



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO
DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

HUGO TADASHI KANO

**PARTICIPAÇÃO TIO-REDOX NO CURSO
DA SÍNDROME METABÓLICA DE
PARTICIPANTES DE PROGRAMA PARA
MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini
Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Dorotéia Borges dos Santos

**Botucatu
2018**

HUGO TADASHI KANO

PARTICIPAÇÃO TIO-REDOX NO CURSO DA
SÍNDROME METABÓLICA DE
PARTICIPANTES DE PROGRAMA PARA
MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre
em Patologia.

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini
Co-orientadora: Profa. Dra. Maria Dorotéia Borges dos Santos

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Kano, Hugo Tadashi.

Participação Tio-Redox no curso da síndrome metabólica de participantes de programa para mudança do estilo de vida / Hugo Tadashi Kano. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Roberto Carlos Burini

Coorientador: Maria Dorotéia Borges dos Santos

Capes: 40105008

1. Síndrome metabólica. 2. Stress oxidativo. 3. Glutaciona. 4. Oxirredução. 5. Homocisteína.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica; estresse oxidativo; glutaciona; homocisteína; tio-redox.

Hugo Tadashi Kano

PARTICIPAÇÃO TIO-REDOX NO CURSO DA
SÍNDROME METABÓLICA DE
PARTICIPANTES DE PROGRAMA PARA
MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA

Comissão Julgadora da Defesa de Dissertação de Mestrado

Prof. Titular Roberto Carlos Burini
Orientador/Presidente/1º Titular

Profa. Dra. Luciene de Souza Venâncio Lotufo Brant
2ª Titular

Prof. Dr. Rodrigo Minoru Manda
3º Titular

Profa Dra. Camila Renata Correa Camacho
1ª Suplente

Profa. Dra. Crisieli Maria Tomeleri
2ª Suplente

22 de Fevereiro de 2018

Dedicatória

*Aos meus pais, Roberto Kiyoshi Kano e Julia Hiroko Oyamada Kano, e ao meu irmão, Rubens Yuji Kano, por todo apoio, carinho, educação e ensinamentos. Isto é parte do resultado de todo esforço de vocês em fazer de minha pessoa alguém bem sucedido e exemplo para família. Esta conquista é muito mais suas do que minha.
"Não busco a comemoração, almejo a exaltação" (Hugo Tadashi Kano)*

Agradecimentos

Ao Professor Titular e Orientador Roberto Carlos Burini por toda ajuda, ensinamentos, orientação e oportunidades oferecidas ao longo desses anos no Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri). Exemplo de profissional e de ser pensante, simplesmente uma das referências na área e mostrando o que é trabalhar fazendo o que gosta.

"O melhor exercício é aquele que é feito." (Roberto Carlos Burini)

"A evolução do Homem passa, necessariamente, pela busca do conhecimento." (Sun Tzu)

À Professora Luciene de Souza Venâncio Lotufo Brant pela paciência, disponibilidade e atenciosidade. Meus sinceros agradecimentos pela participação e ajuda para a evolução e conclusão deste trabalho.

"Para cada esforço disciplinado, há múltiplas recompensas." (Jim Rohn)

À Professora Crisieli Maria Tomeleri pela atenciosidade e disponibilidade em fazer parte da banca. Além do suporte nas atividades assistenciais e de pesquisa científica no CeMENutri.

"Tentar não significa conseguir, mas certamente quem conseguiu tentou." (Aristóteles)

À Professora Maria Dorotéia Borges dos Santos pela co-orientação e pela atenciosidade e suporte.

"Aquele que se empenha a resolver as dificuldades, resolve-as antes que elas surjam. Aquele que se ultrapassa a vencer os inimigos, triunfa antes que as suas ameaças se concretizem." (Sun Tzu)

Aos amigos de longa data Tatiane Villa, Jully Nagaya, Alexandre Kitagawa e Rafael Lombi.

"Conheça pela percepção instintiva coisas que não podem ser vistas ou notadas." (Miyamoto Musashi)

À "Cozinha XLV" (Diego Petrocelli, Elisa Ito Kawahara, Nadine Helena Pelegrino Bastos Maués, Simone Lopes Stanzani) pela amizade, ousadia e alegria. Fizemos história na Biomedicina - Turma XLV - UNESP-Botucatu. Privilégio ter estudado com vocês.

"O soldado que vai à guerra (da vida e seus desafios) e tem medo (da derrota) é nada mais nada menos que um covarde.." (autoria desconhecida)

À Empresa, República e Família "RT Company Home&Living" que me acolheu e teve participação ímpar em minha formação profissional e pessoal. Aos amigos/irmãos dessa "famiglia": Dany Bruno Grossklaus, Rafael Gelaleti, João Priolli, Iberê Araujo, Murilo Filla, Diego Marcelino, Luiz Constantino, Gustavo Branco, Paulo Melo, Vitor Hugo Parra, Gabriel Perez, Mateus Pontin, Inaiã Vieira, Guilherme Soares, Kayque Fracarolli, Rodolfo Cicolin, Pedro Pellicano, Erick Stoppa, Bruno Gomes, Jensen Faria, Lucas Piato, Vinicius Barco, João Barbosa, Ueslen Santos, agregados(as), antigos moradores e fundadores.

"O fracasso é apenas o sucesso inacabado, portanto, não deixe de finalizar o que você começou." (Hugo Tadashi Kano)

À Equipe de Laboratório pela orientação, aprendizado, experiência, didática, carisma, diversão, cotidiano e espontaneidade. Em especial ao Fernando Moreto, Rodrigo Minoru Manda, Gabriel Augusto Torezan, Roberta Selingardi, Ligia Mayumi Abe, Gabriel Nogueira Vilches, Layene Peixoto Barros, Fábio Perez e Ingrid Volavicius. E à Mariana Santoro Nakagaki, Caroline das Neves Mendes Nunes e Beatriz Cabrini Momesso por toda ajuda nesse curso natural da evolução de minha pessoa no âmbito pessoal e profissional.

*"A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê."
(Arthur Schopenhauer)*

"É nas dificuldades que encontramos a superação." (Hugo Tadashi Kano)

Aos participantes do programa para mudança do estilo de vida "Mexa-Se Pró-Saúde" pela adesão e comprometimento ao projeto, além da alegria e perseverança em busca de qualidade de vida.

"O sedentarismo é o caminho para morte, a fluidez é o caminho para vida." (Miyamoto Musashi)

À Professora Camila Renata Corrêa Camacho e sua equipe pela atenciosidade e suporte no conhecimento científico e nas análises laboratoriais em parceria com o CeMENutri.

"Encantos impressionam a vista, mas o mérito ganha o coração." (Alexander Pope)

A todos os profissionais que passaram pelo Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição pela contribuição multiprofissional no conhecimento teórico-prático e na realização deste e de outras dezenas de projetos e conquistas que este Centro de Excelência obteve até o presente momento e irá obter nos próximos anos. Agradecimentos especiais para Franz Homero Paganini Burini, Okesley Teixeira, Edilaine Michelin, Nelson de Oliveira Machado, Kátia Cristina Portero McLellan, Leonardo José Pires de Oliveira, Erick Prado de Oliveira, Natasha Aparecida Grande de França, Sílvia Regina Estevam, Loraine Gollino, Isabella Calahani, Rafael Rezende Ferreira, Rafael Lima, Giovana Caramaschi Degelo e alunas de iniciação científica.

"Não apenas entenda, mas também compreenda os mandamentos das diversas profissões." (Miyamoto Musashi)

As funcionárias Bruna Camargo da Silva, Rosângela da Silva Lobo e Rosemary Cristina da Silva (Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação, UNESP-Botucatu-Câmpus Rubião Júnior) por toda assistência ao longo da graduação, programa de aprimoramento profissional e mestrado.

"Considere a si mesmo com leveza; considere o mundo com profundidade." (Miyamoto Musashi)

Ao Escritório de Apoio a Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (EAP-FMB), particularmente ao Professor Doutor José Eduardo Corrente e ao Professor Adjunto Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza por todo suporte oferecido ao longo da pós-graduação.

"Nem tudo que pode ser contado conta e nem tudo que conta pode ser contado." (George Gallup)

À Professora Márcia Guimarães da Silva pelos ensinamentos na graduação e atenciosidade e suporte na pós-graduação.

"Algumas pessoas gostariam que algo acontecesse. Algumas desejam que aconteça. E outras fazem acontecer." (Michael Jordan)

As secretárias Vânia do Amaral Soler (Programa de Pós-Graduação em Patologia) e Cinthia Scolástico C. de Souza (EAP-FMB) por todo apoio no período de pós-graduação.

"A excelência do serviço prestado por vocês repercute no nosso." (Hugo Tadashi Kano)

À todos que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão dessa dissertação.

"MUSHIN: 'O pensar em nada'. A procura da vacuidade mental e da libertação de todo pensamento é o centro da paz interior na imensidão do universo." (Kimura Sensei, Mie Kenjinkai)

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado que possibilitou o desenvolvimento e conclusão desta pesquisa científica e dissertação de mestrado.

Epígrafe

"É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito e nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota" (Theodore Roosevelt)

Lista de Abreviaturas

ARTIGO DE REVISÃO

AGEs: produtos finais de glicação avançada
AGLs: ácidos graxos livres
AHA: American Heart Association
Akt: proteína quinase B
ALT: alanina aminotransferase
PA-1: proteína ativadora -1
ApoA-I: apolipoproteína A-1
AST: aspartato aminotransferase
ATP: adenosina trifosfato
B2: riboflavina
B6: piridoxina
B9: folato
B12: cobalamina
BHMT: homocisteína metiltransferase dependente de betaína
BR: Balanço Redox
CA: circunferência abdominal
CBS: cistationina-B-sintase
CeMENutri: Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição
CGL: glutamato-cisteína ligase
Cys: cisteína
DAC: doença arterial coronariana
DCNTs: doenças crônicas não transmissíveis/doenças da modernidade
DCVs: doenças cardiovasculares
DGHNA: Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
DNA: ácido desoxirribonucléico
EHNA: esteato hepatite não-alcoólica
EI: estresse inflamatório
EO: estresse oxidativo
ER: Estado Redox; GSH/GSSG
EROs: espécies reativas de oxigênio
γ-GT: gama glutamiltranspeptidase
GNMT: glicina N-metiltransferase
GPx: glutatona peroxidase
GSH: glutatona reduzida
GSSG: glutatona oxidada
GSH/GSSG: estado redox
GSHt: glutatona total
HbA1C: hemoglobina glicada
Hcy: homocisteína
HDL-c: lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
IAS: Índice de Alimentação Saudável
IGH: Índice de Gordura Hepática
IL-6: interleucina-6
IMC: Índice de Massa Corporal
IPAQ: questionário internacional de atividade física
IRS-1: receptor de insulina-1
JNK: c-Jun N-terminal kinase
LDL-c: lipoproteína de baixa densidade
MAT: metionina adenosil-transferase
MCP-1: proteína quimioatratadora de monócitos
MDA: malondialdeído
Met: metionina
MetS: Metabolic Syndrome

MEV: programa para mudança do estilo de vida
MS: metionina transferase
NADPH: fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida
NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute
NF- κ B: fator nuclear kappa B
NO: óxido nítrico
OMS: Organização Mundial da Saúde
PAF-AH: fator ativador de plaquetas acetilhidrolase
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível
PI3K: fosfatidilinositol 3-quinase
PON: paraoxonase
PPAR α : receptor ativado por proliferador de peroxissoma
RAGE: receptor de produtos finais de glicação avançada
RNA: ácido ribonucléico
SAM: S-adenosilmetionina
SAH: S-adenosilhomocisteína
SM: Síndrome Metabólica
TG: triglicerídios/triacilglicerol
Tio-Redox: compostos Tio-Redox/aminotióis
TOTG: teste oral de tolerância à glicose
TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa
VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade

ARTIGO ORIGINAL

AGEs: produtos finais de glicação avançada
AGLs: ácidos graxos livres
AHA: American Heart Association
API: Atherogenic Plasma Index
ATP: adenosina trifosfato
BR: Balanço Redox
CA: circunferência abdominal
CeMENutri: Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição
CHDRisk: Coronary Heart Disease risk
CVD: cardiovascular disease
Cys: cisteína
DAC: doença arterial coronariana
DCNTs: doenças crônicas não transmissíveis/doenças da modernidade
DCVs: doenças cardiovasculares
DGHNA: Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
DNA: ácido desoxirribonucléico
EHNA: esteato hepatite não-alcoólica
EI: estresse inflamatório
EO: estresse oxidativo
ER: Estado Redox; GSH/GSSG
EROs: espécies reativas de oxigênio
 γ -GT: gama glutamiltranspeptidase
GPx: glutaciona peroxidase
GSH: glutaciona reduzida
GSSG: glutaciona oxidada
GSH/GSSG: estado redox
GSHt: glutaciona total
Hcy: homocisteína
HDL-c: lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance
HPLC: High Performance Liquid Chromatography
IAP: Índice Aterogênico Plasmático

IAS: Índice de Alimentação Saudável
IGH: Índice de Gordura Hepática
IL-6: interleucina-6
IMC: Índice de Massa Corporal
IPAQ: questionário internacional de atividade física
IRS-1: receptor de insulina-1
IR: Insulin Resistance
IS: Inflammatory Stress
LDL-c: lipoproteína de baixa densidade
LSMP: lifestyle modification program
MDA: malondialdeído
Met: metionina
MetS: Metabolic Syndrome
MEV: programa para mudança do estilo de vida
NADPH: fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida
NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
NHLBI: National Heart Lung and Blood Institute
NF- κ B: fator nuclear kappa B
NO: óxido nítrico
OMS: Organização Mundial da Saúde
OS: oxidative stress
PAD: pressão arterial diastólica
PAS: pressão arterial sistólica
PCR-us: proteína C-reativa ultrasensível
RAGE: receptor de produtos finais de glicação avançada
RNA: ácido ribonucléico
SAM: S-adenosilmetionina
SAH: S-adenosilhomocisteína
SM: Síndrome Metabólica
t2DM: type 2 Diabetes Mellitus
TG: triglicerídios/triacilglicerol
Tio-Redox: compostos Tio-Redox; aminotióis
TNF- α : fator de necrose tumoral-alfa
VLDL: lipoproteína de muito baixa densidade

Lista de Figuras - Revisão da Literatura

Figura 1. Grupo funcional Tiol e estrutura química dos aminotióis.....	19
Figura 2. Reações de oxidação (tiol para dissulfeto) e redução (dissulfeto para tiol).....	19
Figura 3. Estrutura química dos aminoácidos sulfurados: metionina, homocisteína e taurina.....	20
Figura 4. Metabolismo da metionina (transmetilação, remetilação e transsulfuração).....	21
Figura 5. Estado Redox e função antioxidante da glutatona.....	23

Lista de Figuras - Artigo Científico

Figura 1. Fluxograma da seleção amostral.....	47
Figura 2. Equação para cálculo do IGH.....	51
Figura 3. Correlações entre os indicadores pró-oxidativos/antioxidantes e anormalidades (DAC, IAP, DM2, SM, DGHNA, EI, RI, Obesidade Abdominal e Obesidade).....	59

Lista de Tabelas - Revisão da Literatura

Tabela 1. Critérios para diagnóstico da Síndrome Metabólica.....	27
---	-----------

Lista de Tabelas - Artigo Científico

Tabela 1. Critérios para diagnóstico da Síndrome Metabólica.....	52
Tabela 2. Caracterização da amostra: demográfica, sócioeconômica, antropométrica, qualidade da dieta, nível de atividade física, DGHNA, DM2 e SM, Aterogênese (IAP) e Risco de DAC.....	54
Tabela 3. Indicadores pró-oxidativos e antioxidantes de acordo com as anormalidades: Obesidade, Obesidade Abdominal, RI, EI e DGHNA.....	55
Tabela 4. Indicadores pró-oxidativos e antioxidantes de acordo com as anormalidades: SM, DM2, IAP e Risco de DAC.....	57

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras e Tabelas

1.Revisão da Literatura.....	15
1.1.1.Resumo em português da Revisão de Literatura.....	16
1.1.2.Resumo em inglês da Revisão de Literatura.....	17
1.1.3.Introdução.....	18
1.1.4.Balanço Redox.....	18
1.1.5.O Grupo Tiol e sua importância biológica.....	18
1.1.6.Via de Transsulfuração do metabolismo da metionina.....	19
1.1.7.Obesidade.....	24
1.1.8.Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica.....	25
1.1.9.Síndrome Metabólica.....	26
1.1.10.Repercussões da Síndrome Metabólica: DM2 e DCVs.....	29
1.1.11.Considerações finais.....	31
1.1.12.Referências bibliográficas.....	32
2.Artigo Científico.....	39
2.1.1.Resumo em português do Artigo Científico.....	40
2.1.2.Resumo em inglês do Artigo Científico.....	42
2.1.3.Introdução.....	44
2.2.Materiais e Métodos.....	46
2.2.1.Desenho do estudo.....	46
2.2.2.Triagem.....	47
2.2.3.Avaliação da composição corporal.....	47
2.2.4.Avaliação da qualidade da dieta.....	48
2.2.5.Coleta sanguínea e análises laboratoriais gerais.....	48
2.2.6.Resistência Insulínica.....	49
2.2.7.Diabetes Mellitus tipo 2.....	49
2.2.7.Estresse Inflamatório.....	49
2.2.8.Malondialdeído.....	49
2.2.9.Glutationa total, oxidada e reduzida.....	50
2.2.10.Homocisteína e Cisteína.....	50
2.2.11.Índice de Gordura Hepática.....	51
2.2.16.Índice Aterogênico Plasmático.....	51
2.2.17.Escore de Framingham.....	51
2.2.12.Diagnóstico da Síndrome Metabólica.....	52
2.2.13.Análise Estatística.....	52
2.3.Resultados.....	53
2.4.Discussão.....	61
2.5.Limitações do estudo.....	65
2.6.Conclusão.....	65
2.7.Referências bibliográficas.....	66
3.Anexos.....	74

*Capítulo I**Revisão da Literatura*

"Aspectos fisiopatológicos de compostos Tio-Redox no curso da Síndrome Metabólica"

Hugo Tadashi Kano^{1,2} & Roberto Carlos Burini¹

¹Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) - Departamento de Saúde Pública - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

²Programa de Pós-Graduação da Patologia - Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Resumo

A prevalência mundial de Síndrome Metabólica (SM) está aumentando drasticamente nos últimos anos. Esta desordem consiste de um conjunto de condições metabólicas, contemplando hiperadiposidade abdominal, resistência insulínica (RI), dislipidemia e hipertensão, e é fator de risco para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCVs). Muitos estudos indicam a participação do estresse oxidativo (EO) junto com o estado estresse inflamatório (EI) como parte do desenvolvimento e agravamento da SM e surgimento das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs). O EO é caracterizado como estado de desequilíbrio entre os sistemas oxidativo e antioxidante, resultando no excesso de espécies reativas de oxigênio (EROs), menor capacidade antioxidante e efeitos deletérios a tecidos e células. A regulação das reações de oxidação e redução são importantes para o controle de funções fisiológicas e combate ao estresse. Diante disso, os aminotióis ou compostos tio-redox (homocisteína, cisteína e glutatona) exercem importante papel no equilíbrio do estado redox celular. Neste artigo de revisão, analisamos os aspectos fisiopatológicos de compostos tio-redox no curso da SM.

Palavras-chave: Tio-Redox, glutatona, homocisteína, estresse oxidativo, Síndrome Metabólica

"Pathophysiological aspects of Thiol-Redox compounds in the course of Metabolic Syndrome"

Hugo Tadashi Kano^{1,2} & Roberto Carlos Burini¹

¹Center for Nutrition and Exercise Metabolism (CeMENutri) - Public health Department - Botucatu Medical School - UNESP

²Pathology Post Graduation Program - Pathology Department - Botucatu medical School - UNESP

Abstract

The worldwide prevalence of Metabolic Syndrome (MetS) has been increasing dramatically in recent years. MetS is a set of metabolic conditions, including abdominal hyperadiposity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension, and is a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Many studies indicate the participation of oxidative stress along with the pro-inflammatory state as part of the development and aggravation of MetS and emergence of chronic noncommunicable diseases. Oxidative stress is characterized as a state of imbalance between oxidative and antioxidant systems, resulting in excess of reactive oxygen species, lower antioxidant capacity and deleterious effects on tissues and cells. The regulation of the oxidation and reduction reactions are important for the control of physiological functions and the fight against stress. In view of this, the aminothiols or thiol-redox compounds (homocysteine, cysteine and glutathione) play an important role in the equilibrium of the cellular redox state. In this review article, we analyze the pathophysiological aspects of thiol-redox compounds in the course of MetS.

Keywords: Thiol-Redox, glutathione, homocysteine, oxidative stress, Metabolic Syndrome

INTRODUÇÃO

Balanço Redox

As reações de oxirredução (Redox) são reações de transferência de elétrons com a participação de agentes oxidantes e redutores. Tanto oxidação quanto redução são processos que ocorrem ao mesmo tempo, por isso são também denominados como Reação Redox ou Balanço Redox (BR) [1]. O BR é essencial não somente como controlador fisiológico de funções celulares como também mecanismo de resposta ao estresse [1, 2]. A homeostase envolvendo a participação do oxigênio é mantida por reações de oxirredução com a transferência de elétrons entre dois compostos químicos: os que perdem elétrons (oxidados) e os que ganham elétrons (reduzidos) [3].

O desequilíbrio do BR favorece o estado de estresse oxidativo (EO) e, conseqüentemente, a citotoxicidade celular. O EO é caracterizado pelo desequilíbrio entre a produção de radicais livres e o sistema de defesa antioxidante, observa-se o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($HO\cdot$) e o superóxido ($O_2^-\cdot$), contribuindo para peroxidação lipídica, oxidação de ácidos nucleicos e proteínas, e lesões celulares [4, 5, 6, 7]. Diante do desequilíbrio no BR e instalação do quadro de EO, a biodisponibilidade de compostos contendo grupo tiol possuem importante participação em processos de sinalização mediados pelas EROs.

O Grupo Tiol e sua importância biológica

O termo tiol ou sulfidril refere-se ao grupo funcional "-SH" (H: hidrogênio e S: enxofre) que possui um átomo de enxofre ao invés de um átomo de oxigênio [8] (**Figura 1**). Os tióis possuem relevância biológica por serem reativos e ubíquitos [8]. A reação mais comum dos tióis é sua oxidação por agentes oxidantes (principalmente o oxigênio) para dissulfetos/dissulfuretos, que apresentam ligações "-S-S-" em sua estrutura química [9]. Por sua vez, os dissulfetos podem sofrer reação de redução e serem convertidos aos tióis por ação de agentes redutores (exemplo: hidrogênio na presença de agentes catalisadores como metais de transição) [10] (**Figura 2**). Particularmente, no estudo das Doenças Crônicas Não-Transmissíveis ou Doenças da Modernidade (DCNTs) vale destacar a importância dos aminotióis: homocisteína (Hcy), cisteína (Cys) e glutathiona total (GSht) [8] (**Figura 1**). Por apresentarem grupo tiol em sua estrutura e sua

relevância no BR e no EO, pode-se denominá-los como compostos Tio-Redox (Tio-Redox).

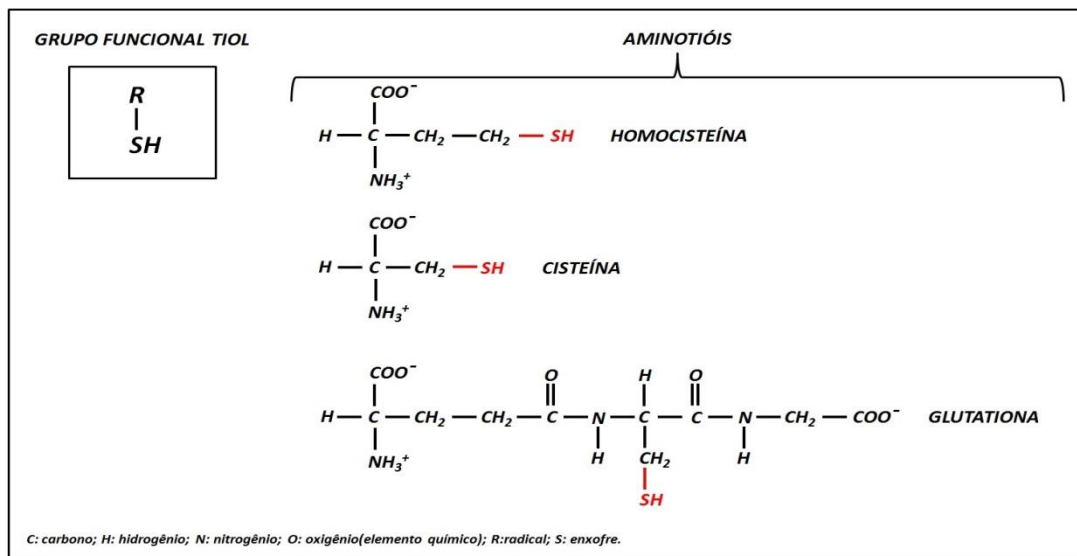


Figura 1. Grupo funcional Tiol e estrutura química dos aminotióis. Adaptado de Lee *et al*, 2014 [8].

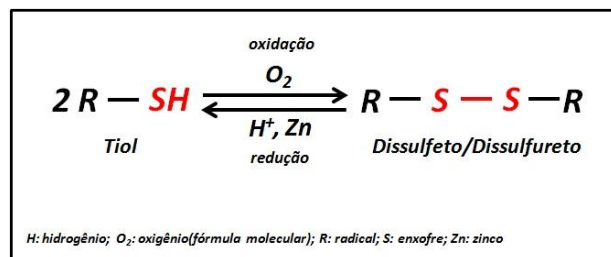


Figura 2. Reações de oxidação (tiol para dissulfeto) e redução (dissulfeto para tiol). Adaptado de Burgoyne & Eaton, 2011 [10].

Via de Transsulfuração do Metabolismo da Metionina

O metabolismo da metionina envolve 3 processos: transmetilação, remetilação e transsulfuração. Também conhecido como metabolismo do 1-carbono ou metabolismo de aminoácidos sulfurados, 85% de seu metabolismo ocorre em tecidos hepáticos [11, 12] e possui participação de aminoácidos sulfurados e de vitaminas do complexo B (riboflavina:B2, piridoxina:B6, folato:B9 e cobalamina:B12) [13]. Os aminoácidos sulfurados (metionina(Met), Hcy, Cys e taurina) contém enxofre ao invés de oxigênio em sua estrutura química [14] (**Figura 3**). O enxofre possui menor eletronegatividade que o oxigênio, logo, os sulfurados são menos hidrofóbicos e maior facilidade de formação de ligações dissulfeto [15, 16].

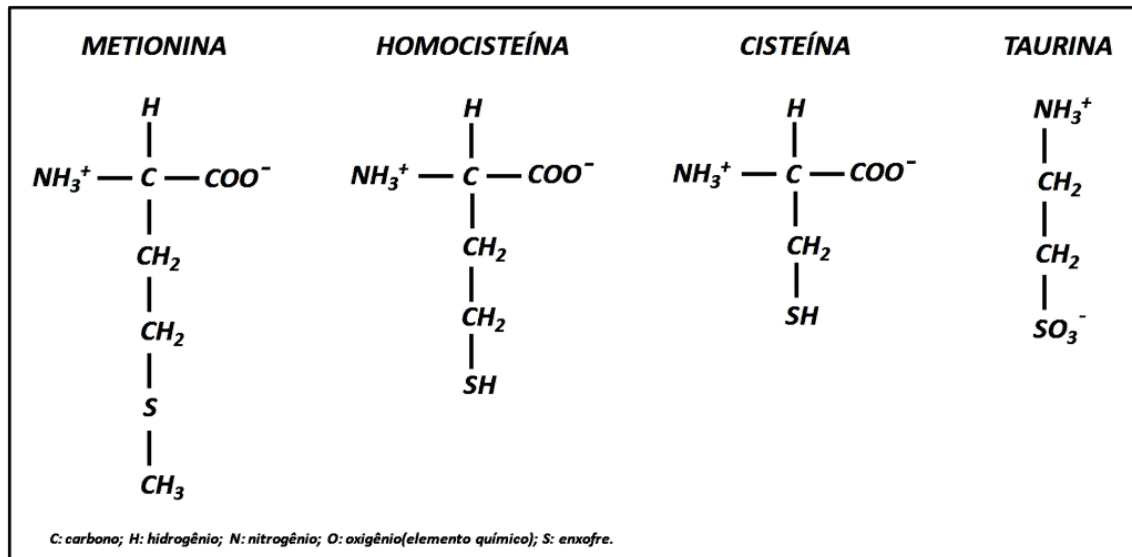


Figura 3. Estrutura química dos aminoácidos sulfurados: metionina, homocisteína, cisteína e taurina. Adaptado de Mukwevho *et al*, 2014 [14].

A Met é necessária para síntese de proteínas, enquanto que sua forma ativada, S-adenosilmetionina (SAM), serve como doadora de grupos metil (-CH₃) importantes para formação de proteínas, nucleotídeos de DNA e RNA, fosfolipídios de membrana, síntese de creatina, fosfatidilcolina e carnitina, além da metilação de histonas e regulação da expressão gênica via citosina [17, 18, 19]. A Met possui ATP (adenosina trifosfato) ligada ao seu átomo de enxofre, que por ação da metionina adenosiltransferase (MAT) leva a formação do SAM. O SAM se condensa com glicina, resultando na liberação de grupos metil e sarcosina para formação do S-adenosilhomocisteína (SAH). Essa reação é catalisada pela enzima glicina N-metiltransferase (GNMT) e regula a proporção SAM:SAH para oferta de grupos metil. A SAH sofre ação da SAH-hidrolase, originando adenosina e Hcy [15, 17, 20, 21]. Esse processo é denominado de transmetilação [22] (**Figura 4**).

Na remetilação [22] (**Figura 4**), a Hcy pode ser metilada de volta à Met, pela atividade da metionina sintetase (MS) com participação de vitaminas do complexo B (B2, B9 e B12), ou via homocisteína metiltransferase dependente de betaína (BHMT), com participação da betaína resultante da oxidação da colina ou proveniente da ingestão alimentar [15, 17].

No processo irreversível de transsulfuração [22] (**Figura 4**), a Hcy é combinada a serina em reação catalisada pela enzima dependente de B6, a cistationina-B-sintase (CBS), formando a cistationina. A cistationina, por ação da cistationina γ -liase, é clivada originando α -ketobutirato e Cys. Os produtos metabólicos mais importantes derivados da

Cys são taurina, sulfato, fonte de enxofre para síntese de coenzima A e GSht [17, 19]. Aproximadamente 50% da biodisponibilidade de Cys nos hepatócitos é voltada para síntese de GSht [15, 16]. Por reação catalisada pela glutamato-cisteína ligase (GCL), ocorre formação da γ -glutamil-cisteína, em seguida, pela adição de glicina tem-se a formação de γ -glutamil-cisteinil-glicina, conhecida por GSht [15, 20].

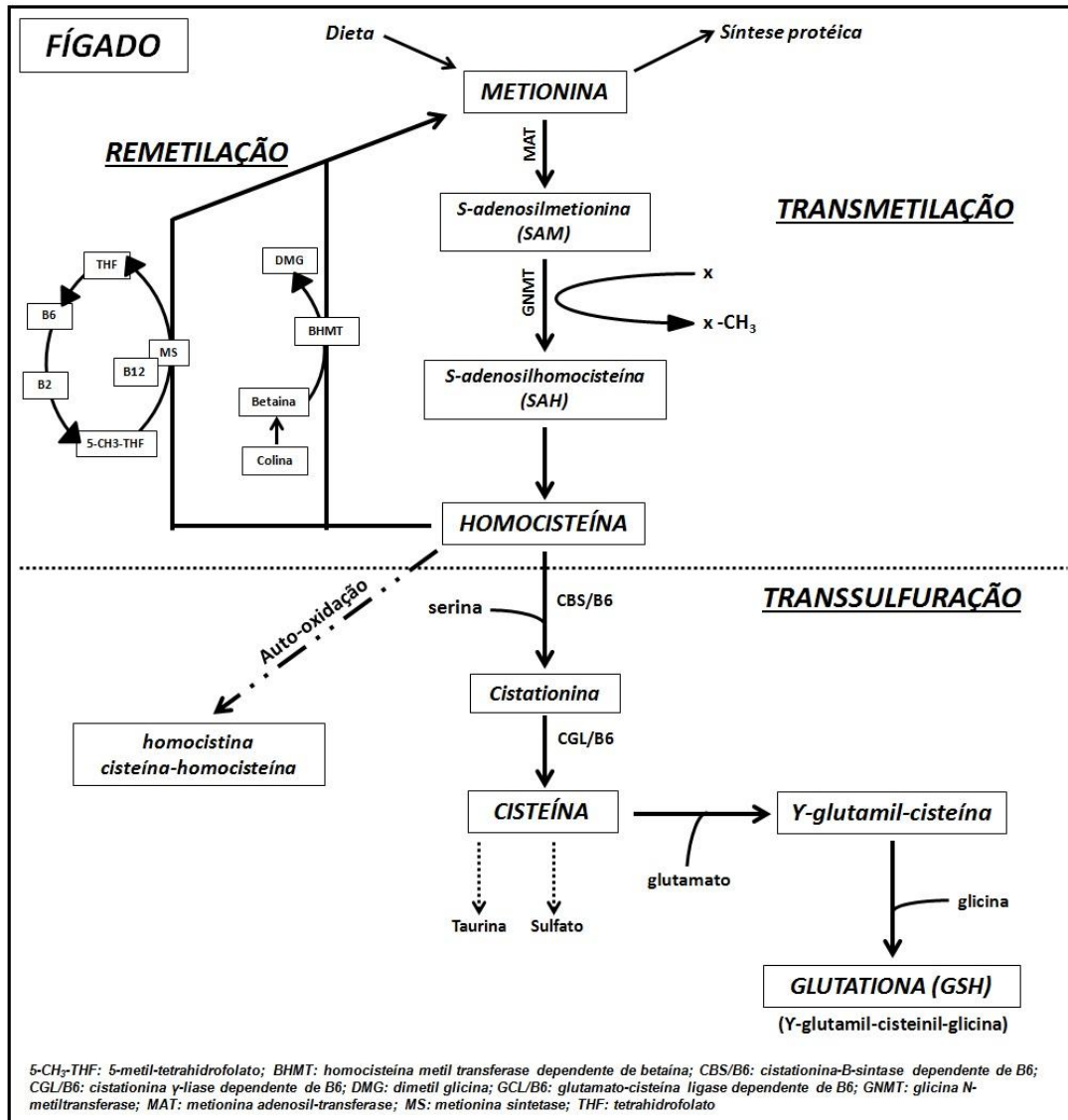


Figura 4. Metabolismo da Metionina (Transmetilação, Remetilação e Transsulfuração).

Adaptado de Borges-Santos, 2007 [22].

A transsulfuração é sensível ao equilíbrio entre agentes pró-oxidativos e antioxidantes no organismo, logo, o aumento do EO, principalmente de H₂O₂, estimula o aumento da taxa de transsulfuração com concomitante redução de antioxidantes [15, 23, 24, 25].

Estudos anteriores já demonstraram a Hcy como fator de risco independente para doenças cardiovasculares (DCVs) [26, 27, 28]. Se a Hcy é causa ou efeito ainda não está claro. A Hcy pode estar elevada por distúrbios genéticos, de caráter autossômico recessivo, com deficiência da enzima CBS (homocistinúria) [29, 30]. Do ponto de vista nutricional, a hiperhomocisteinemia é decorrente de deficiências de vitamina B12 (cofator essencial) ou de ácido fólico (cosubstrato) [31, 32]. A Hcy se acumula dentro de células e fluídos corporais, até 5% da Hcy plasmática encontra-se livre em sua forma reduzida, enquanto que 70%-80% circulam ligados a proteína plasmáticas, dentre elas a albumina [33, 34]. Como consequência disso, tem-se o comprometimento da síntese de Cys, reduzindo sua biodisponibilidade [31, 32, 33, 34].

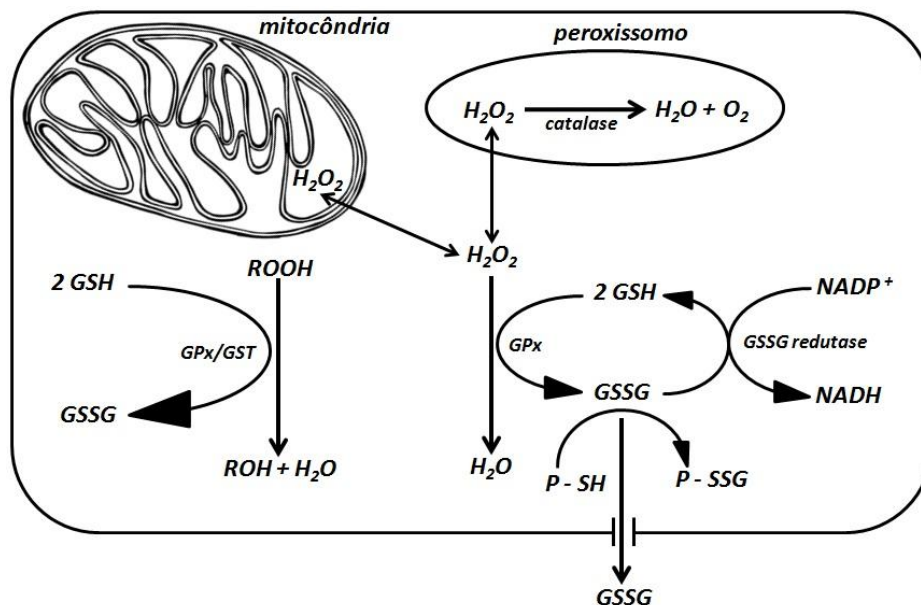
Na presença de EO, é observado aumento da produção de H_2O_2 , $O_2^{\cdot-}$ e HO^{\cdot} como produtos da auto-oxidação da Hcy para dissulfetos de homocistina (dímero da Hcy) e de cisteína-homocisteína (dissulfeto misto) na circulação sanguínea [33, 35, 36], o que confere efeitos citotóxicos ao endotélio vascular, estímulo para ativação da cascata de coagulação e aumento da adesão plaquetária [33, 35, 36], além de estímulo para oxidação da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) [36, 37].

Em 1888, J. de Rey-Pailhade descobriu a GSht e a denominou como "philotion" (amor e enxofre em grego) [38], foi considerada tão importante com tantas funções vitais a ponto de ser imaginada como substância "origem da vida" [39]. Em 1921, Sir Frederick Gowland Hopkins identificou que o "philotion" era um dipeptídeo composto por Cys e glutamato, Hopkins denominou a substância como "glutathion" [40]. Mais tarde, em 1929, Hopkins propôs que a GSht é um tripeptídeo formado por Cys, glutamato e glicina [41]. A GSht (γ -glutamil-cisteinil-glicina) é sintetizada no citosol de todas as células de mamíferos, possui um turnover constante e é altamente concentrada no tecido hepático, fazendo do fígado o órgão central neste fluxo dinâmico [4, 42].

A GSht está presente na maioria das células e é o tiol mais abundante no meio intracelular [43], também considerada multifuncional por estar presente em diversas funções, como eliminação de radicais livres, manutenção do status de tiol das proteínas, serve como reservatório para Cys, modulação de processos celulares envolvendo síntese de DNA, atividade de receptores de neurotransmissores, homeostase do óxido nítrico (NO) e função imune [4, 44, 45]. É o principal antioxidante intracelular com maior atividade de detoxificação de compostos tóxicos endógenos e exógenos, convertendo-os em substâncias hidrossolúveis de baixa reatividade e facilmente eliminadas, devido a presença do grupo tiol [5, 6, 46].

No citosol, a GSht tem papel redutor do H_2O_2 na presença de glutiona peroxidase dependente de selênio (GPx) ou pela glutiona transferase [5, 6]. Enquanto que nos peroxissomos, pela ação da catalase [46]. A GSht é oxidada para forma de glutiona oxidada (GSSG), que por sua vez, para evitar danos oxidativos, é reduzida a glutiona reduzida (GSH) pela ação da glutiona redutase (GSSG redutase) às custas de fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH), formando um ciclo redox [44, 45, 46] (**Figura 5**). Contudo, o EO quando muito acentuado pode superar a capacidade antioxidante da célula de reduzir a GSSG a GSH, resultando no acúmulo de GSSG e esgotando a disponibilidade de GSht [5, 6, 7, 45].

Considerando a relevância do BR para funções fisiológicas do organismo e resposta ao estresse, o Estado Redox (ER) pode ser representado pela razão GSH/GSSG [47]. GSH/GSSG tem sido empregada como indicativo de ER e utilizada em inúmeros estudos [48, 49, 50, 51, 52, 53]. Essa razão no sentido de maiores concentrações de GSH e/ou menores de GSSG representa maior atividade antioxidante (melhor ER). Por outro lado, no sentido de maior GSSG e/ou menor GSH representa um estado pró-oxidativo elevado (ER comprometido) [47].



GSH: glutiona; GSSG: glutiona oxidada; GSSG redutase: glutiona oxidada redutase; GST: glutiona transferase; GPx: glutiona peroxidase; H_2O : água; H_2O_2 : peróxido de hidrogênio; NADPH: fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida; P: proteína; P-SH: grupos sulfidrilo/grupo tiol; P-SSG: dissulfetos mistos; ROOH: hidroperóxidos orgânicos.

Figura 5. Estado Redox e função antioxidante da glutiona Adaptado de Aquilano *et al*, 2014 [51].

Obesidade

A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial, sua prevalência dobrou nos últimos 40 anos em mais de 70 países [54, 55, 56], não por acaso já sendo considerada uma pandemia [54, 55]. A obesidade representa importante fator de risco para desfechos sistêmicos, incluindo Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica (DGHNA), DCVs e câncer [57, 58]. Observa-se também a presença de problemas de saúde considerados não fatais como apnéia do sono, problemas respiratórios das via aéreas superiores, infertilidade e osteoartrite [59]. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a obesidade a partir do Índice de Massa Corporal (quociente peso/estatura²) ≥ 30 kg/m², enquanto que o sobrepeso como IMC=25,0 a 29,9 [60].

O tecido adiposo não é apenas tecido de armazenamento de triacilgliceróis (TG); estudos mostram que é um tecido metabolicamente ativo, sendo considerado órgão endócrino, produzindo e secretando mediadores químicos, denominados adipocinas, atuando de forma autócrina, parácrina e endócrina [60, 61]. Os adipócitos hipertrofiados apresentam menor quantidade de receptores para insulina e maior para receptores adrenérgicos β -3, o que facilita a diapedese de monócitos ao estroma adiposo visceral, com produção de citocinas pró-inflamatórias, iniciando processo inflamatório crônico de baixo grau [62, 63]. Indivíduos obesos apresentam alterações nas concentrações dessas adipocinas com potencial efeito sistêmico no organismo, com aumento de proteínas de fase aguda (proteína C-reativa e fibrinogênio), ativação macrofagocitária [60, 61, 63], e principalmente, quadro de resistência insulínica (RI) [60, 62, 63].

Uma das consequências da hipertrofia do adipócito é a irrigação insuficiente levando a estado de hipóxia e, portanto, necrose celular [64, 65, 66]. Durante o processo de fagocitose para eliminação dessas células, ocorre infiltração inflamatória e aumento de EROs, principalmente H₂O₂ e peroxinitrito (ONOO⁻), que realizam oxidação de lipídios (peroxidação lipídica) e de glicose (glicação) [65, 66, 67].

Em indivíduos obesos, as defesas antioxidantes são menores quando comparadas aos eutróficos. Verifica-se correlações inversas entre os antioxidantes (GSH, GSH/GSSG e ácido úrico) e a adiposidade central (medidas de circunferência abdominal) e correlações positivas entre as EROs e peroxidação lipídica (malondialdeído: MDA) com a obesidade (IMC) [68, 69, 70]. Dentre as razões para essa menor defesa antioxidante nos obesos, podemos citar a baixa ingestão de alimentos ricos em antioxidantes (frutas, hortaliças e legumes), uma vez que a adequação

alimentar consiste um fator importante para o bom funcionamento do sistema antioxidante [68, 70, 71, 72]. Mesmo com a alimentação adequada, o obeso tende a produzir maiores quantidades de EROS, logo necessitando de maior utilização de antioxidantes. A prática regular de exercício físico contribui para respostas adaptativas favoráveis à melhora do sistema de defesa antioxidante com estímulos de enzimas antioxidantes e melhora do reparo ao dano oxidativo de baixo grau decorrente do exercício, entretanto, o hábito sedentário cada vez mais prevalente corrobora para ausência de respostas adaptativas do sistema de defesa decorrentes do exercício [73, 74, 75].

O estresse inflamatório (EI) e o EO estão interligados na obesidade. Alguns fatores de transcrição pró-inflamatória (fator nuclear kappa B: NF- κ B e proteína ativadora-1: PA-1) são redox sensíveis, portanto, as EROs desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez aumentam a produção de EROs [76, 77]. A hiperadiposidade central corrobora para propagação de sinais pró-oxidativos-inflamatórios, desempenhando importante papel na fisiopatologia de desfechos sistêmicos.

Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica

Como consequência da hiperadiposidade central, aliada a distúrbios metabólicos sistêmicos, os adipócitos atingem limites não fisiológicos e tornam-se incapazes de funcionar como armazenamento de energia na forma de triacilglicerol. Diante disso, observa-se quadro de lipotoxicidade, onde essa gordura é patologicamente armazenada em outros tecidos não armazenadores de gordura (tecidos ectópicos) como coração, músculo, pâncreas e fígado. O acúmulo de gordura nas células do fígado é caracterizado como esteatose hepática [78, 79, 80].

A DGHNA é determinada pela presença de $\geq 5\%$ de esteatose hepática (confirmada pela biópsia ou exames de imagem) ou a condição crônica de acúmulo de gordura no fígado, na ausência do consumo de álcool ou de medicamentos que promovem esteatose (exemplos: tamoxifeno ou amiodarona), ou de doenças hepáticas (hepatite viral, hepatite autoimune, hemocromatose e Doença de Wilson) [81, 82].

A prevalência de DGHNA é de até 32% na população mundial adulta, com o Brasil apresentando uma das taxas mais elevadas (30%) [83]. Os pacientes com DGHNA tendem a ser obesos (75%), podendo apresentar concomitantemente quadros de resistência insulínica (até 38%) ou DM2 (até 75%) [84]. A DGHNA está presente em mais de 90% dos obesos diabéticos [85]. Além disso, 60% dos pacientes que

desenvolvem DGHNA possuem quadro de Síndrome Metabólica (SM), com hiperadiposidade central, RI e dislipidemia como os componentes mais prevalentes [86].

A DGHNA pode ocorrer pelo desbalanço entre o afluxo de ácidos graxos livres (AGLs) provenientes da lipólise periférica com sua utilização, na β -oxidação, ou mobilização para a circulação, na forma de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs) [87, 88]. O excesso de AGLs leva ao acúmulo de TG e de metabólitos dos ácidos graxos (diacilglicerol e ceramidas), que possuem propriedades pró-inflamatórias e pró-apoptóticas em tecidos ectópicos, contribuindo para lipotoxicidade e lipoapoptose celular [88, 89].

O aumento de EROs favorece a peroxidação lipídica acentuada levando a inflamação e fibrogênese por meio da ativação de células estreladas [90, 91], além disso, parece inibir a secreção de VLDLs, corroborando para acúmulo de TG hepático. Em grau mais avançado da DGHNA, a esteatohepatite não-alcoólica (EHNA), a disfunção mitocondrial estimula a lipoapoptose de hepatócitos pela via das caspases, particularmente, a caspase 9 iniciadora de apoptose decorrente de EO grave (disfunção mitocondrial) [91, 92]. Ao mesmo tempo, como consequência de lesão hepática crônica associada ao acúmulo de TG intra-hepático, as células estreladas hepáticas passam por processo de ativação com subsequente fagocitose de corpos apoptóticos [90, 92].

O EO é o principal mecanismo na patogênese da evolução da DGHNA para a EHNA, e também da evolução da DGHNA para DCVs. A DGHNA aumenta em até 10 vezes o risco de mortalidade por DAC relacionado ao fígado [93, 94, 95]. A DGHNA é silenciosa e precede o quadro de SM [96].

Síndrome Metabólica

A SM, inicialmente denominada como "Síndrome X" ou "Síndrome da Resistência Insulínica", é uma constelação de fatores de risco cardiometabólicos, contemplando hiperadiposidade central, hiperglicemia de jejum, dislipidemia aterogênica (elevadas concentrações de TG e/ou lipoproteína de alta densidade (HDL-c) reduzida) e hipertensão arterial [97, 98, 99]. Esses fatores quando presentes em conjunto aumentam em cinco vezes o risco para desenvolvimento de DM2 e dobram para DCV [100, 101].

O critério para diagnóstico da SM mais recente e utilizado na prática clínica e em pesquisas científicas é descrito pela NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, 2002) [102] atualizada pela American Heart

Association (AHA) e National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Essa atualização é descrita por Grundy *et al*, 2005 [103] (**Tabela 1**).

Tabela 1. Critérios para diagnóstico da SM. Adaptado de Grundy *et al*, 2005 [103].

Componentes para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios da NCEP-ATPIII (Grundy <i>et al.</i>, 2005)	
Componentes	Valores de Referência para Alteração
Circunferência abdominal	≥ 88 cm (♀) e ≥ 102 cm (♂)
Glicose de jejum	≥ 100 mg/dL
Triacilglicerol	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	< 50 mg/dL (♀) e < 40 mg/dL (♂)
Pressão arterial	PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.
 NCEP-ATPII: Third Report of the National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III.
 Na presença de 3 ou mais componentes alterados, considerar a presença da Síndrome Metabólica.

Excluindo a susceptibilidade metabólica (fatores genéticos), componentes comportamentais são determinantes para o desenvolvimento da SM. O atual estilo de vida moderno, de ingestão energética elevada e de má qualidade associada ao sedentarismo, contribui para balanço energético positivo e subsequente acúmulo na forma de adiposidade [104, 105].

A obesidade precede o surgimento de todos os demais componentes para diagnóstico da SM, sendo o componente mais prevalente, juntamente com a RI [106, 107]. Está associada a inúmeras comorbidades, incluindo RI, DM2, dislipidemia e hipertensão, cada uma delas sozinha já aumenta o EO, resultando em maior consumo de antioxidantes como a GSht para neutralização das EROs. No caso da SM, essas comorbidades ocorrem simultaneamente, potencializando o EO e a inflamação sistêmica [108, 109].

Estudos têm observado menor ER, pela razão GSH/GSSG, e quadro de hiperhomocisteinemia na RI, o que corrobora para maior atividade pró-oxidativa [37, 69, 109]. A elevada produção de EROs compromete a sensibilidade insulínica por vários mecanismos. O EO ativa as cinases de sinalização de estresse, dentre elas a JNK1 (c-Jun N-terminal kinase), levando a fosforilação do IRS-1 (substrato do receptor de insulina-1) em serina, interrompendo a via de sinalização insulínica [110, 111, 112]. Alternativamente, a inflamação crônica promovida pelo EO pode levar a RI, no qual fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) também podem desencadear a fosforilação da IRS-1 em serina ao invés de tirosina [110, 111, 113].

A desregulação da sinalização da insulina leva a alteração da via fosfatidilinositol 3-quinase(PI3K)/proteína quinase B (Akt) endotelial, portanto, redução de NO pelas células endoteliais, reduzindo a vasodilatação e aumentando a pressão arterial. Adicionalmente, a ativação do sistema renina-angiotensina aumenta a expressão de receptores corticóides minerais no rim com subsequente reabsorção de sódio e quadro hipertensivo [114, 115].

A dislipidemia aterogênica é outro componente presente na SM. Existem três componentes na dislipidemia aterogênica: aumento das concentrações de TG, tanto em jejum quanto em estado pós-prandial, redução do HDL-c e partículas pequenas e densas de LDL-c [116, 117, 118]. As HDL-c exercem diversas atividades antiaterogênicas, sendo a principal no transporte reverso do colesterol [119, 120]. Adicionalmente, possui ação anti-inflamatória, antitrombótica, anti-apoptótica e antioxidante [121]. Esta última, carreando importantes enzimas como a paraoxonase (PON), fator ativador de plaquetas acetilhidrolase (PAF-AH), lecitina e a ApoA-I [119, 121, 122]. ApoA-I inibe a oxidação de LDL-c pela remoção de lipídios oxidados [122, 123].

Apesar das concentrações de LDL-c não estarem presentes nos critérios para diagnóstico da SM, inúmeros estudos mostram sua presença concomitante ao quadro de hipertrigliceridemia e HDL-c baixo [121, 124, 125]. Como o metabolismo lipídico está interligado, é raro que sejam encontrados casos de SM com apenas um componente da dislipidemia presente, e geralmente encontram-se atrelados à presença de RI. A hiperhomocisteinemia e marcadores plasmáticos de EO como o MDA correlacionaram-se positivamente com RI e hipertrigliceridemia, e negativamente com o baixo HDL-c [126, 127, 128, 129]. Apesar da escassez de estudos utilizando GSH/GSSG no estudo da SM, a presença de hiperhomocisteinemia já indica menor biodisponibilidade de GSht, logo menor ER.

Repercussões da Síndrome Metabólica: Diabetes Mellitus tipo 2 e Doenças Cardiovasculares

Diabetes Mellitus tipo 2

A SM aumenta em até cinco vezes o risco de desenvolvimento de DM2 [130, 131]. O DM2 é uma doença crônica caracterizada pelo aumento das concentrações plasmáticas de glicose e, por vezes, associadas com ineficiência da atividade da insulina (quadro de RI) [132]. O DM2 pode ser diagnosticada seguindo um dos seguintes critérios: as concentrações de glicose plasmática com o paciente em jejum (normoglicemia < 100mg/dL; hiperglicemia/pré-diabetes: 100mg/dL a 125mg/dL; DM2 \geq 126mg/dL), teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (2 horas após a sobrecarga de glicose (75g): resposta maior ou igual a 200mg/dL), concentrações de hemoglobina glicada (HbA1C) (HbA1C \geq 6,5%) ou em pacientes com sintomas clássicos de hiperglicemia ou crise hiperglicêmica (glicose aleatória maior e igual a 200mg/dL) [133].

O quadro de hiperglicemia presente no DM2 favorece a auto-oxidação de glicose contribuindo para excessiva produção de EROs, menor ER, aumento de produtos finais de glicação avançada (AGEs) e de glicação de enzimas antioxidantes [134, 135]. Basicamente, a glicação consiste na fixação de um açúcar redutor (ex.: glicose ou frutose) ou um aldeído nos grupamentos amino-terminal de aminoácidos. Como resultado dessa glicação, ocorre perda de propriedades e funções da estrutura alvo como por exemplo as enzimas antioxidantes [135]. As principais enzimas antioxidantes atingidas pela glicação são a superóxido dismutase citoplasmática (CuZnSOD) que catalisa a dismutação do $O_2^{\cdot-}$ em H_2O_2 , e a GPx responsável pela redução dos hidroperóxidos orgânicos e inorgânicos [44, 46]. A formação dos AGEs pode ser induzida pelas EROs decorrentes da auto-oxidação da glicose, ao mesmo tempo que ao se ligar ao seu receptor: receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE), pode induzir a NADPH oxidase, logo, aumento intracelular de EROs [136].

Pacientes com SM e DM2 apresentam em comum, além do EO, um padrão característico de anormalidade: a dislipidemia aterogênica, que aumenta o risco para DCVs [100, 116, 118].

Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares continuam sendo a principal causa de morte no mundo, aproximadamente 17,7 milhões no ano de 2015 [130, 131]. A SM contempla fatores de risco aterogênicos (hiperglicemia, hiperinsulinemia e dislipidemia) observados não somente em diabéticos como também nas DCVs. A SM duplica o risco de desenvolvimento de DCVs pelos próximos 5 a 10 anos [130, 131]. Além disso, indivíduos com SM estão mais propensos a sofrerem acidente vascular cerebral (2-4 vezes mais riscos), infarto do miocárdio (3-4 vezes mais riscos) e risco de mortalidade por DCVs (2 vezes mais risco), independente de histórico familiar ou histórico pessoal prévio de DCVs [130]. Uma das principais causas de mortalidade por DCVs é a aterosclerose, caracterizada por lesões na íntima (ateromas ou placas fibroadiposas ou ateromatosas) que se projetam para o interior da luz do vaso, obstruindo o lúmen vascular e enfraquecendo a média subjacente [137]. As placas ateromatosas são causadas por alterações moleculares induzidas por citocinas, hormônios, fatores de crescimento e EROs, esta última com interação com disfunção endotelial, lesões no endotélio vascular e comprometimento da função plaquetária [114, 115, 137].

Um dos Tio-Redox, a Hcy, quando em elevadas concentrações (hiperhomocisteinemia), induz inativação oxidativa do óxido nítrico endotelial, em parte pela inibição da expressão da GPx. A Hcy consome o NO por processo indireto envolvendo o $O_2^{\cdot -}$ e a conversão de NO a $ONOO^-$. O NO em conjunção com tiols e radicais de oxigênio pode gerar nitrotirosina e nitroarginina, esta última compete com o substrato L-arginina utilizada para geração de NO via óxido nítrico sintase [138, 139]. Como resultado, ocorre toxicidade e disfunção de células endoteliais, perda de células endoteliais por apoptose, agravamento do EO e redução de NO associada a hiperhomocisteinemia [138, 140, 141].

Enquanto que o fígado normalmente contém todas as enzimas metabólicas para a metabolização da Hcy (remetilação e transsulfuração), nas células vasculares é limitada somente à remetilação. Dessa forma, o endotélio vascular se torna vulnerável a biodisponibilidade da Hcy, contribuindo para menor formação de GSH e surgimento de EO [142, 143, 144].

Considerações finais

Vários são os fatores que influenciam a patogênese da SM, mas o EO é o que está envolvido em todo o curso da SM. A obesidade e a hiperadiposidade central são distúrbios metabólicos que contribuem para propagação inicial do EO. Os mecanismos envolvidos no EI, RI e na DGHNA, que junto com a obesidade e hiperadiposidade central são anormalidades que precedem a SM, possuem o EO como agente agravante desses quadros. Quando analisamos a SM, os fatores de risco cardiometabólicos envolvidos apresentam o EO como o principal mecanismo fisiopatológico. O EO é um fator em comum para quase todos os fatores de risco para desenvolvimento do DM2 e DCVs.

Dada a presença do EO nas anormalidades envolvendo a SM, os Tio-Redox desempenham papel essencial para o melhor entendimento e compreensão desses distúrbios metabólicos. A hiperhomocisteinemia é fator de risco independente para DCVs justamente devido ao EO, além de ser fator limitante para Cys e GSht, este último um potente antioxidante endógeno e que permite a possibilidade de cálculo do ER pela razão GSH/GSSG. Os Tio-Redox podem ser biomarcadores fisiopatologicamente relevantes que refletem o estado pró-oxidativo e antioxidante das anormalidades presentes no curso da SM.

Referências bibliográficas

1. Silverstein TP. Oxidation and reduction: Too many definitions? *J Chem Educ*, 2011, 88(3), pp279-281.
2. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology* 4 (2015) 180-183.
3. Sohal RS & Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, 1996 Jul 5; 273(5271):59-63.
4. Mukwevko E, Ferreira Z and Ayeleso A. Potential role of sulfur-containing antioxidant systems in highly oxidative environments. *Molecules* 2014, 19, 19376-19389.
5. Lin MT and Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. 2006 Oct. *Nature* 443, 787-795.
6. Cui H, Kong Y and Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct* 2012; 2012:646354.
7. Yuzefovych L, LeDoux SP, Wilson GL and Rachek LI. Mitochondrial DNA damage via augmented oxidative stress regulates endoplasmic reticulum stress and autophagy: crosstalk, links and signaling. *PLOS ONE*. 2013; 8(12):e83349.
8. Lee PT, Lowinsohn D, Compton RG. The use of screen-printed electrodes in a proof of concept electrochemical estimation of homocysteine and glutathione in the presence of cysteine using catechol. *Sensors*, 2014, 14(6):10395-10411.
9. Ang SK, Zhang M, Lodi T, Lu H. Mitochondrial thiol oxidase Erv1: both shuttle cysteine residues are required for its function with distinct roles. *Biochem J*. 2014.
10. Burgoyne JR & Eaton P. Contemporary techniques for detecting and identifying proteins susceptible to reversible thiol oxidation. *Biochemical Society Transactions*. 2011, 39(5):1260-1267.
11. Lu SC & Mato JM. S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev* 2012 Oct; 92(4):1515-1542.
12. Mehedint MG & Zeisel SH. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 May;16(3):339-345.
13. Brosnan JT & Brosnan ME. The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr*, June 2006, vol136, no6 : 163656-16405.
14. Mukwevho E, Ferreira Z, Ayeleso A. Potential role of sulfur-containing antioxidant systems in highly oxidative environments. *Molecules* 2014, 19(12), 19376-19389.
15. Ahmad S, Khan H, Shahab U, Rehman S, Rafi Z, Khan MY, Ansari A, Siddiqui Z, Ashraf JM, Abdullah SM, Habib S and Uddin M. Protein oxidation: an overview of metabolism of sulphur containing amino acid, cysteine. *Front Biosci (Schol Ed.)* 2017 Jan 1;9:71-87.
16. Obeid R. The metabolic burden of methyl donor deficiency with focus on the betaine homocysteine methyltransferase pathway. *Nutrients*. 2013 Sep;5(9):3481-3495.
17. Elshorbagy AK, Jernerén F, Samocha-Bonet D, Refsum H and Heilbronn LK. Serum S-adenosylmethionine, but not methionine, increases in response to overfeeding in humans. *Nutrition & Diabetes* (2016) 6,e192.
18. Walker AK. 1-carbon cycle metabolites methylate their way to fatty liver. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. vol. 28, issue 1, January 2017, pages63-72.
19. Mato JM, Martínez-Chantar ML and Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Annals of Hepatology*. 2013 Mar-Apr;12(2):183-189.
20. Mentch SJ and Locasale JW. One Carbon Metabolism and Epigenetics: Understanding the Specificity. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Jan; 1363(1): 91-98.
21. Carmel R and Jacobsen DW. *Homocysteine in Health and Disease*. Cambridge University Press. 2001.
22. Borges-Santos MD. Efeito da suplementação de cisteína ou glutamina sobre o metabolismo dos aminoácidos sulfurados e glutatona de pacientes infectados pelo HIV nas condições de jejum e pós-sobrecarga de metionina. Tese(Doutorado em Patologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade São Paulo (USP). São Paulo. 2007.
23. Blom HJ and Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inher Metab Dis* . 2011 Feb;34 (1): 75-81.

24. Yudkoff M. Basic Neurochemistry (Eight Edition): Chapter 42-Disorders of amino acid metabolism. Principles of Molecular Cellular, and Medical Neurobiology. 2012, pages737-754.
25. Kannel WB and Wilson PW. Risk factors for cardiovascular disease and the Framingham study equation. Comprehensive Management of High Risk Cardiovascular Patients. 2007.
26. Kannel WB and Wilson PW. Risk factors for cardiovascular disease and the Framingham study equation. Comprehensive Management of High Risk Cardiovascular Patients. 2007.
27. Ganguly P and Alam SF. Role of Homocysteine in the development cardiovascular disease. Nutrition Journal. 2015;14:6.
28. Santilli F, Davi G and Patrono C. Homocysteine, methyltetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: a mechanistic and clinical perspective. Vascular Pharmacology. 2016 March; vol78:1-9.
29. Sacharow SJ, Picker JD and Levy HL. Homocystinuria caused by cystathionine beta-synthase deficiency. Gene Reviews. 2004 Jan.
30. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and vitamin B12 deficiency. Journal of Health Research & Reviews. 2014; 1(1):5-9.
31. Ma Y, Peng D, Liu C, Huang C and Luo J. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases. BMC Cardiovascular Disorders. 2017;17:37.
32. Glushchenko AV and Jacobsen DW. Molecular targeting of proteins by L-Homocysteine: mechanistic implications for cardiovascular disease. Antioxidant Redox Signal. 2007 Nov; 9(11):1883-1898.
33. Stenvinkel P and Herzog CA. Chapter 78 - Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. Comprehensive Clinical Nephrology (Fourth Edition). 2010, pages 935-950.
34. Sibrian-Vazquez M, Escobedo JO, Lim S, Samoei GK and Strongin RM. Homocystamides promote free-radical and oxidative damage to proteins. PNAS 2010 Jan; vol107;no2:551-554.
35. Skovierova H, Vidomanova E, Mahmood S, Sopkova J, Drgova A, Cervenova T, Halasova E and Lehotsky J. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. Int J Mol Sci. 2016 Oct; 17(10):1733.
36. Yang XL, Tian J, Liang Y, Ma CJ, Yang AN, Wang J, Ma SC, Cheng Y, Hua X and Jiang YD. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1. Genet Mol Res. 2014; 13(2): 3787-3799.
37. Chernyavskiy I, Veeranki S, Sen U and Tyagi SC. Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise. Ann N Y Acad Sci. 2016 Jan; 1363(1): 138-154.
38. De Rey-Pailhade J. Sur un corps d'origine organique hydrogénant le soufre 1 à froid. Comptes Rendus Hebdomadaire Séances de l'Académie de Sciences. 1888a. 16:1683-4.
39. De Rey-Pailhade J. Nouvelle recherches physiologique sur la substance organize hydrogénant le soufre à froid. Comptes Rendus Hebdomadaire Séances de l'Académie de Sciences. 1888b. 107:43-4.
40. Hopkins FG. On an autooxidisable constituent of the cell. Biochem J, 15 (1921), pp286-305.
41. Hopkins FG. On glutathione, a reinvestigation. J Biol Chem, 84 (1929), pp269-320.
42. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice: Nutraceuticals and 5 other biologic therapies. (Ed. Lester Mandelker, DVM). January 2004, Volume 34 Number 1.
43. Meister A, Anderson ME. Glutathione. Annu Rev Biochem 1983; 52:711-60.
44. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. Journal of Amino Acids. 2012.
45. Lu SC. Glutathione synthesis. Biochim Biophys Acta. 2013 May; 1830(5):3143-3153.
46. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. Nutrition Journal 2016;15:71.
47. Jones DP. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. Methods in Enzymology. 2002, 348;93-112.
48. Jones D, Park YH, Gletsu-Miller N, [...], Ziegler TR. Dietary sulfur amino acid effects on fasting plasma cysteine/cystine redox potential in humans. Nutrition 2011. 27(2):199-205.

49. Lushchak V. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. 2012. *Journal of Amino Acids*. Volume 2012. 26 pages.
50. Circu M, Aw TY. Intestinal redox biology and oxidative stress. *Seminars in cell and development biology*. 2012. 23(7):729-37.
51. Aquilano K, Baldelli S, Ciolo MR. Glutathione: new roles in redox signalling for an old antioxidant. *Frontiers in Pharmacology*. 2014. 5:196.
52. Lasierra-Cirujeda J, Pascual-Salcedo MJA, Lasierra-Ibanez A, [...], Pascual-Salcedo MMA. Aging: Thromboembolic disease, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and alzheimer's disease. *Journal of bioscience and medicines*. 2016. 04(5):1-20.
53. Belcastro E, Gaucher C, Corti A, [...], Pompella A. Regulation of protein function by S-nitrosation and S-glutathionylation: processes and targets in cardiovascular pathophysiology. *Biological Chemistry*. 2017. 398(12).
54. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will?. *Fertil Steril* 2017 April;107(4):833-839.
55. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet*. 2011 Aug 27;378(9793):804-14.
56. The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017; 377:13-27.
57. Van-Gaal LF, Ilse L Mertens and Christophe E de Block. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. 2006. *Nature* 444, 875-880.
58. Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol* 2013;678159.
59. Banjare JB and Bhalerao S. Obesity associated noncommunicable disease burden. *Int J Health Allied Sci* 2016; 5:81-7.
60. WHO. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases, 2002.
61. Coelho M, Oliveira T & Ruben Fernandes. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci*. 2013 Apr 20;9(2):191-200.
62. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J and Giral M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Review Endocrinology* 13, 26-35 (2017).
63. Sun K, Kusminski CM and Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest* 2011 Jun 1;121(6):2094-2101.
64. Ye J. Adipose tissue vascularization: its role in chronic inflammation. *Curr Diab Rep* 2011 Jun; 11(3): 203-210.
65. Hodson L, Humphreys SM, Karpe F and Frayn KN. Metabolic signatures of human adipose tissue hypoxia in obesity. *Diabetes* 2013 May;62(5):1417-1425.
66. Chan PC and Hsieh PS. The role of adipocyte hypertrophy and hypoxia in the development of obesity-associated adipose tissue inflammation and insulin resistance. In Book: *Adiposity - Omics and Molecular understanding*, chapter 7. Intech. 2017.
67. Viroonudomphol D, Pongpaew P, Tungtrongchitr R, Phonrat B, Supawan V, Vudhivai N, Schelp FP. Erythrocyte antioxidant enzymes and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2000;31:325-334.
68. Mittal P.C., Kant R. Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free post menopausal women. *Clin. Biochem*. 2009;42:1007-1011.
69. Olivares-Corichi I.M., Viquez M.J., Gutierrez-Lopez L., Ceballos-Reyes G.M., Garcia-Sanchez J.R. Oxidative stress present in the blood from obese patients modifies the structure and function of insulin. *Horm. Metab. Res*. 2011;43:748-753.
70. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Chaves GV, Aquino L, Juzwiak CR, Genaro PS and Ferraz MB. Antioxidant intake among Brazilian adults - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS): a cross-sectional study. *Nutrition Journal* 2011, 10:39.

71. da Cunha ATO, Pereira HT, Aquino SLS, Sales CH, Sena-Evangelista KCM, Lima JG, Lima SCVC and Pedrosa LFC. inadequacies in the habitual nutrient intakes of patients with metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Diabetology&Metabolic Syndrome*. 2016; 8:32.
72. Tureck C, Locateli G, Correa VG and Koehnlein EA. Evaluation of the Brazilian population's intake of antioxidant nutrients and their relation with the nutritional status. *Rev Bras Epidemiol*. 2017; vol20, no1.
73. Radak Z, Chung HY and Goto S. Exercise and hormesis: oxidative stress-related adaptation for successful aging. *Biogerontology*. 2005; 6(1):71-75.
74. Powers SK and Hogan MC. Exercise and Oxidative Stress. *J Physiol*. 2016 Sep 15; 594(18): 5079-5080.
75. McLeay Y, Stannard S, Houltham S and Starck C. Dietary thiols in exercise: oxidative stress defence, exercise performance, and adaption. *Jour of the Int Soc of Sports Nutr* 2017. 14:12.
76. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM and Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biol Med*. 2010 Dec 1;49(11): 1603-1616.
77. Morgan MJ and Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-KB signaling. *Cell Res*. 2011 Jan; 21(1):103-115.
78. Mittendorfer B. Origins of metabolic complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Nov; 14(6):535-541.
79. Castro AVB, Kolka CM, Kim SP and Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities - mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Aug; 58(6): 600-609.
80. Gomez-Hernandez A, Beneit N, Diaz-Castroverde S and Escribano O. Differential role of adipose tissue in obesity and related metabolic and vascular complications. *Int Journ Endocrinol*. 2016.
81. Brunt EM, Wong VW, Nobili V, Day CP, Sookoian S, Maher JJ, Bugianesi E, Sirlin CB, Neuschwander-Tetri BA, Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec 17;1:15080.
82. Wesolowski SR, El Kasmi KC, Jonscher KR, Friedman JE. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017, 14:81-96.
83. Younossi ZM, Koeing AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016 Jul;64(1):73-84.
84. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline gastroenterology*. 2014;5(3):211-8.
85. Portillo-Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, Subbarayan S, Webb A, Hecht J, Cusi K. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015 (100)6:2231-2238.
86. Paschos P & Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hypokratia*. 2009;13(1):9-19.
87. Unger RH. Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003;144(12):5159-65.
88. Unger RH and Orci L. Lipopoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochimica et biophysica acta*. 2002; 1585(2-3):202-212.
89. Poli G. Pathogenesis of liver fibrosis: role of oxidative stress. *Mol Aspects Med*. 2000 Jun; 21(3):49-98.
90. Gandhi CR. Oxidative stress and hepatic stellate cells: a paradoxical relationship. *Trends in cell & molecular biology*. 2012; 7:1-10.
91. Cichoż-Lach H and Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 7; 20(25):8082-8091.
92. Nuno-Lambarri N, Barbero-Vecerra BJ, Uribe M and Chavez-Tapia NC. Mitochondrial molecular pathophysiology of noalcoholic fatty liver disease: a proteomics approach. *Int J Mol Sci*. 2016, 17, 281.

93. Munteanu MA & Mircea PA. From NAFLD to cardiovascular disease. Is it (still) the Metabolic Syndrome. *Clujul Med.* 2014; 87(2):80-86.
94. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J and Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 6. 2016.
95. Patil R and Sood GK. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *World Journal Gastroenterology Pathophysiology.* 2017 May 15; 8(2):51-58.
96. El-Kader SMA and El-Den Ashmawy EMS. Non-alcoholic fatty liver disease: the diagnosis and management. *World Journal of Hepatology.* 2015 Apr 28; 7(6):846-858.
97. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med.* 1947; 30:2.
98. Avogrado A, Crepaldi G, Enzi G and Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat.* 1967; 4:29.
99. Phillips GB. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1977 Apr; 74(4):1729-33.
100. Colwell JA. Type 2 Diabetes, Pre-Diabetes, and the Metabolic Syndrome. *JAMA.* 2011; 306(2):215.
101. Grundy SM. Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012; 59(7).
102. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation.* 2002; 106:3143.
103. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Smith SC, Spertus JA and Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005. 112:2735-2752.
104. Després JP and Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. 2006. *Nature* 444, 881-887.
105. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract.* 2014; 2014:943162.
106. Roberts CK, Hevener AL and Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013 Jan; 3(1):1-58.
107. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ and Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014 Aug, vol 105, issue 2.
108. Hutcheson R and Rocic P. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. *Journal of Diabetes Research.* 2012. Vol 2012, 13 pages.
109. Matsuda M and Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obesity Research & Clinical Practice* (2013) 7, e330-e341.
110. Tanti JF and Jager J. Cellular mechanisms of insulin resistance: role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation. *Current Opinion in Pharmacology.* 2009; 9(6):753-762.
111. Rains JL and Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling and diabetes. *Free Radical Biol Med.* 2011 Mar 1; 50(5):567-575.
112. Boucher J, Kleinriders A and Khan CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Jan; 6(1):a009191.
113. de Felice FG & Ferreira ST. Inflammation, defective insulin signaling, and mitochondrial dysfunction as common molecular denominators connecting type 2 diabetes to Alzheimer disease. *Diabetes* 2014 Jul; 63(7): 2262-2272.
114. Muniyappa R and Sowers JR. Role of insulin resistance in endothelial dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013 Mar; 14(1):5-12.

115. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Gautan S and Nishigaki I. The vascular endothelium and human disease. *Int J Biol Sci.* 2013 9(10);1057-1069.
116. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. 1998; 81(4):18B-25B.
117. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes. *Nature Reviews Endocrinology.* 2009; 5, 150-159.
118. Halcox JP, Banegas JR, Roy C, Dallongeville J, Backer GD, Guallar E, Perk J, Hajage D, Henriksson KM and Borghi C. Prevalence and treatment of atherogenic dyslipidemia in the primary prevention of cardiovascular disease in Europe: EURIKA, a cross-sectional observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17: 160.
119. Favari E, Chroni A, Tietge UJF, Zanotti I, Escolà-Gil JC and Bernini F. Cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. in book: *High Density Lipoproteins.* 2014. pp181-206.
120. Bartelt A, John C, Schaltenberg N, Berbée JFP, Worthmann A, Cherradi ML, Schlein C, Piepenburg J, [...], Heeren J. Thermogenic adipocytes promote HDL turnover and reverse cholesterol transport. *Nat Commun.* 2017; 8:15010.
121. Navab M, Reddy ST, Lenten BJV, Anantharamaiah GM and Fogelman AM. The role of dysfunctional HDL in atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2009 Apr; 50(Suppl): S145-S149.
122. Mackness B and Mackness M. The antioxidant properties of high-density lipoproteins in atherosclerosis. *Panminerva Med.* 2012 Jun; 54(2):83-90.
123. Holvoet P, Keyzer DD, Jacobs DR. Oxidized LDL and the metabolic syndrome. *Future Lipid.* 2008 Dec; 3(6):637-649.
124. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, Isenovic ER, Mikhailidis DP and Rizzo M. Lipoproteins subfractions in metabolic syndrome and obesity? clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 2013 Mar; 5(3):928-948.
125. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV and Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerosis disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017. vol 2017, 10pages.
126. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation.* 2004. 114(12):1752-1761.
127. Wang X, Ye P, Cao R, Yang X, Xiao W, Zhang Y, Bai Y, Wu H. The association of homocysteine with metabolic syndrome in a community-dwelling population: homocysteine might be concomitant with metabolic syndrome. 2014. *PLOS ONE* 9(11):e113148.
128. Momin M, Jia J, Fan F, Li J, Dou J, Chen D, Huo Y, Zhang Y. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based chinese population. *Lipids Health Dis.* 2017. 16:54.
129. Zelzer S, Fuchs N, Almer G, et al. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, inflammatory or metabolic biomarkers. *Clinica Chimica Acta.* 2011; 412(15-16):1345-1349.
130. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and international for the study of obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645.
131. World Health Organization. website: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
132. Alberti KGMM & Zimmet P. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *The Lancet.* 2005; 366(9491):1059-1062.
133. American Diabetes Association(ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* Jan 2018; vol41 Issue 1.
134. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. 2012. *Sultan Qabos Univ Med.* 12(1):5-18.
135. Nowotny K, Jung T, Hohn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules.* 2015 16;5(1):194-222.
136. Zhang M, Kho AL, Anikumar N, Chibber R, Pagano PJ, Shah AM, Cave AC. Glycated proteins stimulate reactive oxygen species production in cardiac myocytes: involvement of Nox2 (gp91phox)-containing NADPH oxidase. *Circulation.* 2006; 7;113(9):1235-43.

- 137.** Kumar, Abbas, Aster. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9ª edição. 2013.
- 138.** Suslova TE, Sizohevskii AV, Ogurkova ON, Kravchenko ES, KologriovaIV, Anfinogenova Y and Karpov RS. Platelet hemostasis in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus? cGMP- and NO-dependent mechanisms in the insulin-mediated platelet aggregation. *Front Physiol.* 2014, 5:501.
- 139.** Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite? the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996, 271:C1424-1437.
- 140.** Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxy radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1620-1624.
- 141.** Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function. *J Cell Biochem* 2001; 82:491-500.
- 142.** Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS. effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000. 279:F671-678.
- 143.** Chen NC, Yang F, [...], Wang H. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. *FASEB J.* 2010 Aug;24(8): 2804-2817.
- 144.** Blom HJ and Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis.* 2011 Feb; 34(1):75-81.
- 145.** Skovierova H, Vidomanova, [...], Lehotsky J. The molecular and cellular effect of homcysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct; 17 (10): 1733.

*Capítulo II**Artigo Científico*

"Participação Tio-Redox no curso da Síndrome Metabólica de participantes de programa para mudança do estilo de vida"

Hugo Tadashi Kano^{1,2} & Roberto Carlos Burini¹

¹Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri) - Departamento de Saúde Pública - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

²Programa de Pós-Graduação da Patologia - Departamento de Patologia - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Resumo

Introdução: A Síndrome Metabólica(SM) constitui conjunto de fatores de risco cardiometabólicos como hiperadiposidade abdominal, resistência insulínica(RI), dislipidemia aterogênica e hipertensão arterial, desencadeados por fatores genéticos e ambientais. A SM é fator de risco para Diabetes Mellitus tipo 2(DM2) e doenças cardiovasculares(DCVs). Como mecanismo básico, a fisiopatologia dos componentes da SM apresenta o estado pró-inflamatório(EI) e o estresse oxidativo(EO) com importante participação. Nesse sentido, os Tio-Redox: homocisteína(Hcy), cisteína(Cys) e glutathiona(GSH), que possuem grupos sulfidril em sua estrutura, são essenciais para manutenção do balanço redox em diversas funções celulares e, principalmente, como mecanismo de resposta ao estresse oxidativo. **Objetivo:** avaliar a participação Tio-Redox no curso da SM em ingressantes de programa para mudança do estilo de vida(MEV). **Materiais e Métodos:** Foram estudados 203 ingressantes (mediana:50,3 anos de idade e 68% mulheres) em MEV "Mexa-Se Pró-saúde". Os participantes passaram por avaliações clínicas, de pressão arterial, composição corporal, qualidade da dieta e análises bioquímicas. O nível de significância considerado foi $p < 0,05$. **Resultados:** Na presente amostra estudada, 70,5% dos indivíduos estavam acima do peso(sobrepeso e obeso), 60,1% com RI(DM2:17,2%), 70,9% com inflamação sistêmica, 59,6% com doença gordurosa hepática não-alcoólica(DGHNA), 61,1% com SM, 32,1% de alto risco de Índice Aterogênico Plasmático (IAP) e 20,2% de elevado risco de DAC. Foi observada na obesidade, obesidade abdominal e EI maior EO e menor estado redox(ER). A RI apresentou somente maiores concentrações de Hcy. A DGHNA, SM, DM2, alto risco de IAP e elevado risco de DAC apresentaram mesmo padrão redox, com elevadas concentrações de indicadores pró-oxidativos e menores de ER. Na ordenação decrescente da correlação entre as variáveis contínuas do ER com as co-variáveis diagnosticadas das

anormalidades metabólicas verifica-se que a anormalidade mais associada a alteração redox foi o risco de DAC e, a menor associação foi observada com RI, EI e obesidade. No geral, as correlações foram mais elevadas para os indicadores do EO do que para os antioxidantes. Considerando a magnitude de valores, houve tendência crescente da obesidade até a obesidade abdominal, com aumento na DGHNA, SM e DM2, seguida de platô até IAP e o topo com o risco de DAC. **Conclusão:** O EO está presente no curso da SM e é onipresente em diversas funções celulares e mecanismos de combate ao estresse. Os Tio-Redox, destaque para GSht, apresentaram importante papel nas atividades pró-oxidativas e antioxidantes. É importante manter concentrações ótimas dos Tio-Redox para um melhor ER diante do EO que se agrava na presença da SM e contribui para o desenvolvimento de DM2 e DCVs.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, estresse oxidativo, tio-redox, glutatona, homocisteína

"Thiol-Redox Participation in the Course of the Metabolic Syndrome of participants to the Lifestyle Modification Program"

Hugo Tadashi Kano^{1,2} & Roberto Carlos Burini¹

¹Center for Nutrition and Exercise Metabolism (CeMENutri) - Public health Department - Botucatu Medical School - UNESP

²Pathology Post Graduation Program - Pathology Department - Botucatu medical School - UNESP

Abstract

Introduction: Metabolic Syndrome (MetS) is a set of cardiometabolic risk factors such as abdominal hyperadiposity, insulin resistance (IR), atherogenic dyslipidemia and arterial hypertension, triggered by genetic and environmental factors. MetS is a risk factor for type 2 diabetes mellitus (t2DM) and cardiovascular disease(CVD). As a basic mechanism, the pathophysiology of MetS components presents proinflammatory state (IS) and oxidative stress (OS) with important participation. In this sense, the Thiol-Redox: homocysteine(Hcy), cysteine(Cys) and glutathione(GSH), which have sulfhydryl groups in their structure, are essential for the maintenance of redox balance in various cellular functions, as a mechanism of response to OS. **Objective:** to evaluate the thiol-redox participation in the course of MetS in participants to the lifestyle modification program(LSMP). **Methods:** A total of 203 participants (median: 50.3 years of age and 68% of women) entered the "Move For Health" LSMP. Participants underwent clinical evaluations, blood pressure, body composition, diet quality and biochemical analyzes. The significance level considered was $p < 0.05$. **Results:** In the present sample, 70.5% of the individuals were overweight (overweight and obese), 60.1% with IR (t2DM: 17.2%), 70.9% with systemic inflammation, 59.6% with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 61.1% with MetS, 32.1% with high risk of Atherogenic Plasma Index(API) and 20.2% with high risk for coronary heart disease risk (CHDrisk). It was observed in obesity, abdominal obesity and IS greater OS and lower redox state (RS). IR showed only higher concentrations of Hcy. The NAFLD, MetS, t2DM, high risk of API and high risk for CHDrisk presented the same redox pattern, with high concentrations of pro-oxidative and lower RS indicators. In decreasing order of correlation between the continuous variables of the RS and the co-variables diagnosed of the metabolic abnormalities, it was verified that the abnormality most associated with redox alteration was the CHDrisk, and the

lower association was observed with IR, IS and obesity. In general, correlations were higher for OS than for antioxidants. Considering the magnitude of values, there was an increasing tendency of obesity to abdominal obesity, with increase in NAFLD, MetS and t2DM, followed by plateau to PAI and the top with the CHDRisk. **Conclusion:** OS is present in the course of MetS and is ubiquitous in several cellular functions and mechanisms to combat stress. The Thiol-Redox, mainly GSH, presented important role in the pro-oxidative and antioxidant activities. It is important to maintain optimum concentrations of Thio-Redox for a better redox balance before OS that is aggravated in the presence of MetS and contributes to the development of t2DM and CVD.

Key-words: Metabolic Syndrome, oxidative stress, thiol-redox, homocysteine, glutathione

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um conjunto de múltiplas anormalidades metabólicas, que contempla a presença de obesidade central, resistência insulínica (RI), dislipidemia e hipertensão [1, 2]. Portadores desta síndrome apresentam maior risco para Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCVs) [3].

A hipótese plausível do curso da SM e sua patogênese levanta o estilo de vida moderno (ambiente obesogênico de hábitos sedentários e inadequação alimentar) como estímulo para o acúmulo de lipídios em tecidos e órgãos [4, 5]. O excesso de lipídios no tecido adiposo é chamado de obesidade, sendo a hiperadiposidade central mais citotóxica com desfechos pró-oxidativos e pró-inflamatórios sistêmicos [6], o que pode favorecer o acúmulo de lipídios nos demais tecidos como músculo esquelético e cardíaco, pâncreas e fígado, neste caso sendo denominado de adiposidade ectópica [7, 8]. Esse excesso adiposo contribui para RI pela liberação aumentada de ácidos graxos livres (AGLs) e citocinas pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral- α (TNF- α)), além de diminuição de produção de adiponectina (sensibilizador de insulina) [9].

A adiposidade ectópica pode resultar em disfunção do músculo cardíaco e de células beta pancreáticas, e quando localizada no fígado (esteatose hepática) traz complicações ao metabolismo hepático podendo resultar em Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica (DGHNA) [10]. A hiperglicemia de jejum e dislipidemia aterogênica presentes na DGHNA também são observadas na SM, esta última apresentando além dessas alterações, a presença de hiperadiposidade central e níveis pressóricos elevados [11, 12, 13, 14].

O estresse oxidativo (EO) desempenha importante papel na patogênese da SM e de várias doenças crônicas não-transmissíveis (DCNTs), dentre elas: obesidade, DGHNA, DM2, DCV e câncer [1, 5]. Apesar de outros componentes específicos serem relevantes no desenvolvimento de cada doença, os estudos têm mostrado presença de espécies reativas de oxigênio (EROs) no desenvolvimento, progressão e exacerbação da SM e das DCNTs [16, 17, 18]. O EO pode ser definido como desequilíbrio entre a produção de EROs e o sistema de defesa antioxidante. Isso pode ocorrer na condição em que o sistema de defesa antioxidante é ineficiente em neutralizar as EROs, devido a sua formação excessiva e/ou o esgotamento do sistema de defesa [17].

A homocisteína (Hcy) é um produto metabólito intermediário do metabolismo da metionina (Met). Uma vez a metionina sendo demetilada, a produção de Hcy se faz

importante por fornecer o enxofre para formação de cistationina e posterior Cys, utilizada para síntese de glutathione total (GSht) que é um potente antioxidante endógeno e desempenha importante papel na capacidade antioxidante do organismo [18]. A hiperhomocisteinemia surgiu como marcador de risco independente para DCVs e compromete a via da transsulfuração no sentido do EO [19, 20].

Hcy, Cys e GSht podem ser denominados por aminotióis ou Tio-Redox. Esse termo refere-se ao grupo funcional tiol ou sulfidril (-SH; S: enxofre, H: hidrogênio) encontrado em sua estrutura química [21]. Isso possibilita sua oxidação por agentes oxidantes resultando em dissulfetos, que por sua vez ao sofrerem redução resultam em tióis [22, 23]. Os compostos tio-redox parecem ter importante papel no balanço redox (BR) e no EO.

Como o EO consiste em quadro importante no curso da SM, e os Tio-Redox participam ativamente do BR, o objetivo do presente trabalho foi correlacionar as concentrações de Tio-Redox com a SM e comorbidades em ingressantes de programa para mudança do estilo de vida (MEV).

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Foi realizado estudo transversal, retrospectivo e descritivo em ingressantes do programa de MEV denominado "Mexa-Se Pró-Saúde" no período de 2004 a 2006. O "Mexa-Se Pró-Saúde" é um estudo de coorte e longitudinal que vem sendo conduzido em Botucatu-SP, desde 1991, realizado por profissionais do Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri), vinculado ao Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP). O "Mexa-Se Pró-Saúde" consiste da prática regular de exercício físico e aconselhamento nutricional. Os participantes foram adultos (acima de 35 anos de idade), de ambos os sexos, que voluntariamente procuraram o "Mexa-Se Pró-Saúde" por demanda espontânea ou por recomendação médica com intuito de prevenção ou mudança de comportamento. Como critérios de exclusão: indivíduos com consumo excessivo ou crônico de bebidas alcoólicas (homens > 21 bebidas/semana e mulheres > 14 bebidas/semana), presença de doenças hepáticas (ex.: hepatite viral crônica, hepatite auto-imune, hemocromatose e Doença de Wilson) ou uso de fármacos indutores de esteatose (amiodarona e tamoxifeno) [24].

No ato da inscrição, todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido conforme a Resolução 466/2012 do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, que aprovou o presente estudo (nº 2.205.517/CAAE:67008717.9.0000.5411) (**anexo 1**).

Inicialmente, o MEV teve 282 ingressantes no período de 2004 a 2006. Desse, 11 participantes com consumo excessivo ou crônico de bebidas alcoólicas (homens > 21 bebidas/semana e mulheres > 14 bebidas/semana) [24], 19 participantes foram excluídos por não possuírem todos os componentes para diagnóstico da SM e 49 por não terem as concentrações de Hcy, Cys e GSht. Totalizando ao final da seleção, 203 participantes, 65 homens e 138 mulheres (**Figura 1**).

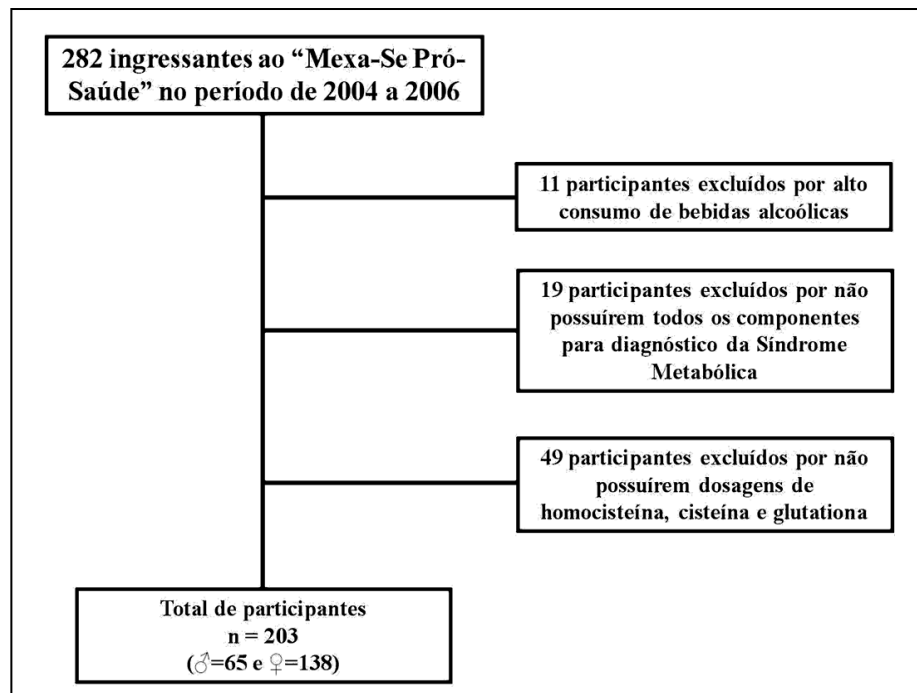


Figura 1. Fluxograma da seleção amostral.

Triagem

Foi realizada anamnese clínica com obtenção de dados a respeito de histórico pessoal e familiar para doenças crônicas não-transmissíveis (obesidade, DM2, hipertensão, osteoporose e DCVs), bem como uso de medicamentos e possíveis limitações osteo-articulares que limitassem a prática regular de exercício físico [25].

Por meio do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ versão 8 - forma longa) [26, 27], foram obtidos o nível de atividade física e dados sócioeconômicos e demográficos (gênero, idade, estado civil, estado de saúde, renda familiar e nível de escolaridade, tabagismo). O nível de atividade física foi considerado como recomendado quando maior e igual a 150 minutos por semana [27].

A aferição da pressão arterial foi determinada pelo método auscultatório, utilizando esfigmomanômetro aneróide (devidamente calibrado) e estetoscópio, como recomendado pela IV Diretriz Brasileira de Hipertensão [28].

Avaliação da composição corporal

O peso corporal (kg) foi medido em balança antropométrica em plataforma (Filizola®, Brasil), com graduação de 100gramas, capacidade de 150kg e precisão de 0,1kg. A estatura (m) foi medida em estadiômetro portátil (SECA®) com precisão de 0,1cm. O peso corporal e a estatura foram utilizadas para o cálculo do Índice de Massa

Corporal (IMC). O IMC foi calculado pela seguinte razão: peso corporal/estatura², seguindo o critérios de classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) [29] para a classificação quanto à Obesidade. A circunferência abdominal (CA) foi mensurada com auxílio de fita métrica inelástica de 2,00m de extensão e precisão de 0,1cm no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, possibilitando a estimativa da adiposidade abdominal. Foi utilizada a NCEP-ATPIII [43] e atualizada por Grundy *et al* em 2005 [44] para classificação da CA alterada quanto à SM e à Obesidade Abdominal.

Avaliação da qualidade da dieta

A ingestão alimentar dos participantes foi obtida por meio de recordatório de 24 horas [30, 31, 32], sendo 3 recordatórios de 2 dias habituais e não consecutivos da semana e 1 dia do final de semana. A dieta habitual foi documentada por profissional capacitado da área e as informações obtidas processadas pelo programa de análise nutricional Nutwin (Nutwin®, Support Program for Nutrition, ver 1.5, UNIFESP, 2002). Para determinação da qualidade da dieta com base no consumo dos grupos alimentares recomendado pela Pirâmide Alimentar Brasileira [33, 34], os dados a respeito da ingestão alimentar foram convertidos em porções de acordo com o conteúdo energético e grupo alimentar e avaliados para o Índice de Alimentação Saudável (IAS). O IAS foi considerado como inadequado quando abaixo de 100 pontos (IAS<100pontos) [34, 35].

Coleta sanguínea e análises laboratoriais gerais

Foram coletadas amostras sanguíneas por punção venosa à vácuo dos participantes após jejum noturno (8-10horas). Os tubos sanguíneos passaram por 10 minutos de centrifugação à 4000 rpm com posterior separação de alíquotas de soro e plasma para dosagem de indicadores bioquímicos, bem como o armazenamento de 2 mL de soro e 2mL de plasma em freezer -80° C para posterior dosagem dos Tio-Redox (Hcy, Cys e GSht) e indicadores de estresse oxidativo e inflamatório.

As dosagens de concentrações séricas de triacilglicerol (TG), colesterol total(CT), HDL-c (lipoproteína de alta densidade), glicose de jejum, gama-glutamiltranspeptidase (γ -GT) e ácido úrico foram realizadas pelo método de química seca (Vitros 5600®, Jonhson & Jonhson®, Ortho Clinical Diagnostic, Raritrán, NJ, USA).

Resistência Insulínica

A concentração sérica de insulina de jejum foi mensurada pelo método de quimioluminescência (Immulite 2000 XPI®, Siemens Healthcare Diagnostic, Marburg, Alemanha). A partir da concentração sérica de glicose e de insulina de jejum foi determinada a RI por meio de Modelo de Avaliação de Homeostase da Resistência Insulínica (HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [36]. A presença de estado de RI foi considerada quando HOMA-IR maior e igual a 3,5.

Diabetes Mellitus tipo 2

A classificação para o DM2 foi de acordo com a American Diabetes Association, 2018 [37]. A presença de DM2 foi considerada quando concentrações de glicose foram maiores e igual a 126 mg/dL [37].

Estresse Inflamatório

As concentrações de proteína C-reativa ultra-sensível (PCR-us) foram determinadas pelo método de ensaio ultra-sensível imuno-nefelométrico (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemanha). Foram adotadas concentrações acima ou igual a 0,3 mg/dL como valor de referência para o EI [38].

Malondialdeído

Foi mensurada a concentração plasmática de malondialdeído (MDA) pelo método de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC: High Performance Liquid Chromatography, Sistema LC10A®, Shimadzu, Japão). O MDA não possui valores de referência para normalidade, logo, por distribuição percentilar para a presente amostra, considerou-se maior ou igual ao percentil 75 ($p_{75} \geq 0,70$) como concentrações plasmáticas de MDA considerados como alterados.

As amostras foram incubadas (100µL) com ácido tiobarbitúrico (200µL de TBA a 42mmol/L) e ácido orto-fosfórico (700µL a 1%) durante 60 minutos em temperatura de 100°C. Em seguida, a amostra passou por desproteinização com hidróxido de sódio (2mmol/L) e metanol (NaOH:MetOH; 1:1), e centrifugação (5 minutos a 3000 rpm). Filtrou-se 50µL do sobrenadante e injetado em coluna octadecilsilica ODS-2 da Waters® (150x4,6mm, 5µm). Foi utilizada fase móvel isocrática de tampão fosfato (10mmol/L, pH:6,8) e metanol para HPLC (60:40 v/v). A detecção fluorimétrica foi realizada a 527nm de excitação e 551nm de emissão [39, 40].

Glutaciona total, oxidada e reduzida

Pelo método de cromatografia líquida de alto desempenho (High Performance Liquid Chromatography, Sistema LC10A®, Shimadzu, Japão) foram mensuradas as concentrações de GSht, GSSG. Foi mensurada as concentrações plasmáticas de GSSG como indicador representativo de estado pró-oxidativo. Enquanto que para a capacidade antioxidante, foi mensurada a GSht e o posterior cálculo da glutaciona reduzida ($GSH = GSht - GSSG$). O ER foi obtido por meio da razão $GSH:GSSG$ [41].

No momento da coleta sanguínea, a amostra coletada foi previamente bloqueada com NEM (n-etilmaleimida) para possibilitar a quantificação da GSSG. Após incubação com DTT (ditiotreitól) a 4°C durante 5 minutos, a alíquota de plasma foi desproteïnizada com ácido perclórico (25mL/L) e o sobrenadante armazenado para análise. Para análise, a amostra foi derivatizada com OPA (o-ftalaldeído) e injetada em coluna ODS-2 (150x4,6mm;3µm). Foi utilizada fase móvel constituída de tampão propionato (0,021mol/L;pH6,5) e acetonitrila (95:5, v/v) eluindo a fluxo de 1mL/min. O detector de fluorescência foi selecionado em 340nm de excitação e 420nm de emissão [42].

Homocisteína e Cisteína

Pelo método de cromatografia líquida de alto desempenho (High Performance Liquid Chromatography, Sistema LC10A®, Shimadzu, Japão) foram mensuradas as concentrações plasmáticas de Hcy e Cys.

Para determinação dos níveis de Hcy e Cys, o plasma foi incubado com tri-n-butilfosfina a 10% em TBP (dimetilformamida) a 4°C durante 30 minutos. Após desproteïnização com ácido tricloroacético a 10%, o sobrenadante foi incubado com SBD-F (7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonato) a 60°C durante 60 minutos. Uma alíquota da amostra foi injetada em coluna ODS-2 (150x4,6mm;5µm) acoplada a uma pré-coluna, ambas as colunas da Waters (Waters® Corporation, Milford, MA-USA) e eluída isocriticamente em tampão fosfato (0,1mol/L;pH:2,1) contendo 4% de acetonitrila a um fluxo de 2mL/min. O detector de fluorescência foi selecionado em 385nm de emissão (Ubbink et al, 19 [43]).

Índice de Gordura Hepática

Foi utilizado o IGH [44] para verificar o risco e presença de DGHNA. Esse índice utilizou os seguintes parâmetros para cálculo: IMC, CA, γ -GT e TG (**Figura 2**).

$$\text{IGH} = \frac{(e^{0,953 \cdot \log_e(\text{TG}) + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log_e(\gamma\text{-GT}) + 0,053 \cdot \text{CA} - 15,745})}{(1 + e^{0,953 \cdot \log_e(\text{TG}) + 0,139 \cdot \text{IMC} + 0,718 \cdot \log_e(\gamma\text{-GT}) + 0,053 \cdot \text{CA} - 15,745})} \cdot 100$$

Figura 2. Equação para cálculo do IGH. Adaptado de Bedogni et al, 2006 [44].

O IGH < 60 representou ausência ou teor tolerável de gordura hepática, enquanto que IGH \geq 60 representou teor de gordura hepática que indique risco ou presença de DGHNA [44].

Índice Aterogênico Plasmático

Foi calculado o Índice Aterogênico Plasmático (IAP) pelo cálculo do logaritmo de TG dividido por HDL-c: $\log(\text{TG}/\text{HDL-c})$ [45]. O IAP é um marcador para prever o risco de aterosclerose e doença arterial coronariana (DAC). Valores abaixo de 0,11 representam baixo risco, 0,11 a 0,21: risco médio, >0,21: alto risco [45].

Escore de Risco de Framingham

O Escore de Risco de Framingham (EF) mede o risco de uma pessoa falecer de DCVs, apresentar angina ou infarto do miocárdio nos próximos 10 anos [45, 46]. O EF é expresso em pontos e utiliza as seguintes variáveis para cálculo: idade (em anos), gênero (feminino/masculino), tabagismo (sim/não), concentrações de CT e HDL-c, pressão arterial sistólica e DM2 (sim/não). A partir da pontuação obtida pelo EF é possível calcular o percentual de risco para DAC nos próximos 10 anos. Abaixo de 10% representa baixo risco, 10%-20% representa risco médio e acima de 20% representa alto risco [46, 47].

Diagnóstico da Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico da SM foi utilizado o critério descrito pela National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) [48] e atualizado por Grundy *et al* em 2005 [49]. O diagnóstico de presença de Síndrome Metabólica ocorre na presença de 3 ou mais componentes alterados (**Tabela 1**).

Tabela 1. Critério para diagnóstico da SM. Adaptado de Grundy *et al*, 2005 [49].

Componentes para diagnóstico da Síndrome Metabólica segundo critérios da NCEP-ATPIII (Grundy <i>et al.</i> , 2005)	
Componentes	Valores de Referência para Alteração
Circunferência abdominal	≥ 88 cm (♀) e ≥ 102 cm (♂)
Glicose de jejum	≥ 100 mg/dL
Triacilglicerol	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	< 50 mg/dL (♀) e < 40 mg/dL (♂)
Pressão arterial	PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica.

NCEP-ATPIII: Third Report of the National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III.

Na presença de 3 ou mais componentes alterados, considerar a presença da Síndrome Metabólica.

Análise estatística

Os dados obtidos foram computados em software Microsoft Excel e devidamente classificados quanto a alterado/normal, presença/ausência, adequação/inadequação baixo/médio/alto risco ou recomendado/não recomendado, seguida de posterior análise estatística. Foi realizado teste de Shapiro-Wilk para verificar a distribuição (paramétrico/não paramétrico) dos dados analisados. Dados categóricos foram representados em número (quantidade) e porcentagem, enquanto que dados contínuos expressos por mediana (mínimo-máximo). Para comparações múltiplas entre grupos independentes (>2 grupos: baixo, médio e alto risco) foi realizado teste de análise de variância de Kruskal-Wallis, seguido de post hoc de Dunn. Para comparações entre apenas dois grupos independentes foi utilizado teste U de Mann-Whitney. Foi realizado teste de Correlação de Spearman para correlacionar indicadores pró-oxidativos e antioxidantes com as seguintes anormalidades: Obesidade, Obesidade Abdominal, RI, EI, DGHNA, SM, DM2, IAP e Risco de DAC. As análises foram realizadas em software STATISTICA ver.12.0. O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

A amostra populacional estudada encontrava-se entre 35 a 72 anos de idade (mediana=50,3), com 62,6% acima de 60 anos e 68% de mulheres. A maioria era casados, com Ensino Fundamental completo, vivendo com renda familiar abaixo de 5 salários mínimos. Embora com 76,4% relatando estado de saúde como regular-bom, 92,1% da amostra mostrou alimentação inadequada e 47,8% com atividade física abaixo do recomendado (**Tabela 2**).

O percentual da amostra acima do peso foi 70,5%, sendo 39% obesos e 31,9% sobrepeso, sendo 60,1% com resistência insulínica (DM2:17,2%), 70,9% com inflamação sistêmica, 59,6% com DHGNA e 61,1% com SM. A prevalência de alto risco pelo IAP e pelo Risco de DAC foi 32,1% e 20,2%, respectivamente (**Tabela 2**).

Tabela 2. Caracterização da amostra: demográfica, sócioeconômica, antropométrica, qualidade da dieta, nível de atividade física, DGHNA, DM2, SM, Aterogênese (IAP) e Risco de DAC.

<i>Parâmetros</i>	<i>n(%) ou mediana(mín-máx)</i>
Idade (anos)	50,3 (35,0 - 72,0)
<60 anos de idade	76 (37,4)
≥60 anos de idade	127 (62,6)
Gênero	
Feminino	138 (68,0)
Masculino	65 (32,0)
Estado Civil	
Casados	174 (85,7)
Não-casados	29 (14,3)
Nível de escolaridade	
Fundamental Incompleto	11 (5,5)
Fundamental Completo	94 (46,3)
Ensino Médio Completo	63 (31,0)
Ensino Superior Completo	35 (17,2)
Renda salarial (salário mínimo)	
<5 s.m.	134 (66,0)
≥5 s.m.	69 (43,0)
Estado de Saúde	
Ruim	48 (23,6)
Regular	112 (55,2)
Bom	43 (21,2)
Tabagismo	17 (8,4)
IAS - inadequado (<100 pontos)	187 (92,1)
Nível de atividade física (min/sem)	678,3 (75,0-4.350,7)
Nível de atividade física recomendado	106 (52,2)
IMC (kg/m²)	
Eutrófico (≤24,9)	60 (29,5)
Sobrepeso (25,0-29,9)	64 (31,5)
Obeso (≥30,0)	79 (39,0)
CA alterada (♀≥88cm; ♂≥102cm)	104 (51,2)
Índice de Gordura Hepática (IGH≥60)	121 (59,6)
Diabetes Mellitus tipo 2 (≥126mg/dL)	35 (17,2)
Síndrome Metabólica	124 (61,1)
Índice Aterogênico Plasmático (IAP)	
Baixo Risco (<0,11)	87 (42,8)
Moderado Risco (0,11-0,21)	51 (25,1)
Elevado Risco (>0,21)	65 (32,1)
Risco de DAC	
Baixo Risco (<10%)	104 (51,2)
Moderado Risco (10%-20%)	58 (28,6)
Elevado Risco (>20%)	41 (20,2)

Idade e nível de atividade física expressos em mediana(mínimo-máximo). As demais variáveis expressas em quantidade(porcentagem).

s.m.:salário mínimo. kg: quilogramas. m: metros (altura). min/sem: minutos por semana. IMC: Índice de Massa Corporal.

IAS:Índice de Alimentação Saudável. CA: circunferência abdominal. Síndrome Metabólica: ≥3 componentes alterados.

Índice de Gordura Hepática:IGH. IGH≥60:risco ou presença de DGHNA. DGHNA:Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica.

DAC: Doença Arterial Coronariana.

Tabela 3. Indicadores pró-oxidativos e antioxidantes de acordo com as anormalidades: Obesidade, Obesidade Abdominal, RI, EI e DGHNA.

Anormalidades	Prevalências n(%)	Pró-Oxidativos			Antioxidantes			
		MDA($\mu\text{mol/L}$) mediana(mín-máx)	GSSG($\mu\text{mol/L}$) mediana(mín-máx)	Hcy($\mu\text{mol/L}$) mediana(mín-máx)	Acido Úrico(mg/dL) mediana(mín-máx)	GSH/GSSG mediana(mín-máx)	GSht($\mu\text{mol/L}$) mediana(mín-máx)	Cys($\mu\text{mol/L}$) mediana(mín-máx)
Obesidade								
Presença(IMC \geq 30,0 kg/m ²)	79 (39,0)	0,89 (0,66-1,38)*	0,71 (0,5-1,4)*	12,7 (7,1-23,1)*	4,3 (2,0-8,5)	7,8 (6,7-8,8)*	7,6 (5,1-9,6)*	353,8 (156,8-621,5)
Ausência(IMC<30,0 kg/m ²)	124 (61,0)	0,57 (0,14-1,02)	0,61 (0,4-1,0)	9,0 (3,8-15,4)	4,4 (1,9-7,4)	9,0 (7,0-11,9)	9,1 (6,7-11,4)	408,9 (133,1-580,4)
valor de p		0,02	0,04	0,04	0,71	0,04	0,04	0,24
Obesidade Abdominal								
Presença(♀CA \geq 88cm; ♂CA \geq 102cm)	104 (51,2)	0,87 (0,70-1,38)*	0,72 (0,5-1,4)*	13,0 (8,0 - 23,1)*	4,7 (2,3-8,5)	7,8 (6,7-9,0)*	7,5 (5,1-9,2)*	359,9 (140,2-594,1)
Ausência(♀CA<88cm; ♂CA<102cm)	99 (48,8)	0,51 (0,14-0,90)	0,58 (0,4-0,8)	9,1 (3,8-14,0)	4,5 (1,9-7,1)	9,2 (7,2-11,9)	9,3 (7,0-11,4)	395,6 (133,1-621,5)
valor de p		0,02	0,03	0,03	0,59	0,03	0,03	0,31
Resistência Insulínica								
Presença(HOMA-IR \geq 3,5)	122 (60,1)	0,65 (0,21-1,38)	0,66 (0,4-1,4)	12,8 (8,1-23,1)*	4,8 (1,9-8,0)	8,2 (6,7-11,9)	8,4 (5,1-11,2)	418,1 (133,1-621,5)
Ausência(HOMA-IR<3,5)	81 (39,9)	0,47 (0,14-0,83)	0,62 (0,4-1,0)	8,8 (3,8-15,7)	5,2 (3,4-8,5)	9,3 (7,2-11,1)	9,2 (7,1-11,4)	423,7 (147,8-617,9)
valor de p		0,05	0,09	0,03	0,1	0,07	0,06	0,43
Estresse Inflamatório								
Presença(PCR-us \geq 0,30mg/dL)	144 (70,9)	0,68 (0,28-1,38)*	0,66 (0,5-1,4)	13,0 (8,3-18,2)*	4,9 (1,9-7,3)	8,0 (6,7-11,0)	7,8 (5,1-10,6)*	384,1 (133,1-621,5)
Ausência(PCR-us<0,30mg/dL)	59 (29,1)	0,42 (0,14-0,93)	0,65 (0,4-1,1)	8,3 (3,8-14,8)	5,4 (3,0-8,5)	9,1 (7,2-11,9)	9,7 (8,8-11,4)	425,4 (200,6-600,8)
valor de p		0,04	0,12	0,03	0,09	0,06	0,03	0,09
DGHNA								
Presença(IGH \geq 60)	121 (59,6)	0,76 (0,35-1,38)*	0,76 (0,4-1,4)*	14,7 (9,6-23,1)*	3,0 (1,9-4,7)*	7,5 (6,7-8,8)*	6,2 (5,1-7,5)*	302,2 (133,1-512,8)*
Ausência(IGH<60)	82 (40,4)	0,46 (0,14-0,87)	0,63 (0,4-0,8)	9,0 (3,8-15,9)	5,0 (3,2-8,5)	9,6 (7,5-11,9)	8,8 (6,2-11,4)	401,6 (182,6-621,5)
valor de p		0,01	0,04	0,001	0,02	0,02	0,02	0,04

MDA: malondialdeído. GSht: glutatona total. GSSG: glutatona oxidada. GSH: glutatona reduzida. GSH/GSSG: estado redox. Cys: cisteína. Hcy: Homocisteína. IMC: Índice de Massa Corporal. CA: Circunferência Abdominal.

HOMA-IR: Modelo de Avaliação da Homeostase-Resistência Insulínica. IGH: Índice de Gordura Hepática. IGH>60: risco ou presença de Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica.

DGHNA: Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica. RI: Resistência Insulínica. EI: Estresse Inflamatório.

*: representa diferença estatística entre "Presença" e "Ausência" dentro de cada grupo (grupos: Obesidade; Obesidade Abdominal; Resistência Insulínica; DGHNA). Diferença estatística quando p<0,05.

Na **Tabela 3**, os indivíduos quando classificados para Obesidade por meio do IMC (ausência/presença), o grupo Presença apresentou maiores concentrações plasmáticas de MDA ($p=0,02$), GSSG ($p=0,04$) e Hcy ($p=0,04$), e menor concentração de GSht ($p=0,04$) e menor ER ($p=0,03$). No caso da Obesidade Abdominal, na sua Presença, foram observadas maiores concentrações de MDA ($p=0,02$), GSSG ($p=0,03$) e Hcy ($p=0,03$), e menor concentração de GSht ($p=0,03$) e menor ER ($p=0,03$).

Verificou-se que indivíduos com RI (glicotoxicidade) apresentaram maiores concentrações de Hcy (**Tabela 3**). Observam-se maiores concentrações de MDA ($p=0,04$) e Hcy ($p=0,03$), além de menores concentrações de GSht ($p=0,03$) nos indivíduos com EI ($\text{PCR-us} \geq 0,3\text{mg/dL}$) (**Tabela 3**). Os participantes do grupo com DGHNA ($\text{IGH} \geq 60$) apresentaram maiores concentrações de MDA ($p=0,01$), GSSG ($p=0,04$) e Hcy ($p=0,001$). Enquanto que as concentrações de ácido úrico ($p=0,02$), GSht ($p=0,02$) e Cys ($p=0,04$), bem como o ER ($p=0,02$), foram menores nesse grupo quando comparados ao outro (**Tabela 3**).

Tabela 4. Indicadores pró-oxidativos e antioxidantes de acordo com as anormalidades: SM, DM2, IAP e Risco de DAC.

Anormalidades	Prevalências n(%)	Pró-oxidativos			Antioxidantes			
		MDA(μmol/L) mediana(mín-máx)	GSSG(μmol/L) mediana(mín-máx)	Hcy(μmol/L) mediana(mín-máx)	Ácido Úrico(mg/dL) mediana(mín-máx)	GSH/GSSG mediana(mín-máx)	GSHt(μmol/L) mediana(mín-máx)	Cys(μmol/L) mediana(mín-máx)
Síndrome Metabólica								
Presença(≥3componentes)	124 (61,1)	0,79 (0,32-1,38)*	0,77 (0,5-1,4)*	14,2 (9,2-23,1)*	3,1 (1,9-6,6)*	7,9 (6,7-9,6)*	6,4 (5,1-8,0)*	307,9 (133,1-431,6)*
Ausência(<3componentes)	79 (38,9)	0,45 (0,14-0,83)	0,62 (0,4-0,9)	8,8 (3,8-12,9)	5,2 (2,3-8,5)	9,5 (7,2-11,9)	8,7 (5,8-11,4)	415,3 (200,0-621,5)
valor de p		0,01	0,04	0,01	0,03	0,04	0,02	0,03
DM 2								
Presença(≥126mg/dL)	35 (17,2)	0,80 (0,66-1,38)*	0,80 (0,4-1,4)*	14,8 (9,8-23,1)*	3,9 (1,9-5,2)	7,2 (6,7-8,9)*	6,4 (5,0-7,9)*	310,2 (133,1-416,7)*
Ausência(<126mg/dL)	168 (82,2)	0,42 (0,14-0,75)	0,63 (0,4-0,8)	8,5 (3,8-13,2)	4,3 (3,5-8,5)	9,8 (7,5-11,9)	8,8 (6,0-11,4)	400,3 (201,8-621,5)
valor de p		0,001	0,03	0,001	0,31	0,02	0,02	0,04
IAP								
Baixo Risco(<0,11)	87 (42,8)	0,59 (0,14-0,78) ^a	0,65 (0,4-0,8) ^a	7,1 (3,8-15,2) ^a	4,7 (3,9-8,5)	9,5 (7,0-11,0) ^a	8,9 (6,6-11,4) ^a	411,2 (253,4-589,7)
Médio Risco(0,11 a 0,21)	51 (25,1)	0,65 (0,35-0,93) ^a	0,70 (0,4-0,9) ^a	8,0 (4,6-17,0) ^a	4,5 (3,5-6,8)	9,2 (7,3-11,9) ^a	7,5 (5,8-10,2) ^a	402,0 (195,5-621,5)
Alto Risco(>0,21)	65 (32,1)	0,99 (0,69-1,38) ^b	0,90 (0,6-1,4) ^b	16,3 (10,3-23,1) ^b	3,8 (1,9-5,9)	7,0 (6,7-8,4) ^b	6,2 (5,1-9,3) ^b	328,3 (133,1-600,9)
valor de p:Alto vs Baixo		0,0001	0,001	0,0001	0,07	0,02	0,001	0,08
valor de p:Alto vs Médio		0,001	0,01	0,001	0,08	0,03	0,03	0,08
valor de p:Baixo vs Médio		0,35	0,29	0,24	0,34	0,41	0,16	0,39
Risco de DAC								
Baixo Risco (<10%)	104 (51,2)	0,41 (0,14-0,80) ^a	0,71 (0,4-0,9) ^a	8,3 (3,8-16,1) ^a	4,4 (3,7-6,1)	9,0 (7,2-11,9) ^a	8,2 (6,0-11,4) ^a	453,7 (233,8-621,5) ^a
Médio Risco (10 a 20%)	58 (28,6)	0,52 (0,24-0,79) ^a	0,70 (0,4-1,0) ^a	8,5 (4,3-15,4) ^a	4,4 (3,2-8,5)	8,7 (7,2-10,7) ^a	8,0 (5,4-10,2) ^a	418,8 (214,9-585,4) ^a
Alto Risco (>20%)	41 (20,2)	0,83 (0,56-1,38) ^b	0,80 (0,5-1,4) ^b	16,0 (9,9-23,1) ^b	3,6 (1,9-4,9)	7,5 (6,7-9,3) ^b	7,0 (5,1-9,9) ^b	313,6 (133,1-492,8) ^b
valor de p:Alto vs Baixo		0,0001	0,001	0,0001	0,07	0,02	0,02	0,04
valor de p:Alto vs Médio		0,001	0,001	0,0001	0,07	0,03	0,02	0,04
valor de p:Baixo vs Médio		0,51	0,67	0,48	0,6	0,54	0,63	0,29

MDA: malondialdeído. GSHt: glutatona total. GSSG: glutatona oxidada. GSH: glutatona reduzida. GSH/GSSG: estado redox. Cys: cisteína. Hcy: Homocisteína. IMC: Índice de Massa Corporal. CA: Circunferência Abdominal.

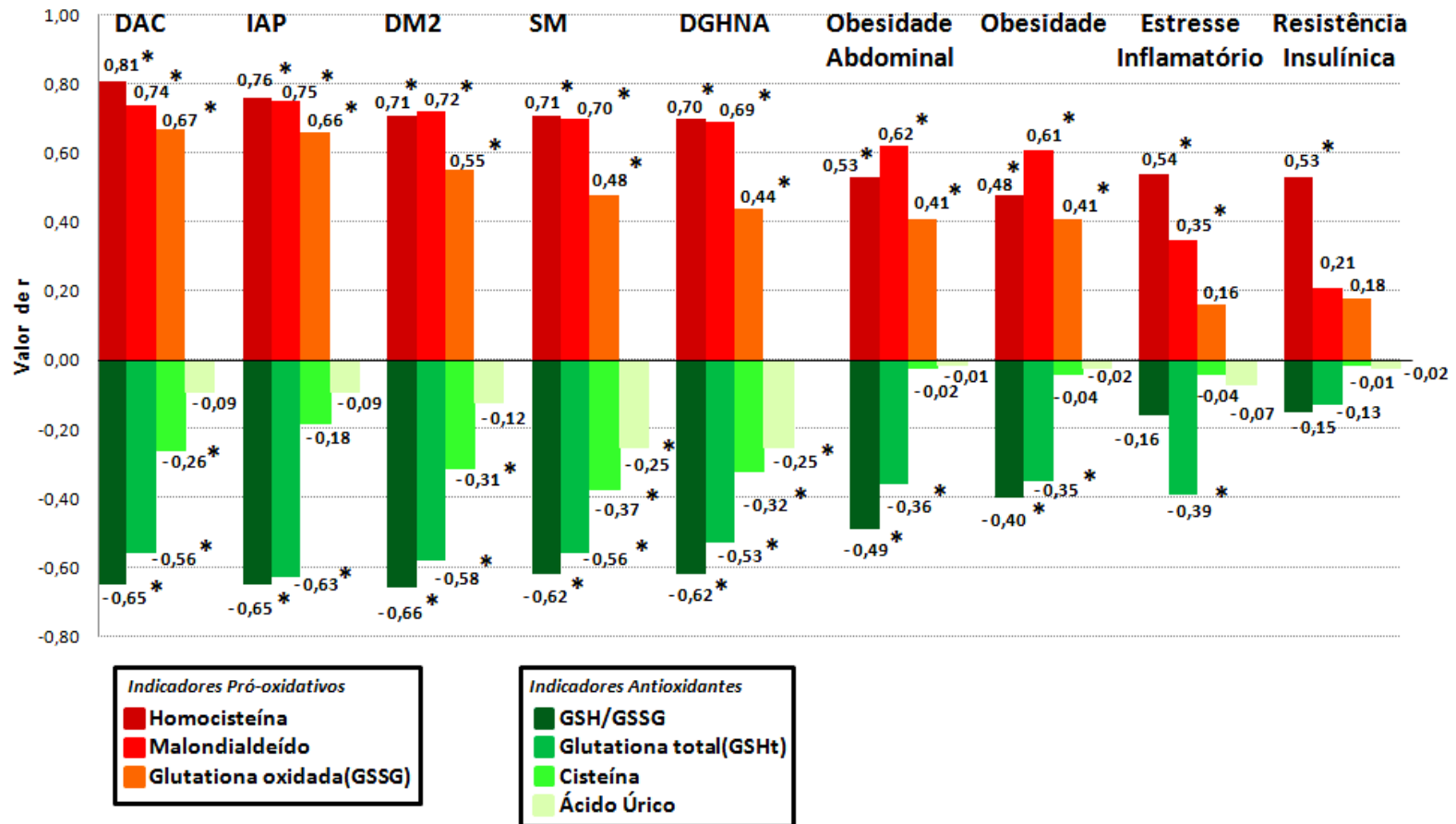
IAP: Índice Aterogênico Plasmático. $IAP = \log(TG) / \log(HDL-c)$. TG: triacilglicerol/triglicéridios. HDL-c: lipoproteína de alta densidade. log: logaritmo. DAC: Doença Arterial Coronariana. Síndrome Metabólica: SM. DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

*: representa diferença estatística entre "Presença" e "Ausência" dentro de cada grupo (grupos: SM e DM2). Diferentes letras representam diferença estatística entre os grupos (grupos: IAP e Risco de DAC). Diferença estatística quando $p < 0,05$.

Na **Tabela 4**, indivíduos com SM apresentaram maiores valores de MDA ($p=0,01$), GSSG ($p=0,04$) e a Hcy ($p=0,01$), bem como menores de ácido úrico ($p=0,03$), GSht ($p=0,02$) e Cys ($p=0,03$) e ER ($p=0,04$). Quando separados pela DM2, foi observado na sua presença maiores concentrações de MDA ($p=0,001$), GSSG ($p=0,03$) e Hcy ($p=0,001$), além disso, menores concentrações de GSht ($p=0,02$) e Cys ($p=0,04$), bem como menor ER ($p=0,02$) (**Tabela 4**).

Classificando os indivíduos quanto ao IAP, o alto risco apresentou maiores concentrações de MDA (alto vs baixo: $p=0,0001$; alto vs médio: $p=0,001$), GSSG (alto vs baixo: $p=0,001$; alto vs médio: $p=0,01$) e Hcy (alto vs baixo: $p=0,0001$; alto vs médio: $p=0,001$). Além disso, o alto risco apresentou menor concentração de GSht (alto vs baixo: $p=0,001$; alto vs médio: $p=0,03$) e menor ER (alto vs baixo: $p=0,02$; alto vs médio: $p=0,03$) (**Tabela 4**).

No caso do Risco de DAC, foi observado maiores concentrações de MDA (alto vs baixo: $p=0,0001$; alto vs médio: $p=0,001$), GSSG (alto vs baixo: $p=0,001$; alto vs médio: $p=0,01$) e Hcy (alto vs baixo: $p=0,0001$; alto vs médio: $p=0,0001$), bem como menores concentrações de GSht (alto vs baixo: $p=0,02$; alto vs médio: $p=0,02$) e Cys (alto vs baixo: $p=0,04$; alto vs médio: $p=0,04$), além de menor ER (alto vs baixo: $p=0,02$; alto vs médio: $p=0,03$)(**Tabela4**).



DAC: Doença Arterial Coronariana; IAP: Índice Aterogênico Plasmático; DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; SM: Síndrome Metabólica; DGHNA: Doença Gordurosa Hepática Não-Alcoólica. GSH: glutaciona reduzida. GSH/GSSG: Estado Redox. *: $p < 0,05$.

Figura 3. Correlações entre os indicadores pró-oxidativos/antioxidantes e anormalidades (DAC, IAP, DM2, SM, DGHNA, Estresse Inflamatório, Resistência Insulínica, Obesidade Abdominal e Obesidade).

Na **Figura 3** foi observada correlações positivas de indicadores pró-oxidativos (Hcy, MDA e GSSG) com as seguintes condições: Obesidade, Obesidade Abdominal, RI, EI, DGHNA, SM, DM2, IAP e Risco de DAC. Por outro lado, foi observado correlações negativas com os indicadores com atividade antioxidante(GSH/GSSG, GSht, Cys e ácido úrico) para as mesmas condições citadas. Na ordenação decrescente da correlação entre as variáveis contínuas do ER com as co-variáveis diagnosticadas das anormalidades metabólicas verifica-se que a anormalidade mais associada a alteração redox foi o risco de DAC e, a menor associação foi observada com RI, EI e obesidade. No geral, as correlações foram mais elevadas para os indicadores do EO do que para os antioxidantes. Considerando a magnitude de valores do coeficiente de correlação(valor de r) dos pró-oxidativos, houve tendência crescente da obesidade até a obesidade abdominal, com aumento na DGHNA, SM e DM2, seguida de platô até IAP e o topo do EO com o risco de DAC.

DISCUSSÃO

O presente estudo é um dos primeiros estudos a abordar os Tio-Redox e sua participação no curso da SM. Nossos achados mostraram significativo EO concomitante a redução da capacidade antioxidante nas anormalidades que precedem a SM (obesidade, obesidade abdominal, EI, RI e DGHNA). A SM apresentou EO de maior magnitude e reduções mais significativas da capacidade antioxidante em relação às anormalidades que o precede. A DM2, IAP e Risco de DAC apresentaram grave EO e reduções mais drásticas da capacidade antioxidante. As análises dos valores de r do indicadores pró-oxidativos e antioxidantes, por meio das correlações, mostraram as diferentes magnitudes do EO e da queda antioxidante nas anormalidades estudadas.

O tecido adiposo é um importante mediador da inflamação e do estresse oxidativo, contribuindo para propagação de sinais pró-oxidativos na forma de EROs e de sinais pró-inflamatórios na forma de citocinas pró-inflamatórias [50]. A propagação desses sinais, ou seja, expressão e secreção, aumentam proporcionalmente de acordo com a adiposidade presente [51, 52]. As concentrações plasmáticas de MDA e GSSG estavam aumentadas nos indivíduos obesos no presente estudo. As EROs são altamente reativas e atacam praticamente todos os tipos celulares. O impacto mais deletério do EO é a peroxidação lipídica, que tem sido implicada na patogênese de numerosas doenças [53, 54, 55]. Os lipídios de membrana contém ácidos graxos insaturados que são sensíveis ao EO e à peroxidação do lipídios de membrana [56]. Os radicais hidroxila ($\text{HO}\cdot$) reagem com os lipídios não saturados das membranas e, também com lipídios circulantes, resultando na geração de radicais peróxido lipídico ($\text{ROO}\cdot$), hidroperóxido lipídico (ROOH) e produtos da peroxidação como o MDA [57, 58, 59]. O MDA, produto da peroxidação lipídica (oxidação de lipídios de membrana (fosfolipídios) e circulantes(lipoproteínas)), é comumente utilizado como biomarcador do EO em estudos das DCNTs [55, 56, 58, 59].

Na presença da obesidade o EO se mostrou elevado. Estudos têm mostrados relação inversa entre o ER (GSH/GSSG) e a obesidade, tanto em crianças quanto em adultos e idosos [60, 61, 62]. Inclusive, tem sido observado defesa antioxidante reduzida em obesos quando comparados aos eutróficos [63, 64, 65]. A hiperhomocisteinemia esteve presente na obesidade e representou fator limitante da biodisponibilidade de Cys e por consequência, menor formação de GSht [66, 67, 68]. A menor formação de GSht associada a obesidade, que já apresenta elevação dos níveis de indicadores pró-

oxidativos (GSSG e MDA), contribuíram para aumento do EO e redução do ER, o que é observado em outros estudos [66, 67, 68].

O HOMA-IR é uma alternativa para avaliação da RI, principalmente por ser rápido, de baixo custo, facilmente aplicável na prática clínica e em estudos epidemiológicos [36]. A análise do HOMA-IR permite avaliação da sensibilidade insulínica, podendo caracterizar a fisiopatologia em indivíduos com intolerância à glicose [69, 70]. Os pacientes quando separados de acordo com o HOMA-IR, não apresentaram diferenças quanto ao estado pró-oxidante e antioxidante. Por outro lado, a hiperhomocisteinemia foi significativa nos insulínicos resistentes ($\text{HOMA} \geq 3,5$). O mesmo foi observado em outros estudos, que mostraram indivíduos com RI ou DM2 com maiores níveis de Hcy [71, 72, 73, 74].

A hiperhomocisteinemia está associada à inflamação [72, 75, 76, 77]. Nossos achados encontraram hiperhomocisteinemia e menor formação de GSht em indivíduos com níveis alterados de PCR-us ($\geq 0,3\text{mg/dL}$). A Hcy aumenta a expressão da proteína quimioatratora de monócitos (MCP-1) pela ativação do NF-KB (fator nuclear kappa B) [78, 79], promove a produção de citocinas pró-inflamatórias e facilita a infiltração de macrófagos [79, 80, 81].

O IGH [44] possui validação com ultrassom em pacientes com e sem suspeita de DGHNA em estudos ocidentais e orientais, de coortes e longitudinais [44, 82, 83, 84, 85, 86]. Apresenta 87% de sensibilidade e 86% de especificidade [44], portanto, excelente algoritmo clínico para diagnóstico de DGHNA. Os pacientes com $\text{IGH} \geq 60$ apresentaram elevados níveis de pró-oxidantes (MDA e GSSG) ao mesmo tempo que menores níveis de ácido úrico (antioxidante natural) e do ER (GSH/GSSG). Kumar *et al.* [87] observaram que pacientes com DGHNA apresentavam maiores concentrações de MDA, menores concentrações de GSht e menor ER em comparação à indivíduos voluntários saudáveis (eutróficos, sem histórico familiar para DM2 e ausência de DGHNA). Outros estudos mostraram maiores níveis de GSSG, menores níveis de GSht e reduzido ER em pacientes com DGHNA quando comparados a pacientes sem DGHNA [88, 89, 90, 91].

Em pacientes com DGHNA, a RI apresenta-se como fator inicial para a doença. Além da capacidade de promover lipogênese hepática, também está envolvida no desenvolvimento do EO, contribuindo para os elevados níveis de EROs [92]. O fígado é o principal órgão atacado por EROs [93]. As células parenquimatosas são as primeiras a sofrerem lesões decorrentes do EO no fígado. A mitocôndria, microssomas e peroxissomas nas células parenquimatosas podem estimular maior produção de EROs, regulando o receptor ativado por proliferador de peroxissoma ($\text{PPAR}\alpha$), que está

relacionado a expressão do gene para oxidação de ácidos graxos no fígado [94, 95, 96]. Ademais, as células de Kupffer e células estreladas hepáticas são mais expostas e sensíveis às EROs. As células de Kupffer podem produzir, induzidas pelo EO, citocinas pró-inflamatórias (ex.: TNF- α), aumentando a inflamação e apoptose de hepatócitos [94, 95]. Enquanto que a proliferação e síntese de colágeno das células estreladas hepáticas é desencadeada pela peroxidação lipídica decorrente do EO [94, 95, 96].

Foi encontrada na SM a presença de EO e menor capacidade antioxidante quando comparado aos indivíduos sem SM. Adicionalmente, analisando as concentrações de indicadores pró-oxidativos (MDA e Hcy) e antioxidantes (GSht), a SM apresentou maior grau de magnitude de EO quando comparados a anormalidades que o precede, isso pode ser observado pelos valores de correlação (r) desses indicadores na anormalidades (**Figura 3**). A hiperadiposidade central, RI e dislipidemia são fatores de risco cardiometabólicos presentes na SM. Cada um deles possui participação no EO e redução da capacidade antioxidante, por isso, o grau mais elevado de EO e capacidade antioxidante menor [97, 98]. Não existem ainda estudos avaliando indicadores pró-oxidativos e antioxidantes nas diferentes anormalidades de forma conjunta, mas de fato os estudos com SM apresentam EO mais grave (MDA e GSSG) e menor capacidade antioxidante (GSht) quando verificado as concentrações dos indicadores estudados, isso se deve ao efeito sinérgico dos fatores de risco cardiometabólicos presentes na SM [55, 59, 60, 61, 62, 99-103].

A literatura científica carece de dados a respeito da GSH/GSSG na SM em humanos. A GSht é oxidada para forma de GSSG, que por sua vez, para evitar danos oxidativos, é reduzida a GSH, pela ação da glutathione redutase às custas de fosfato de dinucleotídeo de adenina e nicotinamida (NADPH), formando um ciclo redox [17, 18]. Contudo, o EO quando muito acentuado pode superar a capacidade antioxidante celular de reduzir a GSSG a GSH, resultando em acúmulo de GSSG e esgotando a disponibilidade de GSht [18]. A GSH/GSSG é frequentemente usada em outras anormalidades como indicador de ER celular, importante para preservar a funcionalidade correta das funções vitais e neutralizar as EROs, e é a principal razão redox que determina a capacidade antioxidante das células [104, 105]. Os estudos têm mostrado menor razão GSH/GSSG em anormalidades como obesidade, esteatose hepática e dislipidemia [106, 107, 108].

O risco de desenvolvimento de DM2 aumenta em até 5 vezes em indivíduos que apresentam SM [109, 110]. Nossos achados encontraram EO e queda da capacidade

antioxidante na DM2 muito similar à SM. A magnitude dos pró-oxidativos e da queda dos antioxidantes foi semelhante a encontrada na SM (**Figura 3**). As elevadas concentrações de glicose presente na DM2 favorece a auto-oxidação da glicose gerando produção excessiva de EROs, que corrobora para o aumento de indicadores pró-oxidativos [111, 112]. Concomitante, a auto-oxidação de glicose também leva ao aumento de produtos finais da glicação (AGEs) e a glicação de enzimas antioxidantes. As AGEs ao se ligarem aos seus receptores: receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE) podem induzir o aumento de EROs via NADPH oxidase [113]. Enquanto que a glicação de enzimas antioxidantes inativa propriedades e funções de enzimas, dentre elas, principalmente a glutathione peroxidase (GPx), responsável pela neutralização dos hidroperóxidos orgânicos e inorgânicos [112]. Concentrações elevadas de GSSG e reduzidas de GSht foram observadas em estudos envolvendo pacientes com DM2 [113-117], indicando perda de eficiência da GPx. Outros estudos com DM2 utilizaram, além das concentrações de GSSG e GSht, a GSH/GSSG, e foi observado menor ER nesses pacientes em relação aos normoglicêmicos [119, 120].

A magnitude pró-oxidativa atingiu seu ápice no alto risco de DAC, enquanto que a queda antioxidante se manteve presente, mas na mesma magnitude que a SM (**Figura 3**). A SM duplica o risco de desenvolvimento de DCVs pelos próximos 5 a 10 anos [108, 109]. A hiperhomocisteinemia é fator de risco independente para DCVs [121, 122, 123]. Na condição de hiperhomocisteinemia, ocorre o consumo de óxido nítrico (NO) pela Hcy por processo indireto envolvendo EROs, por consequência, tem-se a formação de nitroarginina, que compete com o substrato L-arginina necessária para geração de NO via óxido nítrico sintase, resultando em toxicidade, agravamento do EO e disfunção endotelial [124, 125, 126]. Alguns estudos *in vitro* [127, 128] e um estudo com humanos [129] observaram hiperhomocisteinemia associada com disfunção endotelial e menores concentrações de GSht.

Outro fator para o risco para DCVs é que as células vasculares não possuem todas as enzimas metabólicas para metabolização da Hcy (limitada somente à remetilação), logo, a Hcy está susceptível a sofrer auto-oxidação para dissulfetos de homocistina, resultando em aumento de EROs e potencialização do EO, com redução na formação de GSht [130, 131, 132]. Soma-se a esse quadro o alto consumo de GSht na tentativa de neutralizar as EROs decorrentes da auto-oxidação. Isso é observado em outros estudos com DCVs em pacientes com SM, onde a hiperhomocisteinemia esteve acompanhada de baixas concentrações de GSht e menor ER [133, 134, 135].

Limitações do estudo

Trata-se de estudo transversal (momento único), em momento de ingresso ao "Mexa-Se Pró-Saúde", logo, não se pode ainda tirar conclusões definitivas quanto a causa e efeito, sendo necessários estudos longitudinais que avaliem o efeito de MEV sobre os EO, EI e os Tio-Redox nas anormalidades estudadas.

CONCLUSÃO

O EO está presente em todo o curso da SM, ora iniciador, ora agravador das anormalidades estudadas. O EO é onipresente em diversas funções celulares e mecanismos de combate ao estresse.

Os Tio-Redox, particularmente a GSht, desempenham papel essencial no curso da SM. A GSht é considerada, não por acaso, o antioxidante endógeno mais potente. O fator de risco para DCVs desempenhado pela Hcy possui importante participação de EROs e da queda do sistema antioxidante (GSht). Adicionalmente, Hcy e Cys são fatores limitantes para GSht. Os elevados riscos de DM2 e DCVs possuem o EO e a redução da capacidade antioxidante como fator de agravamento da SM.

O estado pró-oxidativo aumenta consideravelmente conforme a gravidade da anormalidade, principalmente na SM, DM2 e DCVs, que possuem grau de estresse mais elevado. Os antioxidantes estão reduzidos em todas as anormalidades, mas com menores diferenças entre elas. A atividade pró-oxidativa nessas anormalidades são maiores, logo, é necessário melhor biodisponibilidade dos Tio-Redox para melhor ER. A utilização dos Tio-Redox como biomarcadores do BR merece consideração em futuros estudos a respeito do curso da SM e outras anormalidades.

Referências bibliográficas

1. Ford, ES, Giles, WH, Dietz, WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002. 287:356-359.
2. Grundy, SM, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004. 109:433-438.
3. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr, et al.; American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): e19–e24.
4. Mittendorfer B. Origins of metabolic syndrome complications in obesity: adipose tissue and free fatty acid trafficking. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Nov; 14(6): 535-541.
5. Bremer AA, Mietus-Synder M and Lustin RH. Toward a unifying hypothesis of metabolic syndrome. *Pediatrics*. 2012 Mar; 129(3): 557-570.
6. Reilly SM & Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017; 13, 633-643.
7. Rasouli N, Molavi B & Kern PA. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2007 Jan;9(1):1-10.
8. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015 May;125(5):1790-2.
9. Snel M, Jonker JT, Schoones J, Lamb H, de Roos A, Pijl H, Smit JWA, Meinders AE & Jazet IM. Ectopic fat and insulin resistance: pathophysiology and effect of diet and lifestyle interventions. *Int J Endocrinol*. 2012; 2012:18.
10. Fabbrini E, Sullivan S & Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology*. 2010 Feb; 51(2):679-689.
11. Byrne CD. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Proc Nutr Soc*. 2013 Nov; 72(4):412-9.
12. Polovina MM & Potpara TS. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders. *Postgrad Med*. 2014 Mar; 126(2):38-53.
13. AHIRWAR AK, Jain A, Singh A, Goswami B Bhatnagar MK & Bhattacharjee J. The study of markers of endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015 Dec;24(3):131-6.
14. Mahjoub S & Masrour-Roudsari J. Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian J intern Med*. 2012;3(1):386-396.
15. Lay SL, Simard G, Martinez MC & Andriantsitohaina R. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014. 2014:18.
16. Bonomini F, Rodella LF, Rezzani R. Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress. *Aging Dis*. 2015 Mar; 6(2): 109-120.
17. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S & Dhama K. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 761264.
18. Furukawa S, [...], Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2017; 114(12): 1752-1761.
19. Mukwevho E, Ferreira Z & Ayeleso A. Potential role of sulfur-containing antioxidant systems in highly oxidative stress environments. *Molecules*. 2014, 19, 19376-19389.

20. Skovierova H, Vidomanova, [...], Lehotsky J. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct; 17 (10): 1733.
21. Lee PT, Lowinsohn D, Compton RG. The use of screen-printed electrodes in a proof of concept electrochemical estimation of homocysteine and glutathione in the presence of cysteine using catechol. *Sensors*, 2014, 14(6):10395-10411.
22. Ang SK, Zhang M, Lodi T, Lu H. Mitochondrial thiol oxidase Erv1: both shuttle cysteine residues are required for its function with distinct roles. *Biochem J.* 2014.
23. Burgoyne JR & Eaton P. Contemporary techniques for detecting and identifying proteins susceptible to reversible thiol oxidation. *Biochemical Society Transactions.* 2011, 39(5):1260-1267.
24. American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and American Gastroenterological Association NAFLD Guideline.
25. Luz L & Farinatti P. Questionário de Prontidão para Atividade Física. *Revista Brasileira de Fisiologia do Exercício.* Vol 4(1). 2005.
26. Craig CL, Marshall AL, Sjöstrom M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, *et al.* International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Medicine and Science in Sports and Exercise.* 2003; 35(8):1381-1395.
27. International Physical Activity Questionnaire. Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) – Short and Long Forms, 2005. Sweden: IPAQ; 2005.
28. Gomez MAM, Nobre F, Amodeo C, Kohlman JO, Praxedes JN, Machado CA. IV Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol;* 82 (Sul IV):7-14, 2004..
29. WHO. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO. Expert Consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases, 2002.
30. Fisberg RM, Villar BS. Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares: manual elaborado para auxiliar o processamento de inquéritos alimentares. São Paulo. Signus, 2002.
31. Fisberg RM, Marchioni D, Slater B. Avaliação da dieta em grupos populacionais [online]. In: *Uso e aplicações das Dietary Reference Intakes - DRIs ILSI/SBAN;* 2001.
32. Fisberg RM, Colucci ACA, Morimoto JM, Marchioni DML. Questionário de frequência alimentar para adultos com base em estudo populacional. *Rev Saúde Pública* 2008; 42(3):550-4.
33. Philippi SL, AR; Cruz, ATR; Ribeiro, LC. Pirâmide Alimentar Adaptada: Guia para escolha dos alimentos. *Rev Nutr.* 1999;12(65-80).
34. Philippi S. Tabela de Composição de Alimentos: Suporte para Decisão Nutricional, 2ªed. 2002.
35. Mota JR, AEM; Pereira, AF; Maestá, N; Scarpin, MM; Burini, RC. Adaptação do índice de alimentação saudável ao guia alimentar da população brasileira. *Rev Nutr* 2008;21:545-52.
36. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes care.* 1998;21(12):2191-2. Epub 1998/12/05.
37. American Diabetes Association(ADA). Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* Jan 2018; vol41 Issue1
38. Ridker. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res* 2016;118:145-56.).

39. Koschorsur GA. Evaluation of a sensitive HPLC method for the determination of malondialdehyde, and application of the method to different biological materials. *Chromatographia*. 2000; 52(4).
40. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem*. 1997 Jul;43(7):1209-14.
41. Clark WM. Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Oxidation-reduction potentials of organic systems*. Williams & Wilkins Baltimore, MD. 1960.
42. Paroni R, De Vecchi E, Cighetti G, Arcelloni C, Fermo I, Grossi A. HPLC with o-phthalaldehyde precolumn derivatization to measure total, oxidized, and protein-bound glutathione in blood, plasma, and tissue. *Clin Chem*. 1995 Mar;41(3):448-54.
43. Ubbink JB, Vermaak WJH, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum. *J Chromatogr Biomed Appl*. Amsterdam, v565, p441-446, 1991.
44. Bedogni G, Bellentani S, Migliori L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione a, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population *BMC Gastroenterology* 2006, 6:33 doi:10.1186/1471-230X-6-33.
45. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. The atherogenic dyslipidemia ratio [log(TG)/HDL-c] is associated with residual vascular risk, beta-cell function loss and microangiopathy in type 2 diabetes females. *Lipids in Health and Disease* 2012, 11:132.
46. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998. 97(18):1837-1847.
47. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care : The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008, 12;117(6):743-53.
48. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation*. 2002; 106:3143.
49. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Smith SC, Spertus JA and Costa F. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005. 112:2735-2752.
50. Villarroya F, Cereijo R, Villarroya J and Giral M. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Review Endocrinology* 13, 26-35 (2017).
51. Kern PA, Ranganathan S, Li C. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:E745-51.
52. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha(TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2000; 26:178-82.
53. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, [...], Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(12):1752-1761.
54. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 510, 84-91. 2014.
55. Malandrino MI, Fucho R, Weber M, [...], Herrero L. Enhanced fatty acid oxidation in adipocytes and macrophages reduces lipid-induced triglyceride accumulation and inflammation. *American Physiological Society*. 2014; 308(9): E756-E769.

56. Paradies G, paradies V,[...], Petrosillo. Oxidative stress, cardioplipin, and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 21;20(39):14205-142218.
57. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15; 6(3): 456-480.
58. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. *European Journal of medicinal Chemistry*. 2015 Jun; 97(5):55-74.
59. Demircan N, Gurel A, Armutcu, Unalacak M, Aktunc E, Atmaca H, The evaluation of serum cystatin C, malondialdehyde, and total antioxidant status in patients with metabolic syndrome. *Med Sci Monit*. 2008 Feb; 14(2):CR97-101.
60. Viroonudomphol D., Pongpaew P., Tungtrongchitr R., Phonrat B., Supawan V., Vudhivai N., Schelp F.P. Erythrocyte antioxidant enzymes and blood pressure in relation to overweight and obese Thai in Bangkok. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. 2000;31:325–334.
61. Mittal P.C., Kant R. Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free post menopausal women. *Clin. Biochem*. 2009;42:1007–1011.
62. Olivares-Corichi I.M., Viquez M.J., Gutierrez-Lopez L., Ceballos-Reyes G.M., Garcia-Sanchez J.R. Oxidative stress present in the blood from obese patients modifies the structure and function of insulin. *Horm. Metab. Res*. 2011;43:748–753.
63. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*, 2008;46(4):499-505.
64. Olivares--Corichi I.M., Viquez M.J., Gutierrez-Lopez L., Ceballos-Reyes G.M., Garcia-Sanchez J.R. Oxidative stress present in the blood from obese patients modifies the structure and function of insulin. *Horm. Metab. Res*. 2011;43:748–753.
65. Pinheiro MM, Ciconelli RM, Chaves GV, Aquino L, Juzwiak CR, Genaro PS and Ferraz MB. Antioxidant intake among Brazilian adults - The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS): a cross-sectional study. *Nutrition Journal* 2011, 10:39.
66. Sanchez-Margalet V, Valle M, Ruz FJ, Gascon F, Mateo J, Goberna R. Elevated plasma total homocysteine levels in hyperinsulinemic obese subjects. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012 Feb;13(2):75-79.
67. Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. *Ind Heart J*. 2009 Mar; 61(2):156-159.
68. Vaya A, Rivera L, [...], Begoña L. Homocysteine levels in morbidity obese patients. Its associations with waist circumference and insulin resistance. *Clin Hemorheology and Microc*. 2012; 52(1): 49-56.
69. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419.
70. Kumar H, Mishra M, Baipai S, Pokhria D, Arya AK, Singh RK, Tripathi K. Correlation of insulin resistance, beta cell function and insulin sensitivity with serum sFas and sFAsL in newly diagnosed type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2013. Aug;50(4):511-8.
71. Mao S, Xiang W, Huang S, Zhang A. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clinica Chimica Acta* 2014 Apr; 431:206-210.
72. Talikoti P, Bobby Z, Hamide A. Hyperhomocysteinemia, insulin resistance and high hs-CRP levels in prehypertension. *J Clin Diagn Res*. 2014 Aug;8(8).
73. Akhvediani M, Emukhvari M, Zabakhidze N, Kvantaliani T. Correlation between homocysteine and type-2 diabetes mellitus complications correlation between homocysteine and type-2 diabetes mellitus complications. *Atherosclerosis*. 2016 Sep, vol 252.

74. Tessari P, Vettore M, Puricelli L, Cecchet D, Coracina A, Kivanuka E. Decreased homocysteine trans - sulfuration in hypertension with hyperhomocysteinemia: relationship with insulin resistance. *The J Clin Endocrinol & Metab.* 2017 Sep; jc2017-01076.
75. Aso Y, Yoshida N, Okumura K, Wakabayashi S, Matsutomo R, Takebayashi K, et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia. *Clin Chim Acta* 2004;348:139–45.
76. Hayden MR, Tyagi SC. Homocysteine and reactive oxygen species in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and atherosclerosis: the pleiotropic effects of folate supplementation. *Nutr J* 2004;3:4–10.
77. Moat SJ, Bonham JR, Cragg RA, Powers HJ. Elevated plasma homocysteine elicits an increase in antioxidant enzyme activity. *Free Radic Res* 2000;32:171–9.
78. Hwang SY, Woo CW, Au-Yeung KK, Siow YL, Zhu TY. Homocysteine stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in the kidney via nuclear factor- κ B activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F236–44.
79. Meng S, Ciment S, Jan M, Tran T, Pham H, Cueto R, et al. Homocysteine induces inflammatory transcriptional signaling in monocytes. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2013;18:685–95.
80. Li Y, Zhang H, Jiang C, Xu M, Pang Y, Feng J, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue. *J Biol Chem* 2013;288:9583–92.
81. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013;124:139–52.
82. Calori G, Lattuada G, Ragona F, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology.* 2011;54(1):145-152.
83. Jiang ZY, Xu CY, Chang XX, et al. Fatty liver index correlates with non-alcoholic fatty liver disease, but not with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease in Chinese patients. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:110.
84. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. External validation of the fatty liver index for identifying non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11 (9):1201-1204.
85. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol.* 2013; 58 (5): 1007–1019.
86. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, et al. Development, external validation, and comparative assessment of a new diagnostic score for hepatic steatosis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (9): 1404-1414.
87. Kumar A, Sharma A, [...], Bhansali A. Patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have higher oxidative stress in comparison to chronic viral hepatitis. *J Clin Exp Hepatol.* 2013 Mar;3(1):12-18.
88. Koruk M, Taysi S, Savas MC, Yilmaz O, Akcay F, Karakok M. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Annals of Clinical & Laboratory Science.* 2004, vol34, no1:57-62.
89. Videla LA, Ramon R, Orellana M, [...], Poniachik J. Oxidative stress-related parameters in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Clinical Sci* 2004 Mar;106(3):261-268.
90. Hardwick RN, [...], Cherrington NJ. Diversity in antioxidant response enzymes in progressive stages of human nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Dispos.* 2010 Dec; 38(12):2293-2301.
91. Irie M, Sohda T, Anan A, [...], Sakisaka S. Reduced glutathione suppresses oxidative stress in nonalcoholic fatty liver disease. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology.* 2016;6(1):13-18.

92. Yanjin Hu, Jia L, [...], Wang Guang. Clinical Study of serum homocysteine and non-alcoholic fatty liver disease in euglycemic patients. *Med Sci Monit.* 2016;22:4146-4151.
93. Sanchez-Valle V., Chavez-Tapia N.C., Uribe M., Mendez-Sanchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: A review. *Curr. Med. Chem.* 2012;19:4850–4860. doi: 10.2174/092986712803341520.
94. Wu D., Cederbaum A.I. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2009;29:141–154. doi: 10.1055/s-0029-1214370.
95. Sakaguchi S., Takahashi S., Sasaki T., Kumagai T., Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: Common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2011;26:30–46. doi: 10.2133/dmpk.DMPK-10-RV-087.
96. Cichoż-Lach H., Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:8082–8091. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8082.
97. Yubero-Serrano EM, Delgado-Lista J, Peña-Oruhuela P, [...], Lopez-Miranda J. Oxidative stress is associated with the number of components of metabolic syndrome: LIPGENE study. *Experimental & Molecular Medicine* (2013) 45, e28.
98. J. Frijhoff, P. G. Winyard, N. Zarkovic et al., “Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress,” *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 23, no. 14, pp. 1144–1170, 2015.
99. Van Guilder GP, Hoetzer GL, Greiner JJ, Staufer BL, De Souza C. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity A Research Journal.* 2006 Dec; 14(12); 2127.
100. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(4):499-505.
101. de Araújo Souza MR, Diniz MFFM, Medeiros-Filho JEM, de Araújo MST. Metabolic Syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol* vol49 no1.
102. Ryan MC, Itsiopoulos C, [...], Wilson AM. The mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology.* 59(1):138-143.
103. Baez-Duarte Blanca G., Zamora-Ginez Irma, De Jesús Karina Luna, Torres-Rasgado Enrique, González-Mejía M. Elba, Porchia Leonardo, Ruiz-Vivanco Guadalupe, and Pérez-Fuentes Ricardo. Association of the metabolic syndrome with antioxidant defense and outstanding superoxide dismutase activity in mexican subjects. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* March 2016, 14(3): 154-160.
104. Jones, D. P. (2002) Redox potential of GSH/GSSG couple: assay and biological significance. *Methods Enzymol.* 348:93-112.
105. R. Rossi, A. Milzani, I. Dalle-Donne et al., “Blood glutathione disulfide: in vivo factor or in vitro artifact?” *Clinical Chemistry*, vol. 48, no. 5, pp. 742–753, 2002.
106. A. Pastore, G. Federici, E. Bertini, and F. Piemonte, “Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification,” *Clinica Chimica Acta*, vol. 333, no. 1, pp. 19–39, 2003.
107. R. A. Blanco, T. R. Ziegler, B. A. Carlson et al., “Diurnal variation in glutathione and cysteine redox states in human plasma,” *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 86, no. 4, pp. 1016–1023, 2007.
108. Enns GM, Moore T, Le A, Atkuri K, Shah MK, Cusmano-Ozog K, Niemi AK, Cowan TM. Degree of glutathione deficiency and redox imbalance depend on subtype of mitochondrial disease and clinical status. *PLoS One* . 2014 Jun; 18;9(6):e 100001.
109. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on

epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and international for the study of obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645.

110. World Health Organization. website: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

111. Matough FA, Budin SB, Hamid ZA, Alwahaibi N, Mohamed J. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic complications. 2012. *Sultan Qabos Univ Med*. 12(1):5-18.

112. Nowotny K, Jung T, Hohn A, Weber D, Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015 16;5(1):194-222.

113. Zhang M, Kho AL, Anikumar N, Chibber R, Pagano PJ, Shah AM, Cave AC. Glycated proteins stimulate reactive oxygen species production in cardiac myocytes: involvement of Nox2 (gp91phox)-containing NADPH oxidase. *Circulation*. 2006; 7;113(9):1235-43.

114. Matsubara LS, Ferreira AL, Tornero MT, Machado PE. Influence of diabetes mellitus on the glutathione redox system of human blood red cells. *Braz J Med Biol Res*. 1992;25(4):331-5.

115. Sekhar RV, McKay SV, Patel SG, Guthikonda AP, Reddy VT, Balasubramanyam A, Jahoor F. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes Care*. 2011,34(1):162-167.

116. Calabrese V, Cornelius C, Leso V, Trovato-Salinaro A, Ventimiglia B, Cavallaro M, Scuto M, Rizza S, Zanolli L, Neri S, Castellino P. Oxidative stress, glutathione status, sirtuin and cellular stress response in type 2 diabetes. *Biochimica et Biophysica acta (BBA)-molecular basis of disease*. 2012, vol1822, 5:729-736.

117. Gawlik K, Naskalski JW, Fedak D, Pawlica-Gosiewska D, Grudzien U, Dumnika P, Malecki MT, Solnica B. Markers of antioxidant defense in patients with type 2 Diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2016. 2016:2352361.

118. Dincer Y, Akcay T, Alademir Z, Ilkova H. Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. 2002;51:1360–1362.*Metabolism*.

119. Shyshko V, Mokhort T, Tsapaeva N, Buko I. The state of glutathione system in patients with type 2 Diabetes. *Endocrine Abs*. 2017. 50 p188

120. Spanidis Y, Mpesios A, [...], Kouretas D. Assessment of the redox status in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes reveals great variations. *Exp Ther Med*. 2016 Mar;11(3):895-903.

121. Kannel WB and Wilson PW. Risk factors for cardiovascular disease and the Framingham study equation. *Comprehensive Management of High Risk Cardiovascular Patients*. 2007.

122. Ganguly P and Alam SF. Role of Homocysteine in the development cardiovascular disease. *Nutrition Journal*. 2015;14:6.

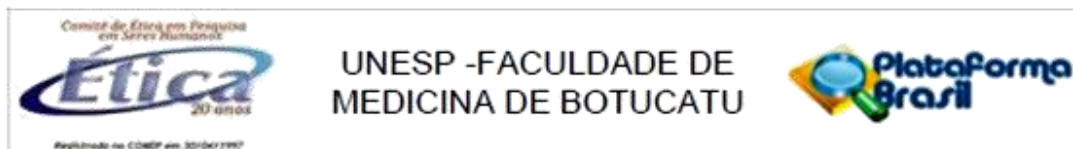
123. Santilli F, Davi G and Patrono C. Homocysteine, methyltetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: a mechanistic and clinical perspective. *Vascular Pharmacology*. 2016 March; vol78:1-9.

124. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxy radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87:1620-1624.

125. Mujumdar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function. *J Cell Biochem* 2001; 82:491-500.

- 126.** Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS. effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000. 279:F671-678.
- 127.** Durmaz A & Dirken N. Homocysteine effects on cellular glutathione peroxidase(GPX-1) activity under in vitro conditions. *Journ Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2007;22(6):733-738.
- 128.** Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Annals of Nutrition & Metabolism*. 2015;67:1-12.
- 129.** Maschirow L, Khalaf K, Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Inflammation, coagulation, endothelial dysfunction and oxidative stress in prediabetes — Biomarkers as a possible tool for early disease detection for rural screening. *Clinical Biochemistry*. 2015, vol48 19:581-585.
- 130.** Chen NC, Yang F, [...], Wang H. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues. *FASEB J*. 2010 Aug;24(8): 2804-2817.
- 131.** Blom HJ and Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inherit Metab Dis*. 2011 Feb; 34(1):75-81.
- 132.** Skovierova H, Vidomanova, [...], Lehotsky J. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health. *Int J Mol Sci*. 2016 Oct; 17 (10): 1733.
- 133.** Glushchenko AV and Jacobsen DW. Molecular targeting of proteins by L-Homocysteine: mechanistic implications for cardiovascular disease. *Antioxidant Redox Signal*. 2007 Nov; 9(11):1883-1898.
- 134.** Sibrian-Vazquez M, Escobedo JO, Lim S, Samoei GK and Strongin RM. Homocystamides promote free-radical and oxidative damage to proteins. *PNAS* 2010 Jan; vol107;no2:551-554.
- 135.** Enns GM, Moore T, Le A, Atkuri K, Shah MK, Cusmano-Ozog K, Niemi AK, Cowan TM. Degree of glutathione deficiency and redox imbalance depend on subtype of mitochondrial disease and clinical status. *PLoS One* . 2014 Jun; 18;9(6):e 100001.

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Via de Transsulfuração do Metabolismo da Metionina na Síndrome Metabólica

Pesquisador: HUGO TADASHI KANO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 67008717.9.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Patologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.205.517

Apresentação do Projeto:

Tratam os autos de atendimento de pendências, solicitadas no parecer 2.048.391, as quais foram atendidas de forma satisfatória pelos pesquisadores.

Objetivo da Pesquisa:

constantes do Parecer 2.048.391

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

constantes do Parecer 2.048.391

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Todos os questionamentos no constantes do Parecer 2.048.391, foram atendidos de forma satisfatória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

constantes do Parecer 2.048.391

Recomendações:

Apresentar Relatório Final de Atividades ao final da presente pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugiro aprovação, sem necessidade de envio à CONEP.

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

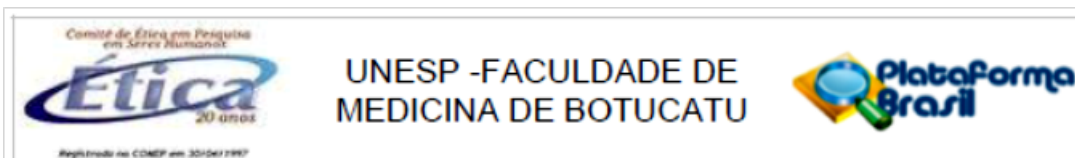
CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

ANEXO 1



Continuação do Parecer: 2.205.517

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião ORDINÁRIA do CEP de 07/08/2017, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado o Relatório Final de Atividades, o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

LEMBRAMOS QUE A PRESENTE PESQUISA SOMENTE PODERÁ SER INICIADA APÓS DIA 07/08/2017 – DATA DA APROVAÇÃO DO CEP.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_879158.pdf	18/07/2017 19:13:32		Aceito
Outros	biorepositorio_Hugo_Kano.docx	18/07/2017 19:13:11	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Hugo_Tadashi_Kano_Projeto_de_Mestrado_Patologia.doc	12/07/2017 17:44:27	HUGO TADASHI KANO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Hugo_Tadashi_Kano.docx	12/07/2017 15:31:25	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Outros	721_Hugo_Tadashi_Kano.pdf	11/04/2017 09:35:31	HUGO TADASHI KANO	Aceito
Folha de Rosto	Plataforma_Brasil_721_Hugo_Tadashi_Kano.pdf	11/04/2017 09:16:52	HUGO TADASHI KANO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Chácara Butignolli, s/n
 Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-970
 UF: SP Município: BOTUCATU
 Telefone: (14)3880-1608 E-mail: capellup@fmb.unesp.br

ANEXO 1



UNESP -FACULDADE DE
MEDICINA DE BOTUCATU



Continuação do Parecer: 2.205.517

BOTUCATU, 07 de Agosto de 2017

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br