



Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina de Botucatu

**EFEITO DE PROGRAMA PARA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA
SOBRE INDICADORES SANGUÍNEOS DOS ESTRESSES
INFLAMATÓRIO E OXIDATIVO EM ADULTOS PORTADORES DE
COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA**

Fernando Moreto

Botucatu – SP

2013

Universidade Estadual Paulista

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Medicina de Botucatu

**EFEITO DE PROGRAMA PARA MUDANÇA DO ESTILO DE VIDA
SOBRE INDICADORES SANGUÍNEOS DOS ESTRESSES
INFLAMATÓRIO E OXIDATIVO EM ADULTOS PORTADORES DE
COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA**

Aluno: Fernando Moreto

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Co-orientadora: Profa. Dra. Camila Renata Corrêa

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de doutor.

Botucatu – SP

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUIS. E TRAT. DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Moreto, Fernando.

Efeito de programa para mudança do estilo de vida sobre indicadores sanguíneos dos estresses inflamatório e oxidativo em adultos portadores de componentes da síndrome metabólica / Fernando Moreto. – Botucatu : [s.n.], 2013

Tese (doutorado) - Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Roberto Carlos Burini

Capes: 40501000

1. Síndrome metabólica. 2. Fisiopatologia. 3. Estilo de vida. 4. Qualidade de vida. 5. Comorbidade.

Palavras-chave: Síndrome metabólica; Comorbidades; Lipotoxicidade; Glicotoxicidade.

Aos meus pais, Leonildo e Antônia

*Aparecida, pelo incentivo constante,
direta e indiretamente.*

À Marcelo Moreto (in memmorian).

*À minha querida família: Sandra
Moreto Lourenção, Roberto,
Andréa, Bruno, Arthur, João Pedro,
João Marcelo e Giovana.*

À Giovana Cristaule, “amor completo”.

*Ao Professor **Roberto Carlos Burini**, pela orientação brilhante, não só no doutorado, mas em toda a minha trajetória de nove anos de CeMENutri, apresentando-me a magia do conhecimento.*

Aos participantes do programa “Mexa-se Pró-Saúde”.

*Aos profissionais de nutrição, educação física, fisioterapia, biólogos, biomédicos e médico que passaram ou estão no CeMENutri. Em especial aos biomédicos **Rodrigo Minoru Manda** e **Hugo Tadashi Kano** e aos nutricionistas **Gabriel Augusto Torezan** e **Érick Prado de Oliveira**. Todos contribuíram de forma significativa para a realização deste trabalho.*

*À Professora **Camila Renata Corrêa**, co-orientadora, pela contribuição ao trabalho.*

*À **Sílvia Regina Estevam**, pela contribuição com as análises laboratoriais.*

*Ao programa de pós-graduação em Patologia, em especial à coordenadora professora **Márcia Guimarães dos Santos**, e às secretárias **Vânia** e **Luciene**.*

*Ao Grupo de Apoio à Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, em especial ao professor **José Eduardo Corrente** e à secretária **Juliana Interdonato**.*

*“A coisa mais bela que o homem pode experimentar
é o mistério. É essa emoção fundamental que está
na raiz de toda ciência e toda arte”.*

Albert Einstein

AACE: Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos

AAPH: 2,2'-Azobis (2-amidino-propano)-dihidroclorado

ADA: Associação Americana de Diabetes

AGE: produto final de glicação

AHA/NHLBI: Associação Americana do Coração / Instituto Nacional do Coração,

Pulmão e Sangue

Akt/PKB: Proteína quinase B

AMPK: adenosina mono-fosfato quinase

ATP/AMP: relação adenosina tri-fosfato adenosina mono-fosfato

BODIPY: 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene

CA: circunferência abdominal

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DCNT: doença crônica não transmissível

DCV: doença cardiovascular

DM-2: diabetes melito tipo 2

EGIR: Grupo Europeu para Estudo da Resistência Insulínica

EROs: espécies reativas do oxigênio

GLP-1: proteína tipo glucagon 1

GLUT4: transportador de glicose 4

GSH: glutatona reduzida

GSSG: glutatona oxidada

HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase – resistência insulínica

HPLC: cromatografia líquida de alto desempenho

IAS: índice de alimentação saudável

ICAM: molécula de adesão intercelular 1

IDF: Federação Internacional de Diabetes

IKK: quinase da inositol quinase

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

IL-13: interleucina 13

IMC: índice de massa corporal

IMM: índice de massa muscular

IRS-1: substrato do receptor de insulina 1

I κ B α : inibidor da subunidade κ B alfa

JNK: c-jun NH₂-terminal quinase

K₂EDTA: ácido etileno di-amino tetra-acético di-potássico

MCP-1: proteína quimioatratora de monócitos 1

MDA: malondialdeído

MeO-AMVN: 2,2'-azobis-(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrila)

MEV: mudança do estilo de vida

mRNA: RNA mensageiro

NAFLD: doença gordurosa hepática não alcoólica

NCEP-ATP III: Programa Nacional de Educação sobre Colesterol, Painel de Tratamento de Adultos III

ncRNA: RNA não codificante

NF- κ B: fator nuclear kappa B

ODS-2: 2-octadecil silica

PAD: pressão arterial diastólica

PAI-1: inibidor do ativador de plasminogênio 1

PAS: pressão arterial sistólica

PAR-Q: questionário de prontidão para a atividade física

PCR: proteína C-reativa

PGC-1 α : coativador 1 alfa do receptor gama para ativação da proliferação peroxissomal

PPAR: receptor para ativação da proliferação peroxissomal

QFA: questionário de frequência alimentar

RAGE: receptor para produtos da glicação avançada

SM: síndrome metabólica

TAP: desempenho antioxidante total

TBA-MDA: aduto ácido tiobarbitúrico – malondialdeído

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TEP: tetra etóxi-propano

TGF- β : fator de crescimento tecidual beta

TLR-4: receptor toll-like 4

TNF- α : fator de necrose tumoral alfa

VCAM: molécula de adesão celular vascular

VO_{2máx}: volume máximo de captação de oxigênio

WHO/OMS: Organização Mundial da Saúde

γ -GT: gamma glutamil-transpeptidase

%GC: percentual de gordura corporal

%MM: percentual de massa magra

Revisão de literatura

Tabela 1. Definições e critérios propostos no passado para diagnóstico de síndrome metabólica. Adaptado de Grundy et al. 2005

Tabela 2. Diagnóstico clínico para síndrome metabólica

Artigo científico

Tabela 1. Caracterização amostral no início do estudo

Tabela 2. Efeito de protocolo para mudança do estilo de vida (MEV) sobre indicadores antropométricos, de composição corporal e clínicos em adultos portadores de componentes da síndrome metabólica.

Tabela 3. Efeito de protocolo para mudança do estilo de vida (MEV) sobre indicadores dietéticos de adultos portadores de componentes da síndrome metabólica.

Tabela 4. Efeito de protocolo para mudança do estilo de vida (MEV) sobre indicadores laboratoriais de adultos portadores de componentes da síndrome metabólica.

Tabela 5. Análise de regressão múltipla identificando os indicadores associados com a mudança das concentrações de proteína C-reativa (MDA) após vinte semanas de MEV.

Tabela 6. Análise de regressão múltipla identificando os indicadores associados com a mudança das concentrações de malondialdeído (MDA) após vinte semanas de MEV.

Artigo científico

Figura 1. Concentrações de proteína C-reativa e malondialdeído de adultos portadores ou não de síndrome metabólica.

Capítulo I - Revisão de literatura.....	14
INTRODUÇÃO.....	15
ASPECTOS EPIGENÉTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA.....	15
HISTÓRICO, DIAGNÓSTICO E DEFINIÇÕES DA SÍNDROME METABÓLICA.....	17
SÍNDROME METABÓLICA: FISIOPATOLOGIA E COMORBIDADES.....	18
COMPONENTES MODULADORES DA SÍNDROME METABÓLICA E SUAS COMORBIDADES	20
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22
Tabela 1.....	28
Tabela 2.....	29
Capítulo II - Artigo Científico	30
RESUMO.....	31
PALAVRAS CHAVE.....	32
ABSTRACT	32
INTRODUÇÃO.....	33
MÉTODOS	34
RESULTADOS	41
DISCUSSÃO	42
CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
Tabela 1.....	61
Figura 1	62
Tabela 2.....	63
Tabela 3.....	64
Tabela 4.....	65
Tabela 5.....	66
Tabela 6.....	67

Considerações finais.....	69
Anexos	72

A microscopic image of adipose tissue, showing large, clear, polygonal cells (adipocytes) with thin, pink-stained cell walls. In the center, there is a dense cluster of smaller, purple-stained cells, likely representing a blood vessel or a cluster of inflammatory cells.

Capítulo I - Revisão de literatura

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela presença de fatores de risco cardiometabólico que favorecem o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM-2). A SM apresenta desenvolvimento assintomático até que suas primeiras complicações apareçam. A presença de SM cursa com morbidades como inflamação crônica de baixa intensidade, estresse oxidativo e estado pró-trombótico. O objetivo desta revisão é abordar aspectos sobre a SM e suas co-morbidades: desde o diagnóstico, definições e fisiopatologia até os tratamentos mais utilizados, com ênfase na prevenção de seu aparecimento.

ASPECTOS EPIGENÉTICOS DA SÍNDROME METABÓLICA

Raciocínios baseados em evidências arqueológicas sobre a evolução humana vêm sendo associados a estudos genético-evolutivos, assim as conclusões fornecidas por estes estudos são que as doenças da modernidade estão diretamente associadas às modificações repentinas no estilo de vida dos seres humanos, enquanto que a evolução genética para adaptação a esse novo meio não é capaz de ser modulada com a mesma velocidade (1).

Epigenética é definida como o estudo de mudanças funcionais de genes que não podem ser explicadas por mudanças na sequência de DNA (2). Ao nível molecular, existem pelo menos três tipos de modificação epigenética: metilação de DNA, modificações de histonas e síntese de RNA não codificantes. A metilação do DNA é a ligação covalente de um grupamento metil à base nitrogenada citosina. O radical metil sobressai no sulco principal da dupla hélice e pode inibir a ligação de fatores de transcrição. Portanto a metilação do DNA é associada à repressão da transcrição em determinado locus (3). A maior parte das modificações em histonas também ocorre devido à metilação. Histonas são componentes do complexo proteico (nucleosomos) que envolve o DNA. Essas modificações podem resultar tanto em estímulo como repressão da transcrição do DNA. Por exemplo, a

metilação da lisina 9 na histona 3 (H3K9met) resulta em repressão da transcrição enquanto H3K4met resulta em ativação da transcrição (4). O resultado destas modificações pode ser caracterizado pela produção de RNA que não transcrevem proteínas, os RNA não codificantes (ncRNA) (5). Os estudos nesta área com ncRNA são iniciais, porém já se sabe que ele apresentam influência sobre a adipogênese. Em particular, a interação entre ambiente e epigenética na adipogênese parece estar na ativação aumentada de PPAR γ pelo excessivo estímulo exógeno principalmente via insulina e ácidos graxos (6).

Na Era Paleolítica, o ser humano era caracterizado por ser fisicamente ativo e ter nutrição natural de predomínio onívoro. A atividade física acontecia pelo motivo do homem estar constantemente em busca de alimento. Esse era o chamado homem “caçador-coleto”, que percorria áreas extensas em busca de alimento e convivia constantemente com o jejum (7). Com o desenvolvimento da capacidade de fabricar e utilizar armas para caça, e principalmente com o domínio do fogo, o homem melhorou sua qualidade alimentar dispondo de melhores fontes protéicas. Isso fez com que o homem se desenvolvesse muito mais rápido que outros animais. Com o passar do tempo, o homem desenvolveu a capacidade de cultivar alimentos naturais e ter suas fontes protéicas mais acessíveis com a domesticação de animais (8, 9). Adicionalmente, consta na literatura que desde este processo evolutivo até a atualidade (cerca de 500 mil anos) o genoma humano sofreu poucas mutações (10).

Mais recentemente, após a Revolução Industrial o homem desenvolveu grande capacidade tecnológica. Paralelamente, as fontes alimentares passaram a ser processadas, incluindo alimentos de fácil acesso e de grande oferta energética ao cotidiano. Pela facilidade em conseguir alimentos o condicionamento e o uso da força física tornaram-se desnecessários, favorecendo a redução do gasto energético. O resultado deste balanço energético positivo é observado na atualidade pela alta prevalência de SM, obesidade e outras DCNT.

HISTÓRICO, DIAGNÓSTICO E DEFINIÇÕES DA SÍNDROME METABÓLICA

Os primeiros relatos de aparecimento da “Síndrome X” ou “Síndrome da Resistência Insulínica” como inicialmente foi denominada a SM, datam da década de 1940. Em 1947, Jean Vague (11) observou a presença de diabetes, aterosclerose e gota em indivíduos com excesso de adiposidade. Posteriormente, Avogadro e colaboradores em 1967 (12) verificaram a presença de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia em associação ao diabetes em indivíduos obesos, e que essas condições podiam ser modificadas pela introdução de dieta hipocalórica nestes indivíduos. Em 1977 foi associada à presença de hipertensão (13) nestes indivíduos e neste mesmo ano pela primeira vez foi introduzido o termo “síndrome metabólica”, caracterizada como combinação de várias alterações metabólicas que culminam no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Portanto, a SM é um conjunto de fatores de risco cardiometabólico que contempla hiperadiposidade visceral, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão arterial. As definições mais utilizadas estão descritas na tabela 1. As primeiras definições classificavam a presença de resistência insulínica como componente primordial do desenvolvimento de SM. As definições da WHO (*World Health Organization*) (14), da EGIR (*European Group for Study of Insulin Resistance*) (15) e da AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*) (16) atrelavam a presença de resistência insulínica (avaliada por meio de anormalidade em teste de tolerância oral à glicose) a alguma outra anormalidade metabólica para o diagnóstico de SM. Entretanto, com o melhor conhecimento da fisiopatologia da SM foi se observando que a resistência insulínica na verdade era resposta ao aumento de adiposidade. Como exemplo, mais recentemente a IDF (*International Diabetes Federation*) propôs as medidas aumentadas de circunferência abdominal como principal componente diagnóstico (17).

Todas essas definições apresentam características próprias e podem ser utilizadas em diferentes populações e etnias. No Brasil, a definição mais utilizada pelos profissionais clínicos (nutricionistas, metabologistas) é a descrita pela NCEP-ATP III

(National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III) de 2001 (18). Essa definição sofreu uma modificação recomendada pela ADA (American Diabetes Association) com relação aos valores de glicose e continua sendo a principal definição de países como Brasil e EUA (19). Os critérios contemplados por esta definição estão descritos na tabela 2.

SÍNDROME METABÓLICA: FISIOPATOLOGIA E COMORBIDADES

Como referido anteriormente, o desenvolvimento de SM é resultado da combinação de componentes genéticos e ambientais como o sedentarismo (20). De origem multifatorial, o desenvolvimento da SM é bastante conhecido, entretanto pode cursar de maneiras diferentes até o desfecho final que pode ser DM-2 e/ou DCV. A causa primária de SM parece ser o aumento de adiposidade associada à resistência insulínica, aumento da pressão arterial e dislipidemia. A relação entre hiperadiposidade, inflamação e estresse oxidativo é bem conhecida (21). O tecido adiposo produz adipocinas, dentre elas leptina, adiponectina, resistina, citocinas pró-inflamatórias como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), todos envolvidos em respostas inflamatórias e pró-trombóticas (22).

O aumento da adiposidade cursa com o desenvolvimento de estado pró-inflamatório, especialmente no processo fisiopatológico da SM (23). Excluindo as causas genéticas de obesidade, o balanço energético positivo é o principal estímulo para que os adipócitos estoquem maiores quantidades de triglicerídios. A partir do momento que existe hipertrofia dos adipócitos, inicia-se um processo patológico resultante da disfunção endócrina do tecido adiposo. Os adipócitos passam a atrair monócitos para o tecido adiposo (via produção de MCP-1) e produzem citocinas pró-inflamatórias, iniciando assim processo inflamatório no tecido adiposo. A hipertrofia dos adipócitos pode ocorrer tanto no tecido adiposo subcutâneo quanto no visceral, porém este último parece ter consequências mais patológicas. A hipertrofia dos adipócitos do tecido visceral caracteriza-se por uma mudança funcional com maior produção de resistina e menor de adiponectina (24, 25). Em particular,

a resistina parece ser produzida em presença de inflamação (26) enquanto que a adiponectina parece bloquear a expressão de TNF- α (27).

O aumento das concentrações plasmáticas de glicose e ácidos graxos livres, frequentemente presente na SM contribuem para o aumento da produção de radicais livres, resultando em estresse oxidativo. O principal efeito atribuído aos radicais livres é a desestabilização de ácidos nucleicos, proteínas e lipídios presentes em membranas celulares. O estresse oxidativo, juntamente aos danos celulares por ele causados, constitui estímulo para o estresse inflamatório, que também se caracteriza por ser produtor de radicais livres, fechando então o ciclo patológico onde ambos os estresses se retro-alimentam positivamente, caracterizando os estados pró-inflamatório e pró-oxidante presentes na SM e no processo aterosclerótico (28).

Espécies reativas do oxigênio (EROs) são provenientes de inúmeros estímulos fisiológicos. Na mitocôndria, cerca de 5% do oxigênio utilizado na oxidação de substratos energéticos são convertidos naturalmente a radicais superóxido. A ativação de fagócitos no processo de defesa do organismo contra infecções também são produzidos EROs. Porém, a presença de estresse oxidativo só é caracterizado quando existe desequilíbrio entre a produção de radicais livres e defesa antioxidante. Radicais livres em excesso atuam sobre estruturas lipídicas, protéicas e nucleicas determinando o mau funcionamento celular com respostas generalizadas, como exemplo inflamação (29). Processos fisiopatológicos de desenvolvimento de DCNTs incluem a presença de estresse oxidativo.

A peroxidação lipídica é o fenômeno onde os radicais livres são responsáveis por oxidar moléculas de lipoproteínas e de ácidos graxos dos fosfolípidos. A peroxidação lipídica constitui processo natural de degradação de lipídios. Entretanto, a presença de fatores que aceleram a produção de radicais livres e a perda ou incapacidade de processos neutralizadores (antioxidantes) caracterizam o estado pró-oxidante. Em membranas celulares, esse processo se inicia com o sequestro de elétrons (H^*) da cadeia lipídica por parte do radical livre instável. Esta iniciação é seguida de reação em cadeia promovendo

sucessivas oxidações até a formação de produtos finais como F2 α -isoprostano, 4-hidróxi-nonenal (4-HNE) e malondialdeído (MDA). Embora limitada, a análise plasmática de MDA realizada por HPLC é bastante sensível e muito utilizada na investigação científica com intuito de avaliar a peroxidação lipídica.

Inúmeros fatores estão associados ao desequilíbrio oxidativo no organismo. Dentre eles podem-se destacar aspectos comportamentais e patológicos. Assim, o conhecimento da interação entre processos comportamentais e patológicos na iniciação da atividade inflamatória e lipoperoxidativa pode gerar ferramentas importantes para a prevenção de processos patológicos decorrentes do estilo de vida.

COMPONENTES MODULADORES DA SÍNDROME METABÓLICA E SUAS COMORBIDADES

Como constatado anteriormente, a prevalência de SM está aumentando no Brasil e no mundo e ações de prevenção e tratamento são necessárias para controlar sua incidência. Intervenções visando modificações do estilo de vida com a inclusão de adequação dietética e combate ao sedentarismo, podem contribuir para a prevenção e tratamento de SM (30).

Maior ingestão energética e baixa ingestão de fibras dietéticas (31), assim como alta ingestão de gordura saturada (32) associam-se ao maior risco de desenvolvimento de SM. Estudos observaram que o padrão dietético ocidental, caracterizada pela elevada ingestão de alimentos processados, deve ser evitado para reduzir o risco de apresentar obesidade abdominal e consequentemente de SM (33).

Em contribuição ao processo citado acima, a maior oferta calórica à célula também está associada a maior produção de EROs (34). Em estudo ainda não publicado foi observado que indivíduos com maiores concentrações de MDA foram aqueles que apresentaram maior ingestão energética (35).

Nos hepatócitos, a maior oferta de ácidos graxos nem sempre resulta uma ativação das enzimas envolvidas na β -oxidação. Com isso, o acúmulo intra-hepático de

ácidos graxos esterificados na forma de triglicerídios resulta em estímulo estressante ao hepatócito. Dessa maneira, muitas vezes é observada relação direta entre estresse oxidativo e esteatose hepática (36) como consequência de estímulos estressores provenientes da elevada ingestão energética.

A dieta do mediterrâneo, que é caracterizada pela elevada ingestão de ácidos graxos monoinsaturados, consumo diário de frutas, legumes, cereais integrais e produtos com baixo teor de gordura, ingestão semanal de peixe, aves, nozes e leguminosas, baixa ingestão de carne vermelha, e consumo moderado de álcool (vinho), parece ter efeito benéfico sobre a adiposidade visceral, lipídemia, metabolismo da glicose e pressão arterial (37). Além disso, existem muitas evidências sugerindo que essa dieta possa desempenhar papel importante como fonte de nutrientes com propriedades anti-inflamatórias na dieta, o que poderia ser benéfico para a prevenção e tratamento de comorbidades da SM como a inflamação crônica de baixa intensidade (38).

Como é de conhecimento geral, a ingestão de frutas e vegetais está associada com a maior capacidade antioxidante, com desfecho anti-inflamatório (39). Alimentos desta natureza fornecem micronutrientes com elevado potencial antioxidante, como ácido ascórbico, tocoferóis, retinóis, carotenóides, entre outros (40). Mais estudos na análise do potencial antioxidante de alimentos e como eles se comportam metabolicamente são necessários. Um estudo observou redução nos valores de MDA e F2 α -isoprostano dos indivíduos que ingeriram fibras provenientes de leguminosas. A explicação para este acontecimento permanece carente de informações. O que pode-se sugerir é que estes grãos ingeridos em quantidades adequadas dão aporte de fibras solúveis e insolúveis maior ao organismo. Dessa maneira ocorre a saciedade precoce e diluição da energia a ser absorvida, pelo fato das fibras interferirem no processo de absorção intestinal (41). Nesse mesmo sentido, vários outros trabalhos já mostraram efeitos anti-oxidantes e anti-inflamatórios da maior ingestão de fibras, particularmente de frutas (42).

Vários estudos relataram menor prevalência SM entre indivíduos com altos níveis de atividade física aeróbica e aptidão cardiorrespiratória (43). Além disso, dados mostram que a realização de pelo menos 150 minutos por semana de intensidade moderada de atividade física está associada a menor prevalência de síndrome metabólica (44, 45). Adicionalmente, a maior aptidão cardiorrespiratória está forte e inversamente relacionada ao maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica em homens e mulheres (46). Estudos transversais mostram que a força muscular também está inversamente associada com a prevalência de SM (47).

CONCLUSÃO

A SM emerge em proporções globais causada principalmente por aspectos genéticos em associação a fatores ambientais como inadequação alimentar e sedentarismo. A presença de SM é fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 e caracteriza-se pela ocorrência conjunta de hiperadiposidade abdominal, resistência insulínica, dislipidemia e hipertensão, podendo assim se manifestar de maneiras diferentes (fenótipos diferentes). Essa diversidade pode estar associada à ocorrência de processos fisiopatológicos distintos e característicos de determinado fenótipo, os quais determinam a presença de estado pró-inflamatório e/ou pró-oxidativo. Adequação alimentar associada à prática de exercício físico parecem ser meios eficazes de tratamento e, principalmente, de prevenção contra o desenvolvimento de SM e suas complicações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simopoulos AP. Genetic variation and nutrition. *Nutr Rev.* 1999 May;57(5 Pt 2):S10-9.
 2. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. *Nat Rev Genet.* 2011 Feb;13(2):97-109.
 3. Yamagata Y, Szabo P, Szuts D, Bacquet C, Aranyi T, Paldi A. Rapid turnover of DNA methylation in human cells. *Epigenetics.* 2012 Feb;7(2):141-5.
-

4. Zhou VW, Goren A, Bernstein BE. Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes. *Nat Rev Genet.* 2011 Jan;12(1):7-18.
 5. Taft RJ, Pang KC, Mercer TR, Dinger M, Mattick JS. Non-coding RNAs: regulators of disease. *J Pathol.* 2010 Jan;220(2):126-39.
 6. Campion J, Milagro F, Martinez JA. Epigenetics and obesity. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010;94:291-347.
 7. O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L. Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. *Prog Cardiovasc Dis.* 2011 May-Jun;53(6):471-9.
 8. Cordain L, Eaton SB, Miller JB, Mann N, Hill K. The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: meat-based, yet non-atherogenic. *Eur J Clin Nutr.* 2002 Mar;56 Suppl 1:S42-52.
 9. Eaton SB, Konner M. Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implications. *N Engl J Med.* 1985 Jan 31;312(5):283-9.
 10. Leonard WR, Snodgrass JJ, Robertson ML. Effects of brain evolution on human nutrition and metabolism. *Annu Rev Nutr.* 2007;27:311-27.
 11. Vague J. La différenciation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Presse Med.* 1947;30:2.
 12. Avogadro A, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipidemia, diabete mellito e obesità di medio grado. *Acta Diabetol Lat.* 1967;4:29.
 13. Phillips GB. Relationship between serum sex hormones and glucose, insulin and lipid abnormalities in men with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977 Apr;74(4):1729-33.
 14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
-

15. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999 May;16(5):442-3.
 16. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract*. 2003 May-Jun;9(3):237-52.
 17. Zimmet P, MM Alberti KG, Serrano Rios M. A new international diabetes federation worldwide definition of the metabolic syndrome: the rationale and the results. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Dec;58(12):1371-6.
 18. 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 Dec 17;106(25):3143-421.
 19. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
 20. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2220-32.
 21. Dupuy AM, Jaussent I, Lacroux A, Durant R, Cristol JP, Delcourt C. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology*. 2007;53(6):329-39.
 22. Yudkin JS, Yajnik CS, Mohamed-Ali V, Bulmer K. High levels of circulating proinflammatory cytokines and leptin in urban, but not rural, Indians. A potential explanation for increased risk of diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1999 Feb;22(2):363-4.
-

23. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.
 24. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013 Jan;93(1):359-404.
 25. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Apr;19(4):972-8.
 26. Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001 Jan 18;409(6818):307-12.
 27. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2005 May;115(5):911-9; quiz 20.
 28. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2481-5.
 29. Negre-Salvayre A, Audebert N, Ayala V, Basaga H, Boada J, Brenke R, et al. Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic Res*. 2010 Oct;44(10):1125-71.
 30. Pitsavos C, Panagiotakos D, Weinem M, Stefanadis C. Diet, exercise and the metabolic syndrome. *Rev Diabet Stud*. 2006 Fall;3(3):118-26.
 31. Carnethon MR, Loria CM, Hill JO, Sidney S, Savage PJ, Liu K. Risk factors for the metabolic syndrome: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study, 1985-2001. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2707-15.
 32. de Oliveira EP, McLellan KC, Vaz de Arruda Silveira L, Burini RC. Dietary factors associated with metabolic syndrome in Brazilian adults. *Nutr J*. 2012;11:13.
 33. Takahashi MM, de Oliveira EP, de Carvalho AL, de Souza Dantas LA, Burini FH, Portero-McLellan KC, et al. Metabolic syndrome and dietary components are
-

associated with coronary artery disease risk score in free-living adults: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3:7.

34. Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mustard KJ, et al. Intramyocellular lipid content and molecular adaptations in response to a 1-week high-fat diet. *Obes Res*. 2005 Dec;13(12):2088-94.

35. Moreto F, De Oliveira EP, Torezan GA, Manda RM, Portero-McLellan KC, Burini RC. Behavioral and pathological predictors for metabolic syndrome-related lipid peroxidation in free-living adults. *Nutrition*. 2013;Submitted.

36. Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol*. 2008 Jan 14;14(2):193-9.

37. Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Mar 15;57(11):1299-313.

38. Babio N, Bullo M, Basora J, Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Ballart J, Marquez-Sandoval F, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Oct;19(8):563-70.

39. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Fruit and vegetable intakes, C-reactive protein, and the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;84(6):1489-97.

40. de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, Delclos GL, Jenny NS, Jiang R, et al. Dietary micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr*. 2011 Aug;141(8):1508-15.

41. Crujeiras AB, Parra D, Abete I, Martinez JA. A hypocaloric diet enriched in legumes specifically mitigates lipid peroxidation in obese subjects. *Free Radic Res*. 2007 Apr;41(4):498-506.

42. Esmailzadeh A, Azadbakht L. Legume consumption is inversely associated with serum concentrations of adhesion molecules and inflammatory biomarkers among Iranian women. *J Nutr*. 2012 Feb;142(2):334-9.
 43. Jurca R, Lamonte MJ, Church TS, Earnest CP, Fitzgerald SJ, Barlow CE, et al. Associations of muscle strength and fitness with metabolic syndrome in men. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Aug;36(8):1301-7.
 44. Stewart LK, Earnest CP, Blair SN, Church TS. Effects of different doses of physical activity on C-reactive protein among women. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Apr;42(4):701-7.
 45. Lee DC, Sui X, Artero EG, Lee IM, Church TS, McAuley PA, et al. Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Circulation*. 2011 Dec 6;124(23):2483-90.
 46. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation*. 2005 Jul 26;112(4):505-12.
 47. Stensvold D, Tjonna AE, Skaug EA, Aspenes S, Stolen T, Wisloff U, et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol*. 2010 Apr;108(4):804-10.
-

Tabela 1. Definições e critérios propostos no passado para diagnóstico de síndrome metabólica. Adaptado de Grundy et al. 2005

	WHO (1998)	EGIR	ATP III (2001)	AACE (2003)	IDF (2005)
Resistência insulínica	OGTT > 75º percentil	Insulina > 75º percentil	nenhum	OGTT	Nenhum
Diabetes					
Adiposidade	Homem razão cintura-quadril > 0,90	Homem: CA ≥ 94cm	Homem: CA ≥ 102cm	IMC ≥ 25 kg/m ²	CA aumentada (específica para população)
	Mulher razão cintura-quadril >0,85	Mulher: CA ≥ 80 cm	Mulher: CA ≥ 88 cm		
e/ou IMC > 30 kg/m ²					
Dislipidemia	Homem: HDL-C < 35 mg/dL	HDL-C < 39 mg/dL	Homem: HDL-C < 40 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL e Homem: HDL-C < 40 mg/dL	Homem: HDL-C < 40 mg/dL
	Mulher: HDL-C < 39 mg/dL	e/ou TG ≥ 150 mg/dL	Mulher: HDL-C < 50 mg/dL		Mulher: HDL-C < 50 mg/dL
e/ou TG ≥ 150 mg/dL			TG ≥ 150 mg/dL	Mulher: HDL-C < 50 mg/dL	TG ≥ 150 mg/dL
Hipertensão	≥ 140/90 mmHg	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130/85 mmHg	≥ 130 mmHg (sistólica) e/ou ≥ 85 mmHg (diastólica)
Hiperglicemia	≥ 110 mg/dL ou diabetes	≥ 110 mg/dL	≥ 110 mg/dL ou diabetes	≥ 110 mg/dL	≥ 100 mg/dL ou diabetes
Outros					
Microalbuminúria					
Diagnóstico	Resistência insulínica mais 2 componentes	Resistência insulínica mais 2 componentes	Presença de 3 ou mais componentes	Resistência insulínica mais 2 componentes	CA aumentada mais mais 2 componentes

WHO: World Health Organization

EGIR: European Group for Study of Insulin Resistance

ATP III: Adult Treatment Panel III

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

IDF: International Diabetes Federation

Tabela 2. Diagnóstico clínico para síndrome metabólica

Componente	Valores de alteração
Circunferência abdominal aumentada	Homem: CA $\geq$ 102cm Mulher: CA $\geq$ 88 cm
Triglicerídios elevado	TG $\geq$ 150 mg/dL ou tratamento com hipolipemiante
HDL-C reduzido	Homem: HDL-C $<$ 40 mg/dL Mulher: HDL-C $<$ 50 mg/dL ou tratamento com hipolipemiante
Pressão arterial elevada	$\geq$ 130 mmHg (sistólica) e/ou $\geq$ 85 mmHg (diastólica) ou tratamento com anti-hipertensivo
Glicemia aumentada	$\geq$ 100 mg/dL ou tratamento com hipoglicemiante

A microscopic image of adipose tissue, showing numerous large, clear, circular adipocytes with thin pink-stained cell walls. The cells are packed closely together, creating a honeycomb-like pattern. The overall color is a light pink with white highlights from the adipocytes.

Capítulo II - Artigo Científico

A modulação das concentrações de proteína C-reativa e malondialdeído após mudança do estilo de vida em adultos é dependente da modulação de processos lipoglicotóxicos

RESUMO

Por se tratar de um conjunto de fatores de risco cardiometabólico, a síndrome metabólica (SM) pode apresentar fenótipos e processos fisiopatológicos distintos. O objetivo do trabalho foi verificar o efeito de programa para mudança do estilo de vida (MEV) sobre concentrações sanguíneas de proteína C-reativa (PCR) e de malondialdeído (MDA) e assim gerar conhecimento sobre o desenvolvimento de comorbidades inflamatórias e oxidativas de adultos portadores de componentes da SM. Foram estudados 60 indivíduos (53 anos, 85% mulheres) clinicamente selecionados para participarem de 20 semanas de intervenção com MEV (programa “Mexa-se Pró-saúde”). O programa contempla aconselhamento nutricional semanal e exercício físico (3 a 5 vezes por semana). Antes e após a intervenção foram realizadas avaliações antropométrica e de composição corporal, clínica, avaliações físicas (com teste máximo em esteira, VO_{2max}) e laboratoriais, incluindo a análise plasmática da capacidade antioxidante total (TAP), de glutathiona reduzida (GSH) e oxidada (GSSG), PCR e MDA. A análise estatística foi realizada nos softwares SAS 9.1.3 e SigmaStat 3.5, utilizando os testes t pareado ou “signed-rank test” e a análise de regressão múltipla (beta), adotando 5% de significância ($p < 0,05$). A redução de SM (47 para 40%) foi seguida por reduções de medidas de circunferência abdominal (97 ± 16 para 94 ± 14 cm) e aumento de HDL-C sérico (47 ± 12 para 49 ± 12 mg/dL), VO_{2max} ($30 \pm 5,0$ para $33 \pm 5,2$ mL/kg/min), TAP (50 ± 9 para 52 ± 9 %) e GSH ($5,9 \pm 1,9$ para $6,9 \pm 1,9$ μ mol/L), com diminuição da relação GSSG/GSH ($0,13$ [0,08-0,17] para $0,10$ [0,07-0,13]). Adicionalmente, foi observado que a mudanças na trigliceridemia, uricemia, resistência insulínica (HOMA-IR), nas concentrações de MDA e principalmente de γ -GT influenciaram significativamente a modulação das concentrações de PCR, enquanto que mudanças de glicemia, resistência insulínica, ácido úrico e PCR influenciaram significativamente a modulação das concentrações de MDA. Em

conclusão, a modulação dos estresses inflamatório e oxidativo após MEV parece ocorrer por mecanismos distintos, porém interconectados.

PALAVRAS CHAVE

Síndrome metabólica; Comorbidades; Lipotoxicidade; Glicotoxicidade

ABSTRACT

Because metabolic syndrome (MetS) is a set of cardiometabolic risk factors, it may have distinct phenotypes and pathophysiological processes. The aim of the study was to investigate the effect of a lifestyle modification program (LSMP) on blood concentrations of C-reactive protein (CRP) and malondialdehyde (MDA) and thus generate better knowledge on oxidative and inflammatory comorbidities of adults with MetS components. We studied 60 subjects (53 years, 85% women) clinically selected to participate in a 20 weeks intervention with LSMP ("Move For-Health" program). The program includes weekly nutritional advice and exercise (3-5 times a week). Before and after intervention participants were assessed by anthropometric and body composition, clinical, physical assessments (with maximal treadmill test, VO_{2max}) and laboratory data, including analysis of total plasma antioxidant capacity (TAP), reduced (GSH) and oxidized (GSSG) glutathione, CRP and MDA. Statistical analysis was performed in SAS 9.1.3 and SigmaStat 3.5 softwares, using paired t-test or "signed-rank test" and multiple regression analysis (beta), using 5% significance level ($p < 0.05$). The reduction of MetS (47 to 40%) was followed by reductions in waist circumference (97 ± 16 to 94 ± 14 cm) and increase in HDL-C serum (47 ± 12 to 49 ± 12 mg / dL), VO_{2max} (30 ± 5.0 to 33 ± 5.2 mL / kg / min) TAP (50 ± 9 to $52 \pm 9\%$) and GSH (5.9 ± 1.9 to 6.9 ± 1.9 mmol / L) with a decrease in the GSSG / GSH ratio ($0.13 [0.08 \text{ to } 0.17]$ to $0.10 [0.07 \text{ to } 0.13]$). Additionally, it was observed that changes in triglycerides, uricemia, insulin resistance (HOMA-IR), MDA and especially γ -GT showed significant influence on the modulation of CRP concentrations, whereas changes in glucose, insulin resistance, uric acid and CRP were the main factors influencing the modulation of MDA concentrations. In conclusion,

modulation of inflammation and oxidative stress after LSMP appears to occur by mechanisms distinct but interconnected.

INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco cardiometabólico de elevada prevalência no Brasil e no mundo (1). No processo fisiopatológico da SM os estresses inflamatório e oxidativo são considerados os grandes desencadeadores de processo aterosclerótico e de doenças recorrentes como diabetes tipo 2 (DM-2) e doenças cardiovasculares (DCV) (2). Na atualidade, sabe-se que a comorbidade inflamatória destas doenças não está associada a lesão ou infecção de tecidos e sim a má condições de funcionamento tecidual causadas pelo envelhecimento, alimentação de alta densidade energética e baixos níveis de atividade física, sustentando a hipótese sobre a inflamação ser desencadeada metabolicamente (3). Neste contexto, o aumento da adiposidade, dislipidemia e a presença de esteatose hepática são condições de estresse metabólico que favorecem o desenvolvimento de estado pró-inflamatório.

Paralelamente, vários fatores estão associados ao desequilíbrio oxidativo no organismo. Entre eles é possível destacar fatores comportamentais (como tabagismo, nutrição e exercício físico) e patológicos (como síndrome metabólica, diabetes tipo 2, aterosclerose). As espécies reativas do oxigênio (EROs) são provenientes de inúmeros estímulos fisiológicos. Desde a atividade mitocondrial na geração de energia até a ativação de fagócitos no processo de defesa do organismo são produzidos EROs. Porém, o desequilíbrio entre a defesa antioxidante e produção de radicais livres facilitam a ação de EROs sobre estruturas lipídicas, protéicas e nucleicas determinando o mau funcionamento celular, com respostas generalizadas (incluindo inflamação) (4).

Os primeiros estudos sobre SM descreviam a resistência insulínica como o componente principal da SM que resultaria no aparecimento de dislipidemia e hipertensão (5, 6). Entretanto, há cerca de uma década atrás a presença de hiperadiposidade foi

considerada a anormalidade mais frequente entre portadores de SM, com desfecho pró-inflamatório (7). Autores relatam que raramente ocorre desenvolvimento de SM em indivíduos não obesos e fisicamente ativos. Da mesma maneira, hiperadiposidade abdominal em portadores de SM não obesos também é uma característica incomum, porém existe e está fortemente associada à presença de resistência insulínica. Assim, é possível caracterizar a existência de diferentes processos de desenvolvimento de SM, os quais também podem apresentar diferentes processos fisiopatológicos (8). Os efeitos da mudança do estilo de vida (MEV), com aconselhamentos nutricionais e prática de atividade física, na atenção primária à SM já estão bem estabelecidos. Porém, a modulação de suas comorbidades pela MEV e mecanismos relacionados necessitam mais esclarecimentos. Portanto, na busca de melhor esclarecimento sobre as comorbidades inflamatória e oxidativa da SM, o objetivo do estudo foi verificar os efeitos de programa para MEV sobre concentrações sanguíneas de proteína C-reativa (PCR) e malondialdeído (MDA) em adultos portadores de componentes da SM.

MÉTODOS

Desenho do estudo e casuística

De maneira longitudinal, o estudo ofereceu aos participantes 20 semanas de intervenção com mudança do estilo de vida (MEV). Em demanda espontânea, 137 indivíduos adultos ingressaram no programa de extensão universitária “Mexa-se Pró-Saúde”, no período de 2009 a 2012. Os critérios de inclusão foram idade maior ou igual a 40 anos e presença de componentes da SM, sem histórico de complicações por doenças cardiovasculares, hepática, renal, acidente vascular cerebral ou doenças inflamatórias auto-imune. Foram excluídos indivíduos em uso de suplementos vitamínicos e medicamentos anti-inflamatórios e etilistas crônicos. Dos 96 indivíduos incluídos, 60 concluíram as 20 semanas de protocolo de MEV e realizaram todas as avaliações. Os indivíduos tiveram conhecimento do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

conforme a resolução 196/96 sobre “Pesquisas envolvendo seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde”. Tanto o projeto do presente estudo como o TCLE foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (Ofício 262/2010) (anexo 1).

Programa de intervenção

O programa “Mexa-se Pró-Saúde” oferece aconselhamento nutricional e sessões de exercícios físicos, promovendo a mudança do estilo de vida nos seus participantes. Neste estudo, os indivíduos realizaram o protocolo em turmas diferentes, totalizando seis semestres desde o segundo semestre de 2009 ao primeiro semestre de 2012. O protocolo consistia na aplicação de sessões de exercício programadas, de segunda a sexta-feira, com três dias de caminhadas e alongamentos (atividades aeróbias, de segunda, quarta e sexta-feira) e dois dias de exercícios resistidos (com pesos, atividade anaeróbia, de terça e quinta-feira). O participante deveria comparecer a três ou mais sessões durante a semana, caso contrário seria excluído das atividades. O aconselhamento nutricional foi aplicado semanalmente, por meio de palestras em grupos com temas pertinentes ao contexto nutricional em que os participantes se enquadravam. Antes e após as 20 semanas de intervenção foram realizadas avaliações médica, de aptidão cardiorrespiratória, antropométrica com composição corporal, dietética e laboratorial.

Avaliação médica

Durante avaliação médica verificou-se a presença de doenças ou históricos clínicos que impossibilitassem a participação do indivíduo no estudo, segundo os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente (PAR-Q). Juntamente, as medidas das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas pelo método auscultatório, seguindo as recomendações das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial.

Aptidão cardiorrespiratória

O consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}), capaz de expressar o condicionamento cardiorrespiratório, foi obtido em teste ergométrico em esteira rolante elétrica (modelo QMCTM90). O teste consistia em aplicar uma carga inicial leve permitindo ao indivíduo o aquecimento e a adaptação ao protocolo. Posteriormente, a velocidade era aumentada até 5,2km/h, a qual era mantida até o final do teste. A cada minuto, havia incremento de 1% na inclinação, até a exaustão voluntária do indivíduo (9). O tempo total do teste foi utilizado para estimar o VO_{2max} (10). Durante todo o teste foram monitorados frequência cardíaca, pressão arterial e eletrocardiograma.

Antropometria e composição corporal

Massa corporal e estatura foram obtidos em balança antropométrica digital (Filizola®, Brasil), com precisão de 0,1 kg para peso e 0,1 cm para estatura, e utilizados para posterior cálculo do índice de massa corporal (IMC). A circunferência abdominal (CA) foi mensurada utilizando fita milimétrica de metal, inextensível e inelástica (precisão de 0,5 cm), anatomicamente no ponto médio entre a crista ilíaca e o último arco costal, de acordo com recomendações da OMS.

Os valores percentuais de gordura corporal (%GC) e de massa muscular (%MM) foram estimados utilizando a impedância bioelétrica (equipamento Biodinamics 450). Para realizar esse teste os indivíduos deveriam estar jejum de 12 horas e manter ingestão hídrica normal (1,5 a 2 litros de água no dia anterior), não fazer uso de medicamentos e substâncias diuréticas (álcool ou cafeína) e não realizarem exercícios físicos no dia anterior. A massa muscular em quilogramas (kg) foi estimada utilizando a equação proposta por Janssen *et al.* (11), e esses valores utilizado no cálculo do índice de massa muscular (IMM) em kg/m^2 .

Ingestão dietética e qualidade da dieta

Em entrevista, os indivíduos foram submetidos a anamnese nutricional por meio de recordatório de 24 horas. Os dados dietéticos obtidos em medidas caseiras foram convertidos em grama e mililitro a fim de possibilitar a análise química do consumo alimentar. Posteriormente, as informações foram processadas em programa de análise nutricional NutWin (2002), versão 1.5 (Programa de Apoio à Nutrição, UNIFESP, 2002). Para avaliar a qualidade da dieta foi utilizado o Índice de Alimentação Saudável (IAS) adaptado, elaborado a partir do IAS americano (12). Esse índice avalia a qualidade da dieta através da atribuição de pontos conforme a alimentação do indivíduo (13).

Avaliação laboratorial

Coleta sanguínea e análises gerais

Amostras sanguíneas foram colhidas após jejum noturno (8 a 12 horas) por meio de punção venosa padrão a vácuo. Foram colhidos 5 mL de sangue em tubo seco e 6 mL em tubos contendo K₂EDTA como anticoagulante, totalizando 11 mL de sangue venoso colhido. As análises laboratoriais dos parâmetros lipídicos (colesterol total e frações e triglicerídios), glicose, uréia, creatinina, ácido úrico e gama glutamiltransferase foram realizadas dentro de 4 horas após a coleta sanguínea utilizando método de Química Seca (sistema Vitros 5600®, Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson Company, Raritan, NJ, USA). Da mesma maneira, a contagem total e diferencial de leucócitos foi realizada em contador automático de células (ABX Pentra XL80®, Horiba, Kyoto, Japão). As concentrações de LDL colesterol foram estimadas utilizando a fórmula proposta por Friedewald (14).

Resistência insulínica

As concentrações séricas de insulina foram quantificadas pelo método de imunoquimioluminescência (Immulite 2000®, Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg,

Alemanha) e utilizadas (juntamente com as concentrações glicose em mmol/L) no cálculo do índice de resistência insulínica HOMA-IR (15).

Inflamação

O indicador de estado pró-inflamatório utilizado foi a proteína C-reativa sérica mensurada por meio de ensaio ultra-sensível imuno-nefelométrico (Siemens Healthcare Diagnostics, Marburg, Alemanha).

Estresse oxidativo e capacidade antioxidante

Os indicadores de estado pró-oxidante utilizados foram malondialdeído (MDA) e glutationa oxidada (GSSG) plasmáticos, mensurados por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC; Sistema LC10A®, Shimadzu, Japão). Os materiais utilizados nas análises eram de alta pureza analítica (grau HPLC) e a água destilada e ultrapura (Millipore®).

Para a quantificação do MDA plasmático, as amostras de plasma sanguíneo foram descongeladas em temperatura ambiente e incubadas (100 µL) com ácido tiobarbitúrico (TBA 42 mmol/L; 200 µL) e ácido orto-fosfórico 1% (700 µL) a 100°C durante 60 minutos, para formação do aduto fluorescente TBA-MDA. Após desproteinização com hidróxido de sódio 2 mmol/L e metanol (NaOH:MetOH; 1:1) e centrifugação (3000 rpm, 5 minutos), 50 µL de sobrenadante foi filtrado e injetado em coluna octadecilsilica (ODS-2, 150 x 4,6 mm, 5 µm; Spherisorb®, Waters). A fase móvel isocrática consistia de tampão fosfato (10 mmol/L; pH: 6,8) e metanol grau HPLC (60:40 v/v), percorrendo o sistema a um fluxo de 0,5 mL/min. A curva de calibração foi obtida com o preparo de soluções de tetra-etóxi-propano (TEP) diluídas e preparadas como descrito acima. A detecção fluorimétrica foi realizada a 527 nm de excitação e 551 nm de emissão. Esse método de análise foi uma adaptação entre dois métodos descritos anteriormente (16, 17).

Para mensuração de GSSG, no momento da coleta o sangue total foi tratado com n-etilmaleimida para preservação da ligação dissulfureto entre as moléculas de cisteína dos tripeptídios, e em seguida processadas como glutathiona total. Na mensuração de glutathiona total, após descongelamento, as alíquotas de plasma (100 µL) foram incubadas com ditione 2,6 25 mmol/L (100 µL) e tampão Tris® 0,1 mol/L (50 µL) durante 5 minutos a 0°C, em seguida, desproteinizadas com ácido perclórico 25 mol/L (350 µL) e centrifugadas. 50 µL do sobrenadante foi derivatizado com 50 µL de o-ftaldeído (50 mg em 0,5 mL de metanol e 9,5 mL de tampão borato de potássio 0,4 mol/L) (Paroni et al., 1995) e injetado em coluna octadecilsilica (ODS-2, 150 x 4,6mm, 5µm; Spherisorb®, Waters). A eluição isocrática utilizou fase móvel constituída por tampão propionato (0,021 mol/L; pH 6,5) e acetonitrila (95:5 v/v). Uma segunda fase móvel constituída por acetronitrila, metanol e água (55:25:20 v/v/v) foi utilizada a cada 5 corridas para condicionamento da coluna analítica. A detecção fluorimétrica foi realizada a 340 nm de excitação e 420 nm de emissão. Subtraindo as concentrações de GSSG das concentrações de glutathiona total obteve-se as concentrações de glutathiona reduzida (GSH) (18).

A avaliação da capacidade antioxidante total compreendeu o cálculo da razão entre as frações oxidada (GSSG) e reduzida (GSH) de glutathiona e a determinação plasmática da capacidade antioxidante TAP (do inglês *total antioxidant performance*). O ensaio utilizou 200 µL de plasma que foram inicialmente incubados com o indicador fluorescente BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene), durante 10 minutos a 37°C. A seguir foi adicionado às amostras o gerador de radical livre AAPH [2,2'-Azobis (2-amidino-propano)-dihidroclorado] e aplicadas em triplicatas (200 µL em cada poço) em placas específicas (Perkin-Elmer, Boston, MA, USA). A fosfatidilcolina foi utilizada como referência de matriz hidrofílica. O leitor de fluorescência (Wallac Vitor 2X®, Perkin-Elmer, Boston, MA, USA) realizava leituras a cada 5 minutos durante 3 horas e 30 minutos. Durante esse tempo, conforme a proteção antioxidante se esgotava a sonda (BODIPY) passava a

ser oxidada pelos radicais livres gerados proporcionando fluorescência ao meio. Assim, foi possível observar a curva de fluorescência e determinar a capacidade antioxidante (19).

Diagnóstico de síndrome metabólica

O critério utilizado para diagnóstico da síndrome metabólica foi o descrito pelo Programa Nacional de Educação sobre Colesterol, Painel de Tratamento de Adultos III (*National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III*, NCEP-ATP III) modificado pelo estatuto científico da Associação Americana do Coração / Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (*AHA/NHLBI Scientific Statement*) em 2005 (20). Os componentes descritos nessa diretriz foram hiperglicemia (glicose ≥ 100 mg/dL), hipertrigliceridemia (TG ≥ 150 mg/dL), HDL colesterol reduzido (< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres), circunferência abdominal aumentada (≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres) e hipertensão (PAS ≥ 130 mmHg e/ou PAD ≥ 85 mmHg). O diagnóstico de síndrome metabólica se deu na presença de três ou mais componentes alterados (20).

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi conduzida nos programas estatísticos *Statistical Analysis Software* (SAS versão 9.1.3, SAS Institute, EUA) e *Statistica* 6.0. Inicialmente foi testada a normalidade dos dados utilizando o método Kolmogorov-Smirnov. A descrição dos dados é apresentada em média $\pm$ desvio padrão (variáveis paramétricas) ou mediana e intervalo entre quartis 25 e 75 (variáveis não paramétricas). O efeito da intervenção sobre as variáveis analisadas foi verificada pelo teste t pareado para variáveis paramétricas e teste “signed-rank” para variáveis não-paramétricas. Os valores de $VO_{2m\acute{a}x}$ dos participantes que não terminaram ou não compareceram ao teste máximo após a intervenção foram obtidos por meio do procedimento estatístico *intent-to-treat*. Este procedimento consiste na manutenção dos valores do momento inicial no momento final. Considera-se que o participante teve a intenção em realizar o teste (9 indivíduos foram

submetidos a esse procedimento). A análise de regressão múltipla foi utilizada para relacionar as mudanças (delta) dos indicadores analisados com as mudanças (delta) das concentrações plasmáticas de PCR e MDA (variáveis dependentes). Com essa análise também foi possível determinar quais indicadores apresentaram maior influência (R^2) sobre as variáveis dependentes. Posteriormente foi aplicado o teste *backward stepwise*. Este teste exclui do modelo as variáveis de menor influência, restando aquela(s) significativamente de maior influência sobre as variáveis dependentes. O α de significância em todas análises foi estabelecido em 5% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

No momento inicial, a amostra estudada foi composta predominantemente por mulheres (85%) e portadores de excesso de peso (81%). Das morbidades observadas, a hiperadiposidade abdominal (60%) foi a mais prevalente, seguida da dislipidemia (56%), hipertensão (31%) e hiperglicemia (28%). Aproximadamente metade dos indivíduos apresentavam SM (47%) e faziam uso de medicamentos (53%) (tabela 1). Em adição, os portadores de SM apresentaram maiores concentrações de PCR ($p < 0,05$) e maiores concentrações de MDA, embora não significativo ($p = 0,08$) (figura 1).

Os efeitos de vinte semanas de protocolo de MEV em adultos portadores de componentes da SM foram aumento significativo da pontuação do IAS ($78,5 \pm 12,4$ para $83,0 \pm 12,7$ pontos), da ingestão de fibras ($14,4 \pm 8,2$ para $17,2 \pm 8,2$ g) e de frutas ($1,4 [0,1 - 2,4]$ para $1,8 [1,1 - 2,7]$ porções), assim como aumento significativo da aptidão cardiorrespiratória ($29,9 \pm 5,2$ para $32,9 \pm 5,2$ mL/kg/min). Com isso, foi observada redução da prevalência de SM (47% para 40%) com redução das medidas de CA ($96,8 \pm 15,7$ para $94,3 \pm 14,3$ cm) e aumento das concentrações plasmáticas de HDL-C ($46,6 \pm 11,6$ para $48,7 \pm 12,3$ mg/dL). Paralelamente observou-se redução do percentual de gordura corporal total ($39,9 [30,0 - 45,0]$ para $34,9 [30,0 - 44,3]$ %) e aumento da capacidade antioxidante do plasma (TAP; $49,5 \pm 8,5$ para $51,6 \pm 9,0$ %) e das concentrações de GSH ($5,26 \pm 1,88$ para

6,29 ± 1,90 µmol/L), com consequente redução da relação GSSG/GSH (0,13 [0,28 – 0,96] para 0,10 [0,07 – 0,13]) (tabelas 2, 3 e 4).

Não se observou mudança significativa nas concentrações de PCR e de MDA após a intervenção com MEV, sendo que 11% dos participantes apresentaram aumento das concentrações de PCR. Porém, 13% dos participantes apresentaram redução das concentrações de PCR sendo reclassificados de alto para moderado risco para desenvolvimento de DCV ($\geq 3,0$ para $< 3,0$ mg/L). Observou-se também que 52% dos participantes reduziram numericamente as concentrações de MDA após a intervenção.

Na análise de regressão múltipla foi observado que mudanças nos valores de γ -GT, ácido úrico, triglicerídios, HOMA-IR e MDA estiveram positiva e significativamente relacionadas às mudanças nas concentrações de PCR (tabela 5). Após a exclusão dos indicadores de menor influência, observou-se que as mudanças nas concentrações de γ -GT foram as mais relacionadas às mudanças nas concentrações de PCR ($\beta=0,54$; $p<0,01$), podendo influenciar em aproximadamente 30% as mudanças nas concentrações de PCR ($R^2=0,29$; $p<0,01$) (tabela 5).

Paralelamente, mudanças nos valores de glicose, HOMA-IR, ácido úrico e PCR estiveram positiva e significativamente relacionadas às mudanças nas concentrações de MDA (tabela 6). Porém, somente mudanças na glicemia ($\beta=0,64$; $p<0,01$), nos valores de HOMA-IR ($\beta=0,58$; $p=0,01$) e na uricemia ($\beta=0,55$; $p=0,01$) mantiveram-se relacionadas às mudanças nas concentrações de MDA após a exclusão dos indicadores de menor influência. A mudança destes indicadores apresentou 35% ($R^2=0,35$; $p<0,01$) de influência sobre a mudança nas concentrações de MDA.

DISCUSSÃO

No presente estudo foram observados os efeitos da adesão em programa para mudança do estilo de vida. O aumento da qualidade alimentar com maior ingestão de fibras dietéticas (incluindo frutas) e da aptidão cardiorrespiratória ocorre simultaneamente à redução de adiposidade corporal (%GC) e medidas antropométricas (redução de CA e IMC)

e aumento de IMM, HDL colesterol e da capacidade antioxidante plasmática. Com esses benefícios, observou-se redução da prevalência de SM e foi possível identificar processos fisiopatológicos associados à modulação das concentrações de PCR e MDA em adultos portadores de componentes da SM após vinte semanas de protocolo para mudança do estilo de vida.

Efeitos do protocolo para mudança do estilo de vida

Já está claro que a maneira mais eficaz e de menor custo para tratar e prevenir a presença de SM é a inclusão de educação alimentar (21) e prática de atividade física (22) ao cotidiano do indivíduo.

No presente estudo, a melhora da qualidade da dieta foi obtida por meio de intervenção em grupo abordando aspectos gerais relacionados à nutrição. Isso proporcionou aos participantes conhecimento sobre os alimentos que fazem parte de seu cotidiano. Conceitos sobre horários de alimentação, alimentos processados, de alta densidade energética e alimentos naturais como frutas e verduras foram aplicados e contribuíram para a obtenção de resultados favoráveis refletidos no aumento da pontuação do IAS. Apesar do aumento significativo da pontuação do IAS, os valores em média mantiveram-se classificados como “precisando de melhorias” (13). Adicionalmente, a população no início do estudo foi caracterizada pela ingestão inadequada de fibras dietéticas. Em estudo anterior com população semelhante foi observado aumento da ingestão de fibras dietéticas por meio da adequação nutricional após dez semanas (21), enquanto que no presente estudo a melhora foi obtida aplicando intervenção educacional em grupo, em encontros semanais, durante vinte semanas.

O aumento da ingestão de fibras apresenta importante influência sobre a densidade energética da alimentação. A presença de fibras no bolo alimentar dificulta a absorção de carboidratos e lipídios e aumenta o volume do bolo alimentar sem alterar a densidade energética (23). O volume aumentado do bolo alimentar no trato digestivo produz estímulos nervosos e hormonais que agem no hipotálamo bloqueando a sensação de fome.

Dentre os principais estímulos destaca-se inibição da produção de grelina, liberação do peptídeo YY (que inibe a ação do neuropeptídeo Y) e do peptídeo tipo glucagon 1 (GLP-1) (24) e a ativação da AMPK hipotalâmica pela leptina (25). Assim, esses mecanismos acabam sendo responsáveis pela menor oferta energética ao organismo, evitando a disponibilidade excessiva de energia que resulta em estoque no tecido adiposo na forma de triglicerídios.

Por outro lado, o treinamento físico com exercícios combinados realizado durante o protocolo de intervenção teve objetivo de aumentar a capacidade cardiorrespiratória e manter (ou aumentar) a massa muscular, favorecendo a elevação do gasto energético. Os mecanismos moleculares do exercício físico sobre o metabolismo energético incluem a ativação do PGC-1 α (26, 27). O PGC-1 α ativa a família dos receptores nucleares PPAR, que são essenciais para a adipogênese e diferenciação de adipócitos (PPAR- γ) (28) e controle da oxidação de ácidos graxos (PPAR- α e PPAR- δ) (29), além de ser mediador da biogênese mitocondrial que otimiza a oxidação de ácidos graxos (30). Paralelamente a regulação do metabolismo glicídico também ocorre nos músculos sob efeito do exercício físico. Alguns dos efeitos benéficos do exercício sobre a ação da insulina seria a ativação de AMPK por meio da redução da relação ATP/AMP intracelular (31). A ativação de AMPK aumenta a sensibilidade insulínica e promove a translocação de GLUT4 (32). Evidências também relacionam a liberação de IL-6 muscular pelo estímulo da contração com a ativação de AMPK (33). Paralelamente, ocorre também o orquestramento adequado da ligação da insulina em seu receptor resultando em fosforilação de IRS-1 (substrato do receptor de insulina 1) em tirosina resulta em ativação da via Akt/PKB (fosforilação de IRS-1 em serina inibe a ativação dessa via), aumento da translocação do GLUT4, e consequente aumento da captação de glicose (34).

As concentrações séricas de HDL colesterol aumentaram significativamente após a intervenção. As respostas das concentrações de HDL colesterol ao exercício são bastante variáveis (35). Desde a variabilidade genética na expressão de apolipoproteína E (36) até o tipo miofibrilar (35) do indivíduo parecem influenciar a modulação de suas

concentrações após períodos de treinamento. Já outros estudos dão evidências de que o aumento de HDL colesterol sérico é influenciado pela frequência e intensidade do exercício (37). Estudo anterior com amostra semelhante mostrou que a adiposidade visceral aumentada e a hipertrigliceridemia são os principais preditores da redução do HDL colesterol sérico nessa população (38). Portanto, a prática de exercício físico em associação à redução da adiposidade visceral (redução de medidas de CA) pode ter sido o determinante para o aumento das concentrações de HDL colesterol na amostra estudada.

Adicionalmente, a prática de exercício físico também favorece aumento da capacidade antioxidante do organismo. Durante o exercício, o aumento da frequência respiratória proporciona maior oferta de oxigênio à mitocôndria. Em condições fisiológicas, a cadeia respiratória mitocondrial é a principal fonte de radical superóxido, convertendo 4 a 5% do oxigênio utilizado em radical livre (39). Assim, a presença intracelular de radicais livres gerados pelo exercício físico constitui estímulo para síntese de enzimas antioxidantes mitocondriais e também citoplasmáticas.

No presente estudo, os métodos de avaliação da capacidade antioxidante que foram utilizados não são capazes de avaliar a defesa antioxidante intracelular. TAP utilizando AAPH como gerador de radical livre é um método que avalia exclusivamente a capacidade antioxidante do compartimento hidrofílico do plasma. Ácido úrico e ascorbato são os principais determinantes de seus valores. Porém, as concentrações de glutathiona reduzida (GSH) também apresentam importante percentual de influência. Observou-se aumento significativo dos valores de TAP e das concentrações de GSH após a mudança do estilo de vida, sem alteração das concentrações de GSSG. As concentrações de vitaminas antioxidantes não foram mensuradas, mas foi observado aumento do consumo de frutas que pode ter influenciado a capacidade antioxidante. Elokda et al. (40) estudou os efeitos de exercícios aeróbios e anaeróbios, isolados ou combinados, sobre as concentrações de GSH e GSSG e a relação entre ambas. Neste estudo citado foi observado que tanto o treinamento aeróbio ou anaeróbio (durante 6 meses), isoladamente, são capazes de

aumentar as concentrações de GSH de adultos sedentários. No entanto, o grupo que realizou a combinação de exercícios (aeróbio + anaeróbio) apresentou aumento de GSH significativamente maior do que os grupos que realizaram apenas uma modalidade de exercício.

Os efeitos do exercício sobre as concentrações de GSH não são totalmente claros, porém existem evidências que podem ser discutidas. Estudos experimentais mostraram que o exercício atua na regulação positiva de enzimas envolvidas na síntese de GSH (41, 42). Mais recentemente descobriu-se que o fator nuclear (derivado de eritróide 2) tipo 2 (Nrf2 do inglês “*Nuclear factor (erithroid-derived 2)-like 2*”) pode ser ativado pelo exercício agudo (43). Esse fator atua no núcleo celular ativando genes de resposta antioxidante responsáveis pela transcrição e síntese de enzimas antioxidantes e de enzimas envolvidas na síntese de GSH, como a γ -glutamilcisteinil sintetase. Entretanto existem fatores ambientais que também influenciam as concentrações plasmáticas de GSH como a biodisponibilidade dos aminoácidos precursores da glutatona: glutamato, cisteína e glicina (44). Considerando que existe sinergismo entre antioxidantes intra e extracelulares, é possível sugerir que o aumento da capacidade antioxidante avaliada pelo TAP pode ter sido influenciado pelo aumento do consumo de frutas, pela disponibilidade de maiores quantidades de vitaminas antioxidantes, e pelo aumento das concentrações de GSH, proveniente de estímulo intracelular e/ou mecanismo poupador de GSH em presenças de outros antioxidantes.

Sumariamente, a intervenção com mudança do estilo de vida foi eficaz para a redução da prevalência de SM por meio da promoção de qualidade de vida com educação alimentar e atividade física. O aumento da ingestão de fibras dietéticas auxilia na diluição energética da alimentação e em presença de exercício físico proporciona balanço energético negativo com consequente redução de adiposidade. Tanto a ingestão aumentada de frutas quanto a melhora do condicionamento físico parecem ser importantes para o aumento da capacidade antioxidante do organismo.

Modulação das concentrações de proteína C-reativa

A PCR sérica continua sendo o indicador mais utilizado na avaliação do estado pró-inflamatório em portadores de SM. No início da intervenção, portadores de SM apresentaram maiores concentrações de PCR do que não portadores de SM. Essa clássica associação já está bem estabelecida na literatura (45). Incluindo, alguns autores defendem que concentrações elevadas de PCR contribuem para a patogênese da SM (46, 47).

Não foi observada redução significativa dos valores de PCR sérica no presente estudo. Contudo, a literatura descreve que a redução de PCR após protocolo de exercício dificilmente acontece em menos de seis meses (48), a menos que ocorra redução de adiposidade (49).

O aumento da adiposidade, particularmente a do tipo visceral, cursa com o desenvolvimento de estado pró-inflamatório, especialmente no processo fisiopatológico da SM (50). A hipertrofia dos adipócitos está associada a processo inflamatório por meio da atração (via MCP-1) e infiltração de monócitos e à modificação da função endócrina do tecido adiposo. Como resultado observa-se aumento das concentrações de TNF- α (proveniente de macrófagos e de adipócitos hipertrofiados) de resistina e redução de adiponectina, responsáveis pela resistência dos músculos (principal tecido captador de glicose) à ação da insulina (51). Nesse momento os macrófagos também produzem radicais livres que são importantes na perpetuação do processo patológico, pois regulam negativamente a expressão de adiponectina e PPAR- γ (favorecendo a hipertrofia dos adipócitos) e positivamente a expressão de MCP-1 e IL-6 (52). Paralelamente, a hiperadiposidade do tipo visceral está relacionada a maiores concentrações de triglicerídios e ácidos graxos livres na circulação (53). Esse evento favorece a produção de citocinas inflamatórias via ativação de TLR-4 (3) e está associada com a deposição gordurosa em tecidos não específicos ao estoque energético (ex. fígado, músculos, rins) (54).

Dentre os fatores de risco cardiometabólicos da SM a adiposidade visceral (CA aumentada) seguida de dislipidemia (TG aumentado e/ou HDL reduzido) foram os mais

prevalentes entre os participantes deste estudo. A ocorrência conjunta de CA aumentada e hipertrigliceridemia constitui o fenótipo “cintura hipertrigliceridêmica”. Esse fenótipo é uma classificação clínica mais simplificada capaz de prever a ocorrência de DCV semelhantemente à presença de SM (55).

O portador de “cintura hipertrigliceridêmica”, além de desenvolver resistência insulínica mais facilmente, também apresenta maiores chances de desenvolver doença gordurosa hepática não alcoólica (NAFLD) (8). Concentrações plasmáticas de ácidos graxos livres parecem se correlacionar com a severidade da NAFLD (56) e portadores de NAFLD apresentam tanto lipogênese como atividade oxidativa (β -oxidação) aumentados (57). O acúmulo lipídico e a presença de radicais livres provenientes da atividade oxidativa desregulada são estresses que superam os limites de sobrevivência do hepatócito, causando apoptose (58). Nesse momento, a reversibilidade do processo torna-se prejudicada, pois a presença de corpos apoptóticos ativa as células de Kupffer (macrófagos residentes hepático) que são responsáveis pela produção adicional de radicais livres e de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α) e pró-fibrinogênicas (TGF- β e IL-13) (59). Portanto, a degeneração gordurosa é tóxica aos hepatócitos (lipotoxicidade) e resulta da presença de SM com hiperadiposidade visceral, hipertrigliceridemia, resistência insulínica e estresse oxidativo desencadeando inflamação hepática, que em situações exacerbadas podem causar lesões irreversíveis.

No presente estudo não foi avaliada a presença de esteatose hepática e esteatohepatite pelos métodos mais sensíveis. Contudo, as concentrações de γ -GT foram mensuradas. Embora a γ -GT não seja bom indicador de esteatose hepática, ela é bastante utilizada na prática clínica como indicador de disfunção hepática (60). A esteatose hepática pode causar disfunção hepática. Estudo anterior com população e indicadores inflamatório e hepático semelhantes ao presente estudo, também sugeriu que a lipotoxicidade pode determinar o desenvolvimento de estado pró-inflamatório (61).

Portanto, aumento da ingestão de fibras e da capacidade cardiorrespiratória e redução de adiposidade (CA e %GC) e da prevalência de SM após intervenção com MEV, podem repercutir na trigliceridemia, resistência insulínica (HOMA-IR), estresse oxidativo (ácido úrico e MDA) e principalmente na função hepática (γ -GT), os quais apresentam influência sobre as concentrações de PCR. Assim, pode-se concluir que a MEV proporcionou balanço energético negativo responsável pela redução significativa de adiposidade e, conseqüentemente, modulando condições favoráveis ao desenvolvimento de lipotoxicidade e disfunção hepática que influenciam o estado pró-inflamatório do organismo.

Modulação das concentrações de malondialdeído

O estresse oxidativo como comorbidade da SM é fundamental no processo fisiopatológico de doenças como DM-2 e aterosclerose. O MDA é um indicador de peroxidação lipídica bastante associado à presença de SM (62). Trata-se de um subproduto da oxidação de lipídios de membrana (fosfolipídios) ou lipídios circulantes (lipoproteínas) que sofreram ação de moléculas instáveis eletricamente.

Estudos demonstraram a presença de peroxidação lipídica aumentada em indivíduos com DM-2 (63). Uma meta-análise mostrou que consumo elevado de bebidas açucaradas está intimamente relacionado ao maior risco de desenvolver SM e DM-2 (64). Embora não se observou diferença significativa entre portadores ou não de SM quanto às concentrações de MDA no início da intervenção, dados ainda não publicados com amostra semelhante mostrou que maior ingestão energética e de açúcares e maior prevalência de SM estiveram associadas às maiores concentrações de MDA (65). Além disso, outro estudo evidenciou que ingestão energética elevada e anormalidades metabólicas estão associadas e a ligação entre ambos é mediada pelo aumento de peso e de adiposidade (66). Assim, a associação entre dietas inadequadas, de alta densidade energética, e marcadores de estresse oxidativo pode ser um efeito secundário da hiperadiposidade. Adiposidade aumentada cursa com processo inflamatório, resistência insulínica, e deposição gordurosa em tecidos não específicos ao estoque energético (lipotoxicidade) (51).

No presente estudo observou-se que glicemia e resistência insulínica parecem ser os principais componentes associados às mudanças de MDA após intervenção com MEV, seguida pelas concentrações de ácido úrico e PCR. Embora possa parecer um episódio contraditório o fato das concentrações de ácido úrico se relacionarem positivamente com mudanças nas concentrações de MDA, esse efeito pode ter sido influenciado pela presença de SM, pois concentrações elevadas de ácido úrico são encontradas na presença de SM (67).

O estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia está associado à presença de produtos finais da glicação avançada (AGEs) (68). AGEs são moléculas lipídicas e protéicas que sofreram glicação e passaram a ser radicais livres. Dessa maneira os AGEs podem oxidar lipídios gerando produtos de peroxidação lipídica como o MDA ou interagir com receptores de membrana desencadeando processo inflamatório. Por isso, os AGEs apresentam implicação importante na conexão entre resistência insulínica, oxidação e inflamação (4).

Em macrófagos, a ligação de AGEs à receptores de membrana específicos (RAGE) aumenta a atividade da NADPH oxidase (69), favorecendo maior produção de espécies reativas do oxigênio com consequente ativação de NF- κ B (70). O fator de transcrição nuclear NF- κ B é um heterodímero combinando várias proteínas diferentes tais como p50, p52, p65 (RelA), RelB, e c-Rel. Dentre os heterodímeros desta família, o p65/p50 apresenta maior atividade biológica de ligação ao DNA (71). Sua ativação ocorre via degradação (por ubiquitinação) de sua subunidade inibidora I κ B α pela IKK (I κ B kinase) previamente fosforilada pela JNK (c-Jun NH₂-terminal kinase) e sua atividade é aumentada após fosforilação em serina 536 pela p65-S536 kinase (72). A translocação do NF- κ B ao núcleo dos macrófagos resulta em transcrição e expressão de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1) (70). Em células endoteliais o mecanismo é semelhante, porém ocorre a transcrição, expressão e translocação adicional de proteínas de adesão celular tais como ICAM e VCAM, explicando possível associação entre diabetes e desenvolvimento de

processo aterosclerótico (73). Paralelamente, a perpetuação do processo inflamatório em presença de hiperglicemia (glicotoxicidade) foi observada com a expressão elevada de mRNA de NF- κ B/p65 em células mononucleares após 48 horas (74).

Portanto, a presença de hiperglicemia e resistência insulínica predispõe a ocorrência de estresse oxidativo por meio da geração de AGEs tendo como desfecho a expressão de mediadores inflamatórios. Como discutido anteriormente, a intervenção com MEV promove balanço energético negativo com redução de adiposidade e aumento de massa muscular e capacidade cardiorrespiratória. Paralelamente, a prática de exercício está relacionada à ativação de mecanismos moleculares que favorecem a sensibilidade insulínica e tolerância à glicose nos tecidos periféricos, diminuindo a glicotoxicidade celular e consequentemente menor exposição à peroxidação lipídica.

Limitações do estudo

A principal limitação do estudo foi o uso de apenas 1 recordatório de 24 horas na avaliação dietética. Apesar deste método não ser validado cientificamente, ele é bastante utilizado em estudos epidemiológicos (75). Para solucionar essa limitação e dar maior força científica à análise de dados dietéticos de estudos futuros, foram implantados no programa para MEV questionário de frequência alimentar (QFA) e recordatórios de 24 horas de três dias diferentes (incluindo um dia de final de semana). Outra limitação relevante deste estudo foi a avaliação da capacidade antioxidante. Os métodos utilizados são capazes de avaliar somente a defesa antioxidante do compartimento hidrofílico do plasma. A análise de vitaminas lipossolúveis e do TAP utilizando MeO-AMVN [2,2'-azobis-(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrila)] como iniciador de radical livre (76) seriam bons indicadores da capacidade antioxidante do compartimento lipofílico do plasma, contribuindo para o estudo da capacidade antioxidante como um todo, uma vez que existe sinergismo entre ambos compartimentos.

CONCLUSÃO

Este estudo reforça que a mudança do estilo de vida é a forma mais eficaz de prevenção e tratamento para SM. Além disso, os efeitos da intervenção possibilitaram a visualização de processos fisiopatológicos diferentes na presença de fenótipos diferentes de SM. A SM tendo como componente predominante a dislipidemia (particularmente hipertrigliceridemia) parece ter caráter pró-inflamatório devido à lipotoxicidade. Por outro lado, a presença de SM com hiperglicemia parece ter caráter pró-oxidativo pela maior produção de AGEs (glicotoxicidade) e ocorrência de peroxidação lipídica. Porém, ambos os fenótipos têm os estresses inflamatório e oxidativo atuando de maneira sinérgica e têm como base fisiopatológica a ocorrência de hiperadiposidade visceral. Portanto, é possível que a mudança do estilo de vida atenuar os efeitos das comorbidades inflamatória e oxidativa da SM se houver redução de adiposidade com consequente normalização de trigliceridemia e de glicemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. 2011 Jun 4;377(9781):1949-61.
 2. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein, subclinical atherosclerosis, and risk of cardiovascular events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Oct 1;22(10):1512-3.
 3. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):860-7.
 4. Gueraud F, Atalay M, Bresgen N, Cipak A, Eckl PM, Huc L, et al. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radic Res*. 2010 Oct;44(10):1098-124.
 5. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999 May;16(5):442-3.
-

6. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract.* 2003 May-Jun;9(3):237-52.
 7. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, Almeras N, Bogaty P, Nadeau A, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001 Jun;21(6):961-7.
 8. Despres JP. Abdominal obesity and cardiovascular disease: is inflammation the missing link? *Can J Cardiol.* 2012 Nov-Dec;28(6):642-52.
 9. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U S Armed Forces Med J.* 1959 Jun;10(6):675-88.
 10. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
 11. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000 Aug;89(2):465-71.
 12. Kennedy E, Shaw A, Davis C. Essential fatty acids and USDA's Food Guide Pyramid. *Am J Clin Nutr.* 1995 Sep;62(3):645-7.
 13. Mota JF, Rinaldi AEM, Pereira AF, Maestá N, Scarpin MM, Burini RC. Adaptation of the healthy eating index to the food guide of the Brazilian population. *Rev Nutr.* 2008;21(5):8.
 14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972 Jun;18(6):499-502.
 15. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998 Dec;21(12):2191-2.
-

16. 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.
 17. 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.
 18. Paroni R, De Vecchi E, Cighetti G, Arcelloni C, Fermo I, Grossi A, et al. 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.
 19. Beretta G, Aldini G, Facino RM, Russell RM, Krinsky NI, Yeum KJ. Total antioxidant performance: a validated fluorescence assay for the measurement of plasma oxidizability. *Anal Biochem*. 2006 Jul 15;354(2):290-8.
 20. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735-52.
 21. Mecca MS, Moreto F, Burini FH, Dalanesi RC, McLellan KC, Burini RC. Ten-week lifestyle changing program reduces several indicators for metabolic syndrome in overweight adults. *Diabetol Metab Syndr*. 2012 Jan 19;4(1):1.
 22. Ravagnani CF, Ravagnani FCP, Michelin E, Burini RC. Efeito do protocolo de mudança do estilo de vida sobre a aptidão física de adultos participantes de projeto de extensão universitária: influência da composição corporal. *Rev Bras Ci e Mov*. 2006;14(1):8.
 23. Tucker LA, Thomas KS. Increasing total fiber intake reduces risk of weight and fat gains in women. *J Nutr*. 2009 Mar;139(3):576-81.
 24. Owyang C, Heldsinger A. Vagal control of satiety and hormonal regulation of appetite. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011 Oct;17(4):338-48.
-

25. Pimentel GD, Ropelle ER, Rocha GZ, Carnevali JB. The role of neuronal AMPK as a mediator of nutritional regulation of food intake and energy homeostasis. *Metabolism*. 2013 Feb;62(2):171-8.
 26. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):463-9.
 27. Liang H, Ward WF. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Adv Physiol Educ*. 2006 Dec;30(4):145-51.
 28. Lowell BB. PPAR γ : an essential regulator of adipogenesis and modulator of fat cell function. *Cell*. 1999 Oct 29;99(3):239-42.
 29. van Raalte DH, Li M, Pritchard PH, Wasan KM. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α : a pharmacological target with a promising future. *Pharm Res*. 2004 Sep;21(9):1531-8.
 30. Wu Z, Puigserver P, Andersson U, Zhang C, Adelmant G, Mootha V, et al. Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell*. 1999 Jul 9;98(1):115-24.
 31. Birk JB, Wojtaszewski JF. Predominant α 2/ β 2/ γ 3 AMPK activation during exercise in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2006 Dec 15;577(Pt 3):1021-32.
 32. Fisher JS, Gao J, Han DH, Holloszy JO, Nolte LA. Activation of AMP kinase enhances sensitivity of muscle glucose transport to insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002 Jan;282(1):E18-23.
 33. Pedersen BK. Muscular interleukin-6 and its role as an energy sensor. *Med Sci Sports Exerc*. 2012 Mar;44(3):392-6.
 34. Cartee GD, Wojtaszewski JF. Role of Akt substrate of 160 kDa in insulin-stimulated and contraction-stimulated glucose transport. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Jun;32(3):557-66.
-

35. Leon AS, Gaskill SE, Rice T, Bergeron J, Gagnon J, Rao DC, et al. Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE Family Study. *Int J Sports Med.* 2002 Jan;23(1):1-9.
36. Hagberg JM, Ferrell RE, Katzel LI, Dengel DR, Sorkin JD, Goldberg AP. Apolipoprotein E genotype and exercise training-induced increases in plasma high-density lipoprotein (HDL)- and HDL2-cholesterol levels in overweight men. *Metabolism.* 1999 Aug;48(8):943-5.
37. Alpert PT. Exercise and Lipids: How Much Exercise Is Adequate to Increase HDL and Lower Triglycerides. *Home Health Care Management & Practice.* 2010;22:5.
38. de Oliveira EP, Manda RM, Torezan GA, Corrente JE, Burini RC. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of plasma high-density lipoprotein-cholesterol in free-living adults. *Cholesterol.* 2011;2011:851750.
39. Kienhofer J, Haussler DJ, Ruckelshausen F, Muessig E, Weber K, Pimentel D, et al. Association of mitochondrial antioxidant enzymes with mitochondrial DNA as integral nucleoid constituents. *FASEB J.* 2009 Jul;23(7):2034-44.
40. Elokda AS, Nielsen DH. Effects of exercise training on the glutathione antioxidant system. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007 Oct;14(5):630-7.
41. Leeuwenburgh C, Fiebig R, Chandwaney R, Ji LL. Aging and exercise training in skeletal muscle: responses of glutathione and antioxidant enzyme systems. *Am J Physiol.* 1994 Aug;267(2 Pt 2):R439-45.
42. Leeuwenburgh C, Hollander J, Leichtweis S, Griffiths M, Gore M, Ji LL. Adaptations of glutathione antioxidant system to endurance training are tissue and muscle fiber specific. *Am J Physiol.* 1997 Jan;272(1 Pt 2):R363-9.
43. Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K, Gounder SS, Davidson CJ, Boehme C, et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free Radic Biol Med.* 2012 Jan 15;52(2):366-76.
-

44. Sekhar RV, Patel SG, Guthikonda AP, Reid M, Balasubramanyam A, Taffet GE, et al. Deficient synthesis of glutathione underlies oxidative stress in aging and can be corrected by dietary cysteine and glycine supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2011 Sep;94(3):847-53.

45. Devaraj S, Singh U, Jialal I. Human C-reactive protein and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol*. 2009 Jun;20(3):182-9.

46. Horiuchi M, Mogi M. C-reactive protein beyond biomarker of inflammation in metabolic syndrome. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):672-3.

47. Pravenec M, Kajiya T, Zidek V, Landa V, Mlejnek P, Simakova M, et al. Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2011 Apr;57(4):731-7.

48. Nicklas BJ, Brinkley TE. Exercise training as a treatment for chronic inflammation in the elderly. *Exerc Sport Sci Rev*. 2009 Oct;37(4):165-70.

49. Church TS, Earnest CP, Thompson AM, Priest EL, Rodarte RQ, Saunders T, et al. Exercise without weight loss does not reduce C-reactive protein: the INFLAME study. *Med Sci Sports Exerc*. 2010 Apr;42(4):708-16.

50. Dupuy AM, Jaussent I, Lacroux A, Durant R, Cristol JP, Delcourt C. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology*. 2007;53(6):329-39.

51. Le KA, Mahurkar S, Alderete TL, Hasson RE, Adam TC, Kim JS, et al. Subcutaneous adipose tissue macrophage infiltration is associated with hepatic and visceral fat deposition, hyperinsulinemia, and stimulation of NF-kappaB stress pathway. *Diabetes*. 2011 Nov;60(11):2802-9.

52. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2004 Dec;114(12):1752-61.

53. Lemieux I, Pascot A, Couillard C, Lamarche B, Tchernof A, Almeras N, et al. Hypertriglyceridemic waist: A marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation*. 2000 Jul 11;102(2):179-84.
54. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):881-7.
55. Blackburn P, Lemieux I, Lamarche B, Bergeron J, Perron P, Tremblay G, et al. Hypertriglyceridemic waist: a simple clinical phenotype associated with coronary artery disease in women. *Metabolism*. 2012 Jan;61(1):56-64.
56. de Almeida IT, Cortez-Pinto H, Fidalgo G, Rodrigues D, Camilo ME. Plasma total and free fatty acids composition in human non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Nutr*. 2002 Jun;21(3):219-23.
57. Kohjima M, Enjoji M, Higuchi N, Kato M, Kotoh K, Yoshimoto T, et al. Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2007 Sep;20(3):351-8.
58. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008 Nov;28(4):370-9.
59. Savary S, Trompier D, Andreoletti P, Le Borgne F, Demarquoy J, Lizard G. Fatty acids - induced lipotoxicity and inflammation. *Curr Drug Metab*. 2012 Dec 1;13(10):1358-70.
60. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2001 Aug;38(4):263-355.
61. Moreto F, de Oliveira EP, Manda RM, Torezan GA, Teixeira O, Michelin E, et al. Pathological and Behavioral Risk Factors for Higher Serum C-Reactive Protein Concentrations in Free-Living Adults-a Brazilian Community-Based Study. *Inflammation*. 2013 Feb;36(1):15-25.
-

62. Demircan N, Gurel A, Armutcu F, 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.

63. Ahmed FN, Naqvi FN, Shafiq F. Lipid peroxidation and serum antioxidant enzymes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Nov;1084:481-9.

64. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Despres JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2010 Nov;33(11):2477-83.

65. Moreto F, De Oliveira EP, Torezan GA, Manda RM, Portero-McLellan KC, R.C. B. Behavioral and pathological predictors for metabolic syndrome-related lipid peroxidation in free-living adults. *Nutrition.* 2013;Submitted.

66. Amini M, Shafaeizadeh S, Zare M, Khosravi Boroujeni H, Esmailzadeh A. A cross-sectional study on food patterns and adiposity among individuals with abnormal glucose homeostasis. *Arch Iran Med.* 2012 Mar;15(3):131-5.

67. Oliveira EP, Moreto F, Silveira LV, Burini RC. Dietary, anthropometric, and biochemical determinants of uric acid in free-living adults. *Nutr J.* 2013 Jan 12;12(1):11.

68. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006 Aug 8;114(6):597-605.

69. Wautier MP, Chappey O, Corda S, Stern DM, Schmidt AM, Wautier JL. Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001 May;280(5):E685-94.

70. Johnson C, Van Antwerp D, Hope TJ. An N-terminal nuclear export signal is required for the nucleocytoplasmic shuttling of I κ B α . *EMBO J.* 1999 Dec 1;18(23):6682-93.

71. Harhaj EW, Sun SC. Regulation of RelA subcellular localization by a putative nuclear export signal and p50. *Mol Cell Biol.* 1999 Oct;19(10):7088-95.

72. Das KC. c-Jun NH2-terminal kinase-mediated redox-dependent degradation of I κ B: role of thioredoxin in NF- κ B activation. J Biol Chem. 2001 Feb 16;276(7):4662-70.

73. Trinanès J, Salido E, Fernández J, Rufino M, González-Posada JM, Torres A, et al. Type 1 diabetes increases the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in the artery wall of candidate patients for kidney transplantation. Diabetes Care. 2012 Feb;35(2):427-33.

74. Bierhaus A, Schiekfer S, Schwaninger M, Andrassy M, Humpert PM, Chen J, et al. Diabetes-associated sustained activation of the transcription factor nuclear factor- κ B. Diabetes. 2001 Dec;50(12):2792-808.

75. Ribas-Barba L, Serra-Majem L, Roman-Vinas B, Ngo J, García-Alvarez A. Effects of dietary assessment methods on assessing risk of nutrient intake adequacy at the population level: from theory to practice. Br J Nutr. 2009 Jul;101 Suppl 2:S64-72.

76. Aldini G, Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI. A method to measure the oxidizability of both the aqueous and lipid compartments of plasma. Free Radic Biol Med. 2001 Nov 1;31(9):1043-50.

Tabela 1. Caracterização amostral no início do estudo

Idade (anos)	53 ± 8
Mulheres (n)	51
Homens (n)	9
Sobrepeso (%)	28
Obesidade (%)	53
Síndrome Metabólica (%)	47
Hiperadiposidade visceral (%)	60
Dislipidemia (%)	56
Hipertensão (%)	31
Hiperglicemia (%)	28
1 componente (%)	24
2 componentes (%)	29
3 componentes (%)	24
4 componentes (%)	16
5 componentes (%)	7
Tabagismo (%)	35
Uso de medicamentos (%)	53
Anti-hipertensivos (%)	21
Hipolipemiantes (%)	12
Hipoglicemiantes (%)	12
Controladores tireoidianos (%)	8
Anti-depressivos (%)	8
Controladores digestivos (%)	3
Hipouricemiantes (%)	1

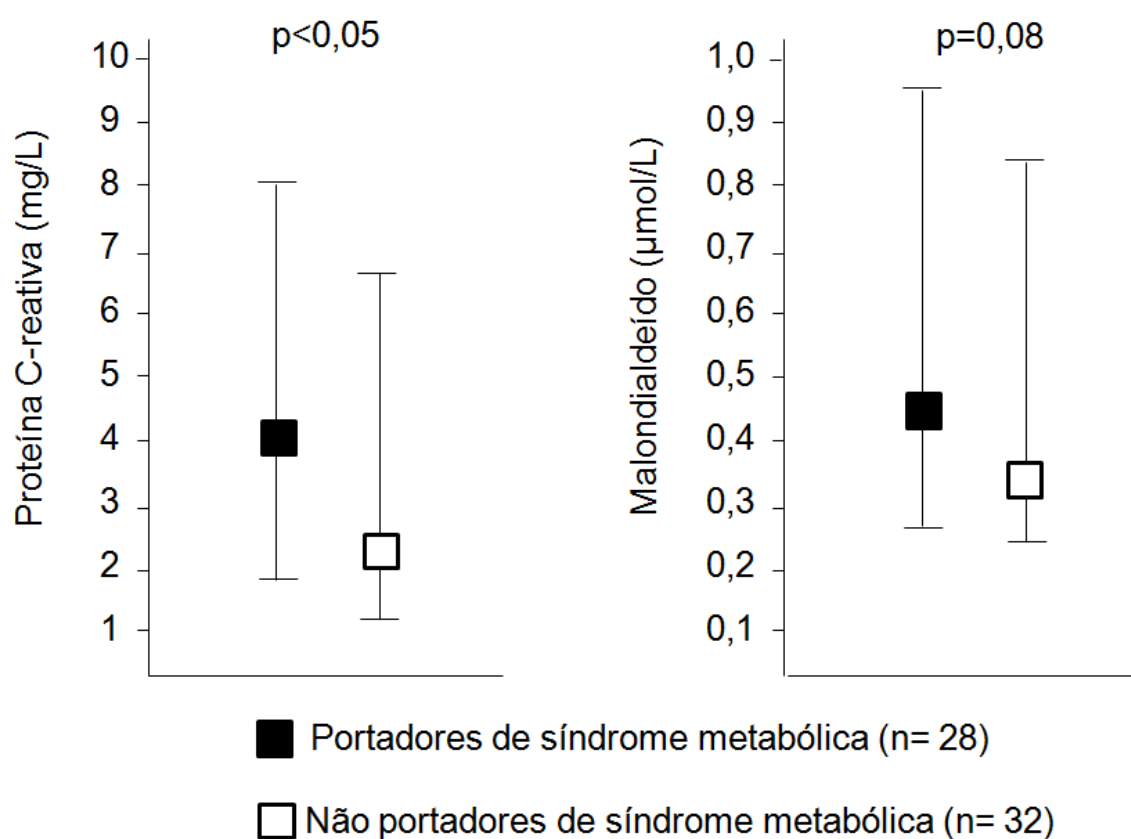


Figura 1. Concentrações de proteína C-reativa e malondialdeído de adultos portadores ou não de síndrome metabólica.

Valores expressos em mediana e percentis 25 e 75.

Tabela 2. Efeito de protocolo para mudança do estilo de vida (MEV) sobre indicadores antropométricos, de composição corporal e clínicos em adultos portadores de componentes da síndrome metabólica.

	Basal	Após MEV
Índice de massa corporal (kg/m ²)	30,9 ± 6,6	30,4 ± 6,2*
Índice de massa muscular (kg/m ²)	8,2 ± 1,5	8,4 ± 1,5*
Circunferência abdominal (cm)	96,8 ± 15,7	94,3 ± 14,3*
Gordura corporal (%)	39,9 (30,0-45,0)	34,9 (30,0-44,3)*
PA sistólica (mmHg)	131,6 ± 20,8	125,7 ± 13,4
PA diastólica (mmHg)	81,9 ± 10,6	78,1 ± 9,2
VO ₂ máximo (mL/kg/min)	29,9 ± 5,2	32,9 ± 5,2*

PA: pressão arterial; VO₂ máximo: volume máximo captação de oxigênio.

* p<0,05

Tabela 3. Efeito de protocolo para mudança do estilo de vida (MEV) sobre indicadores dietéticos de adultos portadores de componentes da síndrome metabólica.

	Basal	Após MEV
IAS (pontos)	78,5 ± 12,4	83,0 ± 12,7*
Valor calórico total (kcal)	1460 ± 585	1540 ± 623
Carboidratos (%)	53,9 ± 9,3	54,0 ± 8,4
Proteínas (%)	17,9 ± 5,0	18,1 ± 5,2
Lipídios totais (%)	28,2 ± 8,2	28,4 ± 7,7
Lipídios saturados (%)	8,8 ± 3,8	8,9 ± 3,5
Lipídios monoinsaturados (%)	9,0 ± 4,3	9,3 ± 3,6
Lipídios polinsaturados (%)	6,7 ± 3,1	7,4 ± 2,6
Fibras (g)	14,4 ± 8,2	17,2 ± 8,2*
Frutas (porções)	1,4 (0,1 - 2,4)	1,8 (1,1 - 2,7)*

IAS: índice de alimentação saudável

* p<0,05

Tabela 4. Efeito de protocolo para mudança do estilo de vida (MEV) sobre indicadores laboratoriais de adultos portadores de componentes da síndrome metabólica.

	Basal	Após MEV
Glicose (mg/dL)	105,1 ± 34,2	102,7 ± 33,0
HOMA-IR	2,28 (1,42 - 7,92)	2,61 (1,47 - 4,08)
Triglicerídios (mg/dL)	140,0 (105,8 - 180)	135,0 (92,8 - 182,8)
Colesterol total (mg/dL)	199,0 ± 38,6	204,9 ± 32,9
HDL colesterol (mg/dL)	46,6 ± 11,6	48,7 ± 12,3*
LDL colesterol (mg/dL)	122,1 ± 3,1	126,3 ± 30,3
Ácido úrico (mg/dL)	4,5 (3,7 - 5,3)	4,6 (3,6 - 5,2)
Uréia (mg/dL)	31,0 ± 8,4	32,7 ± 6,6
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,15	0,8 ± 0,14
γ-GT (U/L)	25,0 (17,8 - 40,3)	23,0 (17,0 - 35,0)
Leucócitos (/mm ³)	6500 (5375 - 7600)	6700 (5525 - 7675)
Neutrófilos (/mm ³)	3497 (2892 - 4566)	3674 (2856 - 5031)
Proteína C-reativa (mg/L)	3,61 (1,56 - 7,45)	3,07 (1,88 - 6,82)
TAP (%)	49,5 ± 8,5	51,6 ± 9,0*
GSH (μmol/L)	5,3 ± 1,9	6,3 ± 1,9*
GSSG (μmol/L)	0,63 (0,46 - 0,81)	0,62 (0,49 - 0,77)
GSSG/GSH	0,13 (0,08 - 0,17)	0,10 (0,07 - 0,13)*
MDA (μmol/L)	0,40 (0,28 - 0,96)	0,32 (0,24 - 0,82)

γ-GT: γ-glutamiltanspeptidase; TAP: capacidade antioxidante total do plasma; GSH: glutathiona reduzida; GSSG: glutathiona oxidada; MDA: malondialdeído.

* p<0,05

Tabela 5. Análise de regressão múltipla identificando os indicadores associados com a mudança das concentrações de proteína C-reativa (MDA) após vinte semanas de MEV.

	Δ PCR		
	Beta	EP	P
Δ			
γ -glutamiltanspeptidase	0,72	0,16	<0,01
Ácido úrico	0,57	0,16	<0,01
Triglicerídios	0,51	0,18	0,01
HOMA-IR	0,45	0,21	0,04
Malondialdeído	0,41	0,15	0,02
Glicose	0,26	0,21	0,24
LDL colesterol	0,23	0,13	0,10
HDL colesterol	-0,19	0,16	0,24
Circunferência abdominal	0,14	0,15	0,37
Índice de massa muscular	-0,13	0,15	0,38
Gordura corporal	0,11	0,15	0,45
Ingestão de fibras	-0,13	0,14	0,34
Ingestão de frutas	-0,04	0,14	0,77
VO ₂ máximo	0,03	0,14	0,84
R ²	0,82		<0,01
<i>Backward stepwise</i>			
Δ			
γ -glutamiltanspeptidase	0,54	0,13	<0,01
R ²	0,29		<0,01

Ajustado para sexo, idade, tabagismo, hipertensão, uso de medicamento, presença de síndrome metabólica no momento inicial, IMC, valor calórico da dieta e número de leucócitos.

Tabela 6. Análise de regressão múltipla identificando os indicadores associados com a mudança das concentrações de malondialdeído (MDA) após vinte semanas de MEV.

	Δ MDA		
	Beta	EP	P
Δ			
Glicose	0,68	0,25	0,02
HOMA-IR	0,66	0,24	0,01
Ácido úrico	0,60	0,21	0,01
Proteína C-reativa	0,58	0,22	0,01
γ-glutamiltanspeptidase	0,39	0,24	0,13
Ingestão de hortaliças	-0,29	0,18	0,11
Ingestão de colesterol	-0,26	0,14	0,08
Capacidade antioxidante (TAP)	-0,22	0,23	0,35
Índice de massa muscular	0,16	0,17	0,35
HDL colesterol	-0,16	0,21	0,47
Gordura corporal	0,08	0,16	0,68
LDL colesterol	0,07	0,16	0,67
Circunferência abdominal	0,06	0,19	0,76
VO ₂ máximo	-0,04	0,15	0,82
Ingestão de frutas	-0,02	0,16	0,88
GSSG	0,03	0,14	0,85
GSH	0,02	0,18	0,93
Triglicerídios	0,02	0,23	0,94
R ²	0,81		<0,01

Continua

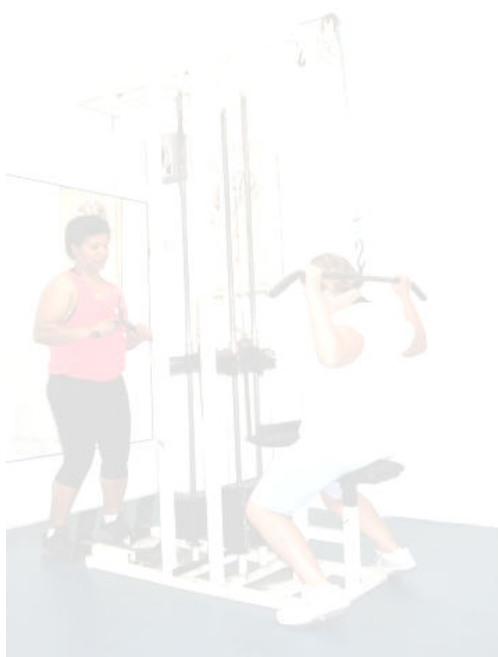
Tabela 6. Continuação.

<i>Backward stepwise</i>			
Δ			
Glicose	0,64	0,16	<0,01
HOMA-IR	0,58	0,15	0,01
Ácido úrico	0,55	0,16	0,01
R^2	0,35		<0,01

Ajustado para sexo, idade, tabagismo, hipertensão, uso de medicamento, presença de síndrome metabólica no momento inicial, IMC, valor calórico da dieta e número de leucócitos.



Considerações finais



A revisão de literatura introduziu aspectos gerais sobre síndrome metabólica e apresentou a hipótese de alguns autores que a observam como mais do que um conjunto de fatores de risco cardiometabólico, mas também como um conjunto de múltiplos processos fisiopatológicos inter-relacionados. Com essa hipótese, o trabalho original objetivou verificar a existência de processos fisiopatológicos distintos no desenvolvimento de síndrome metabólica.

Foram estudadas duas das principais comorbidades da SM, os estresses inflamatório e oxidativo. Foi observado que condições lipotóxicas, resultante da presença conjunta de hiperadiposidade abdominal, hipertrigliceridemia, resistência insulínica e estresse oxidativo estão relacionados ao estresse inflamatório. Por outro lado, glicemia e resistência insulínica parecem ser os principais fatores relacionados à presença de estresse oxidativo por meio da promoção de glicotoxicidade. As relações foram observadas após mudança do estilo de vida, a qual resultou em redução de adiposidade e aumento da capacidade cardiorrespiratória e até de massa muscular. Com os objetivos do programa alcançados e com o respaldo da literatura, a interpretação dos dados apresentou os responsáveis pela modulação de processos patológicos como estresse inflamatório e oxidativo.

Portanto, a contribuição deste estudo para a ciência foi a colocação de mais uma peça no quebra-cabeça da fisiopatologia da síndrome metabólica: a síndrome metabólica pode se manifestar em fenótipos diferentes, com processos fisiopatológicos diferentes. Outros aspectos característicos da SM não foram abordados no presente estudo, como exemplo o estado pró-trombótico. É muito provável que o estudo desta comorbidade apresentará mecanismo fisiopatológico exclusivo e certamente interligado aos observados no presente estudo.

Outro grande mistério da ciência nessa área é a seguinte pergunta: o que desenvolve primeiro num indivíduo portador de síndrome metabólica, estresse inflamatório ou oxidativo?

Possível resposta, em sentido metafórico, seria: estresse inflamatório e estresse oxidativo são como irmãos gêmeos. Nascem juntos, crescem juntos e se desenvolvem juntos. Porém nos seus desenvolvimentos podem sofrer influências diferentes, entretanto, nunca perdem a comunicação entre eles.

Anexo 1
