterações metabólicas.

Finalmente, nossos dados revelaram que o MDA plasmático pode ser um bom biomarcador para predizer o número de componentes da SM. Este resultado é de extrema relevância, uma vez que o estabelecimento de biomarcadores tem fundamental importância no desenvolvimento de novos medicamentos, e o entendimento das relações existentes entre estes e os mecanismos envolvidos podem contribuir para prevenção e otimizar o tratamento de diversas patologias (MORABIA; COSTANZA, 2005; STRIMBU; TAVEL, 2010).

O presente estudo apresenta algumas limitações, como o fato da população estudada ser apenas de profissionais de saúde e estudantes dos últimos anos da área da saúde, por isso, os resultados devem ser interpretados com cautela. Além disso, por se tratar de um estudo transversal, as associações de causa e efeito não podem ser determinadas, permitindo apenas sugestões de associação, o que é importante para orientar e sugerir novos estudos de intervenção ou de caso-controle que possam determinar os possíveis mecanismos envolvidos no presente estudo.

Em conclusão, os resultados elucidam o papel preditor do MDA plasmático em relação ao número de componentes da SM, mesmo em indivíduos jovens, estando relacionado às alterações metabólicas e inflamatórias, o que pode desencadear um aumento do risco de DCV. Além disso, constatou-se um comportamento inverso entre o MDA plasmático e o eritrocitário, sugerindo que o MDA plasmático e não o eritrocitário esteja relacionado a tais alterações, e a possibilidade de ser utilizado como biomarcador precoce da SM.

Conflito de interesse

Autores declaram não haver conflitos de interesse

Agradecimentos

Agradecemos a toda equipe LATINMETS Brasil. Agradecemos também a CAPES pela concessão de uma bolsa de mestrado para L.O.C. Este trabalho contou

com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - CNPq 481019 / 2012-0 e 444519 / 2014-9) e da Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG - CDS-APQ01609-10).

Referências

AVELAR, T. M. T. et al. Oxidative stress in the pathophysiology of metabolic syndrome: which mechanisms are involved? **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 51, n. 4, p. 231–239, 2015.

AYALA, A.; MUÑOZ, M. F; ARGÜELLES, S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, 2014.

BAEZ-DUARTE, B. G. et al. Association of the Metabolic Syndrome with Antioxidant Defense and Outstanding Superoxide Dismutase Activity in Mexican Subjects. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 14, n. 3, p. 154–60, 2016.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: Conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutricao**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.

BASTOS, A. D. S et al. Diabetes and increased lipid peroxidation are associated with systemic inflammation even in well-controlled patients. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 30, n. 8, p. 1593–1599, 2016.

BASU, A. et al. Green tea minimally affects biomarkers of inflammation in obese subjects with metabolic syndrome. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 27, n. 2, p. 206–13, 2011.

BISWAS, S. K. Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.

BONDIA-PONS, I.; RYAN, L.; MARTINEZ, J. A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 68, n. 4, p. 701–711, 2012.

BONOMINI, F.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. **Aging and Disease**, v. 6, n. 2, p. 109–120, 2015.

BUEGE J.A; AUST, S. . Microsomal Lipid peroxidation. In: FLEISCHER S, P. L. (Ed.). . **In Methods of Enzymology**. New York: [s.n.]. p. 302 – 310, 1978.

CARDONA, F. et al. Fat overload aggravates oxidative stress in patients with the metabolic syndrome. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 38, n. 7, p. 510–515, 2008.

CAWTHORN, W. P.; SETHI, J. K. TNF- α and adipocyte biology. **FEBS Lett**, v. 582, n. 1, p. 117–131, 2008.

CERIELLO, A.; QUATRARO, A.; GIUGLIANO, D. Diabetes Mellitus and hypertension: The possible role of hyperglycaemia through xidative stress. **Diabetologia**, v. 36, p. 265–266, 1993.

CHUNG, H. Y. et al. Molecular Inflammation: Underpinnings of Aging and Agerelated Diseases. **Ageing Res Rev**, v. 8, n. 1, p. 18–30, 2009.

DAI, Q. et al. Oxidative Stress, Obesity, and Breast Cancer Risk: Results From the Shanghai Women's Health Study. **Journal of clinical oncology**, v. 27, n. 15, 2009.

DUMASWALA, U. J. et al. Glutathione loading prevents free radical injury in red blood cells after storage. **Free rad. Res.**, v. 33, n. 5, p. 517–529, 2000.

FERNANDEZ-BALLART, J. D.; PIÑOL, J. L.; ZAZPE, I.; CORELLA, D.; CARRASCO, P.; TOLEDO, E.; PEREZ-BAUER, M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; SALAS-SALVADÓ, J.; MARTÍN-MORENO, J. M. Validation of a semiquantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. **British Journal of Nutrition**, **In press**, v. 103, n. 12, p. 1808-1816, 2010.

FOLCH, J.; LEES, M.; STANLEY, G. H. S. A simple method for the isolation and purification oh total lipides from animal tissues. **J. Biol. Chem.**, v. 226, p. 497–509, 1957.

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

FURUKAWA, S. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. **The journal of clinical investigation**, v. 114, n. 12, p. 1752–1761, 2004.

GRATTAGLIANO, I. et al. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 19, n. 8, p. 491–504, 2008.

GRISHAM, B. .; JOHNSON, G. .; LANCASTER, J. Quantitation of Nitrate na Nitrite in Extracellular Fluids. **Methods**, v. 268, n. 1986, p. 237–246, 1996.

GUENTHER, P. M.; REEDY, J.; KREBS-SMITH, S. M. Development of the Healthy Eating Index-2005. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 11, p. 1896–1901, 2008.

HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **The Journal of biological chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130–7139, 1974.

HARTMAN, L.; LAGO, R. C. A. Rapid preparation of fatty acid methyl esters from lipids. In: **Laboratory Practice**. Londres: [s.n.]. p. 475–477, 1973.

HERMSDORFF, H. H. M. et al. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. **Inflammation**, v. 34, n. 3, p. 161–170, 2011.

HO, E. et al. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. **Redox biology**, v. 1, n. 1, p. 483–91, 2013.

HOPPS, E. et al. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 20, n. 1, p. 72–77, 2010.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation and metabolic disorders. **Nature**, v. 444, n. 7121, p. 860–867, 2006.

ISOGAWA, A. et al. Serum superoxide dismutase activity correlates with the components of metabolic syndrome or carotid artery intima-media thickness. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 86, n. 3, p. 213–218, 2009.

JAGGI, S.; YADAV, A. S. Increased serum malondialdehyde levels among cigarette smokers. **The Pharma Innovation Journal**, v. 4, n. 4, p. 94–96, 2015.

KANĎÁR, R. et al. A monitoring of allantoin, uric acid, and malondialdehyde levels in plasma and erythrocytes after ten minutes of running activity. **Physiological Research**, v. 63, n. 6, p. 753–762, 2014.

KASTORINI, C. M. et al. The effect of mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 57, n. 11, p. 1299–1313, 2011.

KOLANJIAPPAN, K.; MANOHARAN, S.; KAYALVIZHI, M. Measurement of erythrocyte lipids, lipid peroxidation, antioxidants and osmotic fragility in cervical cancer patients. **Clinica Chimica Acta**, v. 326, n. 1-2, p. 143–149, 2002.

LABUDDA, M. Lipid peroxidation as a biochemical marker for oxidative stress during drought. An effective tool for plant breeding. **E-wydawnictwo**, Poland, <http://www.e-wydawnictwo.eu/Document/DocumentPreview/3342>, 2013.

LA IGLESIA, R. D. et al. Beneficial Effects of the RESMENA Dietary Pattern on Oxidative Stress in Patients Suffering from Metabolic Syndrome with Hyperglycemia Are Associated to Dietary TAC and Fruit Consumption. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, p. 6903–6919, 2013.

LEE, R. et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 16, p. 2504–20, 2012.

LIU, M. L. et al. A marathon run increases the susceptibility of LDL to oxidation in vitro and modifies plasma antioxidants. **The American journal of physiology**, v. 276, n. 6 Pt 1, p. E1083–E1091, 1999.

LLUÍS, L. et al. Protective effect of the omega-3 polyunsaturated fatty acids: Eicosapentaenoic acid/Docosahexaenoic acid 1:1 ratio on cardiovascular disease risk markers in rats. **Lipids in health and disease**, v. 12, n. 140, p. 1–8, 2013.

MANOHAR, S. M. et al. An association of hyperglycemia with plasma malondialdehyde and atherogenic lipid risk factors in newly diagnosed Type 2 diabetic patients. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 18, n. 2, p. 89–93, 2013.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. **Eur J Biochem**, v. 47, p. 469–474, 1974.

MATSUDA, M.; SHIMOMURA, I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. **Obesity Research and Clinical Practice**, v. 7, n. 5, p. 1–12, 2013.

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estudo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

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

MORABIA, A.; COSTANZA, M. C. The obesity epidemic as harbinger of a metabolic disorder epidemic: Trends in overweight, hypercholesterolemia, and diabetes treatment in Geneva, Switzerland, 1993-2003. **American Journal of Public Health**, v. 95, n. 4, p. 632–635, 2005.

MORETO, F. et al. The higher plasma malondialdehyde concentrations are determined by metabolic syndrome-related glucolipotoxicity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2014, 2014.

MORETO, F. et al. Changes in malondialdehyde and C-reactive protein concentrations after lifestyle modification are related to different metabolic syndrome-associated pathophysiological processes. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 9, n. 4, p. 218–222, 2015.

MÜLLER, S. et al. Impaired glucose tolerance is associated with increased serum concentrations of interleukin 6 and co-regulated acute-phase proteins but not TNF- α or its receptors. **Diabetologia**, v. 45, p. 805–812, 2002.

MURADOR, P.; DEFFUNE, E. Aspectos estruturais da membrana eritrocitária. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 29, n. 2, p. 168–178, 2007.

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

NIHI, M. M. et al. Associação entre gordura corporal, inflamação e estresse oxidativo na hemodiálise. **J Bras Nefrol**, v. 32, n. 1, p. 11–17, 2010.

NIKOLAIDIS, M. G. et al. Decreased blood oxidative stress after repeated muscle-damaging exercise. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 39, n. 7, p. 1080–1089, 2007.

NOUROOZ-ZADEH, J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. In: **Methods in Enzymology**. [s.l: s.n.]. p. 58–62, 1999.

NUNN, A. V.; BELL, J. D.; GUY, G. W. Nutrition & Metabolism Lifestyle-induced metabolic inflexibility and accelerated ageing syndrome: insulin resistance, friend or foe? **Nutrition & Metabolism**, v. 6, n. 16, p. 1743–7075, 2009.

OSMAN, M. T. et al. Investigation of Oxidative Stress Status in Metabolic Syndrome Patients Using Lipid Peroxidation Biomarkers. **International Archives of Medicine**, v. 9, n. 8, p. 1–9, 2016.

PANDEY, K. B.; RIZVI, S. I. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 3, n. 1, p. 2–12, 2010.

PAZZINI, C. E. F. et al. Effects of red wine Tannat on oxidative stress induced by glucose and fructose in erythrocytes in vitro. **International Journal of Medical Sciences**, v. 12, n. 6, p. 478–486, 2015.

POLJSAK, B.; ŠUPUT, D.; MILISAV, I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: When to use the synthetic antioxidants. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, 2013.

PREVIDELLI, A. N. et al. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. **Revista de saude publica**, v. 45, n. 4, p. 794–798, 2011.

PROCHÁZKOVÁ, D.; BOUŠOVÁ, I.; WILHELMOVÁ, N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. **Fitoterapia**, v. 82, n. 4, p. 513–523, 2011.

RADAK, Z. et al. Physical exercise, reactive oxygen species and neuroprotection. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 98, p. 187–196, 2016.

SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ, M. A. et al. Relationship between metabolic syndrome components and oxidative stress in elderly community-dwelling mexicans. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 56, n. 4, p. 302–307, 2010.

SARBIJANI, H. M.; KHOSHNIJA, M.; MARJANI, A. The association between metabolic syndrome and serum levels of malondialdehyde and interleukin-6 in gorgan. **J Postgrad Med Inst**, v. 29, n. 4, p. 264–269, 2015.

SAVINI, I. et al. Obesity-associated oxidative stress: Strategies finalized to improve redox state. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 5, p. 10497–10538, 2013.

SHANKAR, H.; KALAISELVI, K. Study of plasma levels of Malondialdehyde as an oxidative stress marker” so it comes as marker in smokers & non-smokers. **Medical Science**, v. 5, n. 1, p. 69–70, 2016.

SHERLING, D. H.; PERUMAREDDI, P.; HENNEKENS, C. H. Metabolic Syndrome : Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. **Journal of Thrombosis and Circulation**, v. 2, n. 3, p. 2–3, 2016.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

STOCKER, R.; KEANEY, J. F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. **Physiological reviews**, v. 84, n. 4, p. 1381–478, 2004.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are biomarkers? **Current opinion in HIV and AIDS**, v. 5, n. 6, p. 463–466, 2010.

SUN, Y. et al. Vitamin E supplementation protects erythrocyte membranes from oxidative stress in healthy Chinese middle-aged and elderly people. **Nutrition Research**, v. 32, n. 5, p. 328–334, 2012.

TANGVARASITTICHA, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456–80, 2015.

TEMELKOVA-KURKTSCHIEV, T. et al. Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. **Diabetologia**, v. 45, p. 151, 2002.

TOTAN, Y. et al. Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age related macular degeneration. **The British journal of ophthalmology**, v. 85, n. 12, p. 1426–1428, 2001.

VIDIGAL, F. D. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, n. 1, p. 6, 2015.

VOLP, A. C. P. et al. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. **Revista de Nutricao**, v. 23, n. 4, p. 581–590, 2010.

WHITWORTH, J. A; CHALMERS, J. World health organisation-international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. **Clin Exp Hypertens**, v. 26, n. 7-8, p. 747–752, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **El estado físico: uso e interpretación de la antropometria: informe de un Comité de Expertos de la OMS**, 1995.

YANG, S.; JENSEN, M. K. Physical Activity and Oxidative Stress Biomarkers in Generally Healthy Women. **Journal of Community Medicine & Health Education**, v. 05, n. 05, 2015.

YUBERO-SERRANO, E. M. et al. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 45, n. 6, p. e28, 2013.

Ácido úrico prediz o número de componentes da síndrome metabólica em adultos aparentemente saudáveis: Implicações metabólicas e inflamatórias

Larissa Oliveira Chaves, Júlia Cristina Cardoso Carraro, Fernanda de Carvalho Vidigal, Maria do Carmo Gouveia Peluzio, Josefina Bressan

Larissa Oliveira Chaves – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil - + 55 (31) 38993388 - larissaochaves@yahoo.com.br

Júlia Cristina Cardoso Carraro – Departamento de Nutrição Clínica e Social, Escola de Nutrição, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil - +55 (31) 3559 1838 - juliacarraro@gmail.com

Fernanda de Carvalho Vidigal – Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brazil - +55 (35) 3299-1110/ 3299-1106 - fcvidigal@gmail.com

Maria do Carmo Gouveia Peluzio – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil - +55 (31) 3899-2111/ 3899-1275 – mpeluzio@ufv.br

Josefina Bressan – Departamento de Nutrição e Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil - +55 (31) 3899-2692 - jbrm@ufv.br

Autor correspondente:

Josefina Bressan

Address: Av PH Rolfs s/n, Campus Universitário. CEP: 36571-000 – Viçosa, MG – Brasil. Tel.: +55 (31) 3899-2692, +55 (31) 3899-3388; fax: +55 (31) 3899-2541. E-mail address: jbrm@ufv.br. Department of Nutrition and Health. Universidade Federal de Viçosa

Conflito de interesse

Autores declaram não haver conflito de interesse

Resumo

Introdução: O estresse oxidativo é um importante fator na patogênese da síndrome metabólica (SM) tornando-se um importante alvo de investigação. O ácido úrico (AU) tem sido relatado como o mais abundante antioxidante em meios aquosos, envolvido em diferentes mecanismos, inclusive na patogênese de doenças metabólicas que podem levar à SM. **Objetivo:** Identificar as possíveis relações entre os marcadores oxidativos e os componentes da SM, bem como avaliar a relação entre as concentrações de AU e os parâmetros metabólicos e inflamatórios. **Metodologia:** Trata-se de um estudo transversal que incluiu 224 adultos de 20 a 59 anos. Foram analisadas características antropométricas, de composição corporal, marcadores oxidativo, metabólicos, inflamatórios e o perfil plasmático de ácidos graxos dos indivíduos. A ingestão dietética foi avaliada por meio de questionário de frequência alimentar semi-quantitativo e a qualidade da dieta foi avaliada de acordo com o Índice de qualidade da dieta. A resistência a insulina foi estimada pelo índice HOMA-IR e TyG. **Resultados:** Os componentes da SM estiveram associados a marcadores do estresse oxidativo como o malondialdeído plasmático e eritrocitário e o AU. Homens com maiores concentrações de AU apresentaram maior idade e maiores concentrações de colesterol total, LDL-c e ácido esteárico, e menores valores de pressão arterial diastólica. Mulheres com maiores concentrações de AU apresentaram menores valores de glicemia e IL-10. Verificou-se maiores concentrações de AU em indivíduos com três ou mais componentes da SM. O AU associou-se negativamente com a enzima glutatona S-transferase, e foi capaz de prever o número de componentes da SM mesmo após ajustes por sexo, idade, peso e atividade física. **Conclusão:** Os marcadores oxidativos estão associados aos componentes da SM, estando o AU relacionado a alterações metabólicas e inflamatórias. Além disso, elucidamos a importância do AU como preditor do número de componentes da SM.

Palavras-chaves: Ácido úrico, síndrome metabólica, estresse oxidativo, biomarcadores, inflamação.

Introdução

A Síndrome Metabólica (SM) é um conjunto de alterações metabólicas relacionadas ao maior risco de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes, sendo as principais alterações a pressão arterial aumentada, dislipidemia, obesidade central e glicemia de jejum elevada (VIDIGAL et al., 2015; BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015). Vários fatores podem influenciar em seu desenvolvimento, como níveis hormonais, estado pró-inflamatório, estresse oxidativo, entre outros (SAVINI et al., 2013). O estresse oxidativo é um importante fator na patogênese da SM, principalmente, nas seguintes manifestações: resistência à insulina, alterações na insulina, hiperglicemia, disfunção endotelial, dislipidemia e obesidade (KANĎÁR et al., 2014).

O estresse oxidativo é o estado em que há um desequilíbrio entre processos pró-oxidantes e o sistema de defesa antioxidante, e tem se buscado avaliar seu papel na fisiologia e nos processos patológicos (KANĎÁR et al., 2014). O ácido úrico (AU), um produto enzimático final do metabolismo das purinas, produzido no fígado e formado por adenosina, inosina, hipoxantina, adenina e guanina, tem sido relatado como o mais abundante antioxidante em meios aquosos (SILVA et al., 2015; MAIUOLO et al., 2016). Seus efeitos antioxidantes são considerados benéficos por inibir a ação de radicais livres, como o superóxido, oxigênio *singlet* e peroxinitrito; por criar complexos estáveis com íons de ferro, mecanismo esse que inibe a reação de Fenton impedindo a formação do radical hidroxila; e também por estar relacionado à melhora da função endotelial, prevenindo a perda de óxido nítrico (ON) nas células endoteliais expostas ao peroxinitrito, um oxidante potencialmente nocivo (LOBO et al., 2010; SOLTANI et al., 2013; KANĎÁR et al., 2014).

No entanto, dietas ricas em purinas e frutose, assim como a exposição ao chumbo podem contribuir para elevar as concentrações de AU (JOHNSON et al., 2013). Suas concentrações dependem do equilíbrio entre a ingestão, síntese endógena, taxa de excreção e metabolismo das purinas, e qualquer alteração no equilíbrio entre estes fatores pode desencadear hiperuricemia, definida como uma concentração de AU >7 mg/dL em homens e 6 mg/dL em mulheres (BABIO et al., 2015). As concentrações elevadas estão associadas com a gota, doenças renais, efeito inibitório do ON, indução da agregação plaquetária, atividade pró-inflamatória, aterosclerose, intolerância à glicose, hipertensão e dislipidemia, um conjunto de

doenças metabólicas que podem levar à SM e consequentemente à diabetes e DCV (NETO et al., 2011; DA SILVA et al., 2015).

A associação entre AU e SM pode ser devido à capacidade da insulina de diminuir a depuração de AU resultando em aumento de sua concentração, ou em função de um mecanismo compensatório em relação ao estresse oxidativo associado à síndrome (RATHMANN et al., 1998; NIETO et al., 2000).

A busca por biomarcadores precoces de enfermidades antecipa à ocorrência da enfermidade, melhorando o diagnóstico e sua terapêutica. O estudo de indivíduos saudáveis permite avaliar pequenas alterações de um determinado marcador, antes mesmo da instalação da doença. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi identificar as possíveis relações entre os marcadores do estresse oxidativo e os componentes da SM, bem como avaliar a relação entre as concentrações de AU e os parâmetros metabólicos e inflamatórios em indivíduos adultos aparentemente saudáveis.

Materiais e métodos

Sujeitos

Trata-se de estudo transversal, no qual foram avaliados 224 profissionais de saúde e estudantes de graduação dos dois últimos anos de cursos da área da saúde, do município de Viçosa-MG, com idade entre 20 e 59 anos. Foram excluídos sujeitos em uso de corticoides e antibióticos, com internação e doença grave recente e, no caso de mulheres, as grávidas ou lactantes. Todos os indivíduos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Ref. 005/2011), de acordo com os Princípios da Declaração de Helsinque.

Avaliação antropométrica e de composição corporal

Peso corporal, estatura e perímetro do quadril (PQ) foram mensurados de acordo com as técnicas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). O perímetro da cintura (PC), medido no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, e a relação cintura-quadril (RCQ) foram avaliados como marcadores de acumulação central de gordura. O

percentual de gordura corporal foi determinado por Impedância bioelétrica (Biodynamics 310®, Biodynamics Corporation, Seattle, WA). Os Valores de IMC (kg/m²) e gordura corporal total (%) foram avaliados como indicadores de adiposidade.

Ingestão dietética e estilo de vida

A ingestão dietética foi avaliada mediante um questionário de frequência alimentar semi-quantitativo, validado, com 136 itens alimentares (FERNÁNDEZ-BALLART et al., 2010). A ingestão de nutrientes foi estimada utilizando-se um *software* computacional desenvolvido especificamente para esse fim, incluindo as últimas informações disponíveis das tabelas brasileiras de composição alimentar. Cada nutriente foi ajustado por 1000 kcal de ingestão de energia para padronização dos resultados. A qualidade da dieta foi calculada de acordo com a adaptação do *Healthy Eating Index* (HEI) (GUENTHER; REEDY; KREBS-SMITH, 2008), para a população brasileira (PREVIDELLI et al., 2011), de acordo com as recomendações de cada grupo alimentar.

Os voluntários foram questionados sobre hábito de fumar de acordo com questionário estruturado. A atividade física foi avaliada por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), versão longa (MATSUDO et al., 2001), sendo categorizados como ativos os indivíduos com prática de atividade física ≥ 150 minutos/semana.

Pressão arterial e avaliações bioquímicas e inflamatórias

As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas, seguindo os critérios recomendados pela OMS (WHITWORTH; CHALMERS, 2004) usando um esfigmomanômetro digital HEM 142INT (OMROM Healthcare Co, Kyoto, Japão).

As amostras de sangue foram obtidas após jejum de 12 horas, mediante punção venosa. O plasma (tubo com EDTA) e o soro foram separados do sangue total por centrifugação a 2500 rpm, a 4° C por 10 min (Megafuge 11R, Thermo Scientific, Waltham, MA) e imediatamente congelados a -80°C até o momento das análises. As concentrações séricas de triglicerídeos (TG), colesterol total (CT), colesterol-lipoproteína de alta densidade (HDL-c), glicose e insulina foram

mensurados por testes colorimétricos, conforme instruções do fabricante. As concentrações de colesterol-lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) foram calculadas segundo equações de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972). A resistência à insulina foi estimada pelo HOMA-IR, definida como [glicemia de jejum (mmol/L) x insulina de jejum (IU/mL)] / 22,5 (MATTHEWS et al., 1985) e o índice de TyG, calculado como $\text{Ln} [(\text{triglicerídeos (mg/dL)} \times (\text{glicose (mg/dL)}/2)]$ (SIMENTAL-MENDÍA; RODRÍGUEZ-MORÁN; GUERRERO-ROMERO, 2008). O complemento C3 sérico foi determinado pelo método imunoturbidimétrico e as concentrações séricas de proteína C-reativa (PCR) foram determinadas por ELISA (Multiskan FC, Thermo Scientific) utilizando-se kit ultrasensível da proteína DSL-C reativa. O ácido úrico foi determinado por método colorimétrico enzimático (Cobas Mira Plus - Roche Diagnostics, Basel, Suíça). As concentrações plasmáticas de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucinas (IL-6, IL-1 β , IL-10) e adiponectina foram determinadas por ELISA, utilizando-se kit comercial Biosource/Sellex. As concentrações plasmáticas de PAI-1 foram determinadas por ELISA, utilizando um kit comercial (Invitrogen).

Avaliação do perfil de ácidos graxos plasmático

O perfil de ácidos graxos plasmático foi determinado por cromatografia gasosa. A extração de lipídios foi obtida de acordo com a metodologia descrita por Folch et al (1957). Após extração, os lipídios foram submetidos à saponificação e esterificação, segundo metodologia de Hartman e Lago (1973). As análises foram realizadas em cromatógrafo a gás (CG Solution, SHIMADZU) equipado com detector FID. Para registro e análise dos cromatogramas, o aparelho foi acoplado a um microcomputador, utilizando-se o programa GC Solution. Os compostos foram separados e identificados em uma coluna capilar Carbowax (30 m x 0,25 mm). Para a separação cromatográfica, 1 μL de amostra foi injetado em sistema Split = 5. O gás nitrogênio foi utilizado como carreador com velocidade linear programada para 43.2 cm/s e os gases hidrogênio e ar sintético formaram a chama no detector. As temperaturas do injetor e do detector foram controladas isotermicamente em 200°C e 220°C. A temperatura inicial da coluna foi de 100°C (mantida por 5 minutos),

aumentando em 4°C por minuto até atingir 220 C (mantida por 20 minutos). O fluxo do gás de arraste na coluna foi de 1,0 mL/minuto.

Marcadores do estresse oxidativo

Os eritrócitos foram diluídos em duas etapas (lisado 1: as hemácias foram diluídas em quatro partes iguais de água destilada gelada; lisado 2: a partir do lisado 1, foi realizada uma segunda diluição em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) para obtenção da solução eritrocitária, com diluição específica para cada marcador).

A análise de peroxidação de lipídios baseou-se na dosagem das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), que tem como produto o malondialdeído (MDA). Foi realizada, em duplicata, em plasma e eritrócitos. O MDA plasmático foi determinado de acordo com metodologia descrita por Buege e Aust (1978), os resultados foram expressos em nanomol de equivalentes de MDA por mL de plasma, utilizando-se o coeficiente de extinção molar de $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Para determinação do MDA eritrocitário, o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) e, posteriormente, foi utilizado o método descrito por Buege e Aust, (1978) adaptado. Os valores finais foram expressos em $\mu\text{mol/mg}$ de hemoglobina.

Para a estimativa da concentração de óxido nítrico (ON), o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) e, em seguida, as análises foram realizadas em duplicata por meio do Reativo de Griess (sulfanilamida a 1 % e naftil-etileno-diamina a 0,1 % em H_3PO_4 a 2,5 %) (GRISHAM; JOHNSON; LANCASTER, 1996). Sua concentração foi determinada utilizando-se curva padrão com concentrações conhecidas de nitrito de sódio que variou de 0-125 $\mu\text{M/L}$, e os valores finais foram expressos em $\mu\text{M/mL}$ hemoglobina.

Para determinação da concentração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0), logo após, a análise foi realizada em duplicata segundo metodologia adaptada de Nourooz-Zadeh (1999). Sua concentração foi calculada com o uso de uma curva padrão constituída de H_2O_2 com concentrações que variaram de 0,2-1,2 mmol/L e os valores finais foram expressos em mmol/mL de hemoglobina.

A atividade da Superóxido Dismutase (SOD) baseou-se na capacidade desta enzima em catalisar a reação do superóxido (O_2^-) em H_2O_2 , diminuindo assim a razão de auto-oxidação do pirogalol. Primeiramente, o lisado 1 de hemácias foi

diluído 1:500 em tampão fosfato (50mM - pH 7,0) e, em seguida, realizada a análise, em triplicata, segundo metodologia adaptada de Marklund e Marklund (1974). Os valores finais foram expressos em U de SOD/mg de hemoglobina.

Para determinação da enzima glutathione S-transferase (GST), o lisado 1 de hemácias foi diluído 25 vezes em tampão fosfato (50mM - pH 7,0), e, posteriormente, sua atividade foi mensurada a partir da formação do conjugado glutathione-2,4-dinitrobenzeno (CDNB) e estimada pela variação da absorbância a 340 nm por 90s, em triplicata, segundo metodologia adaptada de Habig et al. (1974). O coeficiente de extinção molar do CDBN (340 = 9,6 mM⁻¹ cm⁻¹) foi utilizado para os cálculos e a atividade da GST foi expressa em μmol/min/mL de hemoglobina.

Para a dosagem de hemoglobina, a massa eritrocitária foi diluída em quatro partes iguais de água destilada gelada, em seguida, foi determinada por ensaio colorimétrico mediante a utilização de kit específico de hemoglobina (Bioclin ref.K023, Belo Horizonte-MG, Brasil) e o padrão de hemoglobina (Bioclin - ref. K029, Belo Horizonte-MG, Brasil). As análises de hemoglobina foram realizadas em duplicata.

Análises estatísticas

Os dados foram apresentados como média $\pm$ desvio-padrão ou mediana (intervalo interquartil), de acordo com a normalidade das variáveis, a qual foi testada pela aplicação do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Os indivíduos foram categorizados em três grupos de acordo com o número de componentes da SM: zero a um, dois, e maior ou igual a três. Os indivíduos também foram estratificados por sexo e posteriormente divididos em dois grupos: baixo AU e alto AU, definidos pela mediana de cada sexo: 5,1mg/dL para homens e 3,5mg/dL para mulheres. Para comparação de médias entre dois grupos, utilizou-se *teste t de Student* ou *Mann-Whitney*, de acordo com a distribuição dos dados. O teste de Qui-quadrado (χ^2) para comparação de frequências das variáveis categóricas (sexo, atividade física e hábito de fumar), que foram apresentadas como N (%). A comparação de médias entre três grupos foi obtida por meio dos testes ANOVA ou *Kruskal-Wallis*, seguidos respectivamente pelos testes *post hoc* de *Tukey's* e *Dunn's*. Para os testes de associações foi utilizado o coeficiente de correlação de *Pearson* para variáveis com distribuição normal ou *Spearman* nos demais casos. Análise de regressão linear

multivariada foi realizada para avaliação do efeito da concentração de AU sobre a predição do número de componentes da SM, ajustando-se por variáveis de confusão.

As análises estatísticas foram realizadas no *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows (versão 22.0). O nível de significância adotado foi de 5% para todos os testes de hipóteses.

Resultados

Dos 224 indivíduos incluídos no estudo, 74,6% eram do sexo feminino e a mediana de idade foi de 28 anos. Verificou-se correlação entre os componentes da SM e marcadores de estresse oxidativo, no entanto, com diferentes comportamentos. O MDA plasmático apresentou correlação positiva com TG e negativa com HDL-c, ao passo que MDA eritrocitário apresentou uma associação inversa. A concentração de óxido nítrico e peróxido de hidrogênio foram positivamente associados à glicemia de jejum, no entanto, o peróxido ainda associou-se negativamente a PAD. Quanto às enzimas antioxidantes, apenas a GST correlacionou-se com os componentes da SM, estando associada positivamente ao TG. Além disso, o AU associou-se negativamente ao HDL-c e positivamente ao PC e PAS. (Tabela 1).

Tabela 1: Correlações entre marcadores do estresse oxidativo e os componentes da síndrome metabólica.

Marcadores do estresse oxidativo	Componentes da síndrome metabólica					
	PC	PAS	PAD	HDL-c	TG	Glicemia de jejum
MDA plasmático	0,026	0,072	-0,038	-0,132*	0,138*	-0,003
Peróxido de hidrogênio	-0,021	-0,084	-0,160*	-0,053	-0,117	0,143*
Óxido nítrico	-0,019	0,016	0,009	0,045	0,079	0,140*
SOD	-0,078	-0,028	-0,33	0,001	0,074	-0,023
GST	-0,048	-0,069	0,039	0,050	0,154*	-0,125
Ácido úrico	0,288**	0,271**	0,112	- 0,304**	0,054	0,014

*P < 0,05; ** P < 0,01.

Teste de correlação de *Spearman* para as variáveis não paramétricas.

MDA, malondialdeído; SOD, superóxido dismutase, GST, glutatona s-transferase, PC, perímetro da cintura; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; HDL-c, colesterol-lipoproteína de alta densidade; TG, triglicerídeos.

Unidades dos marcadores: GST, $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ de hemoglobina; SOD, U SOD/ mg hemoglobina; MDA p., nmol de MDA/ml de plasma; MDA e., $\mu\text{mol}/\text{mg}$ hemoglobina; óxido nítrico, $\mu\text{M}/\text{ml}$ hemoglobina; peróxido de hidrogênio, mmol/ml de hemoglobina; Ácido úrico, mg/dL.

Os homens com maiores concentrações de AU apresentavam maior idade e maiores concentrações de CT, LDL-c e ácido esteárico plasmático, além de menor PAD. Entre as mulheres, aquelas com maiores valores de glicemia e IL-10 apresentaram menores concentrações de AU sérico (Tabela 2).

As concentrações de AU de acordo com o sexo não foram influenciadas pela atividade física, hábito de fumar, medidas antropométricas (Tabela 2), ingestão calórica e de nutrientes e pela qualidade geral da dieta avaliada pelo HEI (dados não mostrados).

Tabela 2: Caracterização dos indivíduos segundo as concentrações de ácido úrico (AU) por sexo.

Variáveis	Homens			Mulheres		
	Baixo AU (n=33)	Alto AU (n=24)	p	Baixo AU (n=86)	Alto AU (n=81)	p
Idade	28 (26,3-37,5)	34 (22,5-40,5)	0,029	27,0 (25,5-32,5)	25,0 (23,0-27,0)	0,562
Atividade Física						
Ativo	30 (58,8%)	21 (41,2%)	0,679	70 (50,4%)	69 (49,6%)	0,250
Não ativo	3 (50%)	3 (50%)		17 (60,7)	11 (39,3%)	
Hábito de fumar						
Fumante	2 (50%)	2 (50%)	0,735	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0,552
Ex-fumante, não fumante	27 (58,7%)	19 (41,3%)		78 (50,6%)	76 (49,4%)	
Parâmetros antropométricos						
Peso (kg)*	79,2 (65,5-86,0)	78,0 (69,3)	0,783	58,8 (55,2-62,8)	58,1 (52,1-66,9)	0,361
Altura (cm)†	1,76 ± 0,06	1,79 ± 0,06	0,201	1,64 ± 0,06	1,64 ± 0,06	0,968
PC (cm)*	84,2 (79,2-92,2)	88,4 (76,9-99,0)	0,286	74,9 (69,8-78,9)	73,8 (70,8-78,5)	0,215
PQ (cm)†	101,6 ± 7,3	100,4 ± 4,2	0,461	98,1 ± 5,8	97,8 ± 7,1	0,767
RCQ*	0,83 (0,79-0,94)	0,90 (0,80-0,96)	0,143	0,75 (0,73-0,80)	0,77 (0,75-0,79)	0,105
RCE*	0,46 (0,43-0,54)	0,51 (0,43-0,56)	0,184	0,45 (0,42-0,48)	0,45 (0,43-0,48)	0,214
IMC (kg/m²)†	25,3 ± 3,7	24,7 ± 2,8	0,499	21,7 ± 2,9	22,2 ± 3,3	0,271
Pressão arterial e gordura corporal						
PAS (mmHg)*	117,4 (113,1-128,3)	123,2 (107,6-130,3)	0,087	102,0 (97,4-106,1)	104,8 (101,2-111,2)	0,396
PAD (mmHg)†	70,8 ± 9,2	67,0 ± 7,6	0,034	66,0 ± 6,1	67,4 ± 8,4	0,248
%GC (%)†	17,9 ± 6,5	15,3 ± 6,0	0,124	24,6 ± 4,8	24,5 ± 5,9	0,908
Parâmetros metabólicos						
CT (mg/dL)†	167,1 ± 32,2	188,6 ± 27,6	0,009	186,6 ± 39,7	184,7 ± 36,1	0,755
HDL-c (mg/dL)†	50,6 ± 13,1	49,8 ± 11,0	0,820	64,2 ± 12,8	60,7 ± 16,8	0,122
TG (mg/dL)*	66,0 (45,5-122,3)	76,0 (64,5-154,5)	0,344	76,0 (54,0-118,5)	71,0 (59,0-123,0)	0,275
LDL-c (mg/dL)†	100,6 ± 28,9	118,3 ± 100,6	0,027	104,5 ± 33,3	103,8 ± 28,9	0,880
VLDL (mg/dL)*	13,2 (9,1-24,5)	15,2 (12,9-30,9)	0,344	15,2 (10,8-23,7)	14,2 (11,8-24,6)	0,335
CT/HDL*	3,5 (3,1-5,4)	3,2 (2,8-6,0)	0,077	3,02 (2,61-3,33)	2,88 (2,47-3,27)	0,086
LDL/HDL†	2,50 ± 0,95	2,16 ± 0,97	0,195	1,68 ± 0,61	1,81 ± 0,64	0,188
Glicose (mg/dL)*	87,0 (76,0-98,3)	94,0 (84,0-95,0)	0,164	87,0 (79,0-91,5)	81,0 (77,0-94,0)	0,045
Insulina (µUI/mL)*	6,85 (6,05-11,68)	8,20 (4,80-12,60)	0,645	6,8 (4,5-9,6)	7,9 (3,6-9,4)	0,517
HOMA-IR*	1,43 (1,16-2,84)	1,90 (1,13-2,58)	0,878	1,36 (0,96-2,13)	1,68 (0,79-2,13)	0,362
TyG index†	8,31 ± 0,49	8,13 ± 0,40	0,140	8,18 ± 0,43	8,25 ± 0,51	0,393
Parâmetros inflamatórios						
PAI-1 (pg/mL)†	1392,8 ± 1126,5	1251,2 ± 204,9	0,822	1216,7 ± 466,0	1327,2 ± 416,4	0,482
IL-10 (pg/mL)*	1,61 (1,46-2,00)	2,15 (1,66-2,60)	0,070	1,71 (1,38-1,93)	1,50 (1,10-2,09)	0,010
IL-1β (pg/mL)*	1,08 (1,05-1,30)	1,08 (1,01-2,05)	0,671	1,08 (1,08-1,30)	1,08 (1,08-1,30)	0,434
IL-6 (pg/mL)*	1,11 (0,93-1,97)	1,22 (0,93-1,29)	0,535	0,93 (0,93-1,28)	1,28 (0,93-1,28)	0,537
TNF-α (pg/mL)*	6,56 (4,99-7,68)	8,36 (6,04-10,58)	0,948	6,45 (5,72-7,62)	6,06 (5,34-7,98)	0,215
Adiponectina (mcg/mL)*	12,99 (8,63-15,85)	12,13 (7,09-13,91)	0,235	15,5 (12,2-18,9)	15,6 (11,9-19,3)	0,822
Complemento C3 (mg/dL)*	89,4 (60,5-95,4)	96,3 (40,1-135,5)	0,091	99,9 (89,6-111,0)	101,0 (86,0-118,0)	0,119
PCR (mg/L)*	0,83 (0,45-4,00)	0,38 (0,15-2,00)	0,533	1,30 (1,00-3,00)	0,75 (0,20-3,00)	0,815
Perfil lipídico						
Lipídios totais*	0,0032 (0,0014-0,0040)	0,0036 (0,0015-0,0073)	0,116	0,0022 (0,0012-0,0035)	0,0032 (0,0016-0,0039)	0,707
Mirístico*	0	0	0,346	0	0	1,000
Palmitico†	3,45 ± 3,23	2,66 ± 2,23	0,407	4,621 ± 3,251	3,517 ± 3,119	0,136
Palmitoléico*	0	0	0,097	0	0	0,879

Esteárico*	4,59 (1,20-6,46)	6,97 (6,39-7,96)	0,011	6,32 (5,49-6,52)	6,31 (5,05-6,97)	0,806
Oléico†	5,49 ± 3,36	3,93	0,139	5,327 ± 2,601	4,503 ± 2,743	0,186
Linolelaídico *	0,000 (0,000-1,628)	0,000 (0,000-0,470)	0,377	0	0,000 (0,000-2,560)	0,153
Linoléico†	4,92 ± 2,86	5,07 ± 3,36	0,889	5,632 ± 2,275	4,867 ± 3,046	0,215
Araquidônico*	0,185 (0,000-0,587)	0,000 (0,000-0,937)	0,082	0,000 (0,000-0,560)	0,436 (0,000-1,382)	0,150
Linolênico*	0,371 (0,123-1,829)	0,712 (0,563-0,952)	0,603	0,753 (0,311-1,262)	0,289 (0,000-1,129)	0,766
Erúcico†	4,46 ± 2,48	5,42 ± 2,2	0,245	5,179 ± 2,469	4,502 ± 2,152	0,164

*Variáveis não-paramétricas

†Variáveis paramétricas

P < 0,05.

Teste do Qui-quadrado (χ^2) para variáveis categóricas apresentadas como N (%). Teste *t* para variáveis paramétricas apresentadas como média ± desvio-padrão. Teste de *Mann-Whitney* para variáveis não paramétricas apresentadas como mediana (intervalo interquartilico).

De modo interessante, aqueles indivíduos com três ou mais componentes da SM apresentaram maiores concentrações de AU, comparados aqueles com zero a um componente, e dois componentes da SM (Figura 1). Quando avaliado segundo o sexo, observou-se uma maior frequência absoluta (n=46) de homens no grupo 0-1 componentes da SM, em relação aos outros, porém, sem diferença estatística quanto às concentrações de AU entre os grupos. O mesmo verificou-se nas mulheres, no qual a frequência foi de n=149 (dados não mostrados).

Quando correlacionado com os outros marcadores de estresse oxidativo, o AU associou-se de forma negativa com a enzima GST (Tabela 3).

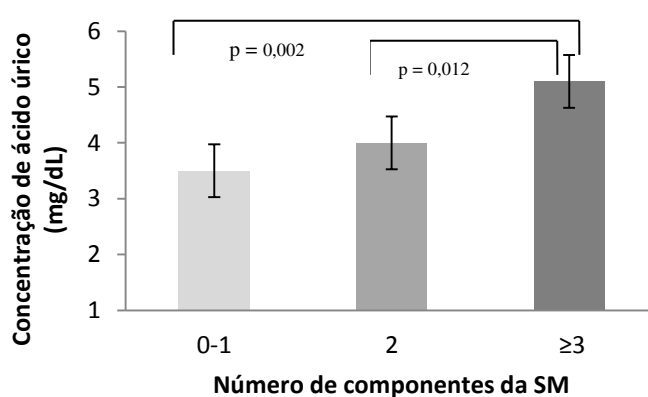


Figura 1: Concentrações de ácido úrico segundo o número de componentes da síndrome metabólica (SM). Valores de p ± erro padrão mediante teste de ANOVA, seguido de *post hoc* de Tukey.

Tabela 3: Correlação entre o ácido úrico e marcadores do estresse oxidativo.

Marcadores do estresse oxidativo	AU (r)	p
MDA plasmático	0,127	0,057
MDA eritrocitário	- 0,107	0,132
Óxido Nítrico	0,035	0,619
Peróxido de Hidrogênio	- 0,026	0,710
Superóxido dismutase	- 0,057	0,424
Glutathione s-transferase	- 0,171*	0,013

Legenda: MDA, malondialdeído; AU, ácido úrico. Teste de Correlação de *Spearman*. * p <0,05.

Unidades dos marcadores: GST, $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{ml}$ de hemoglobina; SOD, U SOD/ mg hemoglobina; MDA p., nmol de MDA/ml de plasma; MDA e., $\mu\text{mol}/\text{mg}$ hemoglobina; óxido nítrico, $\mu\text{M}/\text{ml}$ hemoglobina; peróxido de hidrogênio, mmol/Ml de hemoglobina.

Finalmente, a análise de regressão linear múltipla demonstrou que o AU predisse o número de componentes da SM, independente de sexo, idade e outras variáveis de confusão (Tabela 4).

Tabela 4: Análise de regressão linear múltipla da concentração de ácido úrico (mg/dL) como fator preditor do número de componentes da síndrome metabólica.

Variável dependente	β	IC (95%)	R ²	Valor de p
Número de componentes da SM	0,112	0,032, 0,193	0,033	0,006
Ajuste ¹	0,078	- 0,008, 0,164	0,161	< 0,001
Ajuste ²	0,008	- 0,072, 0,088	0,236	< 0,001

¹ Sexo, idade

² Peso e atividade física

Discussão

Apesar de ainda não estar claro as identidades de todos os oxidantes, seus metabólitos e as vias que modulam o estresse oxidativo, sabe-se que este contribui para o desenvolvimento de inúmeras alterações metabólicas tais como resistência à insulina, esteatose hepática, dislipidemias, diabetes e DCV (KELLEY et al., 2017). Estudos vêm apresentando a clara correlação entre o estresse oxidativo e os transtornos metabólicos que podem ser úteis na identificação de novos biomarcadores, para uma prevenção e terapia mais precoces e eficazes (REUTER et al., 2011; BRAUN; BITTON-WORMS; LE ROITH, 2011; RANI et al., 2016). Além disso, o estresse oxidativo desencadeia ou exacerba processos bioquímicos que acompanham a SM, e tem sido associado a todos os seus componentes individuais (BONOMINI; RODELLA; REZZANI, 2015).

A SM se correlaciona ao estresse oxidativo, o que pode ser observado com a associação de MDA plasmático e eritrocitário, H_2O_2 , ON, GST e AU em relação aos seus componentes. De fato estudos evidenciam estas relações e mostram que os radicais livres desempenham papel importante em processos patológicos estando diretamente ligados aos componentes da SM, como a hiperglicemia ou resistência à insulina, hipertensão arterial, obesidade e dislipidemia (BARBALHO et al., 2015). Já está bem documentada a relação entre os radicais livres e concentrações diminuídas de HDL-c e aumentadas de TG. Uma explicação para a ocorrência da dislipidemia devido ao estresse oxidativo é que quando a resistência à insulina está instalada, ocorre um aumento dos ácidos graxos livres em decorrência da lipólise e menor atividade da lipase lipoproteica, o que afeta o metabolismo das lipoproteínas, como a troca de lipídeos que ocorre entre a HDL-c e lipoproteínas ricas em TG, afetando a estrutura da molécula de HDL-c, tornando-a pequena, mais densa e com menores propriedades anti-aterogências (TANGVARASITTICHA, 2015). Assim como verificado em nosso estudo, De Mattos et al. (2012) observaram a elevação dos marcadores oxidativos na presença de hipertrigliceridemia e baixas concentrações de HDL-c (DE MATTOS et al., 2012).

No que se refere à hipertensão arterial, muitos estudos têm demonstrado que o estresse oxidativo contribui para o seu desenvolvimento (WIDLANSKY, 2010; TESTAI et al., 2015). Indivíduos hipertensos não apresentam um sistema antioxidante eficiente, o que resulta em acúmulo de radicais livres (BARBALHO et al., 2015). Já se sabe que o estresse oxidativo é um importante mediador da disfunção e injúria vascular e colabora com o desenvolvimento de hipertensão arterial associada ao aumento de substâncias pró-oxidantes, como H_2O_2 , e diminuição da síntese de ON (KAMIGAKI et al., 2006).

Estudos relatam a ligação existente entre a hiperglicemia e o estresse oxidativo, devido à formação de produtos avançados de glicação, que por sua vez relacionam-se à inflamação (LI et al., 2015). Esses produtos formam-se quando há glicação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos, que podem colaborar com a instalação do estresse oxidativo e subsequente desenvolvimento de processos inflamatórios e oxidativos (NOWOTNY et al., 2015). Os produtos avançados de glicação também promovem o aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio prejudicando a função dos sistemas antioxidantes (NOWOTNY et al., 2015).

O envolvimento da peroxidação lipídica induzida por radicais livres e o papel dos antioxidantes estão bem estabelecidos (BASTOS et al., 2016), porém, de forma interessante, nossos resultados elucidaram um comportamento diferente entre o MDA eritrocitário e o plasmático. Por mais que a membrana dos eritrócitos seja mais vulnerável à peroxidação lipídica, devido à constante exposição a altas tensões de oxigênio e por serem ricas em AGPI, ela é considerada um modelo de excelência, e possui um importante sistema antioxidante, enzimático e não enzimático, sendo que o sistema antioxidante enzimático está presente predominantemente no meio intracelular e desempenha um papel crucial na defesa dos eritrócitos contra o estresse oxidativo (PANDEY; RIZVI, 2010; PAZZINI et al., 2015). Por isso, sugere-se que pelo fato dos lipídios dos eritrócitos estarem em sua membrana e por terem um sistema antioxidante forte e eficiente são mais difíceis de serem oxidados, já os lipídios plasmáticos por estarem livres no plasma, são mais fáceis de oxidar, causando mais alterações metabólicas.

No entanto, o AU parece estar relacionado individualmente a alguns dos componentes da SM, como o HDL-c, PC, e PAS. Estudos epidemiológicos constataam e confirmam a associação existente entre hiperuricemia e a SM (ISHIZAKA et al., 2005; CHOI; FORD, 2007). Aliás, elevadas concentrações séricas de AU são observadas em associação com intolerância à glicose, hipertensão, e dislipidemias, um conjunto de desordens metabólicas e hemodinâmicas que conhecemos como SM (NETO et al., 2011). Estudos têm demonstrado associação inversa entre as concentrações de AU e HDL-c, (ZOCCALI et al., 2006; BARBOSA et al., 2011; CARDOSO et al., 2013; PENG et al., 2015). Recentemente tem sido relatado que a elevação do AU sérico é um preditor de dislipidemia, sendo responsável pela formação de aterosclerose e eventualmente predisposição a DCV (PENG et al., 2015). A relação entre AU e dislipidemia é complexa e não está completamente elucidada (PENG et al., 2015), porém parece ser mediada pela resistência à insulina (DE OLIVEIRA et al., 2013).

Cardoso et al. (2013) em um estudo transversal com crianças e adolescentes observaram que maiores concentrações de AU estiveram relacionadas ao maior PC e PAS (CARDOSO et al., 2013), corroborando os resultados obtidos no presente estudo. A hiperuricemia é comumente associada à pressão arterial, sendo sugerida como fator independente para o desenvolvimento de hipertensão (SOLTANI et al., 2013). Acreditamos que a explicação para a associação entre AU e PAS ocorre pela

provável redução do ON e por estímulo direto do sistema renina-angiotensina, ambos, mecanismos causadores de vasoconstrição e, portanto, de elevação da pressão arterial, conforme observado em estudos experimentais com animais, após indução de hiperuricemia (CHOI; FORD, 2007).

Quando as concentrações de AU foram avaliadas de acordo com as características gerais da população, observaram-se diferenças nos resultados entre os sexos. De acordo com a literatura, concentrações séricas de AU são mais baixas nas mulheres do que nos homens, o que pode desencadear efeitos diferentes no organismo quanto aos parâmetros metabólicos (BARBIERI et al., 2015). Resultados semelhantes foram observados por Da Silva et al. (2015), cujo estudo verificou diferenças específicas em relação às variáveis estudadas, quando estratificadas por sexo, como por exemplo, nos homens, maiores concentrações de AU estiveram associados à obesidade e uma tendência ao aumento de TG, já entre as mulheres, as maiores concentrações de AU foram associadas à obesidade abdominal, baixa concentração de HDL-c e pressão arterial elevada (DA SILVA et al., 2015).

Essa relação entre o AU e os componentes da SM pode ser intermediada pelo efeito do estresse oxidativo no aumento da produção de citocinas inflamatórias. Este efeito não foi observado, mas houve uma associação inversa entre as concentrações de AU e IL-10, uma importante citocina anti-inflamatória. O AU tem sido claramente associado à inflamação em várias condições patológicas (STRAZZULLO; PUIG, 2007; LETSAS et al., 2010). Ruggiero et al. (2006) observaram que o AU estava positivamente associado a IL-6, TNF- α e PCR em idosos (RUGGIERO et al., 2006). Segundo Lobo et al. (2013) o AU está envolvido na inflamação por desencadear a liberação de citocinas, e eles verificaram uma associação positiva entre AU e IL-6, PCR, TNF- α , ICAM-1 e VCAM-1. Vale ressaltar que a IL-10 exibe propriedades anti-inflamatórias, incluindo a inibição de respostas inflamatórias, apresentação de antígenos e fagocitose (PEREIRA et al., 2014; IANI et al., 2016). Além disso, o papel das citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, é fundamental para neutralizar e equilibrar as atividades de citocinas inflamatórias (TSAI et al., 2013).

A dieta também pode exercer um papel importante nessa inter-relação, no entanto não foi observado nos nossos resultados. Sabe-se que fatores dietéticos podem aumentar as concentrações de AU, como por exemplo, alimentos ricos em purinas (carne, frutos do mar e leguminosas), frutose e consumo de álcool (SLUIJS et al., 2013; KANBAY et al., 2015).

No que se refere às possíveis relações entre as concentrações de AU e os antioxidantes da dieta, o primeiro estudo a avaliar essa relação observou uma associação inversa entre os mesmos. Os antioxidantes analisados foram os α -carotenos, licopeno, luteína, e zeaxantina, e permaneceram estatisticamente significativos mesmo após ajuste para fatores de estilo de vida, consumo total de energia, proteínas, vitaminas, consumo de álcool, tabagismo e para a função renal (RUGGIERO et al., 2007). Segundo os autores, há evidências da associação positiva entre marcadores pró-inflamatórios e as concentrações de AU, o que realça as potenciais propriedades anti-inflamatórias dos antioxidantes, mas também sugerem que o AU se comporta mais como um composto pró-inflamatório do que antioxidante. Isso pode explicar o fato de nossos resultados terem destacado de forma interessante a relação inversa entre as concentrações de AU e a enzima antioxidante GST. Esta enzima está envolvida na desintoxicação celular de uma vasta gama de substratos químicos, como as EROS secundárias, gerados durante a oxidação de membranas ou de outros constituintes celulares, também atua na desintoxicação de hidroperóxidos orgânicos e protege as células da morte celular induzida por peróxido (POUR et al., 2014; LAVANYA; SHOBHARANI, 2015).

De acordo com Rho et al. (2008) existe uma forte associação entre o AU e a SM, sugerindo que o primeiro pode ser um fator contribuinte independente para o desenvolvimento da doença (RHO et al., 2008). Gagliardi et al. (2009) afirmaram que quanto maior o número de componentes da SM, maiores as concentrações de AU, corroborando os resultados obtidos no presente estudo, mesmo após a estratificação por sexo (GAGLIARDI; MINAME; SANTOS, 2009). Além disso, outros estudos constataram que concentrações mais elevadas de AU sérico estiveram associadas ao aumento do número de componentes da SM (CONEN et al., 2004; DESAI et al., 2005; HIKITA et al., 2007; NEJATINAMINI et al., 2015; DA SILVA et al., 2015). Devido ao efeito preditor do AU apresentado em alguns estudos, autores sugerem que a hiperuricemia deva ser incluída como um componente da SM (LIOU et al., 2006; SHEU; TSENG, 2006; NEJATINAMINI et al., 2015).

Uma vez que o AU aumenta conforme o número de componentes da SM e pode ser um bom preditor do mesmo, mesmo após ajustes por sexo, idade, peso e atividade física, sugere-se que este possa ser um bom biomarcador precoce da SM, visto que apresenta esta tendência à elevação, mesmo em indivíduos cuja SM não está, todavia, instalada.

Este estudo apresenta algumas limitações, principalmente por se tratar de um estudo transversal, o que não permite o estabelecimento de relação de causa e efeito, apenas sugestões de associações. Além do mais, a população estudada é composta apenas por profissionais de saúde e estudantes dos últimos anos da área da saúde, por isso, a extrapolação dos dados devem ser interpretados com cautela. Um fator limitante, mas considerado ponto forte do estudo é o fato desta população consistir de indivíduos aparentemente saudáveis, o que é importante para determinar as mudanças que precedem o estabelecimento da doença, de modo que possam ser utilizados como marcadores precoces da SM.

Em conclusão, os resultados revelam que os marcadores oxidativos estão associados aos componentes da SM. Além disso, o AU está relacionado a alterações metabólicas e inflamatórias, as quais ocorrem de maneira diversa entre os sexos. Nossos resultados também elucidaram a importância do AU como preditor do número de componentes da SM, o que o torna um importante biomarcador em indivíduos saudáveis, podendo auxiliar na elaboração de condutas e estratégias que favoreçam a prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis.

Conflito de interesse

Autores declaram não haver conflitos de interesse

Agradecimentos

Agradecemos a toda equipe LATINMETS Brasil. Agradecemos também a CAPES pela concessão de uma bolsa de mestrado para L.O.C. Este trabalho contou com o apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - CNPq 481019 / 2012-0 e 444519 / 2014-9) e da Fundação de Amparo a Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG - CDS-APQ01609-10).

Referências

BABIO, N. et al. Associations between serum uric acid concentrations and metabolic syndrome and its components in the PREDIMED study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 25, n. 2, p. 173–180, 2015.

BARBALHO, S. M. et al. Aspectos oxidativos da síndrome metabólica e aterosclerose. **Scientia Medica**, v. 25, n. 3, p. 1–7, 2015.

BARBIERI, L. et al. Impact of sex on uric acid levels and its relationship with the extent of coronary artery disease: A single-centre study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, p. 1–8, 2015.

BARBOSA, M. C. C. et al. Associação entre Ácido Úrico e Variáveis de Risco Cardiovascular em uma População Não Hospitalar. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 3, p. 212–218, 2011.

BONOMINI, F.; RODELLA, L. F.; REZZANI, R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. **Aging and Disease**, v. 6, n. 2, p. 109–120, 2015.

BRAUN, S.; BITTON-WORMS, K.; LE ROITH, D. The link between the metabolic syndrome and cancer. **International Journal of Biological Sciences**, v. 7, n. 7, p. 1003–1015, 2011.

BUEGE, J. A. ; AUST, S. D. Microsomal Lipid Peroxidation. In: **Methods in Enzymology**. [s.l: s.n.]. p. 302 – 310, 1978.

CARDOSO, A. S. et al. Association of uric acid levels with components of metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in overweight or obese children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 4, p. 412–418, 2013.

CHEN, J.-H. et al. Attenuating the mortality risk of high serum uric acid: the role of physical activity underused. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 74, n. 11, p. 2034–2042, 2015.

CHOI, H. K.; FORD, E. S. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Individuals with Hyperuricemia. **American Journal of Medicine**, v. 120, n. 5, p. 442–447, 2007.

CONEN, D. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. **BMC public health**, v. 4, n. 1, p. 1–9, 2004.

DA SILVA, H. A. et al. Relation between uric acid and metabolic syndrome in subjects with cardiometabolic risk. **Einstein (São Paulo)**, p. 1–7, 2015.

DE MATTOS, A. M. et al. Protein Oxidative Stress and Dyslipidemia in Dialysis Patients. **Therapeutic Apheresis and Dialysis**, v. 16, n. 1, p. 68–74, 2012.

DE OLIVEIRA, E. P. et al. Dietary , anthropometric , and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. **Nutrition Journal**, v. 12, n. 1, p. 1–10, 2013.

DE OLIVEIRA, J. et al. Positive correlation between elevated plasma cholesterol levels and cognitive impairments in LDL receptor knockout mice: Relevance of cortico-cerebral mitochondrial dysfunction and oxidative stress. **Neuroscience**, v. 197, p. 99–106, 2011.

DESAI, M. Y. et al. Relation of serum uric acid with metabolic risk factors in asymptomatic middle-aged Brazilian men. **The American journal of cardiology**, v. 95, n. 7, p. 865–8, 2005.

FERNANDEZ-BALLART, J. D.; PIÑOL, J. L.; ZAZPE, I.; CORELLA, D.; CARRASCO, P.; TOLEDO, E.; PEREZ-BAUER, M.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M. A.; SALAS-SALVADÓ, J.; MARTÍN-MORENO, J. M. Validation of a semiquantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. *British Journal of Nutrition*, In press, v. 103, n. 12, p. 1808–1816, 2010.

FOLCH, J.; LEES, M.; STANLEY, G. H. . A simple method for the isolation and purification oh total lipides from animal tissues. **J. Biol. Chem.**, v. 226, p. 497–509, 1957.

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

GAGLIARDI, A. C. M.; MINAME, M. H.; SANTOS, R. D. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. **Atherosclerosis**, v. 202, n. 1, p. 11–17, 2009.

GRISHAM, B. .; JOHNSON, G. .; LANCASTER, J. Quantitation of Nitrate na Nitrite in Extracellular Fluids. **Methods**, v. 268, n. 1986, p. 237–246, 1996.

GUENTHER, P. M.; REEDY, J.; KREBS-SMITH, S. M. Development of the Healthy Eating Index-2005. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 108, n. 11, p. 1896–1901, 2008.

HABIG, W. H.; PABST, M. J.; JAKOBY, W. B. Glutathione S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. **The Journal of biological chemistry**, v. 249, n. 22, p. 7130–7139, 1974.

HARTMAN, L.; LAGO, R. C. A. **Rapid preparation on fatty acid methyl esters from lipids****Rapid preparation on fatty acid methyl esters from lipids**. [s.l: s.n.]. p. 475–477, 1973.

HERMSDORFF, H. H. M. et al. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. **Inflammation**, v. 34, n. 3, p. 161–170, 2011.

HIKITA, M. et al. Relationship between hyperuricemia and body fat distribution. **Internal medicine (Tokyo, Japan)**, v. 46, n. 17, p. 1353–1358, 2007.

IANI, F. C. M. et al. Dengue patients with early hemorrhagic manifestations lose coordinate expression of the anti-inflammatory Cytokine Il-10 with the Inflammatory Cytokines IL-6 and IL-8. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 95, n. 1, p. 193–200, 2016.

ILIESIU, A.; CAMPEANU, A.; DUSCEAC, D. Serum uric acid and cardiovascular disease. **Mædica**, v. 5, n. 3, p. 186–92, 2010.

ISHIZAKA, N. et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 25, n. 5, p. 1038–1044, 2005.

JOHNSON, R. J. et al. What are the key arguments against uric acid as a true risk factor for hypertension? **Hypertension**, v. 61, n. 5, p. 948–951, 2013.

KAMIGAKI, M. et al. Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 339, n. 2, p. 624–632, 2006.

KANBAY, M. et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. p. 759–766, 2013.

KANBAY, M. et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. **European Journal of Internal Medicine**, 2015.

KANDÁR, R. et al. A monitoring of allantoin, uric acid, and malondialdehyde levels in plasma and erythrocytes after ten minutes of running activity. **Physiological Research**, v. 63, n. 6, p. 753–762, 2014.

KELLEY, E. E. et al. Interplay between Oxidative Stress and Metabolism in Signalling and Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, 2017.

KODAMA, S. et al. Association Between Serum Uric Acid and Development of Type 2 Diabetes. **Diabetes care**, v. 32, n. 9, p. 1737–1742, 2009.

LAVANYA, Y. R.; SHOBHARANI, B. Study of oxidative stress and uric acid in pregnancy induced hypertension. **International Journal of Biomedical and Advance Research**, v. 6, n. 3, p. 204-207, 2015.

LETSAS, K. P. et al. Original Research Uric Acid Elevation in Atrial Fibrillation. **Hellenic J Cardio**, v. 51, p. 209–213, 2010.

LI, D. et al. Purified anthocyanin supplementation reduces dyslipidemia, enhances antioxidant capacity, and prevents insulin resistance in diabetic patients. **The Journal of nutrition**, v. 145, n. 4, p. 742–8, 2015.

LIOU, T.-L. et al. Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? **Journal of the Chinese Medical Association : JCMA**, v. 69, n. 3, p. 104–9, 2006.

LOBO, J. C. et al. Is there association between uric acid and inflammation in hemodialysis patients? **Renal failure**, v. 35, n. 3, p. 361–6, 2013.

LOBO, V. et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. **Pharmacogn Rev**, v. 4, n. 8, p. 118–126, 2010.

MAIUOLO, J. et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion. **International Journal of Cardiology**, v. 213, p. 8–14, 2016.

MARKLUND, S.; MARKLUND, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a conveniente assay for superoxide dismutase. **Eur J Biochem**, v. 47, p. 469–474, 1974.

MASUO, K. et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. **Hypertension**, v. 42, n. 4 I, p. 474–480, 2003.

MATSUDO, S. et al. Questionário Internacional De Atividade Física (Ipaq): Estupo De Validade E Reprodutibilidade No Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5–18, 2001.

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

MOCAN, M. et al. Systemic markers of oxidative stress in relation to metabolic syndrome components. **Clujul Medical**, v. 86, n. 3, p. 227–234, 2013.

MOUHAMED, D. H. et al. Effect of cigarette smoking on plasma uric acid concentrations. **Environmental Health and Preventive Medicine**, v. 16, n. 5, p. 307–312, 2011.

NEJATINAMINI, S. et al. Association between serum uric acid level and metabolic syndrome components. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 14, p. 70, 2015.

NETO, A. S. et al. Relation of uric acid with components of metabolic syndrome before and after Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese subjects. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 55, n. 1, p. 38–45, 2011.

NIETO, F. J. et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: A reaction to atherosclerosis? **Atherosclerosis**, v. 148, n. 1, p. 131–139, 2000.

NOUROOZ-ZADEH, J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. In: **Methods in Enzymology**. [s.l: s.n.]. p. 58–62.

NOWOTNY, K. et al. Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. **Biomolecules**, v. 5, n. 1, p. 194–222, 2015.

PANDEY, K. B.; RIZVI, S. I. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 3, n. 1, p. 2–12, 2010.

PARADIES, G. et al. Oxidative stress, mitochondrial bioenergetics, and cardiolipin in aging. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 48, n. 10, p. 1286–1295, 2010.

PAZZINI, C. E. F. et al. Effects of red wine Tannat on oxidative stress induced by glucose and fructose in erythrocytes in vitro. **International Journal of Medical Sciences**, v. 12, n. 6, p. 478–486, 2015.

PENG, T. C. et al. Relationship between hyperuricemia and lipid profiles in us adults. **BioMed Research International**, v. 2015, n. Nhanes Iii, 2015.

PEREIRA, S. et al. Modulation of adipose tissue inflammation by FOXP3+ Treg cells, IL-10, and TGF- β 1 in metabolically healthy class III obese individuals. **Nutrition**, v. 30, n. 7-8, p. 784–790, 2014.

POUR, L. M. et al. Activity assay of glutathione S-Transferase (GSTs) enzyme as a diagnostic biomarker for liver Hydatid cyst in vitro. **Iranian Journal of Public Health**, v. 43, n. 7, p. 994–999, 2014.

PREVIDELLI, A. N. et al. A revised version of the Healthy Eating Index for the Brazilian population. **Revista de saude publica**, v. 45, n. 4, p. 794–798, 2011.

RANI, V. et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. **Life Sciences**, v. 148, p. 183–193, 2016.

RATHMANN, W. et al. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: The CARDIA study. **Annals of Epidemiology**, v. 8, n. 4, p. 250–261, 1998.

REDÓN, J. et al. Antioxidant activities and oxidative stress byproducts in human hypertension. **Hypertension**, v. 41, n. 5, p. 1096–1101, 2003.

REUTER, S. et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? **Free Radic Biol Med**, v. 49, n. 11, p. 1603–1616, 2011.

RHO, Y. H. et al. Association between serum uric acid and the Adult Treatment Panel III-defined metabolic syndrome: results from a single hospital database. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 57, n. 1, p. 71–76, 2008.

RUGGIERO, C. et al. Uric acid and inflammatory markers. **European Heart Journal**, v. 27, n. 10, p. 1174–1181, 2006.

RUGGIERO, C. et al. The Interplay Between Uric Acid and Antioxidants in Relation to Physical Function in Older Persons. **J Am Geriatr Soc**, v. 55, n. 8, p. 1206–1215, 2007.

SAUTIN, Y. Y.; JOHNSON, R. J. URIC ACID: THE OXIDANT–ANTIOXIDANT PARADOX. **Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.**, v. 27, n. 6, p. 608–619, 2008.

SAVINI, I. et al. Obesity-associated oxidative stress: Strategies finalized to improve redox state. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 5, p. 10497–10538, 2013.

SHEU, W. H. H.; TSENG, Y.-H. Uric Acid: An Additional Component of Metabolic Syndrome? **Journal of the Chinese Medical Association**, v. 69, n. 3, p. 99–100, 2006.

SIES, H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, v. 4, p. 180–183, 2015.

SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic syndrome and related disorders**, v. 6, n. 4, p. 299–304, 2008.

SLUIJS, I. et al. Plasma Uric Acid Is Associated with Increased Risk of Type 2 Diabetes Independent of Diet and Metabolic Risk Factors. **The Journal of Nutrition**, v. 143, p. 80–85, 2013.

SOLTANI, Z. et al. Potential Role of Uric Acid in Metabolic Syndrome, Hypertension, Kidney Injury, and Cardiovascular Diseases: Is It Time for Reappraisal? **Curr Hypertens Rep.**, v. 15, n. 3, p. 175–181, 2013.

STRAZZULLO, P.; PUIG, J. G. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? **Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD**, v. 17, n. 6, p. 409–414, 2007.

TANGVARASITTICHA, S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 3, p. 456–80, 2015.

TESTAI, L. et al. Different patterns of H₂S/NO activity and cross-talk in the control of the coronary vascular bed under normotensive or hypertensive conditions. **Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society**, v. 47, p. 25–33, 2015.

TSAI, T.-T. et al. An emerging role for the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in dengue virus infection. **Journal of biomedical science**, v. 20, n. 1, p. 40, 2013.

VIDIGAL, F. D. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 7, n. 1, p. 6, 2015.

WANG, D. et al. Asymmetric dimethylarginine , oxidative stress , and vascular nitric oxide synthase in essential hypertension. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 296, p. R195–R200, 2009.

WHITWORTH, J. A; CHALMERS, J. World health organisation-international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. **Clin Exp Hypertens**, v. 26, n. 7-8, p. 747–752, 2004.

WIDLANSKY, T. J. K. AND M. E. Natural Antioxidants and Hypertension: [Romise and Challenges. **Cardiovascular Therapeutics**, v. 28, n. 4, p. e20–e32, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **El estado físico: uso e interpretación de la antropometria: informe de un Comité de Expertos de la OMS**, 1995.

XIONG, Z. et al. Serum uric acid is associated with dietary and lifestyle factors in elderly women in suburban Guangzhou in Guangdong province of south China. **The journal of nutrition, health & aging**, v. 17, n. 1, p. 30–34, 2013.

ZOCCALI, C. et al. Uric Acid and Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 17, n. 5, p. 1466–1471, 2006.

7. CONCLUSÕES GERAIS

- Marcadores do estresse oxidativo estão associados aos componentes da SM.
- As concentrações de MDA plasmático e de AU sérico podem ser bons preditores precoces do número de componentes da SM, já que se encontram alterados antes mesmo do desenvolvimento da enfermidade, além do que, estão relacionados às alterações metabólicas e inflamatórias, o que pode desencadear um aumento do risco de DCV.
- O MDA plasmático e o eritrocitário podem apresentar comportamentos inversos, sugerindo que o MDA plasmático e não o eritrocitário esteja relacionado às alterações metabólicas e inflamatórias.
- Diante disto, a prevenção e o tratamento da SM podem ser aperfeiçoados por meio de novos e apropriados biomarcadores, que podem ser de fundamental importância se tiver como alvo indivíduos jovens e saudáveis, de forma a antecipar a ocorrência da enfermidade, melhorar o diagnóstico e otimizar seu tratamento.

8. ANEXOS

ANEXO 1



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS

Campus Universitário - Viçosa, MG - 36570-000 - Telefone: (31) 3899-1269

Of. Ref. Nº 005/2011/Comitê de Ética

Viçosa, 18 de fevereiro de 2011.

Prezada Professora:

Cientificamos V. S^a. de que o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, em sua 1^a Reunião de 2011, realizada em 18-2-2011, analisou e aprovou, sob o aspecto ético, o projeto de pesquisa intitulado *Prevalência de síndrome metabólica e seus determinantes ambientais em profissionais formados em ciências da saúde de diferentes países da América Latina*.

Atenciosamente,

Assinatura manuscrita em azul do Professor Gilberto Paixão Rosado.

Professor Gilberto Paixão Rosado
Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos
Presidente

Professora
Josefina Bressan
Departamento de Nutrição e Saúde

/rhs.

ANEXO 2

Universidade Federal de Viçosa
Departamento de Nutrição e Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição

Nome: _____ Data: ____/____/____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

Convidamos você a participar, voluntariamente, do estudo denominado **“Prevalência de síndrome metabólica e seus determinantes ambientais e genéticos em profissionais de saúde do município de Viçosa (MG)”**, cujo objetivo é conhecer sobre a Síndrome Metabólica, incluindo: hipertensão arterial, tabagismo, sedentarismo, excesso de peso e maus hábitos alimentares, além disso, queremos saber se você recebe qualquer tipo de tratamento e acompanhamento.

Será realizada uma entrevista para completar um questionário sobre a prática de atividade física e o consumo habitual de alimentos.

Será medido o seu peso, a sua altura, o seu perímetro da cintura e do quadril, e será aferida a sua pressão arterial. Será realizada avaliação da composição corporal. Será retirada, em jejum, uma amostra de sangue. Esta amostra de sangue será utilizada para medir colesterol total e frações, triglicerídeos e glicemia.

Os resultados de todas as medidas e exames realizados serão apresentados, comunicados e/ ou publicados nas áreas de prevenção e promoção da saúde e seu nome será mantido confidencial.

Você não terá nenhum gasto por sua participação neste estudo. Você receberá café da manhã. A extração do sangue pode ser dolorosa e causar hematomas (roxo) no local da punção (picada) na dobra do cotovelo, como qualquer outra coleta de sangue que você tenha feito no passado.

Tanto a medida de pressão arterial, como a de peso, altura e perímetro da cintura e do quadril não causarão nenhum inconveniente ou qualquer tipo de risco.

Você receberá os resultados de todos os exames realizados para que possa levá-los ao seu médico, quem decidirá, com essa informação, que medidas tomar.

A decisão de participar neste estudo é completamente voluntária. Você pode se recusar a participar ou sair do estudo, a qualquer momento, mesmo depois de dar o seu consentimento, e esta atitude não lhe trará prejuízos no futuro. Em qualquer momento você poderá fazer qualquer pergunta sobre o estudo ou esclarecer dúvidas, para o qual poderá entrar em contato com Fernanda de Carvalho Vidigal (31-3899-3388/ 31- 8816-3893/ 31-9276-0422). Ao assinar este documento, confirmo que me foi explicado o objetivo deste estudo, os procedimentos a que serei submetido, os riscos e os benefícios potenciais que eu possa experimentar, e os possíveis destinos dos resultados que serão obtidos neste estudo. As perguntas que foram feitas foram satisfatoriamente respondidas, li e compreendi este termo de consentimento, ficando em meu poder uma cópia do mesmo. Portanto, assino e dou meu consentimento para participar deste estudo.

Fernanda de Carvalho Vidigal
Doutoranda em Ciência da Nutrição

Voluntário

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA E
SEUS DETERMINANTES AMBIENTAIS EM
PROFISSIONAIS FORMADOS EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE DE DIFERENTES PAÍSES DA AMÉRICA
LATINA**

CADERNO DE COLETA DE DADOS

INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DO CADERNO DE COLETA DE DADOS (CCD)

Cada registro deverá ser datado e assinado pelo pesquisador autorizado.

Deverá completar todas e cada uma das quadrículas. Se não se dispõe de algum dado que é solicitado, deverá colocar ND (não disponível), NR (não realizado) ou DE (desconhecido), de acordo com o que corresponda.

Utilize caneta de tinta preta. Não use lápis, caneta tinteiro ou marcador.

Utilize letras MAIÚSCULAS.

As datas serão registradas com o seguinte formato DD-MM-AA.

Os erros devem ser riscados com uma linha horizontal, escrevendo ao lado a correção. Deverão ser colocadas, também, as iniciais de quem corrigiu e a data da correção. Não utilize nenhum tipo de corretivo líquido ou corretivo em fita.

As datas que não estiverem de acordo com a sequência esperada, deverão ser comprovadas e corrigidas, se tratar-se de um erro de transcrição.

Os resultados incomuns ou os valores laboratoriais que excedam os intervalos fixados deverão ser verificados e seu significado será anotado ao lado do dado.

COMPROMISSO DO PESQUISADOR

Eu, _____
(nome e sobrenomes do pesquisador)

CERTIFICO que as informações contidas neste CCD são um registro completo e preciso dos dados correspondentes a este paciente, que o estudo foi realizado de acordo com as diretrizes emitidas pelo protocolo, e com os princípios éticos da Declaração de Helsinki (52nd WMA Assembleia Geral, Edimburgo, Escócia, Outubro de 2000) e que se obteve o consentimento do paciente para participar neste estudo.

Data

Assinatura

FOLHA DE ASSINATURAS

Toda pessoa que tenha participado na complementação deste CCD deverá constar na seguinte lista de assinaturas:

Nome e sobrenomes	Assinatura	Data	Relação com o projeto

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Sim ☐ Não ☐	Idade entre 20 e 59 anos
Sim ☐ Não ☐	Profissional de saúde formado que trabalha em hospitais e/ou instituição de ensino superior

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Sim ☐ Não ☐	Gestantes ou mulheres que estejam amamentando
Sim ☐ Não ☐	Uso de corticóides ou antibióticos no momento do estudo
Sim ☐ Não ☐	Enfermidade grave que precise de hospitalização
Sim ☐ Não ☐	Presença de câncer ou que tenha tido câncer nos últimos 3 anos
Sim ☐ Não ☐	Dificuldades para pesar, medir ou aferir a pressão arterial
Sim ☐ Não ☐	Dificuldades para realizar a coleta de sangue

Para que o voluntário possa ser incluído no estudo, todas as respostas aos critérios de inclusão devem ser **SIM** e todas as respostas aos critérios de exclusão devem ser **NÃO**.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado: Sim ☐ Não ☐

Assinatura do pesquisador: _____

Imprescindível assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para continuar o estudo.

PARA A PRÓXIMA VISITA:

Sim ☐ Não ☐	Dê a data da próxima visita
Sim ☐ Não ☐	Peça ao paciente que venha em jejum na próxima visita para a realização dos exames de sangue e que traga a medicação que toma normalmente. (Com a finalidade de garantir o nome correto dos medicamentos e aqueles que sejam realmente consumidos)

DADOS PARA CONTATO:

Telefone residencial/ trabalho:

Celular:

email:

Endereço:

HISTÓRIA CLÍNICA

Dados demográficos

País:	B R A S I L
Cidade:	V I Ç O S A
Tamanho da cidade:	Mil habitantes
Instituição:	1 ☐ Hospital São Sebastião 2 ☐ Hospital São João Batista 3 ☐ Universidade particular 4 ☐ Hospital ou consultório particular 5 ☐ Hospital ou universidade pública 6 ☐ Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa 7 ☐ Clínica Santa Maria 8 ☐ Prefeitura Municipal de Viçosa 9 ☐ Universidade Federal de Viçosa 10 ☐ Univiçosa 11 ☐ Outro
Sexo:	☐ Masculino ☐ Feminino
Data de Nascimento:	- - DD - MM - AA
Profissão:	1 ☐ Lic. em Enfermagem 2 ☐ Lic. em Medicina 3 ☐ Lic. em Nutrição 4 ☐ Lic. em Fisioterapia 5 ☐ Lic. em Psicologia 6 ☐ Lic. em Odontologia 7 ☐ Lic. em Educação Física 8 ☐ Lic. em Farmácia e Bioquímica 9 ☐ Outro _____
Etnia	1 ☐ África-Subsariana 2 ☐ Americana 3 ☐ Asiática 4 ☐ Caucasiana 5 ☐ América Central e do Sul 6 ☐ China 7 ☐ Oriente Médio, Mediterrâneo 8 ☐ Europeia 9 ☐ Japonesa

Antropometria

Nos últimos 3 meses tem

aumentado de peso

Sim ☐

Não ☐

Quantos Kg

 Kg

Nos últimos 3 meses tem

perdido peso

Sim ☐

Não ☐

Quantos Kg

 Kg

Peso				,			Kg	Estatura				,			cm	IMC				,			Kg/m ²
Cintura				,			cm	Quadril				,			cm								

Pressão Arterial

Braço direito

Pressão arterial 1

Sistólica:

Diastólica:

mmHg

Pressão arterial 2

Sistólica:

Diastólica:

mmHg

Pressão arterial 3

Sistólica:

Diastólica:

mmHg

Frequência cardíaca 1

p/min

Frequência cardíaca 2

p/min

Frequência cardíaca 3

p/min

Braço esquerdo

Pressão arterial 1

Sistólica:

Diastólica:

mmHg

Pressão arterial 2

Sistólica:

Diastólica:

mmHg

Pressão arterial 3

Sistólica:

Diastólica:

mmHg

Frequência cardíaca 1

p/min

Frequência cardíaca 2

p/min

Frequência cardíaca 3

p/min

As medidas de pressão arterial serão realizadas com intervalo de 1-2 minutos e depois de haver transcorrido pelo menos 5 minutos de descanso para a primeira das medidas.

Anamnese - (Preencher em caso de mulher)

☐ Não sabe

☐ Menopausa

Data da última menstruação:

Dia	Mês	Ano		

TESTE DE IMAGEM CORPORAL

Escolha: 1) Atual: _____

2) A que gostaria de ter (Meta): _____

3) Ideal: Feminino: _____ Masculino: _____

COMPOSIÇÃO CORPORAL – BIA 310

Bioimpedância Elétrica (BIA)	
Gordura Corporal (%)	
Peso da gordura corporal (Kg)	
Peso da massa magra (Kg)	
Taxa Metabólica Basal (TMB) (cal/ dia)	
Água Corporal (L)	
▪ % peso do corpo	
▪ % massa magra	
Bioresistência (ohms)	
Reactância (ohms)	

DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

	Valor	Unidades
Colesterol Total		mg/ dL
HDL		mg/ dL
TG		mg/ dL
VLDL		mg/ dL
LDL		mg/ dL
Colesterol Total/ HDL		
LDL/ HDL		
Glicose		mg/ dL
Insulina		µUI/mL

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA

ATIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		ANO	
	Dias de prática	Minutos/dia	Dias de prática	Minutos/dia
CAMINHAR/DANÇAR/SUBIR ESCADAS				
1. Caminhar				
2. Andar para casa/ trabalho ou trabalho/ casa (de forma contínua, durante > 10 min)				
3. Andar (carrinho de compras)				
4. Andar (fazer compras/ sacolas)				
5. Subir escadas				
6. Caminhar no campo (contínuo, terreno plano ou ondulado, por pelo menos, 2 horas, sem mochila)				
7. Excursões com mochila (≥ 9 Kg)				
8. Escalar montanhas				
9. Andar de bicicleta (trabalho ou lazer)				
10. Dançar				
11. Aeróbica ou <i>ballet</i>				
12. Brincar com crianças (correr, saltar, atividades que exijam certo nível de esforço...)				

EXERCÍCIOS DE MANUTENÇÃO GERAL				
13. Exercício em casa				
14. Exercício em academia				
15. Caminhar rápido				
16. Trotar (<i>jogging</i>)				
17. Correr 8-11 Km /h				
18. Correr 12-16 Km/h				
19. Levantamento de pesos				

ATIVIDADES AQUÁTICAS				
20. Esqui aquático (número total de voltas multiplicar por 5)				
21. Surf				
22. Navegar a vela				
23. Canoagem ou remar por distração				
24. Canoagem ou remar por competição				
25. Fazer uma viagem de canoa, "Rafting"				
26. Nadar (> 150 metros na piscina)				
27. Nadar no mar				
28. Mergulho				

ATIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		ANO	
	Dias de prática	Minutos/dia	Dias de prática	Minutos/dia
ESPORTES DE INVERNO				
29. Esquiar				
30. Esqui de fundo				
31. Patinar (rodas ou gelo)				

ATIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		ANO	
	Dias de prática	Minutos/dia	Dias de prática	Minutos/dia
OUTRAS ATIVIDADES				
32. Montar a cavalo				
33. Boliche				
34. Voleibol				
35. Tênis de mesa				
36. Tênis Individual (número de sets - multiplicar por 20 min)				
37. Tênis em dupla (número de sets - multiplicar por 15 min)				
38. Badminton				
39. Basquete (sem competir)				
40. Basquete (competição)				
41. Basquete (atuando como árbitro)				
42. Squash				
43. Futebol				
44. Golfe				
45. Golf (andando y llevando palos)				
46. Handebol				
47. Petanca				
48. Artes marciais				
49. Motociclismo (competição)				
50. Ciclismo de estrada ou montanha (> 60 min)				
- Peteca				

ATIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		ANO	
	Dias de prática	Minutos/dia	Dias de prática	Minutos/dia
ATIVIDADES EM JARDINAGEM				
51. Cortar o gramado com máquina				
52. Cortar o gramado manualmente				
53. Limpeza e jardinagem				
54. Cavar o jardim				
55. Quitar nieve con pala				

ATIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		ANO	
	Dias de prática	Minutos/dia	Dias de prática	Minutos/dia
TRABALHOS E ATIVIDADES				
56. Trabalhos de carpintaria dentro de casa				
57. Trabalhos de carpintaria (exterior)				
58. Pintar dentro de casa				
59. Pintar fora de casa				
60. Limpeza da casa				
61. Mudança de móveis				

ATIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		ANO	
	Dias de prática	Minutos/dia	Dias de prática	Minutos/dia
CAÇA E PESCA				
62. Tiro com pistola				
63. Tiro com arco				
64. Pescar (mar)				
65. Pescar com botas altas dentro del rio				
66. Caça menor				
67. Caça maior (veados...)				

ATIVIDADES FÍSICAS	SEMANA		ANO	
	Dias de prática	Minutos/dia	Dias de prática	Minutos/dia
OUTROS (sem especificar)				

NÃO marque assim



MARQUE assim



QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR

Por favor, marque uma única opção para cada alimento.

Para cada alimento, marque o quadro que indica a frequência média de consumo durante o ano passado. Deve-se levar em conta também a variação de verão/inverno. Por exemplo, se você toma sorvete 4 vezes/semana, apenas durante os três meses de verão, o uso médio por ano é 1 vez/semana		CONSUMO MÉDIO DURANTE O ANO PASSADO									
		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA				
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6	
I. PRODUTOS LÁCTEOS	1. Leite integral (1 xícara, 200 mL).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	2. Leite semi-desnatado (1 xícara, 200 mL).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	3. Leite desnatado (1 xícara, 200 mL).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	4. Leite condensado (1 colher de sopa, 15 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	5. Nata ou creme de leite fresco (½ xícara, 150 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	6. Batida de leite (1 copo, 200 mL).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	7. Iogurte integral (1, 125 g, 1 potinho).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	8. Iogurte desnatado (1, 125 g, 1 potinho).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	9. Petit suisse (1, 56 g, 1 potinho de danoninho).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	10. Requeijão ou coalhada (½ xícara, 125 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	11. Queijo em porções ou cremoso, ricota (1 porção 26 g, 1 fatia M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	12. Outros queijos: curado, semi-curado, parmesão (60 g, 1 fatia G).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	13. Queijo branco ou fresco, frescal (cabra...) (60 g, 1 fatia G).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	14. Creme, flan, pudim (1, 130 mL, 1 fatia M ou 3 colheres de sobremesa CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	15. Sorvete (1 cone, 1 bola M, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Um prato de 100-150 g, exceto quando está indicada outra quantidade		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6
II. OVOS, CARNES, PESCADOS	16. Ovos de galinha (1 unidade, 60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	17. Frango ou peru COM pele (1 porção, 130 g, 1 peito P ou 3 coxas M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	18. Frango ou peru SEM pele (1 porção, 130 g, 1 peito P ou 3 coxas M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	19. Carne de boi ou vaca (1 porção, 1 bife G, 100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	20. Carne de porco (1 porção, 1 bife G, 100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	21. Carne de cordeiro (1 porção, 1 bife G, 100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	22. Coelho ou lebre (1 porção, 130 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	23. Fígado (porco, frango) (1 porção, 100 g, 2 unidades G de frango).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	24. Outras vísceras (cérebro, coração, moela) (1 porção, 100 g, 20 unidades M de coração de galinha).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	26. Presunto, peixe defumado (1 fatia, 30 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	27. Carnes processadas (salsichão, chouriço, morcela, mortadela, salsicha, linguiça, ...) (60 g, 1 unidade G de salsicha).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	28. Patês (26 g, 1 colher de sopa CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	29. Hambúrguer (1, 60 g), almôndegas (3 unidades, 90 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	30. Toucinho, bacon (60 g) (bacon, porção de hamburguer = 2 fatias, 30 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	31. Pescado branco: garoupa, linguado, merluza, badejo (1 prato, peça ou porção, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	32. Pescado azul: sardinha, atum, bonito, cavala, salmão (1 prato, peça ou porção 130 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	33. Pescado salgado: bacalhau (1 porção, 60 g seco, 1 colher de servir CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	34. Ostras, mariscos, mexilhões e outros (6 unidades, 30 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	35. Lulas, polvos (1 porção, 200 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	36. Crustáceo: camarão, lagostim, etc (4-5 peças, 200 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	37. Pescados e mariscos enlatados ao natural (sardinha, anchova, atum) (1 lata pequena ou meia lata normal, 60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	38. Pescados e mariscos em óleo (sardinha, anchova, atum) (1 lata pequena ou meia lata média, 60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Uma porção de ½ xícara, exceto quando está indicada outra quantidade		CONSUMO MÉDIO DURANTE O ANO PASSADO									
		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA				
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+6	
III. VERDURAS E HORTALIÇAS	39. Acelga (1 pires CH picado, 20 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	39. Espinafre (1 pires CH picado, 20 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Couve (1 pires CH picado, 20 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	40. Repolho (½ xícara, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	40. Couve-flor (½ xícara, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	40. Brócolis (½ xícara, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	41. Alface, escarola (100 g, 10 folhas M de alface).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	41. Almeirão (100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	42. Tomate cru (1, 160 g, 1 unidade G).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	43. Cenoura (100 g, 2 unidades P crua ou 1 unidade M cozida).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	43. Abóbora (moranga) (100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	44. Feijão verde (100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	45. Berinjela (½ xícara, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	45. Abobrinha (½ xícara, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	45. Pepino (½ xícara, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	46. Pimentão (160 g, 3 unidades M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	47. Asparago (2,6 unidades M, 20 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Chuchu (80 g, 4 colheres de sopa CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	48. Gaspacho Andaluz (1 copo, 200 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	49. Outras verduras (alcachofra, alho-poró, aipo) (1 pires CH picado, 20 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	50. Cebola (meia unidade, 60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	51. Alho (1 dente, 3 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	52. Salsa, tomilho, louro, orégano, etc. (uma pitada, 1 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	53. Batata frita comercial (1 pacote, 60 g, 1 colher de servir CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	54. Batata frita caseira (1 porção, 160 g, 3 colheres de servir CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	55. Batatas assadas ou cozidas (½ xícara, 2 colheres de sopa CH, 60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	56. Cogumelos, champignon (60 g, 1 colher de servir CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

CONSUMO MÉDIO DURANTE O ANO PASSADO		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6
IV. FRUTAS	57. Laranja (1 unidade M, 180 g), ou mandarin (2).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	58. Banana (1 unidade M, 114 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	59. Maçã (1 unidade M, 130 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	59. Pera (1 unidade M, 130 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Mamão (½ mamão papaia ou 1 fatia G mamão formosa, 140 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	60. Morango (6 unidades, um prato de sobremesa, 72 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	61. Cereja, ameixa (1 prato de sobremesa, 80 q, 10 unidades de cereja ou 5 unidades M de ameixa).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	62. Pêssego, damasco, nectarina (1 unidade M, 80 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	63. Melancia (1 fatia, 200-250 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	64. Melão (2 fatias, 200-250 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	65. Kiwi (1 unidade, 100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	66. Uvas (1 ramo, 1 prato de sobremesa, 120 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	67. Azeitonas (10 unidades, 4 g/ cada, 40 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	68. Frutas em calda ou em suco (2 unidades, 60 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	69. Tâmaras, figos secos, uvas-passas, ameixas-passas (160 q, 8 colheres de sopa de uva-passa).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	70. Amêndoas, avelãs, pistache (30 g, 2 colheres de sopa).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	70. Amendoins (30 q, 2 colheres de sopa).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	71. Nozes (30 q, 2 colheres de sopa).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Manga (1 unidade M, 140 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Abacaxi (2 fatias M, 160 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Goiaba (1 unidade M, 170 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	72. Quantos dias por semana come fruta como sobremesa?.....			0	1	2	3	4	5	6

Uma porção (150 g), exceto quando está indicada outra quantidade		CONSUMO MÉDIO DURANTE O ANO PASSADO									
		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS	POR SEMANA			POR DIA				
				1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+6
V. LEGUMINOSAS E CEREAIS	73. Lentilhas (1 prato, 150 g cozidas).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	74. Feijões (brancos ou pretos) (1 prato, 160 g cozidos, 1 concha M CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	75. Grão de bico (1 prato, 160 g cozido).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	76. Ervilhas, favas (1 prato, 150 g cozidas).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	77. Pão branco, pão de forma (3 fatias, 75 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	78. Pão preto ou integral (3 fatias, 75 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	79. Cereais matinais (30 g, $\frac{1}{2}$ xícara).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	80. Cereais integrais: granola, aveia em flocos, all-bran (30 g, 2 colheres de sopa CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	81. Arroz branco (60 g cru, 130 g cozido, 3 colheres de servir CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Arroz (120 g, 2 colheres de servir CH).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	82. Massas: macarrão, outros (60 g cru, 160 g cozido, 1 $\frac{1}{2}$ pedaço M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	- Lasanha (190 g, 1 pedaço M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	83. Pizza (1 porção, 200 g, 2 fatias M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Uma colher de sopa ou porção individual. Para fritar, untar, umedecer o pão, temperar ou para saladas.		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6
VI. ÓLEOS E GORDURAS	84. Azeite de oliva (1 colher de sopa, 8 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	85. Azeite de oliva extra virgem (1 colher de sopa, 8 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	86. Óleo composto (1 colher de sopa, 8 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	87. Óleo de milho (1 colher de sopa, 8 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	88. Óleo de girassol (1 colher de sopa, 8 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	89. Óleo de soja (1 colher de sopa, 8 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	90. Mistura dos anteriores (1 colher de sopa, 8 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	91. Margarina (porção individual, 12 g, 3 pontas de faca G).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	92. Manteiga (porção individual, 12 g, 3 pontas de faca G).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	93. Banha (10 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	94. Marca de azeite de oliva que usa habitualmente:.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

CONSUMO MÉDIO DURANTE O ANO PASSADO		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+ 6
VII. BOLOS E CONFEITARIAS	95. Biscoitos tipo Maria (4-6 unidades, 60 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	96. Biscoitos integrais ou de fibra (4-6 unidades, 60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	97. Biscoitos com chocolate (4 unidades, 60 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	98. Biscoitos caseiros (60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	99. Croissant, pastelaria, biscoitos ou outros produtos de padaria (um, 60 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	100. Donuts (um).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	101. Madalena (doce) (1-2 unidades).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	102. Bolos (um, 60 g, 1 pedaço M).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	103. Churros e similares (1 porção, 100 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	104. Chocolates e doces (30 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	105. Cacau em pó (1 colher de sobremesa, 10 q).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	106. Torrone (1/8 de barra, 40 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	107. Amanteigados, marzipan (90 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

CONSUMO MÉDIO DURANTE O ANO PASSADO		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA			
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+6
VIII. MISCELÂNEA	108. Croquetes, bolinhos, tortas, pré-cozidos (as) (1 unidade G, 100 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	109. Sopas e cremas (1 prato, 2 conchas M CH, 260 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	110. Mostarda (1 colher de sobremesa, 1 sachê, 7 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	111. Maionese comercial (1 colher de sopa = 20 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	112. Molho de tomate, catchup (1 colher de chá, 1 sachê, 7 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	113. Picante: pimenta, colorau (1 pitada, 1 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	114. Sal (1 pitada, 1 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	115. Marmelada (1 colher de chá, 10 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	116. Açúcar (1 colher de chá, 5 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	117. Mel (1 colher de chá, 3 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	118. Snacks diferentes de batata frita: pipoca, milho, etc. (1 pacote, 50 g).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	119. Outros alimentos de consumo frequente:	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	119.1.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	119.2.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
	119.3.....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

CONSUMO MÉDIO DURANTE O ANO PASSADO		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA																																										
				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+6																																							
IX. BEBIDAS	120. Bebidas carbonatadas com açúcar: refrigerante, limonadas, tônicas, etc (1 garrafa, 200 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	121. Bebidas carbonatadas baixas em calorias, bebidas light (1 garrafa, 200 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	122. Suco de laranja natural (1 copo, 200 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	123. Sucos naturais de outras frutas (1 copo, 200 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	124. Sucos de frutas engarrafados ou enlatados (200 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	125. Café descafeinado (1 xícara, 50 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	126. Café (1 xícara, 50 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	127. Chá (1 xícara, 50 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	128. Misto (100 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	129. Copo de vinho rosado (100 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	130. Copo de vinho moscatel (50 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	131. Copo de vinho tinto jovem, do ano (100 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	132. Copo de vinho tinto (100 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	133. Copo de vinho branco (100 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	134. Taça de espumante (100 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	135. Cerveja (1 lata, 330 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	136. Licores: anis, etc. (1 taça, 50 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
	137. Destilados: uísque, vodka, gim, conhaque (1 taça, 50 ml).....	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																							
138. Com que idade você começou a beber mais de sete "bebidas" por semana (vinho, cerveja, licores ou destilados)?	Idade (anos) <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> </table> Dezena Unidade Anos <table border="1"> <tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td></tr> <tr><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td><td>☐</td></tr> </table> Dezena Unidade									0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																								
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																								
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9																																								
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐																																								
139. Há quantos anos tem bebido álcool com regularidade (mais de sete "bebidas" por semana)?																																																	

Se durante o ano passado você tomou vitaminas e/ ou minerais (incluindo cálcio) ou produtos dietéticos especiais (farelo de trigo, óleo de primula, leite com ácidos graxos ômega-3, flavonóides, etc.). Por favor, indique a marca e a frequência com que tomou:

X. SUPLEMENTOS		NUNCA OU QUASE NUNCA	POR MÊS 1-3	POR SEMANA			POR DIA			
Marcas de suplementos de vitaminas, minerais ou produtos dietéticos.				1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	+6
140.		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
140.		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
140.		☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

REGISTRO DE AMOSTRAS DE SANGUE E RECOMENDAÇÕES

Sim ☐ Não ☐	Foi realizada extração completa de sangue
Sim ☐ Não ☐	Foram obtidas todas as alíquotas de soro, plasma e <i>buffy coat</i>
Sim ☐ Não ☐	Foram dadas recomendações gerais para o participante

INCIDENTES:

FINAL DO ESTUDO

O paciente concluiu TOTALMENTE o estudo?

Sim ☐ Não ☐

Complete o seguinte parágrafo

Explique o motivo pelo qual o paciente não completou o estudo.

ANEXO 4

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE (IPAQ)

Nome: _____ Data: ____/____/____
Idade : ____ Sexo: F () M () Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.
Quantas horas você trabalha por dia: ____ Quantos anos completos você estudou:

De forma geral sua saúde está: () Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **última semana**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- Atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. **NÃO** incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?
() Sim () Não – Caso você responda não **Vá para seção 2: Transporte**

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na **última semana** como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. **NÃO** inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por **pelo menos 10 minutos contínuos**:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você **anda**, durante **pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho**? Por favor, **NÃO** inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.
_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a seção 2 - Transporte.**

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** caminhando **como parte do seu trabalho** ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades **moderadas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como carregar pesos leves **como parte do seu trabalho**?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 1f**

1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades moderadas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades **vigorosas**, por **pelo menos 10 minutos contínuos**, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas **como parte do seu trabalho**:

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para a questão 2a.**

1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** fazendo atividades físicas vigorosas **como parte do seu trabalho**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

2a. O quanto você andou na ultima semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por **SEMANA** () nenhum - **Vá para questão 2c**

2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta **POR DIA** andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense **somente** em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na ultima semana.

2c. Em quantos dias da ultima semana você andou de bicicleta por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a questão 2e.**

2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala **POR DIA** para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

2e. Em quantos dias da ultima semana você caminhou por **pelo menos 10 minutos contínuos** para ir de um lugar para outro? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a Seção 3.**

2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo **POR DIA** você gasta? (**NÃO** inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na ultima semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense *somente* naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**.

3a. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar **no jardim ou quintal**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3b.**

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta **POR DIA** fazendo essas atividades moderadas **no jardim ou no quintal**?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades **moderadas** por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão **dentro da sua casa**.

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 3d.**

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas **dentro da sua casa** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

3e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas **vigorosas no jardim ou quintal** por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para a seção 4.**

3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas **no quintal ou jardim** quanto tempo no total você gasta **POR DIA**?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na ultima semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor, **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da ultima semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4b**

4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta POR DIA?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades moderadas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei , basquete, tênis :

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para questão 4d.**

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades vigorosas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer *jogging*:

_____ dias por **SEMANA** () Nenhum - **Vá para seção 5.**

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas _____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas _____ minuto

ANEXO 5

Tabagismo: ☐ Não fumante
☐ Fumante
☐ Ex-fumante

Número de cigarros por dia

Medicação atual

Tratamento da hipertensão arterial

Sim ☐ Não ☐ Não sabe/sem resposta ☐

Tratamento da hipercolesterolemia

Sim ☐ Não ☐ Não sabe/sem resposta ☐

Fibratos ☐

Estatinas ☐

Outros ☐

Tratamento da hipertrigliceridemia

Sim ☐ Não ☐ Não sabe/sem resposta ☐

Tratamento do diabetes

Sim ☐ Não ☐ Não sabe/sem resposta ☐

Hipoglicemiantes ☐

Insulina ☐

Tratamento hormonal (somente mulheres) Sim ☐ Não ☐ Não sabe/sem resposta ☐

Medicação atual

Nome comercial	Nome genérico	Dose/dia