

SABRINA ALVES RAMOS

**CONTRIBUIÇÃO DA OBESIDADE ISOLADA
OU ASSOCIADA À SÍNDROME METABÓLICA
SOBRE FATORES DE RISCO TRADICIONAIS
E EMERGENTES PARA DOENÇA
CORONARIANA**

Faculdade de Farmácia da UFMG

Belo Horizonte, MG

2011

SABRINA ALVES RAMOS

**CONTRIBUIÇÃO DA OBESIDADE ISOLADA
OU ASSOCIADA À SÍNDROME METABÓLICA
SOBRE FATORES DE RISCO TRADICIONAIS
E EMERGENTES PARA DOENÇA
CORONARIANA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciência de Alimentos.

Orientadora: Prof. Dra Jacqueline Isaura Alvarez Leite

Faculdade de Farmácia da UFMG

Belo Horizonte, MG

2011



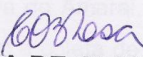
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA - DEPARTAMENTO DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

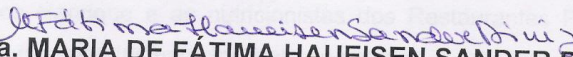
SABRINA ALVES RAMOS

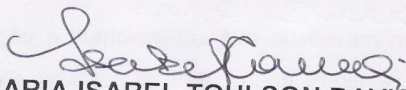
**CONTRIBUIÇÃO DA OBESIDADE ISOLADA OU ASSOCIADA À
SÍNDROME METABÓLICA SOBRE FATORES DE RISCO TRADICIONAIS
E EMERGENTES PARA DOENÇA CORONARIANA**

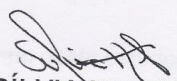
TESE APROVADA EM 01 DE JULHO DE 2011

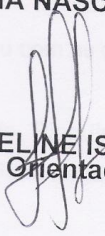
COMISSÃO EXAMINADORA


Profa. Dra. CARLA DE OLIVEIRA BARBOSA ROSA


Profa. Dra. MARIA DE FÁTIMA HAUEISEN SANDER DINIZ


Profa. Dra. MARIA ISABEL TOULSON DAVISSON CORREIA


Profa. Dra. SÍLVIA NASCIMENTO DE FREITAS


Profa. Dra. JACQUELINE ISAURA ALVAREZ-LEITE
Orientadora

AGRADECIMENTOS

A Deus, que coloca em nossas vidas obstáculos que por vezes julgamos impossíveis mas que ao superá-los temos a satisfação de identificar a tamanha força que Dele recebemos;

Ao Cristiano, pelo apoio incondicional;

À minha mãe, por sempre incentivar os estudos;

À Jacqueline, pela oportunidade e ensinamentos concedidos;

À Capes pelo auxílio financeiro;

Aos professores Joana Ferreira do Amaral, Sônia Maria de Figueiredo e Petterson Menezes Tonini que permitiram a coleta de dados nos Ambulatórios de Nutrição do Centro Universitário de Belo Horizonte e do Centro Universitário UNA;

Ao gerente Carlos Henrique e as nutricionistas dos Restaurantes Populares que permitiram que as funcionárias participassem do estudo;

Às alunas de Nutrição e nutricionistas que auxiliaram na coleta de dados, Flávia Mendes, Thaís Costa, Nathália Beltrão, Luana Pimenta, Andrezza Félix e Simone Procópio;

Às pacientes que participaram deste estudo;

Ao Adriano Sabino que colaborou com as dosagens dos marcadores inflamatórios;

Aos colegas do Laboratório de Bioquímica Nutricional, especialmente Daniela Côrrea, Luciana Fernandes e Juliana Lauer pelo apoio constante;

Aos professores Valbert Nascimento Cardoso, Maria das Graças Carvalho e Maria Isabel Toulson Davisson Correia pelas importantes contribuições fornecidas na qualificação;

Às professoras Silvia Nascimento de Freitas, Maria Isabel Toulson Davisson Correia, Carla de Oliveira Barbosa Rosa e Maria de Fátima Sander Diniz por participarem da banca de defesa e saberem dividir o conhecimento. Agradeço também pela educação e carinho durante o período da defesa, o que proporcionou que o momento fosse menos estressante.

SUMÁRIO

LISTA DE GRÁFICOS.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	10
RESUMO	12
ABSTRACT.....	13
1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Obesidade	18
3.2 Síndrome Metabólica	21
3.3 Doenças Cardiovasculares	27
3.3.1 Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares	30
Dislipidemias	30
Hipertensão arterial sistêmica	31
Diabetes Mellitus	33
Tabagismo	34
Idade	36
História familiar de doença coronariana precoce	37
Proteína C Reativa	38
Fator de Necrose Tumoral- α	41
Interleucina 1 β	43
Fibrinogênio.....	44
4 MATERIAIS E MÉTODOS	46

4.1	Desenho e população do estudo	46
4.2	Processo amostral	46
4.3	Coleta de dados	47
4.4	Definição dos grupos	47
4.5	Definição da síndrome metabólica	48
4.6	Crítérios de exclusão	49
4.7	Co-variáveis	49
4.8	Composição corporal	50
4.9	Avaliação bioquímica	52
4.9.1	Colesterol total	52
4.9.2	Triacilgliceróis	55
4.9.3	HDL-c	55
4.9.4	VLDL-c e LDL-c	56
4.9.5	Glicose	56
4.10	Marcadores inflamatórios e trombótico	57
4.11	Análise dos fatores de risco tradicionais	59
4.12	Análise do risco cardiovascular	59
4.13	Análise estatística	61
5	RESULTADOS	63
6	DISCUSSÃO	77
7	CONCLUSÃO	88
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
9	APÊNDICES	110

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Porcentagem dos componentes da síndrome metabólica nas mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	69
Gráfico 2 -	Frequência dos fatores de risco tradicionais para doença coronariana em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	71
Gráfico 3 -	Classificação do risco de infarto ou morte por doença cardíaca em 10 anos das mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	72
Gráfico 4 -	Porcentagem de mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica de acordo com os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Óbitos por doença do aparelho circulatório no Brasil, segundo o sexo.....	15
Tabela 2 -	Óbitos por doença do aparelho circulatório no Brasil, segundo região.....	15
Tabela 3 -	Componentes da Síndrome Metabólica segundo a AHA/NHLBI...	48
Tabela 4 -	Diluições para a determinação da curva padrão.....	53
Tabela 5 -	Escores de risco de Framingham para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para mulheres.....	54
Tabela 6 -	Critérios para identificação de pacientes com alto risco de eventos coronários.....	60
Tabela 7 -	Características sócio-demográficas e de estilo de vida das mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	64
Tabela 8 -	Comparação das medidas de adiposidade nas mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	65
Tabela 9 -	Características clínicas e metabólicas das mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	66
Tabela 10 -	Frequência dos fatores de risco cardiometabólicos em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	67

Tabela 11 -	Número dos componentes da síndrome metabólica em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	70
Tabela 12 -	Mediana dos marcadores inflamatórios e trombóticos do risco cardiovascular em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	73
Tabela 13 -	Valores mínimos, máximos e 4º quartil da fibrinogênio e IL-1 β	75
Tabela 14 -	Correlação entre os marcadores inflamatórios e trombóticos em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGL	- Ácidos graxos livres
AHA/NHLBI	- American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
apo	- Apolipoproteína
CA	- Circunferência abdominal
CT	- Colesterol total
DC	- Doença coronariana
DCV	- Doença cardiovascular
DM	- Diabetes mellitus
ELISA	- Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay
ENDEF	- Estudo Nacional sobre Despesa Familiar
EUA	- Estados Unidos da América
HAS	- Hipertensão arterial sistêmica
HDL-c	- Colesterol em lipoproteína de alta densidade
ICAM	- Molécula de adesão intercelular
IDF	- Federação Internacional de Diabetes
IL-1 β	- Interleucina-1 β
IL-6	- Interleucina-6
IMC	- Índice de massa corporal
LDL-c	- Colesterol em lipoproteína de baixa densidade
LDLox	- Colesterol em lipoproteína de baixa densidade oxidada
NCEP-ATPIII	- National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
PAD	- Pressão arterial diastólica

PAI-1	- Inibidor do ativador do plasminogênio-1
PAS	- Pressão arterial sistólica
PCR-as	- Proteína C reativa de alta sensibilidade
%GC	- Percentual de gordura corporal
PNSN	- Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição
POF	- Pesquisa de Orçamentos Familiares
PPV	- Pesquisa sobre Padrões de Vida
RNA _m	- Ácido ribonucléico mensageiro
ROS	- Espécies reativas de oxigênio
SM	- Síndrome metabólica
TG	- Triacilgliceróis
TNF- α	- Fator de Necrose Tumoral- α
UFMG	- Universidade Federal de Minas Gerais
VCAM	- Molécula de adesão de célula vascular
VLDL-c	- Colesterol em lipoproteína de muito baixa densidade

RESUMO

A obesidade tem aumentado em todo o mundo, incluindo o Brasil, e é fator de risco para resistência a insulina, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão arterial, inflamação sistêmica, trombose e mortalidade. Quando múltiplos fatores de risco cardiometabólicos estão associados leva a síndrome metabólica (SM). Embora haja controvérsias sobre a patofisiologia e a utilidade clínica da SM, ela tem sido associada ao risco cardiovascular aumentado, principalmente em mulheres. Apesar de muitos estudos mostrarem associação entre obesidade e risco aumentado de doenças cardiovasculares (DCV) em mulheres, poucos avaliaram o papel da obesidade sem a SM. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da obesidade no risco cardiovascular em mulheres com idade entre 20 e 40 anos com e sem a SM. Mulheres sem DCV prévia (n=99) foram classificadas pela presença ou ausência da SM e índice de massa corporal (IMC). Mulheres não obesas ($18,5 \leq \text{IMC} < 29,0$, n=41) e obesas ($\text{IMC} \geq 30$) com (n=28) e sem (n=30) SM foram comparadas em relação aos fatores de risco para doença coronariana. As mulheres obesas sem SM tiveram perfil metabólico e fatores de risco mais semelhante a mulheres não obesas. Cerca de 64% das mulheres com SM tiveram dois ou mais fatores de risco comparados a somente 20% naquelas sem SM ($p < 0,01$). Os escores de risco de Framingham revelaram que 25% das mulheres com SM apresentaram alto risco de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos comparado a 2,4% das mulheres não obesas ($p < 0,01$), enquanto as obesas sem SM apresentaram frequência intermediária (6,7%). Mulheres obesas, independentemente da SM, apresentaram maiores concentrações de proteína C reativa de alta sensibilidade. Este marcador inflamatório correlacionou-se com as medidas de adiposidade e pressão arterial diastólica. Desta forma, conclui-se que as mulheres obesas sem SM exibiram características metabólicas e cardiovasculares mais semelhantes às mulheres não obesas. Comparado as mulheres não obesas, somente as obesas com SM apresentaram escore de risco de Framingham mais elevado.

Palavras-Chave: obesidade, síndrome metabólica, doença cardiovascular, risco cardiovascular, mulheres.

ABSTRACT

Obesity has increased worldwide, including Brazil, and is a risk factor for insulin resistance, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypertension, systemic inflammation, thrombosis and mortality. When multiple cardiometabolic risk factors are associated leads to metabolic syndrome (MS). Although there is controversy about the pathophysiology and clinical utility of MS, it has been associated with increased cardiovascular risk, especially in women. Although many studies show an association between obesity and increased risk of cardiovascular disease (CVD) in women, few have evaluated the role of obesity without the MS. Objectives: The aim of this study was to assess the effect of obesity on cardiovascular risk in 20-40 year old women with and without MS. Women without previous CVD (n=99) were classified by presence or absence of MS and body mass index (BMI). Non-obese ($18,5 \leq \text{BMI} < 29,0$ n=41) and obese ($\text{BMI} \geq 30$) women with (n=28) and without (n=30) MS were compared regarding risk factors for coronary heart disease. Obese women without MS had metabolic and risk factor profiles similar to those of non-obese women. Almost 64% of women with MS had two or more risk factors compared to only 20% of those without MS or those who were non-obese ($p < 0.01$). The Framingham risk score revealed that 25% of women with MS were at high risk for coronary heart disease compared to 2.4% in the non-obese group ($p < 0.01$), while obese women without MS presented an intermediate frequency (6.7%). Obese women, regardless of MS, showed higher concentrations of high-sensitivity C-reactive protein, which was associated with adiposity and diastolic blood pressure. Thus, obese women without MS exhibited metabolic and cardiovascular characteristics that were more similar to those seen in non-obese women. Compared to non-obese women, only obese women with MS had a higher Framingham risk score.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, cardiovascular disease, cardiovascular risk, women.

1 INTRODUÇÃO

Muitos autores têm demonstrado que a obesidade é fator de risco para resistência a insulina, diabetes mellitus (DM), dislipidemia, hipertensão arterial, inflamação sistêmica, trombose e mortalidade (KURTH et al., 2005; MURPHY et al., 2006; KLEIN et al., 2007; FOX et al., 2007; SCHELBERT, 2009). Entretanto, quando múltiplos fatores de risco cardiometabólicos estão associados há desordens metabólicas ou síndrome metabólica - SM (NCEP, 2002; GRUNDY et al., 2005; KAHN et al., 2005). Embora haja controvérsias sobre a patofisiologia e a utilidade clínica da SM (GALE, 2005; KAHN et al., 2005), essa tem sido associada ao risco cardiovascular aumentado (KIP et al., 2004; McNEILL et al., 2005).

A doença cardiovascular (DCV), que inclui infarto, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca, é a principal causa de doença e morte no mundo desenvolvido (SCOTT, 2004). Entretanto, as mudanças que vêm ocorrendo na sociedade dos países em desenvolvimento, dentre eles o Brasil, acompanham-se de modificações importantes no perfil de morbidade e de mortalidade (CASTRO et al., 2004). No Brasil, os óbitos por doenças do aparelho circulatório são a maior causa de mortalidade (BRASIL, 2011). Na tabela 1 estão demonstrados os percentuais de óbitos por doenças do aparelho circulatório nos anos de 2000, 2005 e 2008 estratificados por sexo. Pode-se observar que a prevalência de doenças do aparelho circulatório tem aumentado ao longo dos anos e é maior no sexo feminino.

Tabela 1: Óbitos por doença do aparelho circulatório no Brasil, segundo o sexo

Sexo	2000	2005	2008
Mulheres	31,3%	31,8%	33,0%
Homens	24,9%	25,6%	26,9%
Total	27,5%	28,2%	29,5%

Fonte: BRASIL, 2011

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 2011), a Região Sudeste possui o maior coeficiente de mortalidade por doenças do aparelho circulatório (Tabela 2).

Tabela 2: Óbitos por doença do aparelho circulatório no Brasil, segundo região

Região	2000	2005	2008
Norte	3,3%	3,8%	4,3%
Nordeste	18,6%	23,0%	25,7%
Sudeste	53,1%	49,7%	47,7%
Sul	19,2%	17,1%	16,2%
Centro-Oeste	5,8%	6,4%	6,1%

Fonte: BRASIL, 2011

Estudos mostram que o risco de DCV pode aumentar substancialmente dependendo do sexo, da idade e da presença de outros fatores de risco, tais como,

obesidade, síndrome metabólica, DM tipo 2, doença aterosclerótica prévia, níveis elevados de LDL-c (colesterol em lipoproteína de baixa densidade), tabagismo, hipertensão arterial e história familiar de doença coronariana precoce (ISOMAA et al., 2001; NCEP, 2002; YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002; GRUNDY et al., 2004 a, b; HERRON et al., 2004; ECKEL et al., 2005; ALBERTI et al., 2006; SCHELBERT, 2009).

A obesidade tem sido associada com o risco aumentado de desenvolvimento de DCV, mas o conhecimento desta associação em mulheres sem SM é limitado. Embora muitos estudos tenham mostrado a associação entre a obesidade e o risco aumentado de DCV em mulheres (COLLABORATION..., 2004; KURTH et al., 2005; COLLABORATION..., 2006; MURPHY et al., 2006), poucos avaliaram o papel da obesidade sem a SM (KIP et al., 2004).

Nos últimos anos, tem se discutido a etiologia multifatorial das doenças coronarianas (DC), incluindo componentes ateroscleróticos, pró-trombóticos e inflamatórios. Além da avaliação de fatores de risco convencionais de DC, novos marcadores (fatores de risco emergentes) têm sido explorados em estudos observacionais prospectivos com a expectativa que possam melhorar a habilidade de prever o risco de eventos coronários agudos (LEMIEUX et al.; 2001; CDC, 2002; RIDKER et al., 2003).

Assim, este estudo tem como objetivo avaliar se a obesidade sem a presença da SM causa aumentos tão significativos nos fatores de risco tradicionais e emergentes quanto a obesidade associada à síndrome metabólica em mulheres de 20 a 40 anos. Além disso, correlacionar os marcadores inflamatórios e trombóticos aos fatores de risco tradicionais de DC.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da obesidade isolada ou associada à SM sobre alguns fatores de risco tradicionais e emergentes para doença coronariana em mulheres de 20 a 40 anos.

2.2 Objetivos específicos

- avaliar fatores de risco tradicionais para as DC: dislipidemia, tabagismo, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial e história familiar de doença coronariana precoce;
- avaliar fatores de risco emergentes para as DC: proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-as), interleucina-1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e fibrinogênio;
- calcular o risco de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos;
- correlacionar os fatores de risco emergentes com os tradicionais de DC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Obesidade

Nas últimas décadas a prevalência de obesidade e de sobrepeso tem aumentado globalmente. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, em 2005 aproximadamente 1,6 bilhões de adultos tinham sobrepeso e mais de 400 milhões eram obesos. Estima-se que em 2015, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos terão sobrepeso e mais de 700 milhões serão obesos (BRAY et al., 2009).

De acordo com dados do *National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES (2007-08) 33,8% da população adulta dos Estados Unidos da América (EUA) era obesa, representando aumento de 10,9% desde o levantamento de 1988-1994. Em relação ao sexo, 32,2% dos homens e 35,5% das mulheres americanas eram obesos (FLEGAL et al., 2002; FLEGAL et al., 2010). No Brasil, quatro estudos transversais, Estudo Nacional sobre Despesa Familiar – ENDEF (1974-75), Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição – PNSN (1989), Pesquisa sobre Padrões de Vida – PPV (1996-97) e Pesquisa de Orçamentos Familiares – POF (2008-09), também demonstraram aumento da prevalência da obesidade. Neste período, a prevalência de obesidade aumentou de 2,4% (1974-75) para 12,5% (2008-09) entre homens, e de 7,0% para 16,9% entre as mulheres (MONTEIRO et al., 2000; BRASIL, 2010a).

As profundas alterações nos hábitos de vida, no que se refere ao consumo excessivo de alimentos ricos em gordura saturada, bebidas hipercalóricas e baixos níveis de atividade física, determinaram uma pandemia de sobrepeso e obesidade, e as consequentes comorbidades, tais como, as doenças cardiovasculares isquêmicas e o DM tipo 2 (WHO, 2003; ZOU & SHAO, 2008; VIRTUE & VIDAL-PUIG, 2010).

A obesidade contribui para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em mulheres devido à associação com hipertensão arterial, DM tipo 2 e dislipidemia (HU 2003; BURKE et al., 2008; GUH et al., 2009; LAVIE et al., 2009; AZARBAD & GONDER-FREDERICK, 2010). Em 1998, a Associação

Americana do Coração definiu a obesidade como o principal fator de risco modificável para doença coronariana (ECKEL & KRAUSS, 1998).

A obesidade tem se tornado alvo, em todo o mundo, para a prevenção de doenças cardiovasculares. Entretanto, estudos relacionando obesidade e morbidade tem revelado que a quantidade de gordura corporal não necessariamente determina a morbidade, e que o mais importante determinante para a ocorrência de doenças metabólicas e vasculares é a distribuição da gordura (MATSUZAWA, 2005; YUSUF et al., 2005; FOX et al., 2007; ANTUNA-PUENTE et al., 2008; MAURY & BRICHARD, 2010).

Muitos autores demonstraram que o acúmulo de gordura visceral intra-abdominal está relacionado com o desenvolvimento de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares (PI-SUNYER, 2004; FOX et al., 2007; KLEIN et al., 2007), os quais são os principais componentes da síndrome metabólica e do desenvolvimento de aterosclerose (MATSUZAWA, 2005; MAURY & BRICHARD, 2010). A diferença nos depósitos de gordura visceral e subcutâneo não é apenas em relação à capacidade metabólica, mas também em relação ao padrão de adipocinas secretadas (SURMI & HASTY, 2008; HAJER et al., 2008; MAURY & BRICHARD, 2010).

Tradicionalmente, o tecido adiposo amarelo era considerado um tecido que apenas armazenava o excesso de energia na forma de triacilgliceróis (TG). Pesquisas em biologia dos adipócitos revelaram que estes produzem e secretam uma variedade de substâncias bioativas, denominadas de adipocinas, que incluem fatores de crescimento, citocinas e fatores de complemento. Estes achados indicam que o tecido adiposo é um órgão endócrino que está envolvido no metabolismo lipídico e de glicose, na inflamação, na coagulação, na pressão sanguínea e no comportamento alimentar, afetando dessa forma o metabolismo e a função de alguns órgãos e tecidos como músculos, fígado, vasos sanguíneos e cérebro (TRAYHURN & WOOD, 2004; MATSUZAWA, 2005; BASTARD et al., 2006; HAJER et al., 2008; HEILBRONN & CAMPBELL, 2008).

A produção e a secreção de adipocinas são reguladas dinamicamente, principalmente de acordo com as condições nutricionais. A hipersecreção de adipocinas inflamatórias e a hiposecreção das de defesa podem ser um dos principais mecanismos para doenças relacionadas ao estilo de vida, incluindo

diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão e aterosclerose (MATSUZAWA, 2005; MAURY & BRICHARD, 2010; VIRTUE & VIDAL-PUIG, 2010).

Estudos recentes têm demonstrado que alguns indivíduos obesos mantêm fatores cardiometabólicos dentro da variação normal sugerindo que alguns obesos são menos responsivos às secreções endócrinas do tecido adiposo aumentado ou que o tecido adiposo não apresenta a mesma capacidade secretória daqueles obesos que desenvolvem danos metabólicos (WILDMAN et al., 2008; BARBARROJA et al., 2010). Brochu et al. (2001) e Messier et al. (2010) demonstraram que mulheres obesas metabolicamente saudáveis apresentaram menor quantidade de tecido adiposo visceral que obesas com alterações metabólicas ou síndrome metabólica.

Messier et al. (2010) também demonstraram que mulheres obesas metabolicamente saudáveis apresentaram perfil mais favorável das enzimas aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e gama glutamil transferase. Estes autores concluíram que menores concentrações de enzimas hepáticas, especialmente alanina aminotransferase, em mulheres obesas metabolicamente saudáveis podem refletir menor resistência à insulina e menor conteúdo de gordura no fígado. Isto poderia estar envolvido, pelo menos em parte, no perfil protetor destes indivíduos.

Por outro lado, Oflaz et al (2003) observaram que mulheres obesas metabolicamente saudáveis apresentaram maior espessura da camada intima-média da carótida comum e menor dilatação mediada pelo fluxo que mulheres magras com perfil metabólico normal. Estas alterações não foram explicadas pelo perfil lipídico, pressão sanguínea, sensibilidade à insulina e medidas antropométricas. Estes autores concluíram que mudanças ateroscleróticas precoces são evidentes em mulheres obesas metabolicamente saudáveis comparadas a mulheres magras saudáveis, sugerindo que outros fatores de risco relacionados à obesidade poderiam ser responsáveis por estas observações.

Atualmente, grande interesse tem sido voltado para a SM, devido a associação de múltiplos fatores de risco como metabolismo alterado de glicose, hiperlipidemia e hipertensão em um único indivíduo. Na SM, o acúmulo de gordura na região visceral tem papel chave no desenvolvimento de desordens metabólicas e

circulatórias por meio da desregulação das adipocinas (MATSUZAWA, 2005; MAURY & BRICHARD, 2010).

3.2 Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica, também conhecida como Síndrome X ou síndrome de resistência à insulina, é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionado à deposição central de gordura e à resistência à insulina (DIRETRIZES..., 2004; ECKEL et al., 2005; HASLAM & JAMES, 2005; SANTOS et al., 2006; MAURY & BRICHARD, 2010). Definida por um conjunto de anormalidades, as quais incluem obesidade visceral, hipertensão arterial, intolerância à glicose, hiperinsulinemia, dislipidemia com elevada concentração de triacilgliceróis, baixos níveis de colesterol em lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e aumento na proporção de LDL-c pequena e densa (ECKEL et al., 2005; MAURY & BRICHARD, 2010).

O estudo da SM tem sido dificultado pela ausência de consenso na definição e nos pontos de corte dos componentes, com repercussões na prática clínica e nas políticas de saúde. A Organização Mundial da Saúde preconiza como ponto de partida a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose, o que dificulta a utilização (WHO, 1999). A definição do NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III*) foi desenvolvida para uso clínico e não exige a comprovação de resistência à insulina, facilitando a respectiva utilização (DIRETRIZES..., 2004; ECKEL et al., 2005). Recentemente, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) redefiniu padrões para SM, enfatizando a obesidade central de acordo com o grupo racial do indivíduo, além de reduzir os valores limítrofes para glicemia de jejum ($\geq 100\text{mg/dL}$) e para circunferência abdominal ($\text{CA} \geq 80\text{cm}$ para mulheres e $\geq 90\text{cm}$ para homens; parâmetros estabelecidos para sul-asiáticos e indivíduos das Américas do Sul e Central) (ALBERTI et al.; 2005; ALBERTI et al.; 2006). Também em 2005 a *American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) propuseram a manutenção dos conceitos do NCEP-ATP III, exceto por reduzir os valores limítrofes para glicemia de jejum ($\geq 100\text{mg/dL}$), ajuste correspondente a recente modificação da *American Diabetes Association*, e por considerar o uso de

drogas para hipertrigliceridemia, hipertensão arterial, hiperglicemia e baixos níveis de HDL-c como fator de risco. Esta decisão foi baseada na conclusão que o critério do NCEP-ATP III é simples para o uso clínico e tem a vantagem de evitar a ênfase em uma única causa (GRUNDY et al., 2005).

Nas duas últimas décadas observou-se o aumento do número de pessoas com SM em todo o mundo, estando associado com a epidemia global de obesidade e diabetes mellitus (ECKEL et al., 2005). A prevalência nos EUA, segundo critério do NCEP, aumenta de 6,7% em pessoas com idade entre 20 a 29 anos para 43,5% naquelas entre 60 a 69 anos (FORD et al., 2002). Na população francesa a prevalência é menor que 6,0% no grupo entre 30 e 39 anos, passando para 17,5% naqueles com idade entre 60 a 64 anos (AZIZI et al., 2003 citados por ECKEL et al., 2005). Em população italiana a prevalência foi de 16,6% (MANNUCCI et al., 2007) e entre palestinos 33,6%, sendo 36,6% nas mulheres e 29,5% nos homens (ABU SHAM'A et al., 2009).

No Brasil, Nakazone et al. (2007) verificaram prevalência de 35,5%, segundo critério do NCEP, em amostra de pacientes em acompanhamento regular com médico cardiologista e em 8,6% dos controles ($p < 0,05$). De acordo com os critérios da IDF, evidenciou-se SM em 46,0% dos pacientes e em 17,9% dos controles ($p < 0,05$). Oliveira et al. (2006) realizaram estudo no distrito rural de Cavunge, semi-árido baiano, em amostra aleatória de base populacional constituída por 240 indivíduos e observaram prevalência bruta de 30,0% e, após ajuste por idade, 24,8%. A frequência de SM foi maior em mulheres (38,4%) que em homens (18,6%), mais elevada entre aqueles com idade superior a 45 anos (41,4%) que naqueles com idade inferior a 45 anos (15,9%). Estes autores usaram para diagnóstico a I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica, que é similar ao da AHA/NHLBI. Barbosa et al. (2006) observaram na cidade de Salvador prevalência de 19,0%, sendo maior entre as mulheres (22,9%) que entre os homens (13,6%). Salaroli et al. (2007), utilizando os critérios do NCEP-ATPIII, na população da cidade de Vitória, observaram prevalência de 29,8%, sem diferença entre sexos. De 25 a 34 anos, a prevalência foi 15,8%, alcançando 48,3% na faixa de 55 a 64 anos. Silveira et al. (2010) observaram em Pelotas que a prevalência de SM foi de 5,9% utilizando o critério do NCEP-ATP III e 6,7% pelo critério do IDF.

A maioria das pessoas que apresenta síndrome metabólica é obesa ou tem sobrepeso, ou seja, o excesso de peso está diretamente relacionado a essa síndrome (PARK et al., 2003; SHARMA, 2003, JEKAL et al., 2010; SILVEIRA et al., 2010). A presença de LDL-c aumentado não faz parte dos critérios diagnósticos, porém, frequentemente, os pacientes portadores de resistência à insulina e SM apresentam aumento da fração pequena e densa do LDL-c que tem potencial aterosclerótico maior (DIRETRIZES..., 2004).

Predisposição genética, inatividade física, tabagismo, ganho ponderal progressivo e dieta rica em carboidratos refinados, gorduras saturadas e pobre em fibras alimentares contribuem para o desenvolvimento da SM. A prevenção primária é, portanto, um desafio mundial contemporâneo, com importante repercussão para a saúde (DIRETRIZES..., 2004; ISHIZAKA et al., 2005; SANTOS et al., 2006; ECKEL et al., 2010).

A hipótese mais aceita e uniforme para descrever a fisiopatologia da SM é a resistência à insulina, sendo o excesso de ácidos graxos livres na circulação o maior fator que contribui para o desenvolvimento desta resistência (ECKEL et al., 2005; ECKEL et al., 2010; VIRTUE & VIDAL-PUIG, 2010). A obesidade abdominal está relacionada à SM, pois os depósitos viscerais de triacilgliceróis possuem *turnover* mais acelerado que o de outras regiões, aumentando a oferta de ácidos graxos livres (AGL) no sistema porta, que estimulam a gliconeogênese e inibem a depuração hepática da insulina, contribuindo para elevar a glicemia, a insulinemia e a resistência insulínica (ECKEL et al., 2005; ECKEL et al., 2010; MAURY & BRICHARD, 2010; VIRTUE & VIDAL-PUIG, 2010).

Segundo Randle et al. (1988, citados por HABER et al., 2001) a resistência à insulina nos músculos cardíaco e esquelético, induzida por aumento de AGL no plasma, ocorre por inibição do metabolismo de glicose via ciclo ácido graxo/glicose. Eles observaram que o aumento de AGL no plasma diminuía a oxidação de carboidratos e a captação de glicose pelos tecidos. Os pontos chave para suporte desta hipótese é que o aumento plasmático de AGL induz beta oxidação com aumento da produção de acetil-CoA, levando à inibição da piruvato desidrogenase e oxidação do piruvato. Ao mesmo tempo, o aumento de citrato e ATP inibem a fosfofrutoquinase e a glicólise, resultando em acúmulo da glicose-6-fosfato. Esta, por sua vez, leva à inibição da atividade da hexoquinase, com redução

na captação e fosforilação da glicose. Eckel et al. (2005) ainda acrescentam que, no músculo, os ácidos graxos podem prejudicar a ativação da proteína quinase C- λ e da proteína quinase C- ζ . Além disso, o excesso de acil-CoA ou de derivados pode diminuir a ativação da Akt1 que é uma proteína alvo da enzima PI 3-quinase, sendo esta a única molécula intracelular considerada essencial para o transporte de glicose (CZECH & CORVERA, 1999; ECKEL et al., 2005).

Estudo com ratos alimentados com dieta rica em lipídeos demonstrou que a resistência à insulina, no fígado, pode ser atribuída a defeito na fosforilação nos grupos tirosina, dos substratos 1 e 2 dos receptores de insulina. Desta forma, não ocorre transmissão do sinal insulínico e interação com diversas proteínas adaptadoras ou com atividade enzimática, resultando na inibição do transporte de glicose e de outros mecanismos mediados pela insulina (ECKEL et al., 2005; ECKEL et al., 2010).

Um dos mecanismos mais sensíveis da ação da insulina é a inibição da lipólise no tecido adiposo. Desta forma, quando ocorre resistência à insulina há aumento da lipólise de moléculas de triacilgliceróis armazenadas no tecido adiposo, o que produz mais ácidos graxos livres, os quais podem inibir ainda mais o efeito antilipolítico da insulina (ECKEL et al., 2005; VIRTUE & VIDAL-PUIG, 2010).

O aumento da gliconeogênese e a inibição do transporte de glicose desencadeiam hiperglicemia, que estimula o pâncreas a liberar mais insulina. Como os receptores desta não estão sendo fosforilados, há hiperinsulinemia. Além disso, os AGL podem estimular a secreção de insulina, levando a exposição aumentada e prolongada a excessivas concentrações deste hormônio, o que pode resultar em decréscimo na secreção. Um dos mecanismos para esta alteração tem sido atribuído a lipotoxicidade (ECKEL et al., 2005; ECKEL et al., 2010; VIRTUE & VIDAL-PUIG, 2010).

Na hiperinsulinemia há aumento na reabsorção de sódio e água pelos rins e da atividade do sistema nervoso simpático, levando à elevação da pressão arterial. Além disto, os próprios ácidos graxos livres podem mediar a vasoconstrição relativa e diminuir o reflexo de relaxamento vascular devido à inibição da produção de óxido nítrico (SHEEHAN & MICHAEL, 2000; ECKEL et al., 2005; ECKEL et al., 2010). Entretanto, quando avaliado pelas concentrações de insulina de jejum, a

resistência à insulina contribui apenas moderadamente para o aumento da prevalência de hipertensão na SM (HANLEY et al., 2002).

Em condições normais, a insulina tem várias ações na regulação do metabolismo lipídico; no entanto, com o desenvolvimento da resistência a insulina há alterações na atuação de determinadas enzimas e no metabolismo lipídico. Entre as principais alterações no perfil lipídico pode-se citar os níveis aumentados de VLDL-c (colesterol em lipoproteína de muito baixa densidade), devido à maior produção de triacilgliceróis pelo fígado e ao menor catabolismo; redução dos níveis e do tamanho de HDL-c, relacionada à diminuição da subfração HDL-c-2 e ao maior catabolismo devido à maior concentração de triacilgliceróis nestas partículas, e partículas de LDL-c menores e mais densas, mais ricas em apolipoproteína (apo) B (NCEP, 2002; SCOTT, 2004; ECKEL et al., 2005). Além disso, com o prejuízo da ativação da proteína quinase C a fosforilação oxidativa mitocondrial não ocorre, relacionando-se com o acúmulo de triacilgliceróis e moléculas de lipídeos nos músculos (ECKEL et al., 2005).

O acúmulo de gordura na região abdominal e a hiperinsulinemia também estão associados com perfil trombogênico e inflamatório. Concentrações aumentadas de fibrinogênio e de inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) têm sido relatadas em indivíduos com obesidade visceral, aumentando o risco de trombose nestes indivíduos. Embora exista evidência de que possa existir forte relação da hiperinsulinemia com concentrações elevadas do PAI-1, é possível que este mecanismo seja dependente do estado metabólico e da quantidade de gordura corporal. Níveis elevados de certos marcadores inflamatórios como a interleucina-6 (IL-6), o TNF- α e a proteína C reativa também estão associados à obesidade abdominal (ECKEL et al., 2005; ECKEL et al., 2010; MAURY & BRICHARD, 2010).

Evidências sugerem que macrófagos derivados de monócitos do tecido adiposo podem, ao menos em parte, ser a fonte geradora de citocinas próinflamatórias. Também tem sido demonstrado que a resistência à insulina no fígado, no músculo e no tecido adiposo não está somente associado à abundância de citocinas próinflamatórias (e a deficiência relativa de citocina antiinflamatória – adiponectina), mas é um resultado direto da sobrecarga de AGL (SCOTT, 2004; ECKEL et al., 2005; VIRTUE & VIDAL-PUIG, 2010).

Bahia et al. (2006), ao realizarem estudo transversal no Rio de Janeiro com 19 pessoas obesas com SM e oito controles magros, observaram que os indivíduos com SM exibiram baixas concentrações sanguíneas de adiponectina e altos níveis de proteína C reativa, fibrinogênio e PAI-1. Correlacionaram-se aos marcadores de resistência à insulina a adiponectina e o PAI-1 e aos parâmetros da reatividade vascular a adiponectina e a resistina. Estes autores concluíram que a interação entre adipócito-endotélio vascular pode ser importante mecanismo de inflamação e disfunção vascular.

Hamdy et al. (2003) estudaram 24 indivíduos obesos com SM após seis meses de perda ponderal e exercício físico de intensidade moderada para avaliar o efeito sobre a reatividade vascular. Os resultados indicaram perda ponderal de aproximadamente 6,6%, com melhora na sensibilidade à insulina e na função endotelial, redução de marcadores de ativação endotelial e de coagulação, a despeito do grau de tolerância à glicose.

Festa et al. (2000) ao estudarem a relação entre proteína C reativa, fibrinogênio e leucócitos versus componentes da SM em população não-diabética observaram que estes três marcadores inflamatórios correlacionaram-se com vários componentes da SM. Demonstraram ainda uma forte associação entre proteína C reativa e medidas de índice de massa corporal (IMC) e circunferência de cintura, sensibilidade à insulina, insulina de jejum e pró-insulina.

A realização de plano alimentar para a redução de peso, associado a exercício físico são considerados terapias de primeira escolha para o tratamento de pacientes com SM. Está comprovado que esta associação provoca a redução expressiva da circunferência abdominal e da gordura visceral, melhora a sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose, podendo prevenir e retardar o aparecimento de DM tipo 2. Há ainda, com essas duas intervenções, redução expressiva da pressão arterial e dos níveis de triacilgliceróis, com aumento do HDL-c (MARCKMANN, 2000; HAMDY et al., 2003; DIRETRIZES..., 2004). A perda de 5% a 10% da massa corporal é suficiente para conferir efeito benéfico clínico, sendo que este é preservado desde que não haja ganho de peso (SANTOS et al., 2006).

A dieta desejável para portadores de SM deve priorizar o consumo de alimentos com baixo teor de gordura saturada e ácidos graxos trans isômeros,

estimulando a ingestão de alimentos de baixo índice glicêmico e com quantidades adequadas de fibras alimentares. Além disso, é necessário o estímulo à prática regular de atividades físicas, com o intuito de evitar o ganho ponderal. Frente a isso, intervenções eficazes no hábito alimentar desses indivíduos são necessárias, tornando a educação nutricional fator indispensável na prevenção e controle dessa síndrome (SANTOS et al., 2006).

Ainda existem controvérsias se a SM aumenta o risco de DCV ou se o risco é consequência da presença de fatores ligados à síndrome. Entretanto, muitos estudos demonstram que os portadores de SM apresentam risco elevado de doença cardiovascular quando comparados àqueles sem SM; o risco individual de eventos dependerá da presença e da intensidade dos diversos componentes desta síndrome e da associação com outros fatores de risco (ISOMAA et al., 2001; GRUNDY et al., 2004 a, b; ECKEL et al., 2005; KALANTZI et al., 2008).

Dentro deste contexto, dois estudos realizados com homens (ST-PIERRE et al., 2005; KATZMARZYK et al., 2006) e um realizado com mulheres (KIP et al., 2004) mostraram que a obesidade foi associada ao risco aumentado de eventos cardiovasculares futuros apenas entre indivíduos com SM. De acordo com Isomaa et al. (2001) a presença de SM aumenta a mortalidade cardiovascular em seis vezes.

3.3 Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares constituem grupo de doenças do coração e vasos sanguíneos que incluem hipertensão, doença coronariana, doença cerebrovascular, doença vascular periférica, doença reumática do coração, insuficiência cardíaca, doenças congênitas do coração e cardiomiopatias. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde 17,3 milhões de pessoas morreram de DCV em 2008, representando 30% de todas as mortes do mundo (WHO, 2003; WHO, 2012).

No Brasil, as DCV constituem importante causa de mortalidade representando a principal causa de mortalidade por todas as causas (BRASIL, 2011). Elas assumiram papel preponderante desde os anos 60 nas capitais brasileiras (BAYER & GOES, 1984 citados por LOTUFO, 1998) e, em cidades como

São Paulo, as DCV são a principal causa de morte desde o final dos anos 40 (MASCARENHAS & WILSON, 1963 citados por LOTUFO, 1998).

Lotufo, em 1998, realizou comparação entre estatísticas oficiais de mortalidade de oito capitais brasileiras (Belém, Recife, Salvador, Belo Horizonte, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre) com outros países. A comparação das taxas de mortalidade ajustadas por idade na faixa etária dos 45 aos 64 anos no período entre 1984 e 1987 mostrou que as cidades brasileiras estudadas têm altas taxas de mortalidade para as doenças do coração, principalmente entre as mulheres, em valores tão ou mais elevados do que os da Europa e dos EUA. Durante as duas últimas décadas, o índice de mortalidade por DC está atingindo um platô sem evidências de declínio (LOTUFO, 2000; BRASIL, 2011).

No Brasil, em 2005, ocorreram 1.180.184 internações por doenças cardiovasculares, com custo global de R\$1.323.775.008,283. E em 2008, as doenças do aparelho circulatório foram responsáveis por 29,5% das mortes no país (BRASIL, 2011).

Estudos prospectivos têm contribuído para a compreensão da importância de variáveis, como idade, diabetes mellitus, hipertensão arterial, tabagismo e lipídeos plasmáticos (como LDL-c e HDL-c) na avaliação de risco para eventos coronários em indivíduos assintomáticos (WILSON et al., 1998; ASSMANN et al., 2002).

O risco para eventos cardiovasculares deve ser determinado pela contribuição sinérgica dos fatores de risco (FODOR et al., 2000; KANNEL, 2000; NCEP, 2002). Nesse sentido, muitos autores têm sugerido que variáveis adicionais poderiam prever eventos de doença coronariana além dos fatores de risco clássicos (HAVERKATE et al., 1997; LAMARCHE et al., 1997; LAMARCHE et al., 1998; RIDKER et al., 2000; ONAT et al., 2008).

Há consideráveis evidências advindas de estudos observacionais prospectivos que variáveis refletindo a inflamação também são úteis para prever os eventos coronários agudos tanto em pacientes com DC documentada quanto em pacientes assintomáticos (RIDKER et al., 1997; TRACY et al., 1997; KOENIG et al., 1999; RIDKER, 2003).

A inflamação está associada com estresse oxidativo aumentado, o qual tem sido implicado no desenvolvimento de hipertensão arterial, aterosclerose,

diabetes mellitus e obesidade. As adipocinas estimulam a ativação do fator de transcrição nuclear- κ B aumentando a produção de óxido nítrico, o qual serve como um substrato para a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS). As ROS provavelmente medeiam algumas fases do DM, incluindo resistência à insulina e diminuição da secreção de insulina, além das propriedades aterogênicas associadas ao perfil lipídêmico. As ROS servem como um precursor para a formação de lipoproteínas de baixa densidade oxidadas (LDLox), essenciais para o desenvolvimento de lesões ateroscleróticas devido à captação progressiva pelos macrófagos. As LDLox estão associadas com as manifestações da síndrome metabólica, como níveis elevados de lipídeos no plasma e distribuição desfavorável da densidade de LDL-c, além do aumento dos níveis de glicose e insulina no plasma. Adicionalmente, a LDLox também contribui para a ativação do fator de transcrição nuclear- κ B, estimulando a produção adicional de ROS (SONNENBERG et al., 2004; ROBERTS & SINDHU, 2009).

A abordagem adequada dos fatores de risco está relacionada à diminuição da incidência e da progressão das doenças cardiovasculares. Assim, o tratamento clínico não pode ignorar as associações entre os diversos fatores de risco, e o mesmo deve ocorrer com os programas de prevenção.

Entre os fatores de risco de maior probabilidade para o desenvolvimento das doenças cardiovasculares estabelecidos desde o estudo de Framingham, destacam-se as dislipidemias, a hipertensão arterial, o diabetes mellitus, o tabagismo, a idade e os antecedentes familiares.

Atualmente, pesquisadores estão buscando as bases moleculares das doenças, novos fatores de risco e o seu papel no desenvolvimento da doença cardíaca, com ênfase na identificação de aterosclerose subclínica. Novos marcadores inflamatórios e pró-trombóticos têm sido descritos e parecem também estar relacionados com maior risco para eventos coronarianos.

3.3.1 Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares

Dislipidemias

A dislipidemia é um fator de risco importante para o desenvolvimento de aterosclerose, sendo aquela definida como o aumento de componentes lipídicos – colesterol, triacilgliceróis e lipoproteínas no plasma. A relevância das dislipidemias como problema de saúde pública está na relação com as doenças cardiovasculares, particularmente com a doença aterosclerótica coronariana (PERRELA et al., 2003; HERRON et al., 2004).

Os mecanismos pelos quais as diversas lipoproteínas se relacionam com as DCV são complexos, envolvendo a formação de células espumosas, resposta inflamatória, alterações plaquetárias, alterações do endotélio e formação de placas ateroscleróticas (DIRETRIZES..., 2007a).

A redução do colesterol total é reconhecidamente essencial para a prevenção de doenças cardiovasculares e doenças ateroscleróticas cardíacas (DURRINGTON, 2003). Stamler et al. (1986) observaram ocorrer incremento linear na mortalidade, por doença coronariana, com aumento dos níveis séricos de colesterol total em adultos jovens, que se acentuou quando associados a outros fatores de risco.

Especial atenção está sendo dada à LDL-c pequena e densa, mais facilmente modificável, induzindo a formação de células espumosas de maneira mais intensa do que LDL-c maior e menos densa (DIRETRIZES..., 2007a). Herron et al. (2004) relatam que a LDL-c pequena e densa aumenta o risco de DCV em três vezes, o que pode ser devido à facilidade destas partículas menores entrarem na parede arterial, ligação aumentada com proteoglicanos e maior suscetibilidade à oxidação. Luscis (2000) ainda acrescenta que a LDLox também pode inibir a produção de óxido nítrico, um mediador químico com múltiplas propriedades anti-aterogênicas, incluindo o relaxamento vascular.

A concentração plasmática de HDL-c está inversamente relacionada com o desenvolvimento de DCV e complicações (LAMON-FAVA et al., 1999; CHOUDHURY et al., 2004; HASLAM & JAMES, 2005). A redução dos níveis de HDL-c é considerada um dos fatores de risco independentes para o

desenvolvimento de DCV, uma vez que HDL-c tem propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, além de realizar o transporte reverso do colesterol (LAMON-FAVA et al., 1999; LUSIS, 2000; ALENEZI et al., 2004). Outros mecanismos potenciais envolvidos são a inibição da oxidação da LDL-c, a inibição da expressão das moléculas de adesão ICAM (molécula de adesão intercelular) e VCAM (molécula de adesão de célula vascular), a promoção do efluxo de colesterol dos macrófagos, contribuindo para a redução da formação de células espumosas (LUSIS, 2000; MAGALHÃES et al., 2002). Na parede celular, a HDL-c pode inibir a migração de monócitos indutores de oxidação de LDL-c, bem como a adesão de monócitos nas células do subendotélio arterial induzida por LDLox. Além disso, a HDL-c pode ter papel modulador na produção de óxido nítrico endotelial, importante fator antiaterogênico (ALENEZI et al., 2004; HERMSDORFF et al., 2004).

Em relação à hipertrigliceridemia já foi demonstrado que, associada aos níveis reduzidos de HDL-c, faz parte da síndrome metabólica, juntamente com a obesidade abdominal, a hipertensão e a resistência à insulina (ALENEZI et al., 2004). Alguns estudos observacionais demonstraram associação positiva entre hipertrigliceridemia e mortalidade coronariana. No *Prospective Cardiovascular Munster Study* (ASSMANN et al., 2002) e no *Copenhagen Male Study* (JEPPSEN et al., 1998) a hipertrigliceridemia permaneceu como variável independente, mesmo após ajuste para outros fatores de risco.

Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma enfermidade com grande morbi-mortalidade. A prevalência aumenta com o envelhecimento e é maior em populações especiais como obesos, negros e diabéticos (ANTUNES et al., 2002; HASLAM & JAMES, 2005; DIRETRIZES..., 2010). A mortalidade por doença cardiovascular aumenta progressivamente com a elevação da pressão arterial, a partir de 115/75 mmHg (DIRETRIZES..., 2010).

De acordo com o levantamento realizado por Kearney et al. (2005), no ano de 2000, 26,6% da população mundial adulta era hipertensa. No Brasil, o levantamento de 2009 indicou que 24,4% dos indivíduos adultos tinham diagnóstico médico de hipertensão arterial, sendo 21,1% dos homens e 27,2% das mulheres.

Em ambos os sexos, o diagnóstico de hipertensão arterial aumentou com a idade, alcançando cerca de 7,5% dos indivíduos entre os 18 e os 24 anos de idade e mais de 50% na faixa etária de 55 anos ou mais (BRASIL, 2010b).

A HAS promove disfunção endotelial, que se manifesta pelo desequilíbrio da produção e liberação de fatores contráteis e relaxantes, levando ao aumento do tônus, da permeabilidade vascular e da proliferação de células musculares lisas. Isso contribui para a formação de edema subendotelial, hipertrofia e hiperplasia da parede vascular (ANTUNES et al., 2002; DIRETRIZES..., 2004).

A hipertensão é um reconhecido fator de risco independente para as doenças do aparelho circulatório e tem efeito direto no estresse da parede arterial, com subsequente dano vascular (FARRET, 2005). Kannel (2000) comentou que a hipertensão contribui de forma independente para o risco de eventos cardiovasculares, mas o impacto é muito influenciado por fatores de risco associados.

Embora a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia sejam fatores de risco independentes para a doença arterial coronariana, o risco de eventos cardiovasculares de maior relevância aumenta dramaticamente quando hiperlipidemia e hipertensão coexistem (RODRIGUEZ-PORCEL et al., 2003; CERCATO et al., 2004). Dados do estudo de Framingham indicam que a pressão sanguínea elevada tende a ser acompanhada por outros fatores de risco como obesidade, dislipidemia, intolerância à glicose e hipertrofia ventricular esquerda. Menos de 20% da hipertensão ocorre na ausência de um ou mais destes fatores de risco. Entre as pessoas com hipertensão arterial no estudo de Framingham, cerca de 30% dos eventos coronários em homens e 70% em mulheres foram atribuídos ao conjunto de dois ou mais fatores de risco (KANDEL, 2000).

A redução do excesso de peso, as restrições dietéticas de sódio e a prática de atividade física regular são fundamentais para o controle da pressão arterial e podem, por si só, normalizar os níveis pressóricos (SANTOS et al., 2002; ELIAS et al., 2004; DIRETRIZES..., 2010).

Diabetes Mellitus

O diabetes mellitus não é uma única doença, mas um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresentam em comum a hiperglicemia. Esta é o resultado de defeitos na ação da insulina, na secreção de insulina ou em ambos (DIRETRIZES ..., 2007b).

O levantamento realizado em 2009 no Brasil indicou que 5,8% dos indivíduos adultos tinham diagnóstico médico de DM, sendo 5,3% dos homens e 6,2% das mulheres. Em ambos os sexos, o diagnóstico de DM aumentou com a idade, alcançando menos de 1% dos indivíduos entre 18 e 24 anos e mais de 20% daqueles com 65 ou mais anos de idade (BRASIL, 2010b).

O diabetes mellitus é fator de risco direto e independente para DCV (DIRETRIZES..., 2007a). O aumento da mortalidade cardiovascular dos pacientes diabéticos está relacionado ao estado diabético *per se* e à agregação de vários fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia, entre outros (CONSENSO..., 2003).

Diabetes e alterações da tolerância à glicose são frequentes na população adulta e estão associadas ao aumento da mortalidade por DCV e complicações microvasculares para homens e, principalmente, para mulheres. A doença cardiovascular é a principal responsável pela redução da sobrevida de pacientes diabéticos, sendo a causa mais frequente de mortalidade (CONSENSO..., 2003; KENGNE et al., 2010). Comparando pacientes diabéticos e não diabéticos observa-se maior risco para insuficiência cardíaca congestiva, infartos recorrentes, arritmias e choque cardiogênico nos primeiros. Além disso, o DM está, em geral, associado à dislipidemia decorrente do aumento de colesterol total, LDL-c, VLDL-c e diminuição de HDL-c. Todos estes fatores estão envolvidos no desenvolvimento das doenças cardiovasculares (FARRET, 2005).

O diagnóstico de diabetes mellitus e de alterações da tolerância à glicose deve ser feito precocemente, utilizando métodos sensíveis e acurados, já que mudanças no estilo de vida e a correção da hiperglicemia podem retardar o aparecimento do DM ou de complicações (FARRET, 2005).

De acordo com o NCEP (2002) e as IV Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias (DIRETRIZES..., 2007a), o DM é equivalente de risco de doença

aterosclerótica. Indivíduos assim identificados possuem risco igual a pessoas com DC (maior do que 20% em 10 anos) de apresentar novos eventos cardiovasculares. Assim, a prevenção de DC torna-se prioridade, sendo as estratégias de prevenção primária mais adequadas a este grupo (NCEP, 2002).

Tabagismo

O hábito de fumar é considerado importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e DCV (AMBROSE & FACC, 2004; SHARRET et al., 2004).

A mortalidade por DCV é duas a três vezes maior entre os fumantes comparados aos não-fumantes. A morbidade e a mortalidade cardiovasculares são também potencializadas quando o tabagismo e a hipertensão se associam (BONOW et al., 2002; YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002).

A aterosclerose e as doenças cardiovasculares agudas, associadas ao tabagismo, devem-se provavelmente a ação conjunta dos vários constituintes da fumaça do cigarro. A nicotina está entre os numerosos compostos contidos na fumaça do cigarro que podem alterar a homeostase cardiovascular e contribuir para alterar a reatividade vascular observada em fumantes (BONOW et al., 2002; YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002).

Sharret et al. (2004) relatam que o tabagismo está fortemente relacionado à ocorrência da placa e a calcificação, ao contrário da LDL-c que está relacionada apenas à ocorrência da placa. Ou seja, o tabagismo está mais fortemente relacionado com a aterosclerose subclínica mais avançada que com a doença precoce, relacionada à LDL-c.

Os mecanismos pelos quais o tabagismo promove aterosclerose incluem: efeitos adversos sobre os lípidos, disfunção endotelial, lesão oxidativa, ativação de neutrófilos, aumento da trombose, da viscosidade sanguínea e do fibrinogênio plasmático (YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002; AMBROSE & FACC, 2004; FARRET, 2005).

Os tabagistas têm perfil lipídico de maior risco que os não-tabagistas: elevação dos níveis de VLDL-c e TG, e diminuição dos níveis de HDL-c e apolipoproteína-A, que promovem aumento das partículas oxidadas de LDL-c que

têm maior tendência aterogênica. As alterações do perfil lipídico podem ser revertidas, ao menos parcialmente, após duas semanas de cessação do hábito de fumar (YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002; AMBROSE & FACC, 2004).

Existem inúmeras evidências demonstrando que o tabagismo promove disfunção endotelial, com conseqüente alteração da biodisponibilidade de óxido nítrico pela célula endotelial. Dessa forma ocorre alteração da vasodilatação dependente do endotélio, alteração da agregação plaquetária, proliferação da célula muscular lisa vascular, adesão de monócitos (os níveis de VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina são maiores em fumantes), expressão de fatores inflamatórios (como proteína C reativa, IL-6 e TNF- α) e citocinas proinflamatórias, contribuindo para a perpetuação da disfunção endotelial (YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002; AMBROSE & FACC, 2004; ONAT et al., 2008).

A fumaça do tabaco, que contém vários gases oxidantes, promove queda dos níveis plasmáticos da enzima antioxidante glutathione peroxidase e aumenta os níveis de produtos da peroxidação lipídica, refletindo aumento do estresse oxidativo (YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002; SCOTT, 2004).

Em fumantes observa-se aumento da contagem de neutrófilos circulantes, que declina rapidamente com a cessação do hábito de fumar. O aumento dos neutrófilos circulantes parece contribuir para a instalação de eventos coronários agudos, por meio da liberação de radicais livres de oxigênio, proteases e leucotrienos. Esses mediadores promovem agregação e ativação plaquetária, piorando a disfunção endotelial e por sua vez, agravando o processo isquêmico (YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002).

Além destas alterações, o tabagismo provoca estado de hipercoagulabilidade associado à ativação plaquetária e aumento da viscosidade sanguínea por aumento dos níveis circulantes de fibrinogênio e de hemácias, em resposta à exposição a níveis elevados de monóxido de carbono, que provoca estado de hipoxemia relativa, estimulando a elevação de glóbulos vermelhos (YUGAR-TOLEDO & MORENO JR, 2002; AMBROSE & FACC, 2004).

Idade

O índice de mortalidade e incapacidade por DCV aumenta com a idade, entretanto as mulheres apresentam DCV sintomática cerca de 10 anos mais tarde que os homens. A razão desta aparente proteção nas mulheres são os hormônios femininos, em particular o estrogênio que diminui após a menopausa (COLLINS, 2002; MATURANA et al., 2007).

Segundo publicação do NCEP-ATP III (NCEP, 2002) a razão da diferença, entre os sexos, na idade média de morte por DCV, é a concentração relativamente maior de HDL-c nas mulheres. Lamon-Fava et al. (1999) observaram que o estrogênio aumenta a produção de apoA-I de HDL-c e a expressão do gene apoA-I no fígado, sugerindo ser um dos mecanismos contra o desenvolvimento de DCV.

Collins (2002) ainda descreveu que a vasodilatação dependente do endotélio induzida pela hiperemia varia durante o ciclo menstrual e é dependente da concentração sérica de estradiol. Isto sugere que os hormônios ovarianos, em concentrações fisiológicas, têm efeitos no tônus vasomotor, sendo que estes dados confirmam resultados de pesquisas com tratamento com estrogênio.

Schaefer et al. (1995) relataram aumento significativo das concentrações séricas de jejum de TG e LDL-c com a idade, sendo a possível razão para estas alterações o retardo no *clearance* de remanescentes de quilomícrons em pessoas mais velhas comparadas com as mais jovens. Além disso, indivíduos mais idosos têm secreção aumentada de apoB-100 de VLDL-c e retardo no *clearance* de apoB-100 de LDL-c, o que propicia aumento dos TG e LDL-c (MILLAR et al., 1995).

Chang & Halter (2003) e Karakelides & Nair (2005) descrevem que a idade por si tem sido associada a alterações metabólicas devido à redução da função das células pancreáticas e a processos sarcopênicos, mecanismos ainda não completamente claros, mas geralmente responsáveis por intolerância à glicose, dislipidemia e hipertensão relacionados à idade.

Kyle et al. (2003) comentaram ainda que com o aumento da idade há, frequentemente, redução da massa magra e aumento na gordura corporal, o que contribuem para o aumento do risco cardíaco.

História familiar de doença coronariana precoce

A história familiar de infarto do miocárdio precoce é fator de risco independente para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares e pode ser particularmente importante em pacientes jovens (SESSO et al., 2001; ANDRESOTTIR et al., 2002; LLOYD-JONES et al., 2004).

Patel et al. (2007), ao avaliarem 2.404 indivíduos com idade entre 30 a 50 anos que participaram do *Dallas Heart Study*, observaram que as mulheres que tinham história familiar precoce de infarto do miocárdio apresentaram maior número de fatores de risco quando comparadas àquelas que não tinham relatos da doença na família. Além disso, a história familiar foi associada de forma independente com a calcificação na artéria coronária entre as mulheres.

Conti et al. (2002) ao estudarem, retrospectivamente, 236 pacientes com idade entre 25 a 45 anos e infarto agudo do miocárdio, observaram que, aproximadamente metade dos homens e das mulheres possuía história familiar de doença coronariana prematura, não havendo diferença significativa entre os sexos.

Friedlander et al. (2001) ao avaliarem mulheres entre 18 e 44 anos residentes no lado ocidental de Washington – EUA, observaram que o risco de infarto do miocárdio era maior no grupo de mulheres que apresentaram parentes de primeiro grau com histórico familiar de infarto do miocárdio prematuro. Estes resultados foram confirmados após ajuste para as variáveis idade, nível educacional, DM, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, atividade física, consumo de café e gordura e IMC.

Michos et al. (2005) observaram que a história familiar de DC correlacionou mais fortemente com a prevalência e extensão de calcificação nas coronárias em indivíduos com mais de dois fatores de risco metabólicos que naqueles com menos fatores de risco. Philips et al. (2007) também demonstraram que a presença de dois ou mais fatores de risco tradicionais aumentam a associação entre histórico familiar de infarto do miocárdio prematuro e calcificação da artéria coronária em indivíduos jovens.

Philips et al. (2007) sugeriram que o história familiar de infarto é particularmente informativo em pacientes jovens e que a associação de história familiar e múltiplos fatores de risco para DCV sugere a necessidade de estratégias

de prevenção mais agressivas. Segundo Patel et al. (2007), o histórico familiar de infarto do miocárdio prematuro pode ser ferramenta de avaliação do risco de DCV útil na identificação precoce de mulheres jovens de alto risco. Ainda segundo estes autores são necessários maiores esforços para promover a conscientização dos riscos de DCV e de estilos de vida saudáveis entre mulheres jovens com histórico familiar de infarto do miocárdio prematuro.

Proteína C Reativa

A proteína C reativa é composta por cinco subunidades de 23 KDa, é sintetizada pelo fígado, tem papel chave na resposta imunológica inata e tem meia-vida longa no plasma (RIDKER, 2003). Esta proteína humana de fase aguda é marcador extremamente sensível e não completamente específica de todas as formas de inflamação, infecção e dano tecidual (RIDKER et al., 1997).

Alguns estudos prospectivos têm sugerido que a proteína C reativa pode ser um novo fator de risco independente para as DC (RIDKER et al., 1997; RIDKER et al., 2000; TRACY et al., 1997; ONAT et al., 2008).

Entre os novos marcadores para a avaliação do risco de eventos de DC, a proteína C reativa é a principal proteína de fase aguda associada com inflamação sistêmica crônica e tem sido sugerido que é capaz de predizer o risco melhor que os fatores tradicionais (HAVERKATE et al., 1997; RIDKER et al., 1997; RIDKER et al., 2000; TRACY et al., 1997; KOENIG et al., 1999; LEMIEUX et al.; 2001). Em relação à aplicação clínica, tem sido observado que a proteína C reativa é preditor mais forte de eventos cardiovasculares que a LDL-c, e adiciona informações prognósticas em todos os níveis de Risco de Framingham calculados e da SM (RIDKER, 2003). Este autor ainda ressalta que a avaliação da proteína C reativa não deve substituir as análises do perfil lipídico, estes devem ser avaliados em conjunto.

A relação entre os níveis de base de proteína C reativa de pacientes e o risco cardiovascular futuro tem sido avaliada em estudos nos EUA e na Europa. Na maioria deles é independente da idade, do tabagismo, dos níveis de colesterol, da pressão sanguínea e do diabetes mellitus (principais fatores de risco tradicionais avaliados na prática clínica). Estes efeitos estão presentes tanto em mulheres quanto em homens, entre adultos e idosos, fumantes ou não e entre indivíduos com

ou sem DM. Segundo Ridker (2003), os níveis de proteína C reativa têm valor preditivo em longo prazo. Em estudo realizado por Sakkinen et al. (2002), a proteína C reativa foi forte preditor do risco por período de 20 anos após as amostras de sangue serem coletadas.

A relação entre proteína C reativa e o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas tem sido observada em estudos experimentais (CERMAK et al., 1993; HATANAKA et al., 1995; TORZEWSKI et al., 1998) e epidemiológicos (RIDKER et al., 1997; HAVERKATE et al., 1997; TRACY et al., 1997; KOENIG et al., 1999). Entretanto, mais recentemente dois grandes estudos não demonstraram relação entre proteína C reativa e medidas indiretas da aterosclerose (KIVIMÄKI et al., 2005; KHERA et al., 2006). Bayturan et al. (2010) também observaram que a PCR não foi preditor independente para a progressão da placa aterosclerótica.

Estudos prévios sugerem associação positiva entre componentes da SM e marcadores de resposta de fase aguda, incluindo proteína C reativa e fibrinogênio (JUHAN-VAGUE et al., 1993; KOENIG et al., 1999; YUDKIN et al., 1999). Níveis de proteína C reativa são associados com IMC elevado, lipídeos séricos, circunferência da cintura, tecido adiposo visceral e subcutâneo, insulina de jejum, glicose de jejum e síndrome metabólica (KOENIG et al., 1999; YUDKIN et al., 1999; LEMIEUX et al., 2001; HAN et al., 2002; ONAT et al., 2008; BOCHUD et al., 2009; HUFFMAN et al., 2010; PARRETT et al., 2010; TOPRAK et al., 2011).

Níveis de proteína C reativa menores que 1, de 1 a 3 e maiores que 3 mg/L correspondem a grupos de baixo, moderado e alto risco de eventos cardiovasculares futuros, respectivamente, utilizando análises de alta-sensibilidade. Indivíduos com LDL-c menor que 130 mg/dL, mas com proteína C reativa maior que 3 mg/L representam grupo de alto risco, frequentemente encontrado na prática clínica (CDC, 2002; RIDKER, 2003).

De acordo com Ridker (2003), na maioria das avaliações clínicas, provavelmente uma única dosagem de proteína C reativa é adequada quando níveis menores que 10 mg/L são observados. Devido à maioria das infecções, traumas ou hospitalizações agudas poderem causar aumento nos níveis de proteína C reativa (geralmente 100 vezes ou mais), níveis maiores que 10 mg/L deveriam inicialmente ser ignorados e repetidos em data futura quando o paciente estiver clinicamente estável.

Os mecanismos de ação de níveis elevados de proteína C reativa em indivíduos com risco para eventos coronarianos futuros ainda não são claros. Se a proteína C reativa tem papel direto na etiologia multifatorial das DC ou se é marcador de estresse endotelial ou dano ou aterosclerose coronariana é ainda muito discutido. Entre estas possibilidades, a elevada concentração plasmática de proteína C reativa provavelmente é um marcador de inflamação da parede arterial associada a um conjunto de fatores de risco metabólicos alterados (TRACY et al., 1997; YUDKIN et al, 1999; PASCERI et al., 2000; LEMIEUX et al.; 2001).

Alguns autores têm sugerido que a proteína C reativa tem efeito direto na biologia da parede vascular, o que a torna conveniente marcador do risco de DC (PASCERI et al., 2000; VERMA et al., 2002a; YEH & WILLERSON, 2003).

A associação entre proteína C reativa e o conjunto de características metabólicas da SM poderia ser explicada pela ação de citocinas no metabolismo, cujos efeitos podem ser modulados pela insulina. Yudkin (2003) demonstrou evidências que o tecido adiposo é importante local de produção de IL-6 e TNF- α , os quais poderiam estimular a produção de proteína C reativa pelo fígado. Adicionalmente, a IL-6 pode aumentar a gliconeogênese hepática e a síntese de triacilgliceróis. Além disso, o TNF- α , o qual induz a síntese de IL-6, também tem sido implicado na patogênese da resistência à insulina e inibição da atividade da lipase lipoprotéica enquanto estimula a lipogênese hepática. Estes dados sugerem que o fluxo aumentado de citocinas, originado do tecido adiposo expandido, poderia ser responsável, embora não exclusivamente, pelas anormalidades associadas com as características da SM, incluindo o estado de inflamação crônica, o que poderia exacerbar o risco de doença coronariana (LEMIEUX et al.; 2001).

Zwaka et al. (2001) observaram que a proteína C reativa aumenta a captação de LDL-c e também estimula os macrófagos a expressarem citocinas e Pasceri et al. (2000) relataram que os níveis plasmáticos de proteína C reativa estão correlacionados com os níveis de moléculas de adesão, as quais contribuem para disfunção endotelial e piora da espessura da camada íntima-média.

Muitas intervenções conhecidas para diminuir o risco cardiovascular são associadas com a redução dos níveis de proteína C reativa, como perda de peso, dieta, exercícios e interrupção do ato de fumar. Além destes, muitos agentes

farmacológicos, como as estatinas, podem diminuir os níveis medianos de proteína C reativa (RIDKER, 2003).

Ridker (2003) concluiu que a proteína C reativa é preditor independente para eventos cardiovasculares futuros que adiciona informações prognósticas às avaliações lipídicas, de SM e aos escores de Risco de Framingham.

Fator de necrose tumoral- α

O TNF- α é sintetizado como proteína transmembrana de 26kDa, que quando submetida à clivagem por metaloproteinases é secretada na circulação como molécula solúvel de 17kDa. Anteriormente, sugeriu-se que o adipócito fosse a principal fonte de TNF- α na obesidade. Entretanto, recentemente tem sido reconhecido que macrófagos recrutados ao tecido adiposo (tipo M1) são a principal fonte de TNF- α derivada do tecido adiposo de obesos (WEISBERG et al., 2003; GALIC et al., 2009).

Tem sido demonstrado que o ácido ribonucléico mensageiro (RNAm) de TNF- α no tecido adiposo e a proteína TNF- α no plasma estão aumentadas na maioria dos modelos animais e humanos com obesidade e resistência à insulina (MATSUZAWA, 2005). A expressão é maior no tecido adiposo visceral em relação ao subcutâneo (ZOU & SHAO, 2008; MAURY & BRICHARD, 2010).

A expressão de TNF- α é aumentada durante o ganho de peso e reduzida com a perda de peso (SONNENBERG et al., 2004). Hotamisligil et al. (1995) avaliaram o padrão de expressão do RNAm do TNF- α no tecido adiposo de mulheres na pré-menopausa, sendo 19 obesas e 18 controles. Estes autores observaram que a expressão do RNAm do TNF- α no tecido adiposo das obesas era 2,5 vezes maior que as controles magras. Aumento similar foi também observado na produção de TNF- α pelo tecido adiposo, mas os níveis circulantes de TNF- α foram extremamente baixos ou não detectáveis. Uma forte correlação positiva foi observada entre os níveis de expressão do RNAm do TNF- α no tecido adiposo e os níveis de hiperinsulinemia. Estes pesquisadores ainda observaram que a perda de peso nas mulheres obesas, o que resultou na melhora da sensibilidade à insulina, também foi associado com diminuição da expressão do RNAm do TNF- α no tecido adiposo.

Elevadas concentrações de TNF- α estão associadas com resistência à insulina no fígado e no tecido muscular, e com a disfunção endotelial (SONNENBERG et al., 2004; BAHIA et al., 2006).

A neutralização do TNF- α no sangue de ratos obesos com receptor solúvel de TNF- α , marcadamente melhora a resistência à insulina. Isto indica que a maior produção de TNF- α no tecido adiposo aumentado pode ser a causa da resistência à insulina associada à obesidade (MATSUZAWA, 2005).

O TNF- α causa dano à via de sinalização de insulina por inibir a fosforilação da serina na proteína do substrato do receptor de insulina, o que então inibe a atividade deste receptor. O TNF- α também pode inibir a captação de glicose pelo aumento da expressão da forma induzida da óxido nítrico sintase no músculo (BAHIA et al., 2006; ANTUNA-PUENTE et al., 2008; RABE et al., 2008; ZOU & SHAO, 2008). Outro mecanismo descrito é a inibição da lipase lipoprotéica e aumento na mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo na corrente sanguínea, que acarreta resistência à insulina em tecidos periféricos como fígado e músculos (HERMSDORFF et al., 2008; GUILHERME et al., 2008).

Em relação à disfunção endotelial, o TNF- α reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico em cultura de células endoteliais e impede a vasodilatação endotélio-dependente. Os possíveis mecanismos sugeridos incluem a redução mediada pelo TNF- α na meia vida do RNAm da óxido nítrico-sintase endotelial e o aumento na produção de superóxido pela Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato oxidase vascular. O TNF- α pode também contribuir para a apoptose da célula endotelial (BAHIA et al., 2006). Além disso, esta citocina aumenta a produção de endotelina 1 e de angiotensinogênio, refletindo a disfunção endotelial que pode ocorrer em obesos hipertensos, além de estimular a lipólise e inibir a lipogênese. O TNF- α associa-se, ainda, à promoção da aterosclerose por alterar a estabilidade plaquetária, a permeabilidade do endotélio e ativar monócitos e macrófagos (SANTOS et al., 2006).

Além de estar envolvido no aumento da resistência à insulina, o TNF- α é também citocina proinflamatória e proaterogênica. A ação proaterogênica do TNF- α se deve à indução do aumento da expressão de moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e proteína quimiotática de monócitos-1 na parede vascular e por induzir a expressão de receptores *scavengers* e captação de LDLox por macrófagos (BRAY

et al., 2009; MAURY & BRICHARD, 2010). O TNF- α influencia substancialmente a síntese de adipocinas, pela ativação do fator de transcrição nuclear- κ B, aumentando a expressão de adipocinas proinflamatórias como IL-6 e o próprio TNF- α , e diminuindo a expressão de adiponectina (SONNENBERG et al., 2004; GUALILLO et al., 2007; BRAY et al., 2009).

A expressão e a secreção de adiponectina, adipocina que melhora a sensibilidade à insulina e tem efeitos antiaterogênicos, é reduzida pelo TNF- α , possivelmente por este estimular a produção de IL-6, que também inibe a secreção de adiponectina (SONNENBERG et al., 2004).

Interleucina 1 β

A interleucina 1 β , de 17KDa, está relacionada à regulação da resposta imunológica ativando linfócitos T e B e células *natural killer*, à doenças inflamatórias intestinais, à artrite reumatóide e à aterosclerose, sendo importante regulador da resposta inflamatória (SADOUK et al., 1995; SANDBORG et al., 1995). A IL-1 β é normalmente produzida em resposta à infecção, injúria ou mudanças imunológicas; em concentrações mínimas, causa febre, hipotensão e estimula a produção adicional de citocinas proinflamatórias, como a IL-6 (DINARELLO, 1998).

Sonnenberg et al. (2004) demonstraram que a IL-1 β é antagonista da sinalização de insulina e inibidor da secreção de insulina estimulada pela glicose.

Interessantemente, a indução e a liberação desta citocina é encontrada em modelos experimentais de isquemia miocárdica e em pacientes com infarto do miocárdio (HERSKOWITZ et al., 1995; FRANGOGIANNIS et al., 1998; BALBAY et al., 2001; DEWALD et al., 2004). Além disso, a IL-1 β é também conhecida por ser uma citocina efetora que media diretamente efeitos deletérios incluindo remodelamento ventricular esquerdo, também após o infarto do miocárdio (FRANGOGIANNIS, 2006).

Fibrinogênio

O fibrinogênio, uma glicoproteína plasmática com ação no final da cascata de coagulação sanguínea, é também reconhecido como fator de risco para doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (FOWKES et al., 1992; HEINRICH et al., 1994; SMITH et al., 2000). Após a clivagem pela trombina, essa proteína forma monômeros de fibrina, os quais se polimerizam no processo de coagulação. Nesse contexto, o fibrinogênio, bem como a fibrina e produtos de degradação, pode se acumular na placa aterosclerótica e estimular a proliferação de células musculares lisas. Além disso, a organização de trombos também está envolvida na progressão da aterosclerose (FUSTER et al., 1990; SMITH et al., 1990).

O fibrinogênio sérico é fator de risco independente para doenças cardiovasculares e vários fatores parecem influenciar a concentração plasmática, como tabagismo, idade, obesidade, nível de colesterol, diabetes mellitus, consumo de álcool, baixa ingestão de fibras, uso de contraceptivos orais e menopausa (FOWKES et al., 1992; MUSCARI et al., 2002).

A variação da concentração sérica de fibrinogênio aumenta paralelamente com a faixa etária e esta é o determinante principal dos níveis do mesmo (NASCETTI et al., 2001; ASSANELLI et al., 2002; FRANCHINI, 2006). O tabagismo, por outro lado, é o segundo fator fortemente associado ao fibrinogênio (ASSANELLI et al., 2002; SCHUITEMAKER et al., 2004). O fumo guarda correlação íntima com a elevação dos níveis de fibrinogênio sérico, sendo que este aumento é mais pronunciado nas mulheres (SCHUITEMAKER et al., 2004). Possíveis explicações para tal fenômeno consistem na reação inflamatória, lesão endotelial, fibrinólise diminuída e ativação plaquetária induzida pelo tabagismo (DE MAAT et al., 1996).

A relação entre o consumo de bebidas alcoólicas e os níveis de fibrinogênio sérico, entretanto, ainda gera controvérsias. No estudo de Assanelli et al. (2002), houve associação direta entre o consumo de álcool e os níveis de fibrinogênio; enquanto que, no estudo de Mukamal et al. (2004), houve relação inversa entre o etilismo e a concentração sérica de fibrinogênio. Esta divergência pode ser decorrente da interferência de outros fatores nos níveis de fibrinogênio no

grupo estudado. Gabriel et al. (2006) observaram importante associação entre faixa etária, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e fibrinogênio sérico, sendo que os indivíduos mais idosos, tabagistas e etilistas apresentaram maior concentração sérica de fibrinogênio.

Dias et al. (2007) ao avaliarem parâmetros laboratoriais como marcadores de risco no infarto agudo do miocárdio observaram que para as concentrações de fibrinogênio, as médias apresentaram diferença significativa entre o grupo controle e indivíduos que sofreram infarto, porém os níveis permaneceram dentro dos valores de referência para normalidade. Estes autores demonstraram tendência de aumento crescente da concentração de fibrinogênio nos pacientes infartados, que se mostrou adequada como um dos marcadores laboratoriais para infarto agudo do miocárdio.

A SM é frequentemente acompanhada por estado pró-trombótico, que inclui elevados níveis plasmáticos de PAI-1, inibidor de fibrinólise ativável pela trombina, fator von Willebrand, fatores de coagulação VIII, VII, XIII e fibrinogênio, fator tecidual. Além disso, pacientes com SM apresentam disfunção endotelial, principalmente diminuição da produção de óxido nítrico e prostaciclina, e reatividade plaquetária aumentada (NCEP, 2002; GRUNDY et al., 2004a,b; BAHIA et al., 2006; FRANCHINI et al., 2008).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho e população do estudo

Este é um estudo descritivo e transversal, realizado com mulheres com idade entre 20 e 40 anos, entre Julho de 2008 a Julho de 2010.

Foram recrutadas, por meio de cartas e/ou telefonemas, 267 mulheres que faziam acompanhamento em ambulatórios de atendimento nutricional ou parte do quadro de funcionários do Restaurante Popular da cidade de Belo Horizonte. Após o envio das cartas, foram realizados, no mínimo, três contatos telefônicos para cada pessoa selecionada.

Foram elegíveis para o estudo 189 mulheres (70,8%), das quais 106 (56,1%) concordaram em participar. Sete pacientes foram excluídas por apresentarem IMC fora da faixa do estudo ($29,0 < \text{IMC} < 30,0$), sendo a amostra final composta por 99 pacientes.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) de acordo com parecer n° ETIC217/08 (ANEXO A) e foi conduzido em acordo com os princípios éticos de não maleficência, beneficência, justiça e autonomia contidas na resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

Todas as participantes foram informadas sobre o objetivo da pesquisa e seus direitos como participantes, além disso, elas assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A).

4.2 Processo amostral

O tamanho amostral foi baseado na comparação de três grupos independentes, considerando o maior desvio padrão dentre os grupos avaliados. Utilizou-se para o cálculo a prevalência de síndrome metabólica em estudo realizado no Brasil (SALAROLI et al., 2007), com diferença mínima significativa igual a um

desvio padrão e poder de 90%, resultando em uma amostra mínima de 27 pacientes por grupo de estudo.

4.3 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no período de 7 às 10 horas da manhã nos Laboratórios de Avaliação Nutricional dos cursos de Nutrição do Centro Universitário de Belo Horizonte e da UFMG. Para atender as funcionárias dos Restaurantes Populares todos os equipamentos foram transportados e a coleta realizada em salas situadas dentro dos próprios restaurantes.

Inicialmente, foi investigada a presença dos critérios de exclusão. Apenas quando confirmado que nenhum critério estava presente, foi avaliado se as recomendações sugeridas para os exames tinham sido cumpridas, caso contrário era agendado outro dia para a coleta dos dados.

Os dados foram coletados por acadêmicos do curso de Nutrição e nutricionistas, exceto a coleta de sangue que foi realizada por farmacêuticos. A equipe foi previamente treinada.

4.4 Definição dos grupos

Inicialmente, a proposta do estudo era avaliar quatro grupos de mulheres categorizadas de acordo com o IMC e a presença ou não de SM:

- 1- GRUPO EUTRÓFICO – indivíduos com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² sem SM;
- 2- GRUPO EUTRÓFICO + SM – indivíduos com IMC entre 18,5 e 24,9 kg/m² com SM;
- 3- GRUPO OBESO – indivíduos com IMC \geq 30,0 kg/m² sem SM;
- 4- GRUPO OBESO + SM – indivíduos com IMC \geq 30,0 kg/m² com SM.

Durante a coleta de dados apenas duas pacientes com IMC adequado apresentaram SM. Desta forma, optou-se por incluir mulheres com sobrepeso neste grupo com o intuito de formar um grupo não obeso com SM, mas apenas mais

quatro pacientes foram incluídas. Diante desta limitação, foram propostos três grupos de estudo:

- 1- GRUPO NÃO OBESO – indivíduos com IMC entre 18,5 e 29,0 kg/m² sem SM;
- 2- GRUPO OBESO – indivíduos com IMC \geq 30,0 kg/m² sem SM;
- 3- GRUPO OBESO + SM – indivíduos com IMC \geq 30,0 kg/m² com SM.

O ponto de corte utilizado para o IMC no grupo não obeso foi menor que 29,0 kg/m² para não incluir mulheres com IMC próximo à obesidade.

4.5 Definição da síndrome metabólica

A classificação da SM foi realizada utilizando os critérios da *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute* (GRUNDY et al., 2005). A SM foi considerada presente nas mulheres com três ou mais das condições descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Componentes da Síndrome Metabólica segundo a AHA/NHLBI

Componentes	Níveis
Obesidade abdominal (circunferência abdominal)	\geq 88 cm
Triacilgliceróis *	\geq 150 mg/dL
HDL-c *	< 50 mg/dL
Pressão arterial *	\geq 130 mmHg ou \geq 85 mmHg
Glicemia de jejum *	\geq 100 mg/dL

* ou tratamento para o fator de risco

Fonte: GRUNDY et al., 2005

4.6 Critérios de exclusão

Foram excluídas as mulheres grávidas, com doença inflamatória ou infecciosa, ou histórico pregresso de DCV e aquelas que faziam uso de medicamentos, exceto anticoncepcional ou aqueles relacionados ao tratamento de DM, hipertensão arterial e dislipidemias.

4.7 Co-variáveis

As participantes do estudo responderam a um questionário, por meio de entrevista face a face, contendo aspectos sócio-demográficos, estilo de vida e clínicos. As variáveis investigadas foram idade, ocorrência de gravidez prévia, cor da pele, tabagismo, prática de atividade física, história familiar de doença coronariana precoce, renda, doenças atuais e pregressas e o uso de medicamentos (Apêndice B).

O entrevistador classificou a cor da pele da entrevistada em branca, parda/morena, negra.

As participantes que consumiram um cigarro ou mais por dia (sete ou mais cigarros por semana) no último ano foram consideradas fumantes; aquelas que haviam parado de fumar entre um mês e dois anos como ex-tabagistas e a mais de dois anos como não fumantes (FOX et al., 2007; KALANTZI et al., 2008; LEVITZKY et al., 2008).

Em relação à atividade física foram coletadas informações sobre o tipo de exercício praticado (modalidade), frequência semanal e duração de cada atividade. As mulheres que faziam esportes ou outras formas de exercício físico três ou mais vezes por semana durante o tempo de lazer foram classificadas no grupo exercício regular (IMAMURA et al., 2009).

A presença de história familiar precoce de DC foi considerada quando as voluntárias relataram infarto do miocárdio e morte por DC em pais ou irmãos – homens com idade inferior a 55 anos e mulheres a 65 anos (NCEP, 2002).

A pressão arterial foi aferida após repouso de, no mínimo, 5 minutos, com a voluntária sentada, em posição confortável, com o braço apoiado ao nível do coração. A avaliação foi realizada no braço direito, com o estetoscópio posicionado

sobre o pulso arterial braquial, dois centímetros acima da fossa cubital. Foram realizadas quatro aferições, com dois minutos de intervalo entre elas, desprezando-se o valor da primeira medida e trabalhando-se com a média das demais (CHOBANIAN et al., 2003; DIRETRIZES..., 2010).

Para a aferição da pressão arterial foi utilizado esfigmomanômetro e estetoscópio, ambos da marca BD[®]. Para a classificação da SM utilizou-se os pontos de corte sugeridos pela AHA/NHLBI, valores iguais ou superiores a 130 mmHg para a pressão sistólica e 85 mmHg para a diastólica (GRUNDY et al., 2005). E para o cálculo do número de fatores de risco valores iguais ou superiores a 140 mmHg para a pressão sistólica e 90 mmHg para a diastólica (NCEP, 2002).

4.8 Composição corporal

O peso foi aferido por meio de balança do tipo plataforma (Filizolla[®]) com capacidade para 150 kg e sensibilidade de 100 gramas, por medição única, tendo o peso distribuído igualmente entre os pés, com a paciente descalça e com o mínimo de roupas (JELLIFFE, 1968).

A estatura foi avaliada com o estadiômetro acoplado à balança com escala de medida de 0,5 centímetros. Foram realizadas duas aferições, com a voluntária descalça, de costas para o estadiômetro, com os pés paralelos, os tornozelos juntos, braços soltos ao longo do corpo, em posição ereta e com a cabeça posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano do orifício externo do ouvido - Plano de Frankfort. Os tornozelos, as nádegas, os ombros e a cabeça ficavam em contato com o plano vertical (JELLIFFE, 1968), sendo então efetuada a leitura em centímetros. Considerou-se para as análises a média das duas aferições.

O cálculo do IMC ou Índice de Quetelet foi realizado por meio da fórmula que relaciona o peso (kg) com a altura (m) ao quadrado (OMS, 1990): $IMC = \text{peso} / (\text{altura})^2$. Os pontos de corte utilizados para a classificação das voluntárias como obesas ou não obesas foram:

- GRUPO NÃO OBESO – indivíduos com IMC entre 18,5 e 29,0 kg/m²;
- GRUPO OBESO – indivíduos com $IMC \geq 30,0$ kg/m².

A circunferência abdominal foi aferida com fita milimetrada inelástica de 150 centímetros de extensão, com a voluntária em posição ereta, durante a expiração, com a fita posicionada na menor circunferência existente entre a última costela e a crista íliaca ântero-superior (GRUNDY et al., 2005). A fita foi mantida em posição horizontal tocando a pele e seguindo os contornos, mas sem comprimir os tecidos subjacentes (WAITZBERG & FERRINI, 2001). A obesidade abdominal nas mulheres foi classificada de acordo com a recomendação da AHA/NHLBI, valores iguais ou superiores a 88 centímetros (GRUNDY et al., 2005)

A composição corporal foi avaliada por bioimpedância elétrica, Biodynamics versão 8.01, modelo 310 (BYODYNAMICS..., 1999), sendo empregado eletrodos da marca ConMed Corporation® e seguidas as instruções fornecidas pelo fabricante. As recomendações para a realização deste exame foram informadas previamente:

- evitar o consumo de álcool e cafeína (café, chá, coca-cola, pepsi, chocolate) 24 horas antes do teste;
- não realizar atividade física intensa antes do teste;
- suspender medicação diurética antes do teste, exceto no caso de indivíduos hipertensos, que devem estar sob rigoroso controle médico.

No momento do teste foi solicitado que a voluntária retirasse os sapatos, meias e objetos metálicos. Antes de aplicar os eletrodos, a pele foi levemente limpa com algodão embebido em álcool (BAUMGARTNER, 1996). A paciente permaneceu deitada com os membros afastados do tronco e dois eletrodos adesivos foram colocados na superfície dorsal da mão e do pé direito próximo ao metacarpo e metatarso distal, respectivamente. Outros dois eletrodos foram dispostos um pouco acima da linha da articulação do pulso direito, coincidindo com o processo estilóide, e entre o maléolo medial e lateral, um pouco acima da linha da articulação do tornozelo (KUSHNER & SCHOELLER, 1986; LUKASKI et al., 1986). Os eletrodos aderidos na mão e no pé foram separados a distância de aproximadamente cinco centímetros para evitar interações (BAUMGARTNER, 1996). Foram digitados no monitor a idade, a altura, o peso e o sexo. Posteriormente, foi aplicado ao corpo uma corrente elétrica de baixa intensidade (800 μ A a 50 kHz) que media a resistência oferecida pelos vários tecidos do organismo (BYODYNAMICS..., 1999). A corrente elétrica foi introduzida por meio dos eletrodos distais da mão e do

pé. A queda da voltagem transmitida pelos eletrodos proximais foi detectada no bioimpedanciômetro.

4.9 Avaliação bioquímica

As amostras de sangue foram colhidas, após jejum de 12 horas, por punção venosa na prega do cotovelo em tubos à vácuo siliconizados sem anticoagulante ou com antiglicolítico. Todas as amostras foram armazenadas em caixas isotérmicas e, após as coletas, transportadas para o Laboratório de Bioquímica Nutricional do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

O soro e o plasma foram separados em centrifugador Excelsa 2 – Fanem[®], modelo 205N. A centrifugação das amostras de sangue para determinação de HDL-c foi realizada em centrífuga de mesa Centrimicro[®] – Fanem[®], modelo 243. As amostras foram armazenadas à - 80°C para posteriores dosagens bioquímicas, exceto aquelas coletadas com antiglicolítico, utilizadas para avaliar os níveis séricos de glicose, que foram armazenadas entre 2 e 8 °C e usadas no período máximo de 72 horas.

As microplacas foram incubadas durante as dosagens em estufa bacteriológica, marca Cienlab. As leituras foram realizadas em espectrofotômetro da marca Shimadzu, modelo UV – 160A (Shimadzu Corporation, Instruments Division) e leitora de microplaca da marca Thermo Plate.

4.9.1 Colesterol total

Os níveis de colesterol total foram medidos de acordo com o método enzimático colorimétrico (ALLAIN et al., 1974), utilizando-se kit comercial da marca Labtest Diagnóstica SA (Lagoa Santa, Brasil). Por este método, os ésteres de colesterol da amostra são hidrolisados pela colesterol esterase, produzindo colesterol livre. Este, em presença da colesterol oxidase e de oxigênio, produz peróxido de hidrogênio que pela ação da peroxidase e em presença de fenol e 4-aminoantipirina produz um composto róseo-avermelhado (antipirilquinonimina) com absorção máxima em 500 nm.

Foi realizada curva padrão de acordo com as diluições demonstradas na Tabela 4, sendo utilizados 100 µL de cada diluição com 100 µL do reagente enzimático. As amostras foram diluídas 1:50 (5 µL da amostra diluídos em 245 µL de água destilada), sendo usado 100 µL do soro diluído adicionados de 100 µL do reagente enzimático. Após as pipetagens em microplaca, esta foi incubada por 10 minutos à 37°C. Posteriormente, a absorbância foi lida a 492 nm em leitora de microplaca. As dosagens foram feitas em duplicatas. Elaborou-se gráfico com as absorbâncias dos padrões e utilizou-se a equação da reta para o cálculo da concentração de colesterol total de cada paciente.

Tabela 4: Diluições para a determinação da curva padrão

Concentrações	Solução Padrão	H₂O destilada
1,0 mg/dL	5 µL	995,0 µL
2,0 mg/dL	10 µL	990,0 µL
4,0 mg/dL	20 µL	980,0 µL
6,0 mg/dL	30 µL	970,0 µL
8,0 mg/dL	40 µL	960,0 µL
10,0 mg/dL	50 µL	950,0 µL

Fonte: Laboratório de Bioquímica Nutricional, UFMG

Os níveis séricos de colesterol total foram utilizados na estratificação de risco cardiovascular de acordo com os escores de risco de Framingham, cuja pontuação varia de acordo com a idade e dosagens do colesterol – Tabela 5 (DIRETRIZES ..., 2007a).

Tabela 5: Escores de risco de Framingham para cálculo do risco absoluto de infarto e morte em 10 anos para mulheres

Idade		Pontos
20-34		-7
35-39		-3
40-44		0

Colesterol Total (mg/dL)	Idade (20-39)	Idade (40-49)
< 160	0	0
160-199	4	3
200-239	8	6
240-279	11	8
≥ 280	13	10

Fumo	Idade (20-39)	Idade (40-49)
Não	0	0
Sim	9	7

HDL-colesterol (mg/dL)	Pontos
≥ 60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

PA (sistólica, mm Hg)	não tratada	tratada
< 120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-159	3	5
≥ 160	4	6

Fonte: DIRETRIZES ..., 2007a

4.9.2 Triacilgliceróis

Os níveis de triacilgliceróis séricos foram medidos de acordo com o método enzimático colorimétrico (FOSSATI & PRENCIPE, 1982), utilizando-se kit comercial da marca Doles (Goiânia, Brasil). Por este método, os TG do soro são hidrolisados pela lipase lipoprotéica produzindo glicerol livre, que é fosforilado pela glicerol quinase, cujo produto sofre a ação da glicerol-P-oxidase a qual, em presença de oxigênio, produz peróxido de hidrogênio. Este, sob a ação da peroxidase em presença de reagente fenólico (*p*-clorofenol) e 4-aminoantipirina, produz um composto róseo-avermelhado (quinonimina), com máximo de absorção em 500 nm.

As dosagens dos TG foram realizadas em microplacas como descrito para o colesterol, porém a diluição utilizada foi de 1:25 (10 µL de soro em 250 µL de água destilada). As dosagens foram feitas em duplicatas.

Para a classificação da SM utilizou-se os pontos de corte sugeridos pela AHA/NHLBI, valores iguais ou superiores a 150 mg/dL (GRUNDY et al., 2005).

4.9.3 HDL-c

A determinação do HDL-c foi realizada pelo método enzimático colorimétrico, utilizando-se kit comercial da marca Labtest Diagnóstica SA (Lagoa Santa, Brasil). A dosagem foi realizada após a precipitação seletiva de LDL-c e VLDL-c em ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio. Utilizou-se 100 µL de reagente precipitante do kit adicionado a um tubo contendo 100 µL de soro para a etapa de precipitação. A mistura foi homogeneizada e centrifugada por quatro minutos a 6000 rotações por minuto.

A concentração de HDL-c foi determinada utilizando 10µL de solução padrão e 10 µL do sobrenadante (contendo o HDL-c da amostra) adicionados de 200 µL de reagente enzimático (reagente de colesterol total) em microplaca. A incubação foi realizada em estufa à 37°C por 10 minutos. A leitura foi realizada a 492 nm em leitora de microplaca. As dosagens foram feitas em duplicatas.

Para o cálculo dos níveis de HDL-c foi realizada a determinação do fator de calibração utilizando-se a equação:

$$\text{Fator de calibração} = \frac{100}{\text{Média da Absorbância do Padrão}}$$

$$\text{HDL-c (mg/dL)} = \text{Absorbância da amostra} \times \text{Fator de calibração}$$

Para a classificação da SM utilizou-se os pontos de corte sugeridos pela AHA/NHLBI, valores inferiores a 50 mg/dL (GRUNDY et al., 2005). Para o cálculo do número de fatores de risco foi considerado valores menores a 40 mg/dL, quando superiores a 60 mg/dL um fator de risco foi subtraído por ser considerado fator protetor (NCEP, 2002). E na estratificação de risco cardiovascular de acordo com os escores de risco de Framingham utilizou-se os pontos de corte e pontuação definidos – Tabela 5 (DIRETRIZES ..., 2007a).

4.9.4 VLDL-c e LDL-c

As concentrações de VLDL-c e LDL-c foram calculadas por aplicação da equação de Friedewald (FRIEDEWALD et al., 1972), uma vez que não havia valores de TG > 400 mg/dL:

$$\text{Colesterol VLDL (mg/dL)} = \frac{\text{triacilgliceróis}}{5}$$

$$\text{Colesterol LDL (mg/dL)} = \text{colesterol total} - \text{colesterol (HDL + VLDL)}$$

A hipercolesterolemia foi considerada quando os níveis séricos de LDL foram iguais ou superiores a 160 mg/dL (DIRETRIZES ..., 2007a).

4.9.5 Glicose

A amostra de sangue para determinação da concentração da glicemia de jejum foi coletada em tubo com antiglicolítico. Após a separação do plasma

realizou-se a dosagem por sistema enzimático por fotometria ultravioleta (BONDAR & MEAD, 1974), utilizando kit comercial da marca Labtest Diagnóstica SA (Lagoa Santa, Brasil). Por este método, a adenosina trifosfato promove a fosforilação da glicose em reação catalisada pela hexoquinase. A glicose-6-fosfato produzida na reação é oxidada a 6-fosfogluconato na presença de nicotinamida adenina dinucleótide, em reação catalisada pela glicose-6-fosfato desidrogenase. Ocorre a produção de um mol de Nicotinamida-Adenina-Dinucleotídio para cada mol de glicose-6-fosfato que é oxidado. A absorvância resultante, medida em 340 nm, é diretamente proporcional à concentração da glicose da amostra.

A concentração de glicose foi avaliada utilizando 10µL de solução padrão e 10 µL das amostras adicionados de 1000µL de reagente de trabalho em tubos de ensaio e incubados em banho-maria à 37°C por 5 minutos. A leitura foi realizada a 340 nm em fotômetro.

Para o cálculo dos níveis de glicose foi realizada a determinação do fator de calibração usando a equação:

$$\text{Fator de calibração} = \frac{100}{\text{Absorbância do Padrão}}$$

$$\text{Glicose (mg/dL)} = \text{Absorbância da amostra} \times \text{Fator de calibração}$$

Para a classificação da SM utilizou-se os pontos de corte sugeridos pela AHA/NHLBI, valores iguais ou superiores a 100 mg/dL (GRUNDY et al., 2005). Diabetes mellitus foi diagnosticado quando os níveis séricos de glicose de jejum foram iguais ou superiores a 126 mg/dL (NCEP, 2002).

4.10 Marcadores inflamatórios e trombótico

A determinação da concentração de proteína C reativa de alta sensibilidade, interleucina-1β, fator de necrose tumoral-α e fibrinogênio foi realizada empregando kits comerciais, cujo princípio analítico é ELISA (*Enzyme Linked*

ImmunonoSorbent Assay) de captura, seguindo as instruções fornecidas pelo fabricante.

Kits das marcas *Immunology Consultants Laboratory* (Proteína C Reativa e fibrinogênio) e *R&D Systems* (TNF- α e IL-1 β) foram utilizados para o teste de ELISA. Os ensaios foram realizados com amostras sanguíneas.

A dosagem de IL-1 β foi realizada adicionando 50 μ L de diluente de ensaio nas placas de 96 poços já sensibilizadas com anticorpo monoclonal de camundongo contra IL-1 β . Posteriormente, 200 μ L das diluições do padrão e das amostras foram acrescentados em cada poço. A placa foi incubada a temperatura ambiente por duas horas. Após este período, o conteúdo dos poços foi aspirado e a placa lavada três vezes com a solução de lavagem. Foram adicionados em cada poço 200 μ L do conjugado de IL-1 β (anticorpo policlonal contra IL-1 β conjugado a peroxidase) e a placa foi novamente incubada a temperatura ambiente por duas horas. Após este período, o conteúdo dos poços foi aspirado e a placa lavada por três vezes com a solução de lavagem. Posteriormente, adicionou-se 200 μ L de solução substrato (mistura de peróxido de hidrogênio estabilizado com o cromogênico tetrametilbenzidina) em cada poço. A placa foi incubada ao abrigo da luz em temperatura ambiente por 20 minutos. A reação foi interrompida com 50 μ L de ácido sulfúrico (2N) por poço. A absorbância foi medida por espectrofotometria em comprimento de onda de 450nm. Utilizou-se o *software* SoftMax Pro 5.2 (Orleans Drive Sunnyvale, California). Foi realizada curva padrão de acordo com as diluições da solução padrão e a equação da reta foi utilizada para calcular a concentração de IL-1 β de cada paciente.

O mesmo método foi seguido para as dosagens de proteína C reativa, fibrinogênio e TNF- α , alterando apenas os anticorpos utilizados, as quantidades de cada reagente, os tempos de incubação e o número de lavagens da placa.

Os níveis de PCR-as foram categorizados em dois grupos (CDC, 2002; RIDKER et al., 2003):

- baixo risco: valores menores de 3,0 mg/L;
- alto risco: valores iguais ou maiores de 3,0 mg/L.

Como não há consenso em relação a um valor de corte estabelecido como referência para classificar os resultados de IL-1 β e fibrinogênio, foram

consideradas valores normais aqueles dos 1º, 2º e 3º quartis e elevados os valores do 4º quartil da distribuição da variável.

4.11 Análise dos fatores de risco tradicionais

Os fatores de risco tradicionais considerados foram tabagismo, hipertensão (sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg ou o uso de medicação anti-hipertensiva), baixas dosagens de HDL-c (<40 mg/dL), história familiar de doença coronariana precoce. HDL-c maior que 60 mg/dL foi considerado fator protetor, sendo um fator de risco subtraído (NCEP, 2002).

A presença de diabetes mellitus foi definida como níveis séricos de glicose de jejum ≥ 126 mg/dL ou uso de insulina ou hipoglicemiantes orais ou diagnóstico médico. DM foi categorizado como equivalente de evento coronariano (NCEP, 2002).

As participantes foram classificadas como tendo:

- nenhum ou um fator de risco;
- dois ou mais fatores de risco;
- equivalente de evento coronariano – aquelas que apresentavam DM.

4.12 Análise do risco cardiovascular

A partir dos dados coletados foi realizada a estratificação de risco cardiovascular de acordo com os escores de risco de Framingham, sugerido pelas IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Os escores de risco de Framingham estimam a probabilidade de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos em indivíduos sem diagnóstico prévio de aterosclerose clínica (DIRETRIZES ..., 2007a):

Fase 1: Presença de doença aterosclerótica significativa ou de equivalentes

O primeiro passo na estratificação do risco é a identificação de manifestações clínicas da doença aterosclerótica ou de equivalentes (Tabela 6). Indivíduos assim identificados possuem risco maior do que 20% em 10 anos de apresentar novos eventos cardiovasculares.

Neste estudo todas estas manifestações foram consideradas como critérios de exclusão, exceto a presença de diabetes mellitus.

Tabela 6: Critérios para identificação de pacientes com alto risco de eventos coronários

Doença Arterial Coronariana manifesta atual ou prévia (angina estável, isquemia silenciosa, síndrome coronariana aguda ou cardiomiopatia isquêmica)

Doença Arterial Cerebrovascular (acidente vascular cerebral isquêmico ou ataque isquêmico transitório)

Doença aneurismática ou estenótica de aorta abdominal ou seus ramos

Doença arterial periférica

Doença Arterial Carotídea (Estenose maior ou igual a 50%)

Diabetes mellitus tipo 1 ou 2

Fonte: DIRETRIZES ..., 2007a

Fase 2 – Escore de risco

O risco foi estimado pelos escores de Framingham atribuindo pontos para idade, colesterol total, tabagismo, HDL-c, pressão arterial sistólica e diastólica (Tabela 5). As participantes do estudo foram classificadas conforme se segue (DIRETRIZES ..., 2007a):

- risco baixo: probabilidade menor que 10% de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos;
- risco intermediário: probabilidade entre 10% e 20% de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos;
- risco alto: probabilidade maior do que 20% de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos.

Fase 3 – Fatores agravantes

A estimativa do risco de eventos coronarianos pelos escores de Framingham é menos precisa nos indivíduos de risco intermediário (nos quais ocorre a maioria dos eventos), na avaliação do risco cardiovascular de curto prazo, nos jovens e nas mulheres. Desta forma, as IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia propuseram agravantes que levam o indivíduo à categoria de risco imediatamente superior. Neste estudo foram avaliadas a história familiar de doença coronariana prematura e a presença de síndrome metabólica. A proteína C reativa não foi considerada, pois as dosagens deste marcador não foram realizadas em todas as pacientes.

Os pacientes de baixo e médio risco que apresentaram critérios agravantes foram classificados em categoria de risco acima daquela estimada isoladamente pelo escore.

4.13 Análise estatística

Os três grupos do estudo foram comparados quanto às características sócio-demográficas, de estilo de vida, clínicas, frequência dos fatores de risco cardiometabólicos, número de fatores de risco presentes e classificação do risco de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana pelos Escores de Risco de Framingham.

Para verificar se a amostra apresentou distribuição normal foi utilizado Teste de Shapiro-Wilk. Como nenhuma variável apresentou distribuição normal, as variáveis contínuas foram descritas como mediana e intervalo interquartil, sendo utilizados para as análises os testes de Kruskal-Wallis ou de Dunn. As variáveis

categóricas foram descritas em frequência e os testes aplicados foram qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher. Coeficientes de correlação de Spearman foram calculados para avaliar as correlações entre PCR-as, fibrinogênio, IL-1 β e idade, pressão arterial sistólica e diastólica, colesterol total e frações, glicose, TG, CA, IMC, percentual de gordura corporal (%GC), número de fatores de risco e de componentes da SM, e risco de ocorrer infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos. Também foram realizadas análises de correlação entre os marcadores inflamatórios e trombóticos (MAGALHÃES & LIMA, 2002; TRIOLA, 2008).

Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$. Quando havia diferença entre os grupos, utilizou-se para o teste de comparações múltiplas o critério de Bonferroni, considerado significativas diferenças cujo valor de $p < 0,0167$ (MAGALHÃES & LIMA, 2002; TRIOLA, 2008).

Os dados foram analisados nos softwares *Minitab Statistical Software* versão 15, *Statistical Software for Professional* (STATA) versão 9 e *Epi-Info* versão 6.04.

5 RESULTADOS

Os grupos 1 (não obesas), 2 (obesas sem SM) e 3 (obesas com SM) foram formados por 41, 30 e 28 mulheres, respectivamente, totalizando 99 participantes.

Na tabela 7 estão apresentadas as características demográficas e de estilo de vida de acordo com os grupos estudados. A faixa etária foi bem distribuída, de forma que não houve diferenças entre os três grupos. A maioria das mulheres, independente do grupo, tinha a cor de pele parda/morena, havia tido pelo menos uma gestação, era sedentária, não fumante e com renda familiar per capita abaixo de dois salários mínimos. Estes resultados demonstram que a amostra estudada apresentou características sócio-demográficas e de estilo de vida semelhantes.

Os parâmetros relacionados à adiposidade (circunferência abdominal e percentual de gordura corporal), conforme esperado, foram maiores nas mulheres obesas, independentemente da presença de SM (Tabela 8). A maioria das mulheres obesas apresentou obesidade grau I, 66,7 e 60,7% para os grupos 2 e 3, respectivamente (dados não mostrados).

Tabela 7: Características sócio-demográficas e de estilo de vida das mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	Não obesas (n=41)	Obesas (n=30)	Obesas + SM (n=28)	
Idade (anos)*	31,0 (9,0)	32,5 (7,0)	34,5 (3,5)	0,08
Cor de pele				0,353
Branca	14,6 (6)	6,7 (2)	3,6 (1)	
Parda / Morena	63,4 (26)	60,0 (18)	57,1 (16)	
Negra	22,0 (9)	33,3 (10)	39,3 (11)	
Gravidez				0,164
Sim	51,2 (21)	73,3 (22)	57,1 (16)	
Não	48,8 (20)	26,7 (8)	42,9 (12)	
Exercício físico regular				0,671
Sim	41,5 (17)	33,3 (10)	32,1 (9)	
Não	58,5 (24)	66,7 (20)	67,9 (19)	
Tabagismo				0,469
Sim	12,2 (5)	13,3 (4)	7,1 (2)	
Não	82,9 (34)	83,3 (25)	78,6 (22)	
Ex-tabagista	4,9 (2)	3,3 (1)	14,3 (4)	
Renda familiar per capita				0,697
≤ 2 salários mínimos	80,5 (33)	86,7 (26)	78,6 (22)	
> 2 salários mínimos	19,5 (8)	13,3 (4)	21,4 (6)	

Dados apresentados como *mediana (intervalo interquartilico) ou percentual (número de indivíduos)

SM, síndrome metabólica

Tabela 8: Comparação das medidas de adiposidade nas mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	Não obesas (n=41)	Obesas (n=30)	Obesas + SM (n=28)	
IMC (kg/m ²)*	23,9 (3,7) ^a	33,3 (5,3) ^b	34,2 (4,8) ^b	<0,001
CA (cm)*	77,0 (11,0) ^a	95,0 (12,0) ^b	98,8 (14,8) ^b	<0,001
%GC*	31,3 (6,6) ^a	39,0 (5,1) ^b	39,6 (3,0) ^b	<0,001

Dados apresentados como *mediana (intervalo interquartilico) ou percentual (número de indivíduos)

Letras diferentes em uma mesma linha representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

CA, circunferência abdominal; IMC, índice de massa corporal; %GC, percentual de gordura corporal, SM, síndrome metabólica

Apesar de as mulheres obesas apresentarem resultados similares quanto a adiposidade, as obesas sem SM apresentaram concentração sanguínea de glicose, triacilgliceróis e HDL-c similares às de voluntárias não obesas e significativamente menores que os encontrados naquelas com SM (Tabela 9). Este resultado era esperado, pois estes marcadores são critérios de classificação da síndrome metabólica. O colesterol total e LDL-c, por outro lado, foram semelhantes em todos os grupos. Destes fatores de risco tradicionais, apenas a pressão arterial, tanto sistólica quanto diastólica, foi significativamente diferente em todos os grupos, mais baixa nas não obesas, seguida pelas obesas sem SM e mais alta naquelas com SM. Os resultados foram semelhantes mesmo após a exclusão das mulheres que usavam anti-hipertensivos (dados não mostrados).

Tabela 9: Características clínicas e metabólicas das mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011*

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	Não obesas (n=41)	Obesas (n=30)	Obesas + SM (n=28)	
Glicose de jejum (mg/dL)	83,7 (10,0) ^a	81,9 (17,9) ^a	94,0 (32,1) ^b	0,026
TG (mg/dL)	67,5 (52,0) ^a	59,8 (57,0) ^a	87,9 (56,2) ^b	0,026
CT (mg/dL)	156,0 (50,0)	176,0 (41,2)	162,0 (49,5)	0,187
HDL-c (mg/dL)	51,9 (11,3) ^a	50,4 (12,7) ^a	38,5 (8,3) ^b	<0,001
LDL-c (mg/dL)	89,8 (46,4)	108,0 (45,2)	96,5 (44,0)	0,140
PAS (mmHg)	103,3 (1,17) ^a	118,1 (1,34) ^b	122,4 (1,59) ^c	<0,001
PAD (mmHg)	70,0 (1,5) ^a	80,0 (1,0) ^b	88,3 (1,27) ^c	<0,001

*Dados apresentados como mediana (intervalo interquartilico)

Letras diferentes em uma mesma linha representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

CT, colesterol total; HDL-c, colesterol em lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol em lipoproteína de baixa densidade; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica, SM, síndrome metabólica, TG, triacilgliceróis

Para confirmar os resultados, foram analisados a frequência destes fatores em cada grupo (Tabela 10). Pôde-se observar que poucas mulheres eram tabagistas e apresentaram níveis alterados de TG e LDL-c. Em relação a história familiar de DC, a frequência observada foi maior, 19,5%, 33,3% e 46,4% para os grupos de mulheres não obesas, obesas e obesas com SM, respectivamente. Entretanto, não houve diferença entre os três grupos na frequência de história

familiar de doença coronariana precoce, tabagistas, níveis elevados de LDL-c e hipertrigliceridemia, que é um dos componentes da SM.

Tabela 10: Frequência dos fatores de risco cardiometabólicos em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011*

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	Não obesas (n=41)	Obesas (n=30)	Obesas + SM (n=28)	
CA \geq 88 cm	14,6 (6) ^a	93,3 (28) ^b	100,0 (28) ^b	<0,001
História familiar de DC precoce	19,5 (8)	33,3 (10)	46,4 (13)	0,058
Tabagismo	12,2 (5)	13,3 (4)	7,1 (2)	>0,05
TG \geq 150 mg/dL [†]	0,0 (0)	3,3 (1)	14,3 (4)	>0,05
LDL-c \geq 160 mg/dL [†]	9,8 (4)	10,0 (3)	14,3 (4)	>0,05
HDL-c < 50 mg/dL [†]	39,0 (16) ^a	40,0 (12) ^a	92,9 (26) ^b	<0,001
HDL-c > 60 mg/dL	19,5 (8) ^a	23,3 (7) ^a	0,0 (0) ^b	0,028
Glicemia \geq 100 mg/dL [†]	7,3 (3) ^a	6,7 (2) ^a	46,4 (13) ^b	<0,001
Hipertensão [†]	9,8 (4) ^a	36,7 (11) ^b	82,1 (23) ^c	<0,001

* Dados apresentados como percentual (número de indivíduos)

[†] ou relato de uso de medicamento

Letras diferentes em uma mesma linha representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

CA, circunferência abdominal; DC, doença coronariana; HDL-c, colesterol em lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol em lipoproteína de baixa densidade; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica, SM, síndrome metabólica, TG, triacilgliceróis

Por outro lado, a frequência de mulheres com baixos níveis de HDL-c e tolerância alterada a glicose foi semelhante entre as não obesas e obesas sem SM e maior nas pacientes com SM. Cerca de 40% das mulheres não obesas e obesas sem SM apresentaram baixos níveis de HDL-c enquanto esta alteração foi observada em 93% das obesas com SM. Menores frequências foram observadas para glicemia de jejum alterada, 7,3%, 6,7% e 46,4% para os grupos de mulheres não obesas, obesas e obesas com SM, respectivamente (Tabela 10).

Fato importante em relação ao perfil lipídico é o papel ateroprotetor conferido pelos níveis elevados de HDL-c. A frequência de HDL-c acima de 60mg/dL foi similar entre os grupos sem SM, 19,5% e 23,3% nas mulheres não obesas e obesas sem SM, respectivamente. Entretanto, nenhuma obesa com SM apresentou altas dosagens de HDL-c (Tabela 10).

A hipertensão arterial, mais uma vez, foi diferente entre os três grupos, sendo a frequência mais baixa nas não obesas (9,8%), seguida pelas obesas sem SM (36,7%) e mais alta naquelas com SM (82,1%) - Tabela 10.

No gráfico 1 estão demonstrados apenas os componentes considerados no diagnóstico da SM. Pôde-se observar que os mais frequentes neste estudo foram circunferência abdominal aumentada, baixos níveis de HDL-c e hipertensão arterial. Todas as mulheres com SM apresentaram obesidade abdominal, 93% baixos níveis de HDL-c e apenas 14,3% hipertrigliceridemia, componente de menor frequência neste estudo.

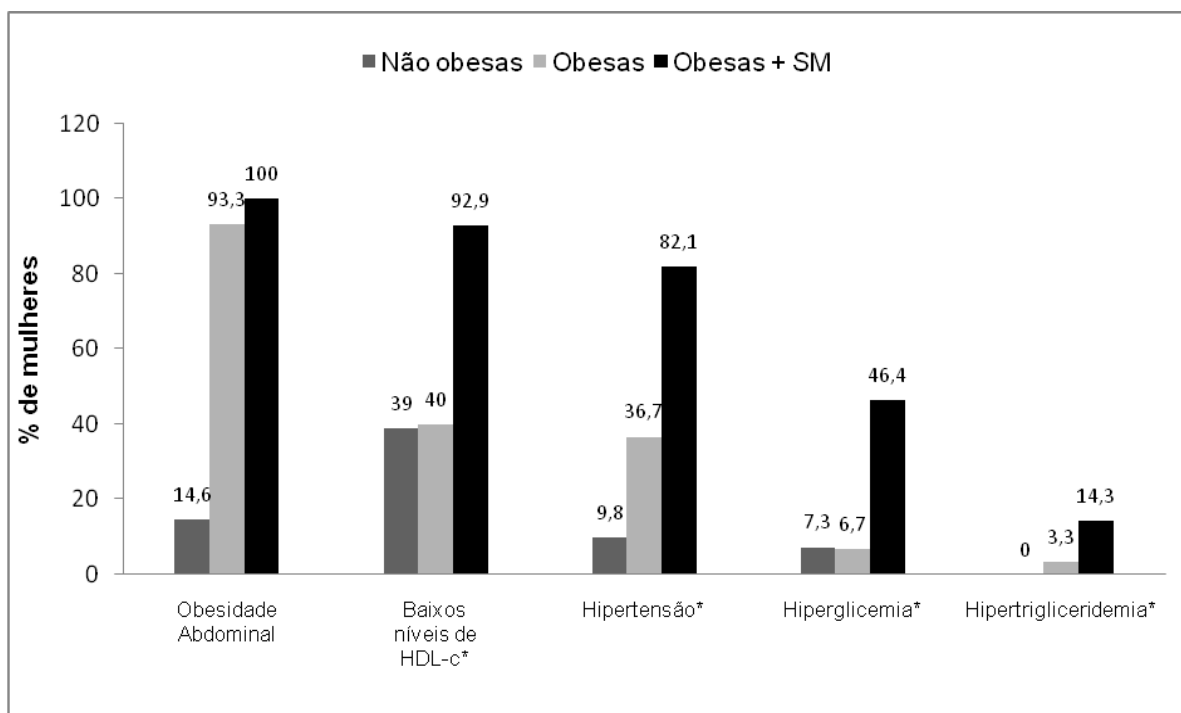


Gráfico 1: Porcentagem dos componentes da síndrome metabólica nas mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011

* ou relato de uso de medicamento

HDL-c, colesterol em lipoproteína de alta densidade, SM, síndrome metabólica

Conforme esperado, a maioria das mulheres obesas com SM apresentaram três componentes da SM. Elevado percentual de obesas sem SM apresentaram dois componentes. E a maioria das não obesas apresentou um ou nenhum componente da SM (Tabela 11).

Tabela 11: Número dos componentes da síndrome metabólica em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011*

Número de componentes da SM	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	Não obesas (n=41)	Obesas (n=30)	Obesas + SM (n=28)	
0	43,9 (18) ^a	6,6 (2) ^b	0,0 (0) ^b	0,045
1	41,5 (17) ^a	17,7 (5) ^b	0,0 (0) ^b	<0,001
2	14,6 (6) ^a	76,7 (23) ^b	0,0 (0) ^a	<0,0001
3	0,0 (0) ^a	0,0 (0) ^a	75,0 (21) ^b	<0,0001
4	0,0 (0) ^a	0,0 (0) ^{a,b}	17,9 (5) ^b	0,0012
5	0,0 (0)	0,0 (0)	7,1 (2)	>0,05

* Dados apresentados como percentual (número de indivíduos)

Letras diferentes em uma mesma linha representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

SM, síndrome metabólica,

Os fatores de risco tradicionais de doença coronariana são utilizados para classificar a gravidade do risco e direcionar o tratamento (NCEP, 2002). A frequência dos fatores de risco tradicionais para DC foi muito similar entre as pacientes não obesas e obesas sem SM. A maioria delas, 80,5% e 76,7%, respectivamente, apresentou um ou nenhum fator de risco. O percentual de mulheres com dois ou mais fatores de risco também foi similar entre estes dois grupos (17,1% e 20,0% para os grupos 1 e 2, respectivamente). Por outro lado, 64,3% das pacientes obesas com SM apresentaram dois ou mais fatores de risco e apenas 21,4% um ou nenhum fator. Embora o número de mulheres com diabetes mellitus (considerado equivalente de evento coronariano) seja quatro vezes maior no

grupo de obesas com SM, não houve associação entre os grupos e a presença de DM (Gráfico 2).

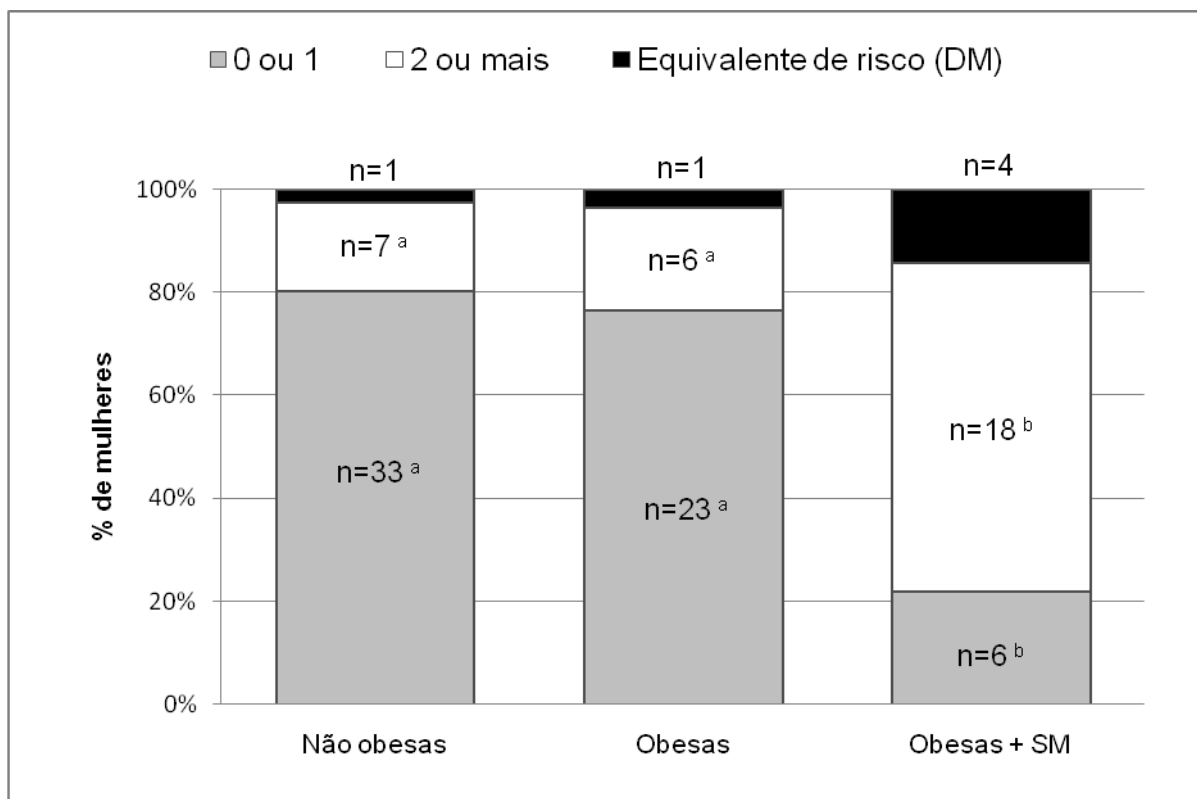


Gráfico 2: Frequência dos fatores de risco tradicionais para doença coronariana em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011

Letras diferentes em uma mesma categoria de risco representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

DM, diabetes mellitus, SM, síndrome metabólica

Em relação ao risco de infarto ou morte por doença cardíaca em 10 anos, avaliada pelos escores de risco de Framingham, a maioria das mulheres dos grupos 1 (78,1%) e 2 (63,3%) apresentou baixo risco. A maioria das mulheres com SM (75,0%) apresentou risco intermediário e 25,0% alto risco, esta frequência foi maior que a observada no grupo das mulheres não obesas (2,4%). As obesas sem

SM apresentaram frequência intermediária (6,7%) entre os demais grupos (Gráfico 3).

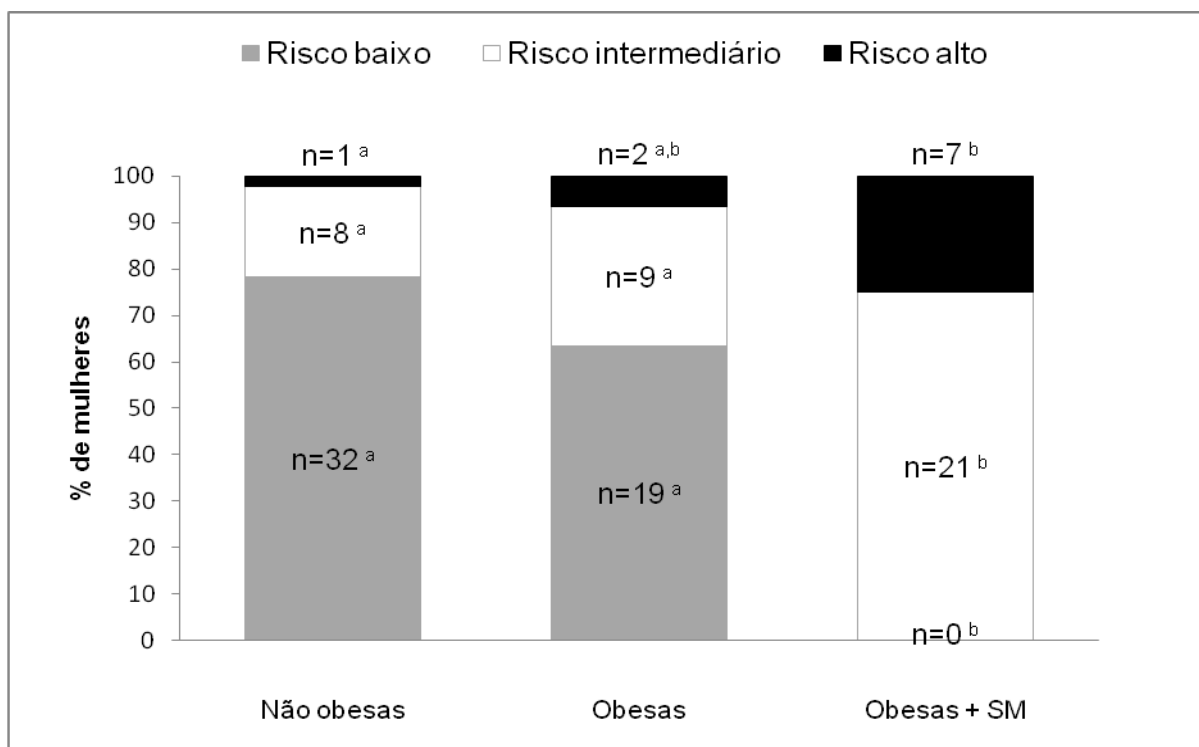


Gráfico 3: Classificação do risco de infarto ou morte por doença cardíaca em 10 anos das mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011

Letras diferentes em uma mesma categoria de risco representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

SM, síndrome metabólica

Quanto aos marcadores inflamatórios e trombóticos, nas condições deste estudo, não foi possível detectar alterações no fibrinogênio e IL-1 β sistêmicos consequentes à obesidade ou à SM, uma vez que todos os grupos apresentaram níveis semelhantes destes dois parâmetros. A concentração da proteína C reativa, por outro lado, aumentou de modo similar nos dois grupos obesos, sugerindo a relação da PCR-as - um marcador inespecífico de inflamação - e a obesidade

(Tabela 12). Os níveis de TNF- α foram baixos, não permitindo a leitura dos níveis circulantes deste marcador inflamatório.

Tabela 12: Mediana dos marcadores inflamatórios e trombóticos do risco cardiovascular em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011*

Variáveis	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	P
	Não obesas (n=27)	Obesas (n=25)	Obesas + SM (n=24)	
PCR-as (mg/L)	2,3 (2,2) ^a	4,4 (3,6) ^b	4,5 (4,9) ^b	0,012
Fibrinogênio (mg/dL) [†]	0,08 (0,08)	0,11 (0,11)	0,08 (0,04)	0,329
IL-1 β (pg/mL)	58,0 (30,4)	54,1 (7,5)	49,9 (44,8)	0,187

*Dados apresentados como mediana (intervalo interquartilico)

[†] n=31, 26 e 25 para os grupos não obesas, obesas e obesas com SM, respectivamente

Letras diferentes em uma mesma linha representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

IL-1 β , interleucina 1 β , PCR-as, proteína C reativa de alta sensibilidade, SM, síndrome metabólica

Os níveis de PCR-as foram categorizados em dois grupos, baixo e alto risco. Como pode ser observado no gráfico 4, a maioria das mulheres não obesas apresentou dosagens inferiores a 3,0 mg/L, representando baixo risco para DC. Por outro lado, a maioria das mulheres obesas, independentemente da SM, apresentou alto risco.

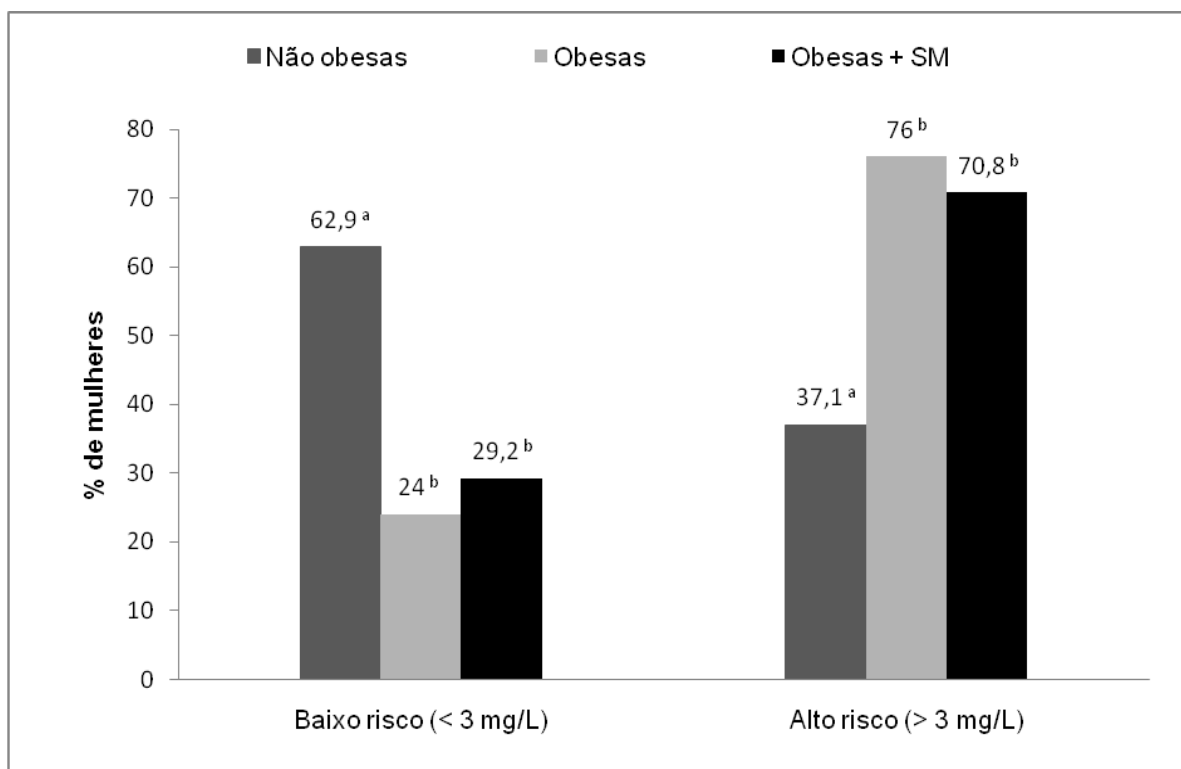


Gráfico 4: Porcentagem de mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica de acordo com os níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011

Letras diferentes em uma mesma categoria de risco representam diferença estatística entre os grupos (critério de Bonferroni, $p < 0,0167$)

SM, síndrome metabólica

Não houve diferença entre os três grupos na frequência de pacientes com altas dosagens dos marcadores fibrinogênio e IL-1 β (dados não mostrados). Na tabela 13 estão demonstrados os valores mínimos, máximos e o quarto quartil destes dois marcadores.

Tabela 13: Valores mínimos, máximos e 4º quartil da fibrinogênio e IL-1 β

Variáveis	Valor Mínimo	Valor Máximo	4º Quartil
Fibrinogênio (mg/dL) *	0,02	0,63	0,13
IL-1 β (pg/mL) †	2,81	92,57	60,91

* n=31, 26 e 25 para os grupos não obesas, obesas e obesas com SM, respectivamente

† n=27, 25 e 24 para os grupos não obesas, obesas e obesas com SM, respectivamente

IL-1 β , interleucina 1 β

A proteína C reativa correlacionou-se moderadamente com a circunferência abdominal (R=0,40, p<0,001), IMC (R=0,44, p<0,001), e %GC (R=0,50, p<0,001) e fracamente com pressão arterial diastólica (R=0,23, p<0,046) e número de componentes da SM (R=0,29, p<0,01). Não foi observada correlação entre PCR-as e idade, pressão arterial sistólica, HDL-c, TG, LDL-c, colesterol total, número de fatores de risco e risco de infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos. Os marcadores fibrinogênio e IL-1 β não se correlacionaram com nenhuma variável.

Ao avaliar a correlação entre os marcadores inflamatórios e trombóticos, observou-se fraca correlação entre PCR-as e fibrinogênio (Tabela 14).

Tabela 14: Correlação entre os marcadores inflamatórios e trombóticos em mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica, Belo Horizonte – Minas Gerais, 2011

Variável	Fibrinogênio [†]		IL-1 β [*]	
	R	p	R	p
PCR-as*	0,33	0,003	0,13	0,295
Fibrinogênio [†]			0,20	0,09

* n=27, 25 e 24 para os grupos não obesas, obesas e obesas com SM, respectivamente

† n=31, 26 e 25 para os grupos não obesas, obesas e obesas com SM, respectivamente

IL-1 β , interleucina 1 β ; PCR-as, proteína C reativa de alta sensibilidade

Como alguns estudos têm demonstrado que o tabagismo e o sobrepeso influenciam alguns marcadores inflamatórios, todas as análises foram repetidas excluindo as mulheres tabagistas e com IMC entre 25,0 e 29,0 kg/m². Entretanto, não houve alteração em nenhum resultado (dados não mostrados).

6 DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi analisar a importância da obesidade isolada ou complicada pela síndrome metabólica sobre os parâmetros relacionados com a DC. Os resultados mostraram que, para a maioria dos parâmetros, a obesidade por si só não modificou o risco cardiovascular em relação às mulheres não obesas e que a presença da SM foi determinante no aumento do risco cardiometabólico.

Conforme já esperado, os fatores de risco relacionados à classificação da SM foram mais frequentes nas obesas com SM, exceto a hipertrigliceridemia. Os componentes da SM mais frequentes observados neste estudo foram circunferência abdominal aumentada, baixo HDL-c e hipertensão arterial. Na análise dos dados do estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC), McNeill et al. (2005) demonstraram que a pressão sanguínea elevada e baixo HDL-c foram os componentes da SM que apresentaram as associações mais fortes com o risco de doença coronariana.

Em concordância com os achados de Gupta et al. (2004) e com os comentários de Carr (2003), redução de HDL-c e obesidade abdominal estão entre os principais contribuintes para a maior prevalência da SM no sexo feminino.

A medida da circunferência abdominal utilizada por muitos autores como condição essencial para a presença da SM (ALBERTI et al., 2005; LEE et al., 2008), neste estudo não foi capaz de diferenciar obesas com ou sem SM. Embora os resultados de muitos estudos demonstrem forte associação entre CA e adiposidade visceral (FOX et al., 2007; LEE et al., 2008), a CA pode indicar apenas aumento da deposição subcutânea de gordura que apresenta características metabólicas e de adipocinas diferentes daquelas relacionadas a gordura visceral (DUSSERRE et al., 2000; BROCHU et al., 2001; KLEIN et al., 2007; ZOU & SHAO, 2008; MAURY & BRICHARD, 2010). O IMC e a adiposidade total são outras medidas relacionadas a alterações metabólicas (MURPHY et al., 2006; BURKE et al., 2008; LEE et al., 2008) e, embora não façam parte dos componentes envolvidos no diagnóstico da SM, o IMC é utilizado em alguns casos em substituição à CA (ISOMAA et al., 2001; BAYTURAN et al., 2010). Semelhantemente à CA, neste

estudo o IMC e a adiposidade total não foram capazes de distinguir obesas com ou sem SM. Esses dados sugerem que as medidas usualmente utilizadas de adiposidade total ou de sua distribuição não são capazes de prever a presença da SM. Estes resultados são semelhantes aos encontrados por You et al. (2004) que demonstraram que mulheres pós-menopausa com SM não apresentaram IMC, %GC e CA diferente de obesas sem SM.

Klein et al. (2007) descreveram que os pontos de corte atualmente usados para circunferência da cintura foram derivados de análise de regressão de $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$. Portanto, a utilidade clínica da circunferência da cintura, quando o IMC e outros fatores de risco cardiometabólicos relacionados à obesidade são determinados, provavelmente afeta muito pouco na avaliação do risco.

O melhor parâmetro para diferenciar mulheres não obesas e obesas com ou sem SM foi a pressão arterial sistólica e diastólica que foi estatisticamente diferente entre os três grupos. Muitos estudos têm demonstrado a relação entre obesidade e hipertensão (KIP et al., 2004; BURKE et al., 2008; LEE et al., 2008; NGUYEN et al., 2010), devido parcialmente à secreção pelos adipócitos de angiotensinogênio e ao aumento do volume sanguíneo associado a maior massa corporal (HASLAM & JAMES, 2005). Entretanto, alguns autores têm discutido a maior associação do tecido adiposo visceral com a hipertensão (HU 2003; FOX et al., 2007). Os efeitos adversos da tolerância à glicose alterada e do aumento do conteúdo de gordura na região visceral na vasodilatação, na reabsorção de sódio e na ativação do sistema nervoso simpático (ECKEL et al., 2005; ECKEL et al., 2010) poderiam explicar os níveis mais altos de pressão arterial e a maior frequência de hipertensão no grupo das obesas complicadas pela SM. Além disso, a expressão aumentada de angiotensinogênio na gordura visceral (DUSSERE et al., 2000) e a elevação da viscosidade sanguínea decorrente da secreção de pró-fibrinogênio e PAI-1 pelos adipócitos viscerais, com diminuição no ativador do plasminogênio (HASLAM & JAMES, 2005) poderiam contribuir na elevação da pressão arterial no grupo das obesas com SM. No nosso estudo não foi avaliado a quantidade de gordura visceral, entretanto a SM tem sido associada à adiposidade visceral (HU 2003; YOU et al., 2004; ECKEL et al., 2005; DESPRES & LEMIEUX, 2006; LEE et al., 2008).

Este acúmulo de gordura visceral também poderia ser a responsável pela maior frequência de níveis anormais de glicose de jejum e HDL-c nas mulheres obesas com SM, os quais são parâmetros relacionados à SM e à aterosclerose. Fox et al. (2007) demonstraram que a correlação do tecido adiposo visceral com estes parâmetros foi mais forte que a apresentada pelo tecido adiposo abdominal subcutâneo. You et al. (2004) também observaram que as mulheres com SM apresentaram níveis plasmáticos de glicose e HDL-c maiores que as obesas sem SM.

Levitzky et al. (2008) ao estudarem o impacto da glicose de jejum alterada na doença cardiovascular observaram que as mulheres com este parâmetro alterado tinham risco aumentado para DC. Além disso, estes autores verificaram que mulheres com glicose plasmática de jejum entre 110 e 125mg/dL tiveram risco para DC similar a aquelas com DM. Entretanto, em 2006, Reaven analisou 19 estudos e verificou que, em 17 deles, os coeficientes de correlação entre captação de glicose mediada por insulina e gordura visceral ou subcutânea não variaram de forma considerável.

Resultados de muitos estudos mostraram forte correlação entre a diminuição da concentração sanguínea do HDL-c com o desenvolvimento de doença arterial coronariana (LAMON-FAVA et al., 1999; CHOUDHURY et al., 2004; YOUNG et al., 2004; HASLAM & JAMES, 2005). Baixa concentração de HDL-c circulante é fator de risco independente para doenças coronarianas (ASSMANN & NOFER, 2003).

Embora apenas o nível reduzido de HDL-c seja critério diagnóstico da SM, foi analisada a frequência de pacientes com dosagem superior a 60mg/dL, conhecido fator ateroprotetor. Mais uma vez, mulheres não obesas e obesas sem SM apresentaram frequência similar (cerca de 20%), enquanto nenhuma das pacientes com SM apresentou HDL-c aumentado. Estes resultados sugerem que o papel agressor para aterosclerose não é o excesso da adiposidade em si, mas os fatores que ora desencadeiam a presença da SM.

O efeito antiaterogênico da HDL-c se dá, sobretudo, devido à capacidade de promover o transporte reverso de colesterol, principalmente ésteres de colesterol, dos tecidos periféricos para o fígado. Entretanto, outras ações protetoras importantes da HDL-c incluem: proteção antioxidante, inibição da

expressão de moléculas de adesão celular, ativação de leucócitos, indução da produção de óxido nítrico, regulação da coagulação sanguínea e da atividade plaquetária (LAMON-FAVA et al., 1999; LUSIS, 2000; MAGALHÃES et al., 2002; ALENEZI et al., 2004; HERMSDORFF et al., 2004).

A frequência de tabagismo e níveis elevados de LDL-c, fatores relacionados à DCV mas não ligados ao diagnóstico da SM, foi similar entre os três grupos. A história familiar de doença coronariana precoce, embora não tenha sido estatisticamente diferente, apresentou forte tendência a ser mais frequente nas mulheres obesas com SM ($p=0.058$) em relação às demais. Se o tamanho da amostra fosse maior possivelmente esta diferença seria significativa. Estudos prospectivos (LI et al., 2000; WILLIAMS et al., 2001) indicam que a história familiar de DC precoce é fator de risco independente, mesmo quando outros fatores de risco são levados em conta. Desta forma, o resultado observado sugere as interações entre SM (e não obesidade em si) e as DC e reforça a importância da detecção precoce da SM como forma de prevenção primária de DC.

Friedlander et al. (2001), ao avaliarem mulheres entre 18 e 44 anos residentes no lado ocidental de Washington – EUA, observaram que o risco de infarto do miocárdio era maior no grupo de mulheres que apresentavam parentes de primeiro grau com histórico familiar de infarto do miocárdio prematuro. Michos et al. (2005), Patel et al. (2007) e Philips et al. (2007) observaram que o histórico familiar de infarto do miocárdio prematuro foi associado à maior prevalência de múltiplos fatores de risco tradicionais de DCV e calcificação da artéria coronária.

Desta forma, o conhecimento do histórico familiar de DCV, além de fornecer informações sobre o risco para o desenvolvimento de DCV, é um importante indicador para alterar o estilo de vida e controlar os fatores de risco presentes em mulheres jovens (PATEL et al., 2007).

Em relação aos fatores de risco tradicionais de DC, a maioria das obesas sem SM apresentou um ou nenhum fator de risco, ao contrário das obesas com SM que apresentaram múltiplos fatores de risco de DC. Embora o tratamento da SM seja tido como alvo secundário, a presença de dois ou mais fatores de risco leva a intervenções mais urgentes na prevenção primária e metas de LDL-c mais baixas (NCEP, 2002). Ressalta-se ainda que 17,1% e 20,0% das mulheres não obesas e obesas sem SM, respectivamente, apresentaram dois ou mais fatores de

risco, demonstrando a importância da análise periódica destes fatores independentemente da obesidade. Segundo Philips et al. (2007) a presença de múltiplos fatores de risco age sinergicamente, acelerando a aterogênese.

A obesidade está comumente associada a múltiplos fatores de risco (VANHALA et al., 1998). Por outro lado, já foi demonstrado que a SM está associada ao aumento do risco de eventos cardiovasculares (ISOMAA et al., 2001; GRUNDY et al., 2004 a,b; ECKEL et al., 2005). Isto pode ser devido à intensidade dos diversos componentes desta síndrome e da associação com outros fatores de risco nestes indivíduos. Kalantzi et al. (2008) demonstraram que a presença de síndrome metabólica, mesmo depois do ajuste para os componentes individuais da SM e outros fatores de risco, ainda conferiu risco de eventos de síndromes coronarianas agudas duas vezes maior. Estes autores observaram que a SM está altamente associada com síndromes coronarianas agudas em indivíduos com idade inferior a 45 anos.

Quatro mulheres obesas com SM apresentaram DM, enquanto este equivalente de evento coronariano esteve presente em uma mulher do grupo não obesas e uma obesa sem SM. Segundo o NCEP (2002), indivíduos com DCV ou equivalente, tem objetivos de tratamento muito mais agressivos que aquelas com apenas fatores de risco, ou seja, meta de LDL-c abaixo de 100 mg/dL e indicação de tratamento medicamentoso quando LDL-c está acima de 130 mg/dL. Neste estudo, apenas uma paciente com DM apresentou LDL-c elevado (152 mg/dL), sendo esta do grupo não obeso. Esta participante não fazia tratamento medicamentoso para a redução do LDL-c, apesar de apresentar HDL-c baixo, alta dosagem de glicose de jejum e colesterol total limítrofe. De acordo com o NCEP (2002), para pessoas com equivalente de risco para DC, quando os níveis de LDL-c estão acima de 130 mg/dL o uso de drogas de redução de LDL-c deve ser iniciado, associado com terapia dietética.

Nenhuma mulher obesa com SM apresentou baixo risco de infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos, segundo as recomendações da IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DIRETRIZES..., 2007a). Diferentemente das recomendações do NCEP (2002) a Diretriz Brasileira recomenda a avaliação de

fatores agravantes de risco. Desta forma, considerando estes agravantes a maioria das obesas com SM apresentou risco intermediário (probabilidade entre 10% e 20% de infarto ou morte por doença coronariana no período de 10 anos) e 25% alto risco (probabilidade maior que 20%). As obesas sem SM, por outro lado, apresentaram frequência similar as não obesas para risco baixo e intermediário e para o risco alto, frequência semelhante aos outros dois grupos, não obesas e obesas com SM.

Ainda existem controvérsias se a SM aumenta o risco de DCV ou se o risco é consequência da presença de fatores ligados à síndrome (GALE et al., 2005; KAHN et al., 2005). Embora alguns autores não tenham encontrado associação entre a SM e DCV depois do ajuste para os fatores de risco estabelecidos (BAYTURAN et al., 2010), a maioria dos estudos publicados têm encontrado que indivíduos com SM tem maior probabilidade de desenvolver DCV que os indivíduos sem SM (ISOMAA et al., 2001; GRUNDY et al., 2004 a,b; KIP et al., 2004; ECKEL et al., 2005; McNEILL et al., 2005; GAMI et al., 2007; KALANTZI et al., 2008).

Neste sentido, encontram-se os resultados de Bayturan et al. (2010) que, após análise multivariada de 3.459 pacientes com doença da artéria coronária estabelecida, encontraram associação entre a progressão da lesão aterosclerótica e a SM. Porém, quando os componentes individuais da SM foram analisados, a SM deixou de ser preditor independente da progressão da lesão, sendo substituída pelo IMC acima de 30 kg/m² e pela hipertrigliceridemia. Entretanto, Kip et al. (2004) ao avaliarem os dados do *Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study* mostraram que obesas com metabolismo normal têm risco cardiovascular baixo enquanto mulheres magras com SM tem risco alto. Em concordância com nosso estudo, Kip et al. (2004) mostraram que, apesar da SM e do IMC estarem fortemente associados, apenas a SM relacionou-se significativamente com a DC, sendo capaz de predizer o risco cardiovascular futuro em mulheres.

Lorenzo et al. (2007), ao analisarem a população do *San Antonio Heart Study*, observaram que a SM está associada com significante risco para DCV, principalmente em homens e mulheres com idade superior a 45 e 55 anos, respectivamente. Além disso, estes autores observaram que a SM prediz DM melhor que a intolerância à glicose sozinha. Athyros et al. (2004) também observaram que o risco de desenvolver DCV relacionado à SM é maior que o somatório das partes em indivíduos diabéticos e não-diabéticos. E usando modelo multivariado, estes autores

verificaram que nem todos os casos de DCV incidente poderiam ser explicados pelos fatores de risco clássicos e componentes da SM.

Desta forma, nossos resultados e de estudos prévios sugerem que a investigação das alterações metabólicas deve ter papel mais importante do que a obesidade em si na estratificação do risco de DC em mulheres (ISOMAA et al., 2001; ATHYROS et al., 2004; GRUNDY et al., 2004 a,b; ECKEL et al., 2005; KIP et al., 2004; LORENZO et al., 2007; KALANTZI et al., 2008).

Neste contexto, alguns estudos têm demonstrado a existência de indivíduos obesos que são metabolicamente saudáveis (BROCHU et al., 2001; WILDMAN et al., 2008; SHEA et al., 2010). A ausência de um conjunto de anormalidades cardiometabólicas nestes indivíduos parece não contribuir para o aumento do risco de DCV (KIP et al., 2004; ST-PIERRE et al., 2005). Os resultados encontrados neste estudo corroboram estes dados.

A célula gordurosa ativada secreta vários produtos, os quais podem fornecer a ligação entre a obesidade e as alterações metabólicas. Neste estudo, a proteína C reativa foi o marcador inflamatório que melhor se correlacionou com a obesidade. As mulheres obesas, independentemente da presença da SM, apresentaram níveis de PCR-as maiores que as não obesas. A PCR-as correlacionou-se positivamente com os principais marcadores de obesidade (IMC, CA e %GC), e apenas com um componente da SM, pressão arterial distólica. Também correlacionou-se positivamente com o número de componentes da SM, ou seja, quanto maior o número de componentes, maior a concentração de PCR-as. Estes resultados são semelhantes a outros da literatura que mostraram a relação da PCR com a adiposidade, o peso corporal e a circunferência da cintura em adultos (VISSER et al., 1999; BOCHUD et al., 2009; HUFFMAN et al., 2010; OREOPOULOS et al., 2010; PARRETT et al., 2010; TOPRAK et al., 2011). Assim como em nosso estudo, Toprak et al. (2011) ao avaliarem as variáveis de risco obtidos durante a infância para determinar a associação com PCR no adulto, mostraram que o IMC e a adiposidade são as variáveis que mais se associam à PCR em adultos jovens.

Os resultados deste estudo corroboram os de Messier et al. (2010) que demonstraram que mulheres obesas metabolicamente saudáveis apresentaram níveis semelhantes de PCR aos de obesas com alterações metabólicas. Por outro lado, Kip et al. (2004) observaram que os níveis de PCR-as foram mais fortemente

associados com a SM que com o IMC. Estes autores também verificaram que a PCR-as não foi associada de forma independente com o risco de morte durante o período de acompanhamento do estudo (três anos) ou morte, infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral e falência cardíaca congestiva.

Neste estudo foi observada correlação entre PCR-as e pressão arterial diastólica. Sesso et al. (2003) ao avaliarem os dados do *Women's Health Study* observaram que a PCR-as foi significativamente associada, de forma independente, com o aumento do risco de incidência de hipertensão arterial. A partir dos resultados deste estudo prospectivo, os autores concluíram que a inflamação pode ter papel importante no desenvolvimento da hipertensão.

Alguns autores têm demonstrado que a PCR diminui a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais (VENUGOPAL et al., 2002; VERMA et al., 2002a) e, desta forma, poderia, indiretamente, promover vasoconstrição, aderência de leucócitos, ativação de plaquetas, oxidação e trombose (VERMA et al., 2002b; DEVARAJ et al., 2003). Pasceri et al. (2000) demonstraram que níveis elevados de PCR induzem a expressão aumentada de moléculas de adesão (ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina) em células endoteliais humanas. Estes autores sugeriram que a PCR não é apenas um marcador inflamatório, pois ela apresenta funções modulatórias complexas que podem contribuir para o desenvolvimento e evolução da inflamação e da aterosclerose. Propriedades proateroscleróticas têm sido também relacionadas a PCR, por meio da suprarregulação da expressão de receptores de angiotensina do tipo 1 (WANG et al., 2003), o que afeta o sistema renina-angiotensina e contribui para a patogênese da hipertensão.

Festa et al. (2000) ao estudarem a relação entre proteína C reativa com os componentes da SM em população não-diabética observaram forte associação entre este marcador e medidas de IMC e circunferência de cintura, sensibilidade à insulina, insulina de jejum e pró-insulina.

Estudos epidemiológicos indicam que a força preditiva da SM para DCV pode ser aumentada na presença de inflamação manifestada por altos níveis de PCR-as (SATTAR et al., 2003). Han et al. (2002) demonstraram que a PCR é particularmente relevante na estratificação do risco cardiovascular em mulheres, nas quais níveis altos de PCR-as estão associados com o desenvolvimento de SM independente dos níveis de adiposidade. Neste sentido, é importante ressaltar que

37,1% das mulheres não obesas apresentaram altas dosagens de PCR-as. Segundo Ridker (2003), os níveis deste marcador teriam valor preditivo a longo prazo.

Neste estudo foi observada correlação entre PCR-as e fibrinogênio. Outros autores têm demonstrado a relação da PCR com outros marcadores trombóticos, como PAI-1 (DAWSON & HENNEY, 1992; DEVARAJ et al., 2003). Devaraj et al. (2003) observaram que a PCR aumenta a expressão e a atividade de PAI-1 em células endoteliais da aorta humana, demonstrando o papel aterotrombótico da PCR.

Os demais marcadores (IL-1 β e fibrinogênio), embora já associados à obesidade e à SM (FORD, 2003; GRUNDY et al., 2004b; BAHIA et al., 2006; FRANCHINI et al., 2008; BARBARROJA et al., 2010), foram detectados apenas em quantidades basais no nosso estudo. Possivelmente, estes marcadores têm ação parácrina não sendo detectados em quantidades elevadas na circulação sanguínea.

Em relação ao TNF- α , neste estudo não foi possível detectar os níveis circulantes deste marcador inflamatório. Hotamisligil et al. (1995) também observaram que os níveis circulantes de TNF- α foram extremamente baixos ou não detectáveis em mulheres na pré-menopausa. Entretanto, estes autores verificaram que a expressão do RNAm do TNF- α no tecido adiposo das obesas era 2,5 vezes maior que as controles magras e que aumento similar foi também observado na produção de TNF- α pelo tecido adiposo.

A presença de indivíduos obesos que mantêm baixo risco cardiometabólico sugere que alguns obesos são menos responsivos às secreções do tecido adiposo aumentado ou que o tecido adiposo não apresenta a mesma capacidade de secreção de adipocinas responsáveis pelos danos metabólicos (WILDMAN et al., 2008; BARBARROJA et al., 2010). Brochu et al. (2001) e Messier et al. (2010) demonstraram que mulheres obesas metabolicamente saudáveis apresentaram menor quantidade de tecido adiposo visceral que obesas com alterações metabólicas ou síndrome metabólica, sendo uma possível explicação para as diferenças observadas entre obesos metabolicamente saudáveis ou não.

Embora os estudos demonstrem que obesos metabolicamente saudáveis apresentam risco cardiometabólico baixo (WILDMAN et al., 2008; SHEA et al., 2010), a perda de peso nestes indivíduos é associada à melhora dos fatores de risco cardiometabólicos (JANISZEWSKI & ROSS, 2010) e redução do número de

componentes da SM (BOT et al., 2010). Entretanto, flutuações de peso também são associados à SM, sendo, portanto, mais importante a estabilização do peso (BOT et al., 2010).

Ressalta-se que a amostra deste estudo foi composta por mulheres adultas jovens e que a exposição a fatores de risco aterogênicos nas fases iniciais da vida induzem a mudanças nas artérias que contribuem para o desenvolvimento de aterosclerose. Portanto, a identificação de mulheres jovens com síndrome metabólica pode fornecer a oportunidade de intervenção precoce, a partir do controle dos componentes da SM, diminuindo o risco de desenvolvimento de DC.

A prevalência de SM aumenta com a idade (GRUNDY et al., 2004b), portanto o controle das alterações metabólicas é essencial pois as mulheres deste estudo são jovens e muitas obesas sem SM já apresentam dois componentes da SM. Embora nem todo obeso adquira a SM, um significativo subgrupo desta população é suscetível às alterações metabólicas que são componentes desta síndrome. Muitos fatores parecem contribuir para esta suscetibilidade, como genética, idade e raça (FORD et al., 2002; GRUNDY et al., 2004b).

O valor clínico do diagnóstico da SM tem sido discutido. Em 2005 a *American Diabetes Association* e a *European Association for the Study of Diabetes* publicaram uma declaração questionando o valor da SM como ferramenta para avaliar o risco futuro de DCV. Questionou-se também a possibilidade de profissionais de saúde não darem a devida importância ao tratamento de indivíduos que tivessem apenas um ou dois fatores de risco. Finalmente, houve o questionamento se o valor preditivo para o desenvolvimento de DM é melhor pela SM que pela intolerância à glicose. Nesta mesma direção, em 2006, a *American Diabetes Association* e a *American Heart Association* publicaram relatório recomendando modificações no estilo de vida com atenção a perda de peso e a atividade física independente do diagnóstico da SM, devido à obesidade ser, frequentemente, um visível marcador de outros fatores de risco (ECKEL et al., 2006).

O objetivo primário de programas de avaliação de risco cardiovascular é a identificação de indivíduos de alto risco, os quais seriam alvo de dieta, exercícios, controle da pressão arterial e do tabagismo. Desta forma, a realização de um plano alimentar para a redução de peso, associado a exercício físico são

considerados terapias de primeira escolha para o tratamento de pacientes com SM (NCEP, 2002; DIRETRIZ..., 2004; GRUNDY et al., 2004a). A redução do peso, principalmente da circunferência abdominal, leva a melhora dos componentes da SM (NCEP, 2002; DIRETRIZ..., 2004). Além disso, a redução de peso pode diminuir os níveis de marcadores inflamatórios e trombóticos (GRUNDY et al., 2004a).

Nas últimas décadas, a população brasileira convive com o incremento na mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis, sendo que, no patamar superior, encontram-se as doenças cardiovasculares, em particular as doenças do aparelho circulatório (BRASIL, 2011) Portanto, o diagnóstico da SM pode permitir o tratamento do conjunto da síndrome, com mudanças nos hábitos alimentares e adesão à atividade física, bem como através de abordagem medicamentosa dos componentes isolados ou da própria síndrome (OLIVEIRA et al., 2006).

Segundo Patel et al. (2007), mulheres jovens são particularmente vulneráveis para as consequências adversas das doenças cardiovasculares, pois apesar da prevalência ser geralmente baixa nesse grupo, as consequências podem ser mais graves, incluindo aumento da taxa de mortalidade associada a infarto do miocárdio. Além disso, sabe-se que a incidência de doenças cardiovasculares aumenta dramaticamente após a menopausa e segundo Maturana et al. (2007) esta disparidade tem sido atribuída a ações do estrogênio endógeno sobre o sistema cardiovascular e, em especial, sobre a função do endotélio vascular. Em adição, mudanças em outros fatores de risco cardiovasculares têm sido associadas com a transição da menopausa, como o perfil lipídico, o peso e a distribuição da gordura corporal (KYLE et al., 2003; MATURANA et al., 2007). Assim, faz-se necessário corrigir os fatores de risco modificáveis como tabagismo, hipertensão arterial e hiperglicemia e, principalmente HDL-c baixo para minimizar o impacto que a menopausa causará como um fator a mais para o risco de DC.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que mulheres obesas sem SM apresentam comportamento metabólico em relação aos fatores de risco cardiovascular mais semelhante ao de mulheres não obesas do que de obesas com SM. Estes dados sugerem que a obesidade por si só não é um importante fator de risco para doenças coronarianas. Em comparação com as mulheres não obesas, apenas as obesas com SM tiveram maior probabilidade de apresentar infarto do miocárdio ou morte por doença coronariana no período de 10 anos.

Embora permaneça prudente a recomendação de perda de peso em mulheres obesas, a meta principal para evitar a transição para a síndrome metabólica em pessoas com peso adequado ou em excesso, deve ser o controle dos fatores de risco modificáveis.

Os fatores de risco emergentes avaliados neste estudo, PCR-as, IL-1 β , fibrinogênio e TNF- α não foram capazes de distinguir o risco entre mulheres não obesas e obesas com e sem síndrome metabólica. Apesar de as mulheres obesas apresentarem maiores níveis circulantes de PCR-as, elevado percentual de mulheres não obesas apresentou dosagem superior a 3 mg/L, considerado alto risco.

Este estudo realizado com mulheres jovens demonstrou que muitas já possuíam um ou dois fatores de risco tradicionais para doenças coronarianas ressaltando a importância de estilos de vida mais saudáveis e controle dos fatores de risco, pois as alterações metabólicas tendem a aumentar com a idade.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU SHAM'A, R.A.; DARWAZAH, A.K.; KUFRI, F.H.; YASSIN, I.H.; TOROK, N.I. MetS and cardiovascular risk factors among Palestinians of East Jerusalem. *East Mediterr. Health J.*, v.15, n.6, p.1464-1473, 2009.

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet. Met.*, v.23, p.469-480, 2006.

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

ALENEZI, M.Y.; MARCIL, M.; GENEST, J. High-density lipoproteins: target for cardiovascular disease prevention. *Drug Discov. Today: Disease Mechanisms*, v.1, p.159-164, 2004.

ALLAIN, C.C.; POON, L.S.; CHAN, C.S.; RICHAMOND, W.; FU, P.C. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clinic. Chem.*, v.20, p.470-475, 1974.

AMBROSE, J.A.; FACC, R.S.B. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v.43, p.1731-1737, 2004.

ANDRESDOTTIR, M.B.; SIGURDSSON, G.; SIGVALDASON, H.; GUDNASON, V. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur. Heart J.*, v.23, p.1655-1663, 2002.

ANTUNA-PUENTE, B.; FEVE, B.; FELLAHI, S.; BASTARD, J.P. Adipokines: The missing link between insuline resistance and obesity. *Diabetes Metab.*, v.34, n.1, p.2-11, 2008.

ANTUNES, V.P.; CAMPOS, T.G.D.; OLIVEIRA, F.R.; OLIVEIRA, L.N.; SILVA, P.R.; NASCIMENTO NETO, R.M. Hipertensão arterial sistêmica e o coração. *Rev. Cardiol. Estado Minas Gerais*, v.8, n.1, p.57-60, 2002.

ATHYROS, V.G.; MIKHAILIDIS, D.P.; PAPAGEORGIOU, A.A.; DIDANGELOS, T.P.; GANOTAKIS, E.S.; SYMEONIDIS, A.N.; DASKALOPOULOU, S.S.; KAKAFIKA, A.I.; ELISAF, M. METS-GREECE Collaborative Group. Prevalence of atherosclerotic vascular disease among subjects with the metabolic syndrome with or without diabetes mellitus: the METS-GREECE Multicentre Study. *Curr. Med. Res. Opin.*, v.20, n.11, p.1691-1701, 2004.

ASSANELLI, D.; FERRARI, R.; IACOVIELLO, L.; CASTELNUOVO, A.; GALEAZZI, G.L.; BOLDINI, A.; ALBERTINI, F.; MACCALLI, P.; BRENTANA, L.; ASCARI, L.

Plasma fibrinogen variability in healthy citizens. *Thromb. Res.*, v.108, n.5-6, p.287-289, 2002.

ASSMANN G.; CULLEN P.; SCHULTE H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, v.105, p.310-315, 2002.

ASSMANN, G; NOFER, J. R. Atheroprotective effects of highdensity lipoproteins. *Annu. Rev. Med.*, v.54, p.321-341, 2003.

AZARBAD, L.; GONDER-FREDERICK, L. Obesity in Women. *Psychiatr. Clin. North Am.*, v.33, n.2, p.423-440, 2010.

AZIZI, F.; SALEHI, P.; ETEMADI, A.; ZAHEDI-ASL, S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, v.61, 29–37, 2003 apud ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, v. 365, p. 1415-1428, 2005.

BAHIA, L.; AGUIAR, L.G.K.; VILLELA, N.R.; BOTTINO, D.; BOUSKELA, E. O endotélio na Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.50, n.2, p.291-303, 2006.

BALBAY, Y.; TIKIZ, H.; BAPTISTE, R.J.; AYAZ, S.; SASMAZ, H.; KORKMAZ, S. Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction. *Angiology*, v.52, n.2, p.109-114, 2001.

BARBARROJA, N.; LOPEZ-PEDRERA, R.; MAYAS, M.D.; GARCIA-FUENTES, E.; GARRIDO-SANCHEZ, L.; MACIAS-GONZALEZ, M.; EL BEKAV, R.; VIDAL-PUIG, A.; TINAHONES, F.J. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem. J.*, v.430, n,1, p.141-149, 2010.

BARBOSA, P.J.; LESSA, I.; DE ALMEIDA FILHO, N.; MAGALHAES, L.B.; ARAUJO, J. Critério de obesidade central em população brasileira: impacto sobre a Síndrome Metabólica. *Arq. Bras. Cardiol.* , v.87, p.407-414, 2006.

BASTARD, J.P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M.J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.*, v.17, n.1, p.4-12, 2006.

BAUMGARTNER, R.N. Electrical impedance and total body electrical conductivity. In: ROCHE, A.F.; HEYMSFIELD, S.B.; LOHMAN, T.G. (Ed.) *Human body composition*. Champaign: Human Kinetics, 1996. p.79-107.

BAYER, G.F.; GOES DE PAULA, S. Mortalidade nas capitais brasileiras 1930-1980. RADIS-dados, 2, 1984 apud LOTUFO, P.A. Mortalidade Precoce por Doenças do Coração no Brasil. Comparação com Outros Países. *Arq Bras Cardiol*, v.70, n.5, p.321-325, 1998.

BAYTURAN, O.; TUZCU, E.M.; LAVOIE, A.; HU, T.; WOLSKI, K.; SCHOENHAGEN, P.; KAPADIA, S.; NISSEN, S.E.; NICHOLLS, S.J. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch. Intern. Med.*, v.170, n.5, p.478-484, 2010.

BOCHUD, M.; MARQUANT, F.; MARQUES-VIDAL, P.M.; VOLLENWEIDER, P.; BECKMANN, J.S.; MOOSER, V.; PACCAUD, F.; ROUSSON, V. Association between C-reactive protein and adiposity in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.94, n.10, p.3969-3977, 2009.

BONDAR, R.J.L.; MEAD, D. Evaluation of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase from *Leuconostoc mesenteroides* in the Hexokinase Method for Determining Glucose in Serum. *Clin. Chem.*, v.20, p.586-590, 1974.

BONOW, R.O.; SMAHA, L.A.; SMITH, S.C.J.; MENSAH, G.A.; LENFANT, C. World heart day 2002: responding to the emerging global epidemic. *Circulation*, v.106, n.13, p.1602-1605, 2002.

BOT, M.; SPIJKERMAN, A.M.; TWISK, J.W.; VERSCHUREN, W.M. Weight change over five-year periods and number of components of the metabolic syndrome in a Dutch cohort. *Eur. J. Epidemiol.*, v.25, n.2, p.125-133, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196 de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Informe epidemiológico do SUS*, Brasília, ano V, n.2, Abr./Jun. 1996. Suplemento 3.

BRASIL. *Sistema de informações sobre mortalidade*. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 21 jan. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. *Pesquisas de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil*. Rio de Janeiro: IBGE, 2010a, 130p.

BRASIL. *Vigitel Brasil 2008: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b.

BRAY, G.A., CLEARFIELD, M.B., FINTEL, D.J., NELINSON, D.S. Overweight and obesity: the pathogenesis of cardiometabolic risks. *Clin. Cornerstone*, v.9, n.4, p. 30-42, 2009.

BROCHU, M.; TCHERNOF, A.; DIONNE, I.J.; SITES, C.K.; ELTABBAKH, G.H.; SIMS E.A.; POEHLMAN, E.T. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.86, n.3, p.1020-1025, 2001.

BURKE, G.L.; BERTONI, A.G.; SHEA, S.; TRACY, R.; WATSON, K.E.; BLUMENTHAL, R.S.; CHUNG, H.; CARNETHON, M.R. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch. Intern. Med.*, v.168, 928-935, 2008.

BYODYNAMICS Corporation. Versão 8.01, 1999. 26 p.

CARR, M.C. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.88, n.6, p.2404-2411, 2003.

CASTRO, L.C.V.; FRANCESCHINI, S.C.C.; PRIORE, S.E.; PELÚZIO, M.C.G. Nutrição e doenças cardiovasculares: os marcadores de risco em adultos. *Rev. Nutr.*, v.17, n.3, p.369-377, 2004.

CDC, Centers for Disease Control/American Heart Association Workshop on Inflammatory Markers, and Cardiovascular Disease: application to clinical and public health practice: Atlanta, March 14–15, 2002. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; 2002.

CERCATO, C.; MANCINI, M.C.; ARGUELLO, A.M.C.; PASSOS, V.Q.; VILLARES, S.M.F.; HALPERN, A. Systemic hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia in relation to body mass index: evaluation of a Brazilian population. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. São Paulo*, v.59, p.113-118, 2004.

CERMAK, J.; KEY, N.; BACH, R.; BALLA, J.; JACOB, H.S.; VERCELLOTTI, G.M. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood.*, v.82, p.513-520, 1993.

CHANG, A.M.; HALTER, J.B. Aging and insulin secretion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, v.284, p.7-12, 2003.

CHOBANIAN, A.V.; BAKRIS, G.L.; BLACK, H.R.; CUSHMAN, W.C.; GREEN, L.A.; IZZO, J.L. JR.; JONES, D.W.; MATERSON, B.J.; OPARIL, S.; WRIGHT, J.T. JR.; ROCCELLA, E.J.; The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, v.42, n.6, p.1206-1252, 2003.

CHOUDHURY, R.P.; RONG, J.X.; TROGAN, E.; ELMALEM, V.I.; DANKY, H.M.; BRESLOW, J.L.; WITZTUM, J.L.; FALLON, J.T.; FISHER, E.A. High-density lipoprotein retards the progression of atherosclerosis and favorably remodels lesions without suppressing indices of inflammation or oxidation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.24, p.1904-1909, 2004.

COLLABORATION APCS. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310000 participants. *Int. J. Epidemiol.*, v.33, n.4, p.751-758, 2004.

COLLABORATION APCS. Central obesity and risk of cardiovascular disease in the Asia Pacific Region. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, v.15, n.3, p.287-292, 2006.

COLLINS, P. Clinical cardiovascular studies of hormone replacement therapy. *Am. J. Cardiol.*, v.90, n.1, p.30-34, 2002.

CONSENSO Brasileiro sobre diabetes 2002: *Diagnóstico e classificação do diabetes melito e tratamento do diabetes melito do tipo 2*. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2003, 73p.

CONTI, R.A.S.; SOLIMENE, M.C.; LUZ, P.L.; BENJÓ, A.L.; LEMOS NETO, P.A.; RAMIRES, J.A.F. Comparação entre homens e mulheres jovens com infarto agudo do miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.79, n.5, p.510-517, 2002.

CZECH, M.P.; CORVERA, S. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J. Biol. Chem.*, v.274, p.1865-1868, 1999.

DAWSON, S.; HENNEY, A. The status of PAI-1 as a risk factor for arterial and thrombotic disease: a review. *Atherosclerosis*, v.95, p.105-117, 1992.

DE MAAT, M.P.; PIETERSMA, A.; KOFFLARD, M.; SLUITER, W.; KLUFT, C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis*, v.121, n.2, p.185-191, 1996.

DESPRES, J.P.; LEMIEUX, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, v.444, p.881-887, 2006.

DEVARAJ, S.; XU, D.Y.; JIALAL, I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, v.107, p.398-404, 2003.

DEWALD, O.; REN, G.; DUERR, G.D.; ZOERLEIN, M.; KLEMM, C.; GERSCH, C.; TINCEY, S; MICHAEL, L.H.; ENTMAN, M.L.; FRANGOGIANNIS, N.G. Of mice and dogs: species-specific differences in the inflammatory response following myocardial infarction. *Am. J. Pathol.*, v.164, n.2, p.665-677, 2004.

DIAS, M.L.; SILVA, J.E.P.; WOHLFAHRT, A.B.; BRUCKER, N. Avaliação de fibrinogênio, tempo de tromboplastina parcial e tempo de protrombina em pacientes com infarto agudo do miocárdio. *Bras. Patol. Med. Lab.*, v.43, n.2, p.87-94, 2007.

DINARELLO, C.A. Interleukin-1 beta, interleukin-18, and the interleukin-1 beta converting enzyme. *Ann. NY Acad. Sci.*, v.856, p.1-11, 1998.

DIRETRIZES brasileiras de hipertensão arterial – IV. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.82 (supl. IV), 2004. 22p.

DIRETRIZES brasileiras de hipertensão arterial – VI. *Rev. Bras. Hipertens.*, v.17, n.1, 2010. 69p.

DIRETRIZES brasileiras sobre dislipidemias e diretriz de prevenção da aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia – IV. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.88 (supl. I), 2007a. 19p.

DIRETRIZES da Sociedade Brasileira de Diabetes: *Tratamento e acompanhamento do Diabetes melitus*. Sociedade Brasileira de Diabetes. Rio de Janeiro: Diagraphic, 2007b, 168p.

DURRINGTON, P. Dyslipidaemia. *Lancet*, v.362, p.717-731, 2003.

DUSSERRE, E.; MOULIN, P.; VIDAL, H. Differences in mRNA expression of the proteins secreted by the adipocytes in human subcutaneous and visceral adipose tissues. *Biochim. Biophys. Acta.*, v.1500, n.1, p.88-96, 2000.

ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, v.365, p.1415-1428, 2005.

ECKEL, R.H.; KAHN, R.ROBERTSON, R.M.; RIZZA, R.A. Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association. *Circulation*, v.113, p.2943-2946, 2006.

ECKEL, R.H.; KRAUSS, R.M. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation*, v.97, p.2099-2100, 1998.

ECKEL, R.H.; ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, v.375, n.9710, p.181-183, 2010.

ELIAS, M.C.; BOLÍVAR, M.S.; FONSECA, F.A.H.; MARTINEZ, T.L.R.; ANGELINI, J.; FERREIRA, C.; KASINSKI, N.; PAOLA, A.A.V.; CARVALHO, A.C.C. Comparação do perfil lipídico, pressão arterial e aspectos nutricionais em adolescentes, filhos de hipertensos e de normotensos. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.82, p.139-142, 2004.

FARRET, J.F. *Nutrição e doenças cardiovasculares: prevenção primária e secundária*. São Paulo: Atheneu, 2005, 266p.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.; HOWARD, G.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.R.; HAFFNER, S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*, v.102, p.42-47, 2000.

FLEGAL, K.M.; CARROLL, M.D.; OGDEN, C.L.; JOHNSON, C.L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*, v.288, p.1723-1727, 2002.

FLEGAL, K.M.; CARROLL, M.D.; OGDEN, C.L.; CURTIN, L.R. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, v.303, n.3, p.235-241, 2010.

FODOR, J.G.; FROHLICH, J.J.; GENEST JR. J.J.; MCPHERSON, P.R. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the

Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *Can. Med. Assoc. J.*, v.162, p.1441-1447, 2000.

FORD, E.S.; GILES, W.H.; DIETZ, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third national health and nutrition examination survey. *JAMA*, v.287, p.356-359, 2002.

FORD, E.S. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*, v.168, n.2, p.351-358, 2003.

FOSSATI, P.; PRENCIPE, L. Serum triglicérides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clinic. Chem.*, v.28, p.2077-2080, 1982.

FOX, C.S.; MASSARO, J.M.; HOFFMANN, U.; POU, K.M.; MAUROVICH-HORVAT, P.; LIU, C.; VASAN, R.S.; MURABITO, J.M.; MEIGS, J.B.; CUPPLES, L.A.; D'AGOSTINO, R.B.; O'DONNELL, C.J. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments. Association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation*, v.116, p. 39-48, 2007.

FOWKES, F.G.R.; CONNOR, J.M.; SMITH, F.B. ; WOOD, J.; DONNAN, P.T.; LOWE, G.D. Fibrinogen genotype and risk of peripheral atherosclerosis. *Lancet*, v.339, p.693-696, 1992.

FRANCHINI, M. Hemostasis and aging. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, v.60, p.144-151, 2006.

FRANCHINI, M.; TARGHER, G.; MONTAGNANA, M.; LIPPI, G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thromb. Res.*, v.122, n.6, p.727-735, 2008.

FRANGOGIANNIS, N.G. Targeting the inflammatory response in healing myocardial infarcts. *Curr. Med. Chem.*, v.13, n.16, p.1877-1893, 2006.

FRANGOGIANNIS, N.G.; YOUKER, K.A.; ROSSEN, R.D.; GWECHENBERGER, M.; LINDSEY, M.H.; MENDOZA, L.H.; MICHAEL, L.H.; BALLANTYNE, C.M.; SMITH, C.W.; ENTMAN, M.L. Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, v.30, n.12, p.2567-2576, 1998.

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, n.6, p.499-502, 1972.

FRIEDLANDER, Y; ARBOGAST , P.; SCHWARTZ, S.M.; MARCOVINA, S.M.; AUSTIN, M.A.; ROSENDAAL, F.R.; REINER, A.P.; PSATY, B.M.; SISCOVICK, D.S. Family history as a risk factor for early onset myocardial infarction in young women. *Atherosclerosis*, v.156, p.201 -207, 2001.

FUSTER, V.; STEIN, B.; AMBROSE, J.A.; BADIMON, L.; BADIMON, J.J.; CHESEBRO, J.H. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation*, v.82 (suppl II), p.II-47-II-59, 1990.

GABRIEL, S.A.; TRISTÃO, C.K.; IZAR, L.C.; DOMINGUES, C.; GABRIEL, E.A.; CLIQUET, M.G. Avaliação da agregação plaquetária e dosagem do fibrinogênio em pacientes com doenças cardiovasculares e sua correlação com o uso de aspirina e fatores de risco coronariano. *Braz. J. Cardiovasc. Surg.*, v.21, n.3, p.289-294, 2006.

GALE, E.A. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*, v.48, n.9, p.1679-83, 2005.

GALIC, S.; OAKHILL, J.S.; STEINBERG, G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v.316, n.2, p.129-139, 2009.

GAMI, A.S.; WITT, B.J.; HOWARD, D.E.; ERWIN, P.J.; GAMI, L.A.; SOMERS, V.K.; MONTORI, V.M. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v.49, n.4, p.403-414, 2007.

GRUNDY, S.M.; BREWER, B.; CLEEMAN, J.I.; SMITH JR, S.C.; LENFANT, C. Definition of the metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation*, v.109, p.433-438, 2004a.

GRUNDY, S.M.; HANSEN, B.; SMITH JR, S.C.; CLEEMAN, J.I.; KAHN, R.A. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation*, v.109, p.551-556, 2004b.

GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; DANIELS, S.R.; DONATO, K.A.; ECKEL, R.H.; FRANKLIN, B.A.; GORDON, D.J.; KRAUSS, R.M.; SAVAGE, P.J.; SMITH JR., S.C.; SPERTUS, J.A.; COSTA, C. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, v.112, p.2735-2752, 2005.

GUALILLO, O.; GONZÁLEZ-JUANATEY JR; LAGO, F. The emerging role of adipokines as mediators of cardiovascular function: physiologic and clinical perspectives. *Trends Cardiovasc. Med.*, v.17, n.8, p.275-283, 2007.

GUH, D.P.; ZHANG, W.; BANSBACK, N.; AMARSI, Z.; BIRMINGHAM, C.L.; ANIS, A.H. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, v.9, 88-108, 2009.

GUILHERME, A.; VIRBASIU, J.V.; PURI, V.; CZECH, M.P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insuline resistance and type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, v.9, n.5, p.367-377, 2008.

GUPTA, R.; DEEDWANIA, P.C.; GUPTA, A.; RASTOGI, S.; PANWAR, R.B.; KOTHARI, K. Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *Int. J. Cardiol.*, v.97, n.2, p.257-261, 2004.

HAJER, G.R.; TIMON, W., HAEFTEN, V.; VISSEREN, F.L.J. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur. Heart J.*, v.29, p.2959-2971, 2008.

HAMDY, O.; LEDBURY, S.; MULLOOLY, C.; JAREMA, C.; PORTER, S.; OVALLE, K.; MOUSSA, A.; CASELLI, A.; CABALLERO, A.E.; ECONOMIDES, P.A.; VEVES, A.; HORTON, E.S. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, v.26, n.7, p.2119-2125, 2003.

HAN, T.S.; SATTAR, N.; WILLIAMS, K.; GONZALES-VILLALPANDO, C.; LEAN, M.E.J.; HAFFNER, S.M. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*, v.25, p.2016-2021, 2002.

HANLEY, A.J.; KARTER, A.J.; FESTA, A.; D'AGOSTINO JR, R.; WAGENKNECHT, L.E.; SAVAGE, P.; TRACY, R.P.; SAAD, M.F.; HAFFNER, S. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, v.51, p.2642-2647, 2002.

HASLAM, D.W.; JAMES, W.P. Obesity. *Lancet*, v.366, p.1197-1209, 2005.

HATANAKA, K.; LI, X.A.; MASUDA, K.; YUTANI, C.; YAMAMOTO, A. Immunohistochemical localization of C-reactive protein binding sites in human aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. *Pathol. Int.*, v.45, p.635-641, 1995.

HEILBRONN, L.K., CAMPBELL, L.V. Adipose tissue macrophages, low grade inflammation and insuline resistance in human obesity. *Curr. Pharm. Des.*, v.14, n.12, p.1225-1230, 2008.

HEINRICH, J.; BALLEISEN, L.; SCHULTE, H.; ASSMANN, G.; VAN DE LOO, J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: results from the Procarn study in healthy men. *Arterioscler. Thromb.*, v.14, p.54-59, 1994.

HERMSDORFF, H.H.M.; PELÚZIO, M.C.G.; FRANCESCHINI, S.C.C.; PRIORE, E. Evolução histórica dos valores de referência para perfil lipídico: o que mudou e por que. *Rev. Bras. Nutr. Clin.*, v.19, p.86-93, 2004.

HERMSDORFF, H.H.M.; ZULET, A.; BRESSAN, J.; MARTÍNEZ, J.A. Efecto de la restricción calórica y del perfil de los macronutrientes sobre las citoquinas como biomarcadores de inflamación. *Rev. Española Obesidad*, v.6, n.1, p.9-20, 2008.

HERSKOWITZ, A.; CHOI, S.; ANSARI, A.A.; WESSELINGH, S. Cytokine mRNA expression in postischemic/reperfused myocardium. *Am. J. Pathol.*, v.146, n.2, p.419-428, 1995.

HOTAMISLIGIL, G.S.; ARNER, P.; CARO, J.F.; ATKINSON, R.L.; SPIEGELMAN, B.M. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*, v.95, p.2409-2415, 1995.

HU, F.B. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J. Women's Health*, v.12, n.2, p.163-172, 2003.

HUFFMAN, F.G.; WHISNER, S.; ZARINI, G.G.; NATH, S. Waist Circumference and BMI in Relation to Serum High Sensitivity C-Reactive Protein (hs-CRP) in Cuban Americans With and Without Type 2 Diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v.7, p.842-852, 2010.

IMAMURA, T.; DOI, Y.; ARIMA, H.; YONEMOTO, K.; HATA, J.; KUBO, M.; TANIZAKI, Y.; IBAYASHI, S.; IIDA, M.; KIYOHARA, Y. LDL Cholesterol and the Development of Stroke Subtypes and Coronary Heart Disease in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Stroke*, v.40, p.382-388, 2009.

ISHIZAKA, N.; ISHIZAKA, Y.; TODA, E.; HASHIMOTO, H.; NAGAI, R.; YAMAKADO, M. Association between cigarette smoking, metabolic syndrome, and carotid arteriosclerosis in Japanese individuals. *Atherosclerosis*, v.181, n.2, p.381-388, 2005.

ISOMAA, B.; ALMGREN, P.; TUOMI, T.; FORSEN, B.; LAHTI, K.; NISSEN, M.; TASKINEN, M.R.; GROOP, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, v.24, n.4, p.683-689, 2001.

JANISZEWSKI, P.M.; ROSS, R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care*, v.33, n.9, p.1957-1959, 2010.

JEKAL, Y.; LEE, M.K.; PARK, S.; LEE, S.H.; KIM, J.Y.; KANG, J.U.; NARUSE, M.; KIM, S.H.; KIM, S.H.; CHU, S.H.; SUH, S.H.; JEON, J.Y. Association between Obesity and Physical Fitness, and Hemoglobin A1c Level and Metabolic Syndrome in Korean Adults. *Korean Diabetes J.*, v.34, n.3, p.182-190, 2010.

JELLIFFE, D.B. *Evaluacion del estado de nutrición de la comunidad*. Geneva: OMS, 1968. 291 p. Série de Monografias, n. 53.

JEPPSEN, J.; HEIN, H.O.; SUADICANI, P.; GYNTELBERG, F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circul.*, v.97, p.1029-1036, 1998.

JUHAN-VAGUE, I.; THOMPSON, S.G.; JESPERSEN, J. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome: a study of 1500 patients with angina pectoris. *Arterioscler. Thromb.*, v.13, p.1865-1873, 1993.

KAHN, R.; BUSE, J.; FERRANNINI, E.; STERN, M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, v.28, n.9, p.2289-304, 2005.

KALANTZI, K.; KORANTZOPOULOS, P.; TZIMAS, P.; KATSOURAS, C.S.; GOUDEVENOS, J.A.; MILIONIS, H.J. The relative value of metabolic syndrome and cardiovascular risk score estimates in premature acute coronary syndromes. *Am. Heart J.*, v.155, p.534-540, 2008.

KANNEL, W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham study. *Am. J. Hypertens.*, v.13, p.3S-10S, 2000.

KARAKELIDES, H.; NAIR, K.S. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Curr. Top. Dev. Biol.*, v.68, p.123-148, 2005.

KATZMARZYK, P.T.; JANSSEN, I.; ROSS, R.; CHURCH, T.S.; BLAIR, S.N. The importance of waist circumference in the definition of metabolic syndrome: prospective analyses of mortality in men. *Diabetes Care*, v.29, n.2, p.404-409. 2006.

KEARNEY, P.M.; WHELTON, M.; REYNOLDS, K.; MUNTNER, P.; WHELTON, P.K.; HE, J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*, v.365, n.9455, p.217-223, 2005.

KENGNE, A.P.; TURNBULL, F.; MACMAHON, S. The Framingham Study, Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Turning Back the Clock. *Prog. Cardiovas. Dis.*, v.53, p.45-51, 2010.

KHERA, A.; DE LEMOS, J.A.; PESHOCK, R.M.; LO, H.S.; STANEK, H.G.; MURPHY, S.A. WIANS, F.H. JR; GRUNDY, S.M. MCGUIRE, D.K. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation*, v.113, p.38-43, 2006.

KIP, K.E.; MARROQUIN, O.C.; KELLEY, D.E.; JOHNSON, B.D.; KELSEY, S.F.; SHAW, L.J.; ROGERS, W.J.; REIS, S.E. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*, v.109, n.6, p.706-13, 2004.

KIVIMÄKI, M.; LAWLOR, D.A.; JUONALA, M.; SMITH, G.D.; ELOVAINIO, M.; KELTIKANGAS-JÄRVINEN, L.; VAHTERA, J.; VIIKARI, J.S.; RAITAKARI, O.T. Lifecourse socioeconomic position, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.25, p.2197-2202, 2005.

KLEIN, S.; ALLISON, D.B.; HEYMSFIELD, S.B.; KELLEY, D.E.; LEIBEL, R.L.; NONAS, C.; KAHN, R. Waist Circumference and Cardiometabolic Risk: A Consensus Statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, v.30, n.6, p.1647-1652, 2007.

KOENIG, W.; SUND, M.; FRÖHLICH, M.; FISCHER, H.G.; LOWEL, H.; DORING, A.; HUTCHINSON, W.L.; PEPYS, M.B. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. *Circulation*, v.99, p.237-242, 1999.

KURTH, T.; GAZIANO, J.M.; REXRODE, K.M.; KASE, C.S.; COOK, N.R.; MANSON, J.E.; BURING, J.E. Prospective study of body mass index and risk of stroke in apparently healthy women. *Circulation*, v.111, n.15, p.1992-1998, 2005.

KUSHNER, R.F.; SCHOELLER, D.A. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 44, p. 417-424, 1986.

KYLE, U.G.; SCHUTZ, Y.; DUPERTUIS, Y.M.; PICHARD, C. Body composition interpretation: contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutr.*, v.19, n.7-8, p.597-604, 2003.

LAMARCHE, B.; TCHERNOF, A.; MAURIÉGE, P.; CANTIN, B. ; DAGENAIS, G.R. ; LUPIEN, P.J. ; DESPRÉS, J.P. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. *JAMA*, v.279, p.1955-1961, 1998.

LAMARCHE, B.; TCHERNOF, A.; MOORJANI, S.; CANTIN, B.; DAGENAIS, G.R.; LUPIEN, P.J.; DESPRÉS, J.P. Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Québec Cardiovascular Study. *Circulation*, v.95, p.69-75, 1997.

LAMON-FAVA, S.; ORDOVAS, J.M.; SCHAEFER, E.J. Estrogen increases apolipoprotein (Apo) A-I secretion in Hep G2 cells by modulating transcription of the Apo A-I gene promoter. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.19, p.2960-2965, 1999.

LAVIE, C.J.; MILANI, R.V.; VENTURA, H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, v 53, p.1925-1932, 2009.

LEE, K.; LEE, S.; KIM, Y.J. Waist circumference, dual-energy X-ray absorptiometrically measured abdominal adiposity, and computed tomographically derived intra-abdominal fat area on detecting metabolic risk factors in obese women. *Nutrition*, v.24, n.7-8, p.625-631, 2008.

LEMIEUX, I.; PASCOT, A.; PRUD'HOMME, D.; ALMÉRAS, N.; BOGATY, P.; NADEAU, A. ; BERGERON, J. ; DESPRÉS, J.P. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.21, p.961-967, 2001.

LEVITZKY, Y.S.; PENCINA, M.J.; D'AGOSTINO, R.B.; MEIGS, J.B.; MURABITO, J.M.; VASAN, R.S.; FOX, C.S. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, v.51, p.264-270, 2008.

LI, R.; BENSON, J.T.; HUTCHINSON, R.G.; PROVINCE, M.A.; HERTZ-PICCIOTTO, I.; SPRAFKA, J.M.; TYROLER, H.A. Family risk score of coronary heart disease (CHD) as a predictor of CHD: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study and the NHLBI family heart study. *Genet. Epidemiol.*, v.18, n.3, p.236-250, 2000.

LLOYD-JONES, D.M.; NAM, B.H.; D'AGOSTINO, R.B.; LEVY, D.; MURABITO, J.M.; WANG, T.J.; WILSON, P.W.F.; O'DONNELL, C.J. Parental Cardiovascular Disease

as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Middle-aged Adults: A Prospective Study of Parents and Offspring. *JAMA*, v.291, p.2204-2211, 2004.

LOLIO, C.A.; LOTUFO, P.A.; LIRA, A.C.; ZANETTA, M.D.T.; MASSAD, E. Tendência da mortalidade por doença isquêmica do coração nas capitais de regiões metropolitanas do Brasil, 1979-89. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.64, p.195-199, 1995 apud LOTUFO, P.A. Mortalidade Precoce por Doenças do Coração no Brasil. Comparação com Outros Países. *Arq Bras Cardiol*, v.70, n.5, p.321-325, 1998.

LOTUFO, P.A.; LOLIO, C.A. Tendência da mortalidade por doença cerebrovascular no Estado de São Paulo, 1970-1989. *Arq. Neuro-Psiquiatria*, v.51, p.441-446, 1993 apud LOTUFO, P.A. Mortalidade Precoce por Doenças do Coração no Brasil. Comparação com Outros Países. *Arq Bras Cardiol*, v.70, n.5, p.321-325, 1998.

LOTUFO, P.A. Increasing obesity in Brazil: Predicting a new peak of cardiovascular mortality. *Sao Paulo Med. J.* v.118, n.6, p.161-162, 2000.

LORENZO, C.; WILLIAMS, K.; HUNT, K.J.; HAFFNER, S.M. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*, v.30, n.1, p.8-13, 2007.

LUKASKI, H.C.; BOLONCHUK, W.W.; HALL, C.B.; SIDERS, W.A. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J. Appl. Physiol.*, v.60, p.1327-1332, 1986.

LUSIS, A J. Atherosclerosis. *Nature*, v.407, p.233-241, 2000.

MAGALHÃES, C.C.; CHAGAS, A.C.P.; LUZ, P.L. Importância do HDL-colesterol como preditor de risco para eventos cardiovasculares. *Rev. Soc. Cardiol. Estado São Paulo*, v.12, n.4, p.560-568, 2002.

MAGALHÃES, M.N.; LIMA, A.C.P. *Noções de Probabilidade e Estatística*. 6ed. São Paulo: IME-USP, ED. USP, 2002. 392p.

MANNUCCI, E.; MONAMI, M., BARDINI, G., OGNIBENE, A., ROTELLA, C.M. National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation diagnostic criteria for metabolic syndrome in an Italian cohort: results from the FIBAR Study. *J. Endocrinol. Invest.*, v.30, n.11, p.925-930, 2007.

MARCKMANN, P. Dietary treatment of thrombogenic disorders related to the metabolic syndrome. *Br. J. Nutr.*, v.83 (Suppl), p.121-126S, 2000.

MASCARENHAS, R.S.; WILSON, D. Diabetes Melito e Saúde Pública. *Arq. Hig. Saúde Pub.*, 1963 apud LOTUFO, P.A. Mortalidade Precoce por Doenças do Coração no Brasil. Comparação com Outros Países. *Arq Bras Cardiol*, v.70, n.5, p.321-325, 1998.

MATSUZAWA, Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.19, n.4, p.637-647, 2005.

MATURANA, M.A.; IRIGOYEN, M.C.; SPRITZER, P.M. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics*, v.62, n.1, p.77-86, 2007.

MAURY, E.; BRICHARD, S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol. Cell. Endocrinol.*, v.314, n.1, p.1-16, 2010.

MCNEILL, A.M.; ROSAMOND, W.D.; GIRMAN, C.J.; et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diab. Care*, v.28, p.385-390, 2005.

MESSIER, V.; KARELISC, A.D.; ROBILLARD, M.; BELLEFEUILLE, P.; BROCHUD, M.; LAVOIEF, J.; RABASA-LHORETA, R. Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism*, v.59, n.1, p.20-24, 2010.

MICHOS, E.D.; NASIR, K.; RUMBERGER, J.A.; VASAMREDDY, C.; BRAUNSTEIN, J.B.; BUDOFF, M.J.; BLUMENTHAL, R.S. Relation of family history of premature coronary heart disease and metabolic risk factors to risk of coronary arterial calcium in asymptomatic subjects. *Am. J. Cardiol.*, v.95, p.655-657, 2005.

MILLAR, J.S.; LICHTENSTEIN, A.H.; CUCHEL, M.; DOLNIKOWSKI, G.G.; HACHEY, D.L.; COHN, J.S.; SCHAEFER, E.J. Impact of age on the metabolism of VLDL, IDL, and LDL apolipoprotein B-100. *J. Lipid Res.*, v.36, p.1155-1167, 1995.

MONTEIRO, C.A.; BENICIO, M.H.; CONDE, W.; POPKIN, B. Shifting obesity trends in Brazil. *Eur. J. Clin. Nutr.*, v.54, p.342-346, 2000.

MUKAMAL, K.J.; CUSHMAN, M.; MITTLEMAN, M.A.; TRACY, R.P.; SISCOVICK, D.S. Alcohol consumption and inflammatory makers in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*, v.73, n.1, p.79-87, 2004.

MURPHY, N.F.; MACINTYRE, K.; STEWART, S.; HART, C.L.; HOLE, D.; MCMURRAY, J.J. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year follow-up of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew-Paisley study). *Eur. Heart J.*, v.27, n.1, p.96-106, 2006.

MUSCARI, A.; BASTAGLI, L.; POGGIOPOLLINI, G.; TOMASSETTI, V.; MASSARELLI, G.; CAPPELLETTI, O.; PLATÈ, L.; BONI, P.; PUDDU, P. Different associations of C-reactive protein, fibrinogen and C3 with traditional risk factors in middle-aged men. *Int. J. Cardiol.*, v.83, n.1, p.63-71, 2002.

NAKAZONE, M.A.; PINHEIRO, A.; BRAILE, M.C.V.B.; PINHEL, M.A.S.; SOUSA, G.F.; PINHEIRO JÚNIOR, S.; BRANDÃO, A.C.; TOLEDO, J.C.Y.; BRAILE, D.M.; SOUZA, D.R.S. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, v.53, n.5, p.407-413, 2007.

NASCETTI, S.; ELOSUA, R.; PENA, A.; COVAS, M.I.; SENTI, M.; MARRUGAT, J. REGICOR Investigators. Variables associated with fibrinogen in a population-based study: interaction between smoking and age on fibrinogen concentration. *Eur. J. Epidemiol.*, v.17, n.10, p.953-958, 2001.

NCEP - National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *Final Report Circ.*, v.106, p.3143-3421, 2002.

NGUYEN, N.T.; NGUYEN, X.M.; WOOLDRIDGE, J.B.; SLONE, J.A.; LANE, J.S.; Association of obesity with risk of coronary heart disease: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Surg. Obes. Relat. Dis.*, v.6, n.5, p.465-469, 2010.

OFLAZ, H.; OZBEY, N.; MANTAR, F.; GENCHELLAC, H.; MERCANOGLU, F.; SENCER, E.; MOLVALILAR, S.; ORHAN, Y. Determination of endothelial function and early atherosclerotic changes in healthy obese women. *Diabetes Nutr. Metab.*, v.16, p.176-181, 2003.

OLIVEIRA, E.P.; SOUZA, M.L.A.; LIMA, M.D.A. Prevalência de síndrome metabólica em uma área rural do semi-árido baiano. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.50, n.3, p.456-465, 2006.

OMS (Organización Mundial de Salud). *Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas*. Geneva: OMS, 1990, 229 p. Série de informes Técnicos 797.

ONAT, A.; CANB, G.; HERGENÇ, G. Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. *Metabolism*, v.57, p.207-214, 2008.

OREOPOULOS, A.; EZEKOWITZ, J.A.; MCALISTER, F.A.; KALANTAR-ZADEH, K.; FONAROW, G.C.; NORRIS, C.M.; JOHNSON, J.A.; PADWAL, R.S. Association Between Direct Measures of Body Composition and Prognostic Factors in Chronic Heart Failure. *Mayo Clin. Proc.*, v.85, n.7, p.609-617, 2010.

PARK, Y.W.; ZHU, S.; PALANIAPPAN, S.L.; HESHKA, S.; CARNETHON, M.R.; HEYMSFIELD, S.B. The Metabolic Syndrome: Prevalence and Associated Risk Factor Findings in the US Population From the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch. Intern. Med.*, v.163, p.427-436, 2003.

PARRETT, A.L.; VALENTINE, R.J.; ARNGRIMSSON, S.A.; CASTELLI, D.M.; EVANS, E.M. Adiposity, activity, fitness, and C-reactive protein in children. *Med. Sci. Sports Exerc.*, v.42, n.11, p.1981-1986, 2010.

PASCERI, V.; WILLERSON, J.T.; YEH, E.T.H. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, v.102, p.2165-2168, 2000.

PATEL, M.J.; LEMOS, J.A.; PHILIPS, B.; MURPHY, S.A.; VAETH, P.C.; MCGUIRE, D.K.; KHERA, A. Implications of family history of myocardial infarction in young women. *Am. Heart J.*, v.154, n.3, p.454-460, 2007.

PERRELA, J.; BERCO, M.; CECUTTI, A.; GERULATH, A.; BHAVANANI, B.R. Potential role of the interaction between equine estrogens, low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) in the prevention of coronary heart and neurodegenerative diseases in postmenopausal women. *Lipids Health Dis.*, v.2, 2003. Disponível em: <<http://www.Lipidworld.com/content/2/1/4>>. Acesso em: 03 fev. 2006.

PHILIPS, B.; LEMOS, J.A; PATEL, M.J.; MCGUIRE, D.K.; KHERA, A. Relation of Family History of Myocardial Infarction and the Presence of Coronary Arterial Calcium in Various Age and Risk Factor Groups. *Am. J. Cardiol.*, v.99, p.825-829, 2007.

PI-SUNYER, F.X. The epidemiology of central fat distribution in relation to disease. *Nutr. Rev.*, v.62, p.120S-126S, 2004.

RABE, K.; LEHRKE, M.; PARHOFER, K.G.; BROEDL, U.C. Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.*, v.14, n.11-12, p.741-751, 2008.

RANDLE, P.J.; KERBEY, A.L.; ESPINAL, J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Metab. Rev.*, v.4, n.7, p.623-638, 1998 apud HABER, E.P.; CURI, R.; CARVALHO, C.R.O.; CARPINELLI, A.R. Secreção da insulina: Efeito autócrino da insulina e modulação por ácidos graxos. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.45, n.3, p.219-227, 2001.

REAVEN, G.M. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.*; v.83, p.1237-1247, 2006.

RIDKER, P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, v.107, p.363-369, 2003.

RIDKER, P.M.; BURING, J.E.; COOK, N.R.; RIFAI, N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation*, v.107, p.391-397, 2003.

RIDKER, P.M.; CUSHMAN, M.; STAMPFER, M.J.; TRACY, R.P.; HENNEKENS, C.H. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N. Engl. J. Med.*, v.336, p.973-979, 1997.

RIDKER, P.M.; HENNEKENS, C.H.; BURING, J.E.; RIFAI, N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, v.342, p.836-843, 2000.

ROBERTS, C.K., SINDHU, K.K. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.*, v.84, p.705-712, 2009.

RODRIGUEZ-PORCEL, M.; LERMAN, A.; HERRMANN, J.; SCHWARTZ, R.S.; SAWAMURA, T.; CONDORELLI, M.; NAPOLI, C. LERMAN, L.O. Hipertension exacerbates the effect of hipercolesterolemia on the myocardial microvasculature. *Cardiov. Res.*, v.58, p.213-221, 2003.

SADOUK, M.B.; PELLETIER, J.P.; TARDIF, G.; KIANSA, K.; CLOUTIER, J.M.; MARTEL-PELLETIER, J. Human synovial fibroblasts coexpress IL-1 receptor type I and type II mRNA. The increased level of the IL-1 receptor in osteoarthritic cells is related to an increased level of the type I receptor. *Lab. Invest.*, v.73, p.347-355, 1995.

SALAROLI, L.B.; BARBOSA, G.C.; MILL, J.G.; MOLINA, M.C.B. Prevalência de Síndrome Metabólica em Estudo de Base Populacional, Vitória, ES – Brasil. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.51, n.7, p.1143-1152, 2007.

SANDBORG, C.I.; IMFELD, K.L.; ZALDIVAR, F.JR.; WANG, Z.; BUCKINGHAM, B.A.; BERMAN, M.A. IL-4 expression in human T cells is selectively inhibited by IL-1 alpha and IL-1 beta. *J. Immunol.*, v.155, p.5206-5212, 1995.

SAKKINEN, P.; ABBOTT, R.D.; CURB, J.D.; RODRIGUEZ, B.L.; YANO, K.; TRACY, R.P. C-reactive protein and myocardial infarction. *J. Clin. Epidemiol.*, v.55, p.445-451, 2002.

SANTOS, C.R.B.; PORTELLA, E.S.; AVILA, S.S.; SOARES, E.A. Fatores dietéticos na prevenção e tratamento de comorbidades associadas à síndrome metabólica. *Rev. Nutr.*, v.19, n.3, p.389-401, 2006.

SANTOS, R.D.; TIMERMAN, S.; SPÓSITO, A.C.; HALPERN, A.; SEGAL, A.; RIBEIRO, A.B.; GARRIDO, A.; MADY, C.; FERNANDES, F.; LORENZI, F.G.; RAMIRES, J.A.F.; ZANELA, M.T.; GRINBERG, M.; MANCINI, M. Diretrizes para cardiologistas sobre excesso de peso e doenças cardiovasculares dos departamentos de aterosclerose, cardiologia clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.*, v.78, p.1-14, 2002.

SATTAR, N.; GAW, A.; SCHERBAKOVA, O.; FORD, I.; O'REILLY, D.S.; HAFFNER, S.M.; ISLES, C.; MACFARLANE, P.W.; PACKARD, C.J.; COBBE, S.M.; SHEPHERD, J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, v.108, n.4, p.414-419, 2003.

SCHAEFER, E.J.; LICHTENSTEIN, A.H.; LAMON-FAVA, S.; MCNAMARA, J.R.; ORDOVAS, J.M. Lipoproteins, nutrition, aging, and atherosclerosis. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.61, p.726S-740S, 1995.

SCHELBERT, K.B. Comorbidities of obesity. *Prim. Care*, v.36, n.2, p.271-85, 2009.

SCHUITEMAKER, G.E.; DINANT, G.J.; VAN DER POL, G.A.; VAN WERSCH, J.W. Fibrinogen levels in hypercholesterolemic smokers and non-smokers in relation to age and gender. *Clin. Exp. Med.*, v.3, n.4, p.231-235, 2004.

SCOTT, J. Pathophysiology and biochemistry of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, v.14, p.271-279, 2004.

SESSO, H.D.; BURING, J.E.; RIFAI, N.; BLAKE, G.J.; GAZIANO, J.M.; RIDKER, P.M. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*, v.290, p.2948-2951, 2003.

SESSO, H.D.; LEE, I.M.; GAZIANO, J.M.; REXRODE, K.M. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation*, v.104, p.393-398, 2001.

SHARMA, A.M. Obesity and cardiovascular risk. *Growth Horm. IGF Res.*, v.13, p.10S-17S, 2003.

SHARRET, A.R.; COADY, S.A.; FOLSOM, A.R.; COUPER, D.J.; HEISS, G. Smoking and diabetes differ in their associations with subclinical atherosclerosis and coronary heart disease – the ARIC Study. *Atherosc.*, n.172, p.143-149, 2004.

SHEA, J.L.; RANDELL, E.W.; SUN, G. The Prevalence of Metabolically Healthy Obese Subjects Defined by BMI and Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *Obesity* (Silver Spring), 2010.

SHEEHAN, M.T.; MICHAEL, D.J. Metabolic complications of obesity. *Med. Clin. North Am.*, v.84, n.2, p.363-385, 2000.

SILVEIRA, V.M.F.; HORTA, B.L.; GIGANTE, D.P.; AZEVEDO JUNIOR, M.R. Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of contemporary lifestyle and socioeconomic status. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v.54, n.4, p.390-397, 2010.

SMITH, E.B.; KEEN, G.A.; GRANT, A. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis*, v.10, p.263-275, 1990.

SMITH, F.B.; LEE, A.J.; HAU, C.M.; RUMLEY, A.; LOWE, G.D.; FOWKES, F.G. Plasma fibrinogen, haemostatic factors and prediction of peripheral arterial disease in the Edinburgh artery study. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, v.11, p.43-50, 2000.

SONNENBERG, G.E.; KRAKOWER, G.R.; KISSEBAH, A.H. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes. Res.*, v.12, p.180-186, 2004.

STAMLER, J.; WENTWORTH, D.; NEATON, J.D. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, v.256, p.2823-2828, 1986.

ST-PIERRE, A.C.; CANTIN, B.; MAURIÈGE, P.; BERGERON, J.; DAGENAIS, G.R.; DESPRÉS, J.P.; LAMARCHE, B. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ*, v.172, n.10, p.1301-5, 2005.

SURMI, B.K.; HASTY, A.H. Macrophage infiltration into adipose tissue. *Future Lipido.*, v.3, n.5, p.545-556, 2008.

TOPRAK, D.; TOPRAK, A.; CHEN, W.; XU, J.H.; SRINIVASAN, S.; BERENSON, G.S. Adiposity in childhood is related to C-reactive protein and adiponectin in young adulthood: from the bogalusa heart study. *Obesity* (Silver Spring), v.19, n.1, p.185-190, 2011.

TORZEWSKI, J. ; TORZEWSKI, M. ; BOWYER, D.E. ; FROHLICH, M.; KOENIG, W.; WALTENBERGER, J.; FITZSIMMONS, C.; HOMBACH, V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.18, p.1386-1392, 1998.

TRACY, R.P. ; LEMAITRE, R.N. ; PSATY, B.M. ; IVES, D.G. ; EVANS, R.W. ; CUSHMAN, M. ; MEILAHN, E.N.; KULLER, L.H. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly: results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v17, p.1121–1127, 1997.

TRAYHURN, P.; WOOD, I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.*, v.92, p.347-355, 2004.

TRIOLA, M.F. *Introdução à Estatística*. São Paulo: LTC. 10ed. 2008. 722p.

VANHALA, M.J.; PITKAJARVI, T.K.; KUMPUSALO, E.A.; TAKALA, J.K. Obesity type and clustering of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors in middle-aged men and women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v.22, p.369-374, 1998.

VENUGOPAL, S.K.; DEVARAJ, S.; YUHANNA, I.; SHAUL, P.; JIALAL, I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*, v.106, p.1439-1441, 2002.

VERMA, S.; WANG, C.H.; LI, S.H.; DUMONT, A.S.; FEDAK, P.W.M.; BADIWALA, M.V.; DHILLON, B.; WEISEL, R.D.; LI, R.K.; MICKLE, D.A.G.; STEWART, D.J. A selffulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*, v.106, p.913-919, 2002a.

VERMA, S.; LI, S.H.; BADIWALA, M.V.; WEISEL, R.D.; FEDAK, P.W.; LI, R.K.; DHILLON, B.; MICKLE, D.A. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, v.105, p.1890-1896, 2002b.

VIRTUE, S.; VIDAL-PUIG, A. Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome - An allostatic perspective. *Biochim. Biophys. Acta*, v.1801, n.3, p.338–349, 2010.

VISSER, M.; BOUTER, L.M.; MCQUILLAN, G.M.; WENER, M.H.; HARRIS, T.B. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*, v.282, n.22, p.2131-2135, 1999.

WAITZBERG, D.L.; FERRINI, M.T. Exame físico e antropometria. In: WAITZBERG, D.L. (Ed.) *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2001, v.1, p.255-278.

WANG, C.H.; LI, S.H.; WEISEL, R.D.; FEDAK, P.W.; DUMONT, A.S.; SZMITKO, P.; LI, R.K.; MICKLE, D.A.; VERMA, S. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, v.107, n.13, p.1783-1790, 2003.

WEISBERG, S.P.; McCANN, D.; DESAI, M.; ROSENBAUM, M.; LEIBEL, R.L.; FERRANTE JR, A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, v.112, p.1796-1808, 2003.

WHO (World Health Organization). *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO, 1998. 276 p.

WHO (World Health Organization). The world health report 2003 – Shaping the future. *Neglected global epidemics: three growing threats*. Geneva: World Health Organization; 2003.

WHO (World Health Organization). Cardiovascular disease, 2012. Disponível em: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/. Acesso em: 11 out, 2012.

WHO (World Health Organization). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Acesso em: 12 mar, 2008.

WILDMAN, R.P.; MUNTNER, P.; REYNOLDS, K.; MCGINN, A.P.; RAJPATHAK, S.; WYLIE-ROSETT, J.; SOWERS, M.R. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). *Arch. Intern. Med.*, v.168, n.15, p.1617-1624, 2008.

WILLIAMS, R.R.; HUNT, S.C.; HEISS, G.; PROVINCE, M.A.; BENSON, J.T.; HIGGINS, M.; CHAMBERLAIN, R.M.; WARE, J.; HOPKINS, P.N. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am. J. Cardiol.*, v.87, n.2, p.129-135, 2001.

WILSON PW, D'AGOSTINO RB, LEVY D, BELANGER AM, SILBERSHATZ H, KANNEL WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*, v. 97, p.1837-1847, 1998.

YEH, E.T.; WILLERSON, J.T. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology. *Circulation*, v.107, p.370-371, 2003.

YOU, T.; RYAN, A.S.; NICKLAS, B.J. The metabolic syndrome in obese postmenopausal women: relationship to body composition, visceral fat, and inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v.89, n.11, p.5517-5522, 2004.

YOUNG, C.E.; KARAS, R.H.; KUVIN, J.T. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease. *Cardiol. Rev.*, v.12, n.2, p.107-119, 2004.

YUDKIN, J.S. Adipose tissue, insulin action and vascular disease-inflammatory signals. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, v.27 (Suppl 3), p.S25-S28, 2003.

YUDKIN, J.S.; STEHOUWER, C.D.A.; EMEIS, J.J.; COPPACK, S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, v.19, p.972-978, 1999.

YUGAR-TOLEDO, J.; MORENO JR, H. Implicações do tabagismo ativo e do tabagismo passivo como mecanismos de instabilização da placa aterosclerótica. *Rev. Soc. Cardiol. São Paulo*, v.12, n.4, p.595-602, 2002.

YUSUF, S.; HAWKEN, S.; ÔUNPUU, S.; BAUTISTA, L.; FRANZOSI, M.G.; COMMERFORD, P.; LANG, C.C.; RUMBOLDT, Z.; ONEN, C.L.; LISHENG, L.; TANOMSUP, S.; WANGAI JR, P.; RAZAK, F.; SHARMA, A.M.; ANAND, S.S. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*, v.366, p.1640-1649, 2005.

ZWAKA, T.P.; HOMBACH, V.; TORZEWSKI, J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*, v.103, p.1194-1197, 2001.

ZOU, Z.; SHAO, J. Role of adipocytokines in obesity-associated insuline resistance. *J. Nutr. Biochem.*, v.19, n.5, p.277-286, 2008.

9 APÊNDICES

9.1- APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

CONTRIBUIÇÃO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA,
ASSOCIADAS OU SEPARADAMENTE, NOS FATORES DE RISCO
TRADICIONAIS E EMERGENTES PARA DOENÇA CARDÍACA CORONARIANA.

Prezada Senhora,

Você está sendo convidada para participar de uma pesquisa que visa avaliar a contribuição da síndrome metabólica e da obesidade sobre alguns fatores de risco inflamatórios para doença cardíaca coronariana em pacientes atendidos nos Ambulatórios de Nutrição do Centro Universitário de Belo Horizonte – Uni-BH e UNA. Este projeto justifica-se devido à necessidade de se avaliar o papel da obesidade nestes fatores de risco inflamatórios, independente da síndrome metabólica.

Sua participação nesse estudo é completamente voluntária.

Caso concorde em participar da pesquisa, precisaremos de uma amostra de seu sangue (20mL) que será coletada de uma veia do seu braço por um profissional treinado. Após a coleta de sangue e do oferecimento de um pequeno desjejum, você também responderá a um questionário sobre alterações e doenças que algum membro de sua família ou você, eventualmente, teve ou tem, uso de medicamentos e atividades físicas. Você também terá seu peso, altura, pressão arterial e percentual de gordura corporal medidos. O tempo total para a realização de todo o procedimento é cerca de 1 hora.

As amostras de sangue coletadas serão usadas exclusivamente para os exames propostos nesta pesquisa (colesterol total e frações, triglicérides, glicose,

interleucina-1 β , fator de necrose tumoral- α , proteína C reativa, fibrinogênio). Todos os dados coletados são sigilosos.

Faremos o máximo para minimizar os riscos e desconfortos que podem ocorrer (dor e hematoma durante a coleta de sangue). Você poderá tirar as dúvidas a respeito desse estudo em qualquer momento no decorrer da pesquisa ou desistir de participar. Não haverá remuneração ou vantagens pessoais com sua participação.

Os resultados de todos os exames serão fornecidos para você após todas as análises.

Caso não queira participar do estudo, sinta-se livre para fazê-lo, sem nenhum prejuízo para você. O seu atendimento no Ambulatório de Nutrição não sofrerá alterações.

Se você necessitar de mais esclarecimentos a respeito desta pesquisa, por favor, entre em contato com a Dra Jacqueline Alvarez-Leite pelo telefone (031) 3409-2629 ou a nutricionista Sabrina Alves Ramos 8802-7909. Caso tenha dúvidas sobre o aspecto ético ou o andamento da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em pesquisa da UFMG, que a aprovou (Av. Antônio Carlos, 6627, 2º andar, sala 2005, Pampulha. Telefax: 3409-4592).

Eu, _____, concordo em participar do estudo.

Assinatura

Pesquisador Responsável

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20

9.2- APÊNDICE B

ANAMNESE

Data da Avaliação: __/__/__ Grupo: _____

Nome: _____ E-mail: _____

Endereço: _____

Data de Nascimento: _____ Idade: _____ anos

Gravidez: ()S ()N N° de filhos: _____

Ciclo menstrual: _____ Anticoncepcional: ()S ()N Reposição hormonal: ()S ()N

Tabagismo: ()S ()N Quantos cigarros/dia: _____ Há quanto tempo fuma: _____

Ex-tabagista: : ()S ()N Parou há: _____ Por quanto tempo fumou? _____

Presença de alguma patologia? Quais: _____

Uso de medicamento ou suplemento: Quais: _____

Pratica Atividade Física: ()S ()N Qual exercício? _____

Quantas vezes por semana: _____ Quanto tempo/vez: _____ minutos.

Cor da pele: () Branca () Negra () Parda ou Morena

História familiar (pais ou irmãos) de infarto, AVC, morte súbita, claudicação intermitente (homens < 55 anos e mulheres < 65 anos)? ()S ()N

Qual a patologia e o grau de parentesco? _____

Renda Familiar: _____ N° de pessoas que vivem com a renda: _____

Peso: _____ kg Altura: _____ cm ; _____ cm IMC: _____ kg/m²

Circunferência abdominal: _____ cm

Bioimpedância

Massa gorda: _____ Massa Magra: _____ TMB: _____ %GC: _____

Pressão arterial sistólica: _____ mmHg ; _____ mmHg ; _____ mmHg

Pressão arterial diastólica: _____ mmHg ; _____ mmHg ; _____ mmHg