

Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu

**ASSOCIAÇÕES DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE
PROTEÍNA C-REATIVA COM FATORES DE RISCO E
COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA E COMORBIDADES.**

Fernando Moreto

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Botucatu – SP

2009

Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Medicina de Botucatu

**ASSOCIAÇÕES DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE
PROTEÍNA C-REATIVA COM FATORES DE RISCO E
COMPONENTES DA SÍNDROME METABÓLICA E COMORBIDADES.**

Mestrando: Fernando Moreto

Orientador: Prof. Titular Roberto Carlos Burini

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – UNESP, para obtenção do título de Mestre em Patologia.

Botucatu – SP

2009

FERNANDO MORETO

**ASSOCIAÇÕES DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE PROTEÍNA C-
REATIVA COM FATORES DE RISCO E COMPONENTES DA SÍNDROME
METABÓLICA E COMORBIDADES.**

Comissão Julgadora da Dissertação para obtenção do grau de Mestre

**Prof. Titular Roberto Carlos Burini
Orientador / Presidente**

1º Examinador (titular)

2º Examinador (titular)

3º Examinador (suplente)

4º Examinador (suplente)

Botucatu, 27 de fevereiro de 2009

Dedicatória

À **Marcelo Moreto** (*in memoriam*), irmão, aquele que esteve junto comigo quando da notícia do meu ingresso na pós-graduação, dividindo as alegrias. Aquele que sempre esteve por perto aconselhando e brigando, se possível, para que eu fosse como ele: um homem justo. Muito me incentivou nessa caminhada, esteve e estará eternamente presente em minha vida. Não me canso de dizer: muito obrigado por tudo!

Aos meus pais, **Leonildo Vitorio Moreto** e **Antônia Aparecida Baldi Moreto**, sem eles não estaria onde estou hoje. Incentivo a todo custo sempre foram suas metas. Aconchego, tranqüilidade, confiança e amor, base vital para o crescimento em família.

À **Sandra Aparecida Moreto Lourenção**, irmã, agradeço pelo carinho recebido desde minha infância. excelente profissional da área da saúde, exemplo de responsabilidade ao qual procurei me espelhar. Sempre interessada e incentivadora dos meus estudos.

Aos cunhados **José Roberto Lourenção** e **Andréa Cristina de Oliveira Souza Moreto**, hoje pertencentes à família. Pessoas que não nego esforços e nunca fui negado. Muito importantes na minha vida!

Aos sobrinhos **Bruno**, **Arthur**, **João Pedro**, **Giovana** e **João Marcelo**, pelos momentos felizes e descontraídos que muito me ajudaram nos momentos mais difíceis, simplesmente amo vocês.

Agradecimentos especiais

Ao meu orientador **Professor Titular Roberto Carlos Burini**, pela atenção nunca negada, sempre solícito com soluções e idéias brilhantes. Muito importante em meu aprendizado científico, abriu as portas para que pudesse enxergar as oportunidades. Muito obrigado pelos ensinamentos teóricos e práticos, não só utilizáveis na pesquisa como também na vida.

A todos os companheiros que estiveram ou estão no **Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri)**, pelo trabalho, dedicação e contribuição na elaboração desta dissertação.

À **Maria Dorotéia Borges dos Santos**, minha primeira tutora dentro do CeMENutri. Pessoa importante na minha vivência dentro do laboratório.

Agradecimentos

À **Rodrigo Minoru Manda** e **Érick Prado de Oliveira**, mais do que simples alunos ou aprendizes, verdadeiros parceiros de trabalho durante as dosagens laboratoriais e nos momentos de descontração.

À **Viviane Mariotoni Sakzenian**, grande amiga, a pessoa que me convenceu sobre minha capacidade para realizar um trabalho de pós-graduação.

À **Okesley Teixeira** e **Franz Homero Burini**, pelas avaliações médicas e egoespirométricas, além de muito companheirismo.

Aos integrantes da equipe de educação física e fisioterapia do CeMENutri, **Fábio Orsatti**, **Edilaine Michelin**, **Reinaldo Dalanesi**, **Viviane Andreasi**, **Damiana Pierine**, **Carolina Zancheta** e **Marina Nicola**, principais condutores das avaliações de aptidão física.

Aos integrantes da equipe de nutrição do CeMENutri, **Nailza Maestá**, **Avany Fernandes Pereira**, **Ana Elisa Rinaldi**, **João Felipe Mota**, **Ivana Bonard**, **Gustavo Duarte Pimentel**, **Érick Prado de Oliveira** e **Fabiana Castillo**, principais condutores das avaliações antropométricas e dietéticas.

A todos alunos de **Iniciação Científica** pelas coletas de dados realizadas.

À **José Eduardo**, do Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP), pelos prestativos serviços de análise estatística dos dados.

À **Tânia Alice de Andrade** e **Professora Márcia Guimarães da Silva**, secretária e coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Patologia, pela atenção e esclarecimentos de dúvidas.

Aos **Participantes** do projeto Mexa-se Pró-Saúde.

Ao **CNPq**, pela bolsa concedida durante o mestrado.

Aos amigos de São Manuel, **Anderson dos Santos (Tuta)**, **Fernando Carnietto**, **Giovana Cristaule**, **Jair Tomazetti Jr. (Juninho)**, **Kleber Watanabe**, **Leandro Telles**, **Lucas de Meira Coelho**, **Marília Gianfelice**, **Natália Medolago** e **Táisa Medolago**, todos em pelo menos alguma parte desta caminhada foram importantes com incentivos, momentos de descontração e carinho.

Resumo

Introdução: A proteína C-reativa (PCR) é um marcador muito utilizado na caracterização do estresse inflamatório, uma co-morbidade frequentemente associada à presença de síndrome metabólica (SM) e seus componentes diagnóstico. **Objetivo:** verificar os determinantes do estresse inflamatório associado à presença de SM e caracterizar suas causas. **Métodos:** participaram do estudo 435 indivíduos adultos acima de 40 anos de idade triados clinicamente para programa de mudança de estilo de vida. Foram submetidos a avaliações nutricionais, médica, de aptidão física e laboratorial e classificados como portadores ou não de SM conforme os critérios da NCEP-ATPIII modificado para valores de glicemia maiores que 100mg/dL. Os valores de PCR foram distribuídos em quartis, compondo três grupos (G1 <p25; G2 p25-p75; G3 >p75). Os testes estatísticos utilizados para processamento dos dados foram a descritiva, teste t de Student, ANOVA *one-way*, correlações de Pearson e razão de chance (*Odds ratio* - OR) com significância para $p < 0,05$. **Resultados:** entre os indivíduos com as maiores concentrações de PCR (G3>p75) a prevalência de SM foi maior. Dentre os componentes da SM, as maiores concentrações de PCR foram observadas para circunferência abdominal (CA) e glicemia (Glic) com razão de chance (OR) para predizer o risco para elevação das concentrações de PCR de OR= 3,16 (IC=1,70 – 5,88) e OR=2,43 (IC=1,42 – 4,18) respectivamente. A contagem de leucócitos e a atividade da enzima hepática γ -glutamil transferase (Gama-GT) também apresentaram OR significativa. Os valores de consumo máximo de oxigênio (VO_2 max) foram menores nos indivíduos com maiores concentrações de PCR. **Conclusão:** A SM cursa com estado pró-inflamatório induzido principalmente pelo acúmulo adiposo central e elevação da glicemia com participação importante do sedentarismo.

Unitermos: Proteína C-reativa; Síndrome metabólica; Leucocitose; Adiposidade central.

Abstract

Introduction: C-reactive protein (CRP) is a useful biomarker to characterize inflammatory stress, a pathological process associated with metabolic syndrome (MS) and its diagnosis components. **Purpose:** to verify the determinants of the inflammatory stress associated with metabolic syndrome and characterize their causes. **Methods:** 435 adults subjects, ≥ 40 years old, were accessed to a life-style change program. They were assessed nutritional, medical, physical and laboratorial and then classified with or without MS following the NCEP-ATPIII criteria, with glycemic abnormal values $\geq 100\text{mg/dL}$. CRP values were distributed into groups: G1 ($<p25$), G2 ($p25-p75$) and G3 ($>p75$). Statistical tests used were descriptive, ANOVA one-way, Pearson's correlation and Odds Ratio (OR), with statistical significance to $p<0,05$. **Results:** prevalence of MS was higher in those subjects with elevated CRP levels. Waist circumference and glucose were associated with higher CRP levels, with OR 3,16 (IC=1,70 – 5,88) and 2,43 (IC=1,42 – 4,18), respectively. Leukocytes counts and γ -glutamyl transferase also presented significant OR. Cardiorespiratory fitness was lower in those subjects with higher CRP levels. **Conclusion:** the major determinants of inflammatory stress associated with MS were elevated adipose tissue deposition and hyperglycemia, with participation of the sedentarism.

Key words: C-reactive Protein; Metabolic syndrome; Leukocytosis; Abdominal fat.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Componentes do Índice de Alimentação Saudável adaptado e o respectivo critério de pontuação.

Tabela 2. Caracterização da amostra

Tabela 3. Comportamento dos componentes da síndrome metabólica frente ao aumento das concentrações de proteína C-reativa.

Tabela 4. Prevalência e distribuição de alterações

Tabela 5. Variáveis bioquímicas, nutricionais e de aptidão física frente ao aumento das concentrações de proteína C-reativa.

Tabela 6. Indicadores hematológicos, plasmáticos, de aptidão física e alimentares frente ao aumento das concentrações de proteína C-reativa.

Tabela 7. Modelo de regressão logística tendo como variável resposta as concentrações de proteína C-reativa ($PCR \geq 5,2 \text{mg/L}$).

Lista de quadros

Quadro 1. Identificação dos componentes da síndrome metabólica.

Lista de Figuras

Figura 1. Mecanismo modulador das concentrações de proteína C-reativa.

Figura 2. Fluxograma do experimento.

Figura 3. Prevalência de indivíduos com ou sem síndrome metabólica conforme os quartis das concentrações de proteína C-reativa (mg/L).

Figura 4. Correlações entre as concentrações de proteína C-reativa e demais parâmetros em amostra geral, homens e mulheres.

Lista de siglas e abreviações.

Album – Albumina sérica

AU – Ácido úrico

CA – Circunferência abdominal

CoIT – Colesterol total

Creat – creatinina

DCNT – Doenças crônicas não-transmissíveis

DCV – Doença cardiovascular

Flex – Flexibilidade de tronco

FPM – Força de preensão manual

Gama-GT – γ -glutamil transferase

Glic – Glicose

Hcy – Homocisteína total

HDL-c – Lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR – Índice de resistência insulínica

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência

IAS – Índice de alimentação saudável

IL-1 – Interleucina 1

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

IMM – Índice de massa muscular

K₂EDTA - etileno diamino tetracetato de potássio

LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade

Leuc – Número de leucócitos

Linf – Número de linfócitos

MDA – Malonildialdeído

Neutr – Número de neutrófilos

NF- κ B – Fator nuclear *kappa* B

PAD – Pressão arterial diastólica

PAI-1 – Inibidor do ativador de plasmina tipo 1

PAS – Pressão arterial sistólica

Prot Tot – Proteínas totais séricas

RI – Resistência insulínica

SM – Síndrome metabólica

SM+ - Indivíduo portador de síndrome metabólica

SM- - Indivíduo não-portador de síndrome metabólica

TBP – Ácido tiobarbitúrico

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TG – Triglicerídios

TNF- α – Fator de necrose tumoral *alfa*

VCT – Valor calórico total

VO₂max – consumo máximo de oxigênio

WHO – World Health Organization

%CHO – Percentual de carboidratos alimentar

%GC – Percentual de gordura corporal

%LIPMon – Percentual de lipídios monoinsaturados alimentar

%LIPPol – Percentual de lipídios polinsaturados alimentar

%LIPSat – Percentual de lipídios saturados alimentar

%LIPTOT – Percentual de lipídios totais alimentar

%MM – Percentual de massa muscular

%PTN – Percentual de proteínas alimentar

1. Introdução

1.1. A proteína C-reativa

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína inflamatória de fase aguda produzida no fígado, encontra-se em concentrações plasmáticas elevadas quando na ocorrência de processos inflamatórios de qualquer natureza, desde infecções e doenças imuno-inflamatórias até cânceres (PEPYS & HIRSCHFIELD, 2003). É uma proteína de estrutura pentâmera, cada subunidade pesando aproximadamente 23kDa.

A resposta à fase aguda ocorre de maneira estereotipada aos estresses físico, químico ou biológico e tem como uma de suas características a ambigüidade comportamental de dois grupos de proteínas plasmáticas de origem hepática. O grupo que tem níveis reduzidos é o das proteínas reativas negativas com funções comuns de transporte (albumina, transferrina). As proteínas do outro grupo que se elevam frente à agressão orgânica são as reativas positivas (CORREA *et al.*, 2002).

Estas últimas participam dos mecanismos de defesa. A variação temporal, qualitativa e quantitativa dessas proteínas tornam-se úteis na detecção de processos inflamatórios e/ou carências protéico-energéticas e, também, no diagnóstico diferencial de inflamações agudas das crônicas. A IL-6 constitui o principal regulador da síntese das proteínas de fase aguda positivas sem excluir, entretanto, o cooperativismo do TNF- α e da IL-1 (CORREA & BURINI, 2000).

A produção hepática de PCR acontece principalmente em resposta ao aumento das concentrações de IL-6, uma citocina pró-inflamatória produzida não só por leucócitos, mas também, em 30% de sua concentração sérica, produzida pelos adipócitos (HEINRICH *et al.*, 1990).

Entre as principais funções atribuídas à PCR estão a estimulação da síntese de fatores teciduais e ativação de sistema complemento. Estudos *in vitro* mostraram que a PCR é capaz de se agregar às partículas lipídicas LDL e VLDL, levando a ativação do sistema

complemento e iniciação do processo de coagulação, podendo explicar em partes a relação entre PCR e doença arterial coronariana (DAC) (DE FERRANTI & RIFAI).

Atualmente, quando em ausência de infecção, as elevações das concentrações plasmáticas de PCR estão sendo associadas ao aumento do risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares (RIDKER *et al.*, 2000; RIDKER *et al.*, 1997).

1.2. Moduladores das concentrações de proteína C-reativa

Os processos infeccioso e traumático são os principais responsáveis pelo aumento das concentrações de PCR, porém, excluindo-se esses dois processos, outros moduladores demonstram forte influência.

O excesso de peso, com aumento de gordura do tipo abdominal, sendo influenciado por fatores ambientais como o sedentarismo e elevada ingestão energética, demonstra associação com a PCR (DUPUY *et al.*, 2007).

Adicionalmente, a ocorrência conjunta de obesidade central e sedentarismo também são fatores determinantes para o desenvolvimento de resistência insulínica (RI). No momento em que a produção de adipocinas como a resistina e adiponectina é alterada e ocorre a perda da eficiência metabólica muscular devido à inatividade física, o resultado é a redução da sensibilidade insulínica em tecidos periféricos, com conseqüente hiperinsulinemia e hiperglicemia. O aumento da glicose sanguínea contribui de forma significativa para a produção de radicais livres, caracterizando um estresse oxidativo que está intimamente relacionado, via ativação de fator nuclear *kappa* B (NFκB), ao estado pró-inflamatório (OUCHI *et al.*, 2000) (figura 1).

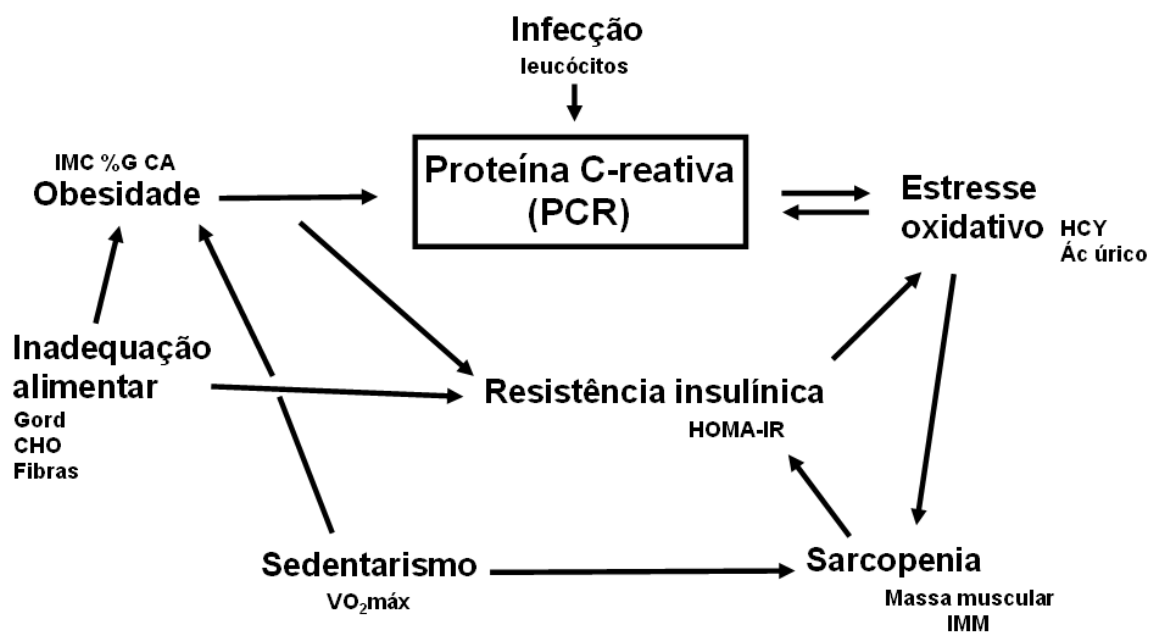


Figura 1. Mecanismo modulador das concentrações de proteína C-reativa

As concentrações circulantes de adiponectina estão reduzidas em presença de SM e inversamente relacionadas ao índice de massa corporal (IMC) (RYO *et al.*, 2004) e assim como os marcadores inflamatórios a redução da adiponectina está diretamente relacionada à adiposidade abdominal (GREENBERG & OBIN, 2006). Há associação entre distúrbios metabólicos e concentrações reduzidas de adiponectina e PCR elevada, e sendo que a redução de adiponectina de alto peso molecular, está intimamente relacionada à resistência insulínica, e ambos ao aumento de PCR. Assim, os três fatores atuam de maneira sinérgica no desenvolvimento e na gravidade da SM (TABAR *et al.*, 2008).

A obesidade por si só já é caracterizada uma morbidade inflamatória. Os adipócitos hipertrofiados promovem o recrutamento de macrófagos que promovem fagocitose e liberação de citocinas pró-inflamatórias com inflamação local. Além dos estados pró-inflamatório e pró-oxidante há a liberação de ácidos graxos na corrente sanguínea, compondo o conjunto de causadores da resistência insulínica. Nesse sentido, a prática de exercícios físicos contribui para a prevenção e tratamento das complicações decorrentes da obesidade. Além de promover o aumento do gasto energético e consequentemente menor acúmulo de energia na forma de tecido adiposo, o exercício físico promove a ativação das

vias de transporte e oxidação da glicose, pela ativação da enzima adenosina monofosfato cinase (AMP-kinase) (GREENBERG & OBIN, 2006).

Outra contribuição do treinamento físico seria a promoção de maior defesa ao estresse oxidativo induzido pelo trabalho muscular. O maior consumo mitocondrial de oxigênio produz maiores quantidades de espécies reativas do oxigênio (ROS), radicais livres, que no caso do condicionamento físico atua como estímulo para as defesas antioxidantes enzimáticas naturais do organismo. O treinamento físico de intensidade moderada é o mais indicado para a maior ativação da defesa antioxidante (PACKER *et al.*, 2008).

Dentre todas as qualidades protetoras do treinamento físico, é possível ressaltar sua capacidade anti-inflamatória. A aptidão cardiorrespiratória, medida pela capacidade máxima de captação de oxigênio (VO_2max), apresenta-se inversamente correlacionada às concentrações de PCR (TEIXEIRA *et al.*, 2004). Adicionalmente, os valores de VO_2max estão reduzidos na presença de SM comparativamente com a sua ausência. Indivíduos com SM possuem menor aptidão cardiorrespiratória, maiores concentrações de PCR, e dentre os componentes da SM, a hiperglicemia e a adiposidade visceral são os mais associados a essas mudanças (BURINI *et al.*, 2006). Acredita-se na hipótese que o aumento da aptidão cardiorrespiratória seja capaz de reduzir a atividade inflamatória, reduzindo as concentrações de PCR. Isso porque a relação inversa entre PCR e VO_2max parece não ser afetada por fatores como o IMC, adiposidade abdominal, massa muscular (IMM), número de leucócitos e até mesmo pela presença de SM, o que confirmaria a eficácia do exercício físico para a redução do estresse inflamatório (MANDA *et al.*, 2008).

Embora ainda controverso, o consumo de determinados alimentos também parece modular as concentrações de PCR.

O consumo de frutas e verduras tem sido associado às menores concentrações de PCR (ESMAILZADEH *et al.*, 2006). Segundo esses autores, haveria proteção contra o desenvolvimento de SM resultante da redução das concentrações de PCR. O consumo de fibras, tanto de fibra insolúvel como solúvel, também está inversamente associado com as

concentrações de PCR, onde o maior consumo de fibras reduz o risco de apresentar elevações de PCR (MA *et al.*, 2006). A resistência insulínica (HOMA-IR) também esteve associada às concentrações de PCR, sendo que houve associação do menor consumo de fibras com a presença de resistência insulínica (MOTA *et al.*, 2007).

A ingestão de alguns ácidos graxos, em especial os polinsaturados, está inversamente relacionada às concentrações de PCR. Em amostra populacional japonesa, as menores concentrações de PCR foram encontradas nos indivíduos habituados ao consumo de peixes (NIU *et al.*, 2006). O possível mecanismo para essa ação seria a substituição do ácido araquidônico pelos PUFA n-3 nas membranas celulares, tornando essa membrana mais elástica e com menor potencial inflamatório, uma vez que o ácido araquidônico é um importante mediador inflamatório por ser precursor de mediadores como as prostaglandinas e tromboxanas da série 2 e leucotrienos da série 4 (CALDER *et al.*, 2006).

1.3. Síndrome metabólica

Na atualidade, a síndrome metabólica (SM) é uma das doenças crônicas não-transmissíveis (DCNT) com elevada prevalência na população americana e mundial (FORD, 2002). Caracterizada pela presença em conjunto de obesidade central, hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemia aterogênica, a SM parece ser desencadeada por fatores genéticos combinados com fatores ambientais como o excesso de ingestão energética e atividade física reduzida (PHILLIPS *et al.*, 2006). Em decorrência de suas complicações, é comum a SM estar acompanhada de comorbidades como estresse inflamatório, estresse oxidativo, atividades pró-trombóticas e pró-aterogênicas (GRUNDY *et al.*, 2004).

A síndrome metabólica (SM) parece ser desencadeada por fatores genéticos combinados com fatores ambientais como o excesso de ingestão energética e atividade física reduzida (LYSSENKO *et al.*, 2008). A causa primária de SM parece ser a obesidade/adiposidade abdominal levando a maior produção de insulina que está associada ao aumento da pressão arterial e dislipidemia. Adicionalmente, a associação

entre obesidade e inflamação é bem conhecida (DUPUY *et al.*, 2007). O tecido adiposo produz adipocinas, incluindo leptina, adiponectina, resistina, citocinas como interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1), todos envolvidos em respostas inflamatórias (YUDKIN *et al.*, 1999).

Em geral, a inflamação ocorre pela ativação de fagócitos mononucleares, que resulta na expressão de citocinas pró-inflamatórias, porém, com o acúmulo de adiposidade, principalmente do tipo central, a infiltração de células inflamatórias, neste tecido, aliada à sua auto-suficiência, na expressão de citocinas pró-inflamatórias, levam à elevação dos níveis plasmáticos dessas citocinas (YUDKIN *et al.*, 1999).

No fígado, a presença de citocinas inflamatórias em níveis séricos elevados, constitui estímulo para o aumento da síntese de proteínas inflamatórias de fase aguda, dentre as quais se destaca a proteína C-reativa (CORREA & BURINI, 2000).

O aumento das concentrações plasmáticas de glicose e ácidos graxos livres, frequentemente presente na SM, demonstra efeito pró-inflamatório. Ambos elevados contribuem para o aumento da produção de radicais livres, resultando em estresse oxidativo elevado. O principal dano atribuído aos radicais livres é a desestabilização de ácidos nucléicos, proteínas e lipídios presentes em membranas celulares. O estresse oxidativo elevado, 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 um ciclo patológico onde ambos os estresses se retro-alimentam positivamente, caracterizando os estados pró-inflamatório e pró-oxidante presentes na SM (SOWERS, 2007).

Existem pelo menos 3 critérios para diagnóstico de SM empregando os componentes circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia, trigliceridemia e HDL-colesterol. O ATP III (NCEP, 2001) utiliza pelo menos 3 componentes alterados, o IDF (ALBERTI *et al.*, 2006) considera o perímetro abdominal mais dois componentes alterados e a OMS (WHO, 1999) utiliza a relação cintura/quadril, a

presença de DM-2 ou resistência à insulina, a microalbuminúria, hipertensão arterial e trigliceridemia.

2. Justificativa

A síndrome metabólica é uma constelação de processos patológicos cursando com componentes fisiopatológicos de resistência insulínica, estresse oxidativo e estresse inflamatório, este tendo a PCR como principal indicador bioquímico. Os três componentes interagem sinergisticamente e têm como fatores de risco a obesidade (hiperadiposidade), inadequação alimentar e sedentarismo. Visto que a SM tem implicações importantes como mortalidade, morbidade incapacitante e má qualidade de vida e que a PCR um indicador importante de morbidade associada, o conhecimento dos determinantes comportamentais (dietéticos e de aptidão física) e patológicos (antropométricos e sanguíneos) da PCR assume importância para o entendimento e atenção (prevenção e tratamento) dos processos patológicos envolvidos na SM.

3. Objetivos

3.1. Objetivo geral:

→ Verificar os determinantes comportamentais e patológicos (bioquímicos, de composição corporal e de aptidão física) das concentrações de proteína C-reativa no plasma de indivíduos portadores de componentes da síndrome metabólica, clinicamente selecionados para participação de programa de mudança de estilo de vida (MEV).

3.2. Objetivos específicos:

→ Identificar os determinantes dos valores elevados de PCR.

→ Identificar as associações da PCR com componentes e presença de SM, indicadores antropométricos da obesidade, indicadores sanguíneos de infecção, resistência insulínica e estado pró/anti-oxidante.

→ Identificar as associações da PCR com indicadores dietéticos e da aptidão física.

4. Métodos.

4.1. Desenho do estudo

O estudo foi desenvolvido transversalmente, de maneira retrospectiva/prospectiva, com análise dos dados obtidos de 2004 a 2007. Todos indivíduos estiveram presentes nas avaliações laboratoriais e em número menor nas avaliações dietéticas (figura 2). Além disso, devido algumas limitações metodológicas e indisponibilidade de reagentes (naquele momento), alguns parâmetros laboratoriais mais específicos não foram realizados em todas amostras armazenadas.

4.2. Casuística

Foram recrutados para este estudo 476 indivíduos. Obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão descritos abaixo, foram excluídos 35 indivíduos com menos de 40 anos de idade e 6 portadores de osteoartrite (figura 2). Restaram então 435 adultos, sendo 306 mulheres e 129 homens, em faixa etária de 40 a 84 anos, e média de idade de $54,8 \pm 10,2$ anos. Os participantes apresentavam perfil de classe sócio-econômica média, na sua grande maioria aposentados.

Todos participantes eram iniciantes em programa de extensão universitária para mudança de estilo de vida (MEV) denominado “Mexa-se Pró-Saúde”. Esse programa é oferecido na cidade de Botucatu a cerca de 17 anos e em todos os anos novos interessados em MEV são selecionados. O programa tem responsabilidade multiprofissional do CeMENutri (Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição), centro de pesquisa vinculado à Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) e ligado ao Departamento de Saúde Pública.

Todos participantes foram conscientizados quanto a abordagem desse trabalho de pesquisa 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” (anexo). Tanto o projeto como o TCLE foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu (anexo).

Critérios de inclusão

- Ter idade igual ou superior a 40 anos
- Firmar termo de consentimento livre e esclarecido

Critérios de exclusão

- portadores de qualquer complicação decorrente de doenças hepáticas, renais, cardíacas ou osteoartrite
- etilistas crônicos
- fazendo uso de suplementos vitamínicos

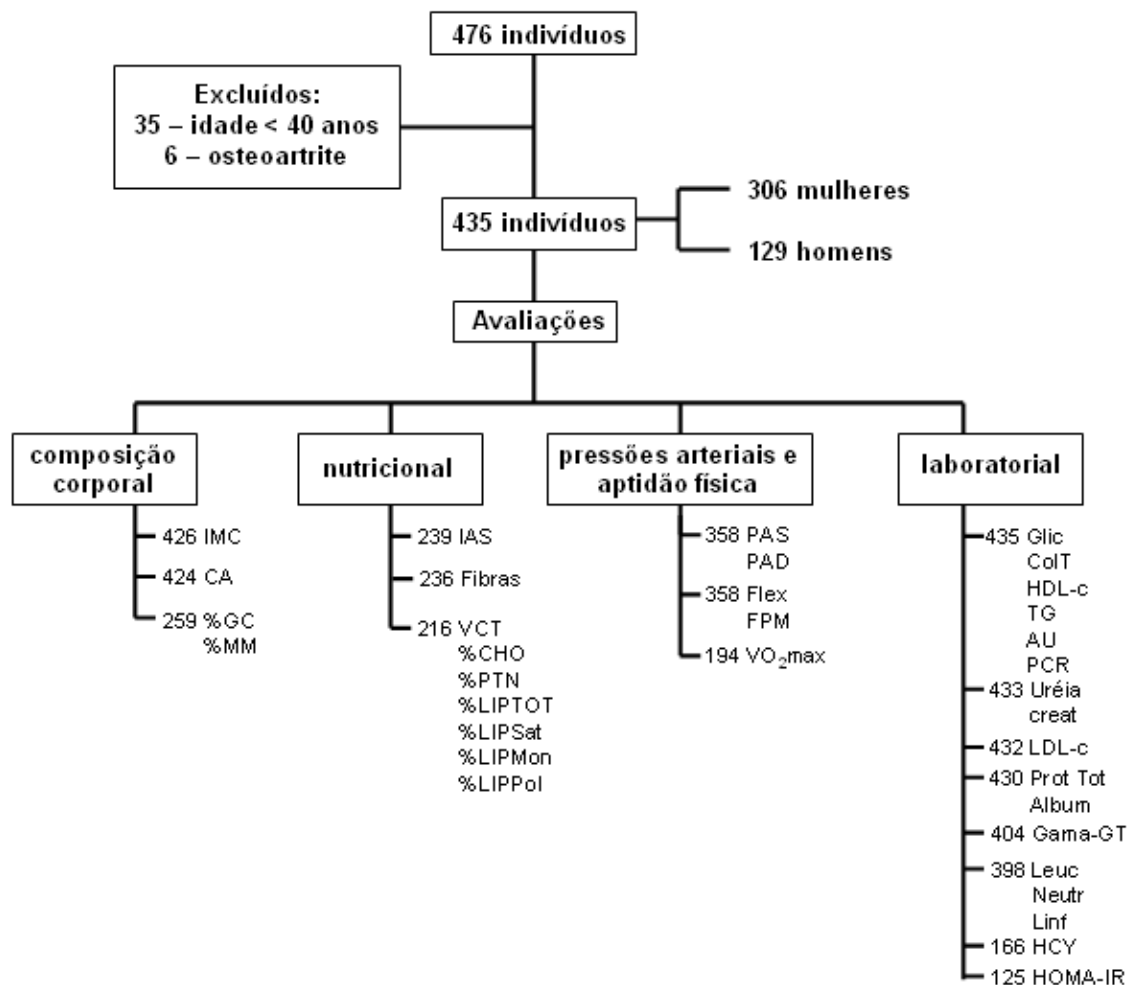


Figura 2. Fluxograma do experimento.

4.3. Avaliações nutricionais

4.3.1. Avaliação da composição corporal

As medidas de estatura e peso corporal foram tomadas de acordo com os procedimentos descritos por Heyward & Stolarczyk (2000). O peso corporal e a estatura obtidos em balança antropométrica digital (Filizola[®], Brasil), com precisão de 0,1kg para peso e 0,1cm para estatura, foram utilizados para posterior cálculo do índice de massa corporal (IMC) através do quociente peso (kg)/estatura² (m) (HEYWARD & STOLARCZYK, 2000) e foi classificado conforme os critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2002).

As medidas de circunferência abdominal (CA) foram mensuradas utilizando fita milimétrica de metal inextensível e inelástica, com precisão de 0,5cm, e realizadas anatomicamente no ponto médio entre a crista ilíaca e o último arco intercostal, de acordo com as recomendações da WHO (2002), a qual também adota como valores de risco para doenças cardiovasculares medidas de CA acima de 88cm para mulheres e acima de 102 para homens (WHO, 2002).

Os valores percentuais de gordura corporal (%GC) e de massa muscular (%MM) foram estimados utilizando a impedância bioelétrica (impedancemeter Quantum BIA-101Q[®], Clinton Township). Para realizar esse teste os indivíduos deveriam obedecer a jejum de 12 horas e eram recomendados a 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.

Para determinação da %MM foi utilizada a fórmula:

$$\%MM = MM(\text{kg}) \times 100/PC$$

Onde: PC= peso corpóreo

Para isso, foi então necessário estimar a massa muscular em kg, utilizando a fórmula proposta por Janssen *et al.* (2000):

$$MM \text{ (kg)} = [(E^2/R) \times 0,401] + (M \text{ ou } F \times 3,825) + (\text{Idade} \times (-0,071)) + 5,102$$

Onde: E= estatura (cm); R= resistência (ohms); M= masculino (1); F= feminino (0).

4.3.2. Cálculo da ingestão alimentar e utilização do Índice de Alimentação Saudável Adaptado.

Em entrevista, os indivíduos foram submetidos a anamnese nutricional por meio de recordatório de 24 horas com a finalidade de calcular a ingestão energética de macro e micronutrientes demonstrados na tabela 1. Os dados dietéticos obtidos em medidas caseiras foram convertidos para grama e mililitro a fim de possibilitar a análise química do consumo alimentar. Posteriormente, as informações foram processadas por meio do 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 (KENNEDY *et al.*, 1995), que leva em consideração a pirâmide alimentar brasileira ao invés da pirâmide alimentar americana (IAS americano).

Esse índice avalia a qualidade da dieta através da atribuição de pontos conforme a alimentação do indivíduo. O IAS adaptado pontua 12 itens no total, sendo oito referentes aos grupos alimentares da pirâmide brasileira (PHILIPPI *et al.*, 1999), três referentes à gordura total, saturada e colesterol e um à variedade de alimentos conforme o proposto pelo IAS americano. A respectiva pontuação dos nutrientes e variedade, bem como a criação de uma pontuação intermediária para estes itens pode ser observada na tabela 1.

Tabela 1. Componentes do Índice de Alimentação Saudável adaptado e o respectivo critério de pontuação.

	Pontuação	Pontuação máxima de 10	Pontuação mínima de 0
Grupo dos cereais, pães, tubérculos e raízes	0 a 10	5 – 9 porções	0 porções
Grupo dos vegetais	0 a 10	4 – 5 porções	0 porções
Grupo das frutas	0 a 10	3 – 5 porções	0 porções
Grupo das leguminosas	0 a 10	1 porção	0 porções
Grupo das carnes	0 a 10	1 – 2 porções	0 porções
Grupo dos laticínios	0 a 10	3 porções	0 porções
Grupo dos óleos e gordura	0 a 10	1 – 2 porções	0 porções
Grupo dos açúcares de doces	0 a 10	1 – 2 porções	0 porções
Gordura total (%)	0 a 10	≤30	≥45
Gordura saturada (%)	0 a 10	<10	≥15
Colesterol alimentar (mg)	0 a 10	≤300	≥ 450
Variedade	0 a 10	≥8 diferentes itens/dia	≤3 diferentes itens/dia

*Pessoas com o consumo ou ingestão entre o limite máximo e o mínimo receberam pontuações proporcionais (“regra de três”).

Conforme a pontuação obtida das variáveis avaliadas, as dietas foram classificadas em boa qualidade (>100 pontos), precisando de melhorias (71 – 100 pontos) e má qualidade (<71 pontos) (MOTA *et al.*, 2008).

4.4. Avaliação médica

Durante avaliação médica foi possível verificar a presença de doenças ou históricos clínicos que impossibilitassem a participação do indivíduo no estudo, segundo os critérios de exclusão do estudo (pág. 21).

Juntamente, as medidas das pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas por aparelho eletrônico digital OMRON modelo HEM-413C, seguindo as recomendações das V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2006).

4.5. Avaliação física

4.5.1. Força de preensão manual e flexibilidade

A força de preensão manual (FPM) exercida pelo indivíduo foi aferida utilizando dinamômetro hidráulico (escala de 0 a 100kg) com o braço dominante em três tentativas. A flexibilidade de tronco do indivíduo foi avaliada utilizando o teste de sentar e alcançar em

banco de madeira de 30cm com fita métrica de 53cm fixada ao mesmo, iniciando em zero na parte mais próxima ao indivíduo. Das três tentativas realizadas considerou-se a maior distância atingida pelo indivíduo (NAHAS *et al.*, 2003).

4.5.2. Capacidade cardiorrespiratória

Para a determinação da capacidade cardiorrespiratória foi avaliado o consumo máximo de oxigênio ($VO_2\text{max}$), obtido em teste ergoespirométrico em esteira rolante elétrica (modelo QMCTM90). Os parâmetros respiratórios foram medidos continuamente em sistema ergoespirométrico de circuito aberto (modelo QMCTM90 Metabolic Cart, Quinton[®], Bothel, USA), utilizando-se a técnica Mix-Chamber.

O protocolo incremental de Balke (1959) foi adotado. Esse protocolo consistia em adotar uma carga inicial leve permitindo ao indivíduo o aquecimento e a adaptação ao protocolo, evitando a fadiga precoce. No momento do teste a velocidade era mantida constante a 5,2km/h e incremento de 1% na inclinação a cada minuto, até a exaustão voluntária do indivíduo.

Durante todo o teste foram monitoradas as freqüências cardíaca e respiratória, pressão arterial, saturação de oxigênio e eletrocardiograma, e ao final foi feita a classificação do condicionamento cardiorrespiratório de acordo com as recomendações para aptidão física do *American Heart Association* (GIBBONS *et al.*, 2002).

4.6. Coleta e processamento das amostras sanguíneas

As amostras sanguíneas foram colhidas após jejum noturno (8 a 12 horas) através de punção venosa padrão a vácuo. Foram colhidos 5mL de sangue em tubo seco e 6mL em 2 tubos contendo anticoagulante etileno diamino tetracetato de potássio ($K_2\text{EDTA}$), totalizando 11mL de sangue venoso colhido. Após coleta, seguiu-se o preparo das amostras, onde o tubo seco e um tubo contendo $K_2\text{EDTA}$ foram submetidos à centrifugação para obtenção de soro e plasma respectivamente, enquanto o tubo restante contendo sangue total foi utilizado para posterior contagem diferencial de leucócitos. Soro e plasma foram distribuídos em alíquotas e armazenados a -80°C para análises mais específicas realizadas posteriormente.

4.7. Avaliação laboratorial

As análises laboratoriais dos parâmetros lipídicos (colesterol total e frações e triglicerídios), glicose, ácido úrico, uréia, creatinina, γ -glutamyl transferase, proteínas totais e albumina foram realizadas dentro de 4 horas após a coleta sanguínea, através do método de Química Seca (sistema Vitros[®], Johnson & Johnson), assim como a contagem total e diferencial de leucócitos, através de contador automático de células (Coulter ABX[®], Horiba), realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. As concentrações de LDL colesterol foram obtidas pela fórmula proposta por Friedewald *et al.* (1972) para valores de triglicerídios até 400mg/dL.

4.7.1 Proteína C-reativa e insulina

As concentrações de PCR ultra sensível e insulina foram quantificadas pelo método de imunoquimioluminescência (Immulite 2000[®], Medlab – *Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, CA), realizadas pelo Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

4.7.2 Resistência insulínica

Para determinação da resistência periférica à insulina foi utilizado o software HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) calculator, onde através da fórmula descrita abaixo foi possível identificar o índice de resistência insulínica (HOMA-IR) (LEVY *et al.*, 1998).

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulina (mU/mL)} \times \text{glicemia (mmol/L)} / 22,5$$

4.7.3. Dosagens Laboratoriais utilizando HPLC

A homocisteína plasmática foi quantificada pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) através de cromatógrafo líquido da marca Shimadzu[®], no Centro de Metabolismo em Exercício e Nutrição (CeMENutri).

O plasma para a determinação da homocisteína total (HCY) foi incubado com tri-n-butilfosfina (TBP) a 4°C durante 30 minutos. Após desproteinização com ácido

tricloroacético a 10%, o sobrenadante foi incubado com 7-fluorobenzeno-2-oxa-1,3-diazol-4-sulfonato (SBD-F) a 60°C durante 60 minutos. Então, uma alíquota da amostra foi injetada em coluna ODS-2 (150 x 4,6mm, 5µm) e eluída em tampão fosfato (0,1mol/L; pH: 2,1) contendo 4% de acetonitrila a um fluxo de 2mL/min. O detector de fluorescência operava em comprimento de onda de 385nm de excitação e 515nm de emissão (UBBINK *et al.*, 1991).

A detecção do malonilaldeído foi realizada após a incubação das amostras com ácido tiobarbitúrico a 100°C durante 60 minutos. Após desproteinização, foi injetado uma alíquota eluída em fase móvel numa coluna ODS-2 (150 x 4,6mm, 5µm). A fase móvel utilizada era composta de tampão fosfato (10mmol/L; pH: 6,8): metanol (60:40 v/v), percorrendo o sistema a um fluxo de 0,5mL/min. A detecção do MDA foi realizada por ultravioleta a 532nm (NIELSEN *et al.*, 1997).

4.8. Diagnóstico de síndrome metabólica

Para o diagnóstico de síndrome metabólica foram utilizados os critérios propostos pela *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII,2001) com recomendação da *American Diabetes Association* (ADA, 2004), caracterizando valores alterados de glicemia aqueles acima de 100mg/dL.

Os valores de corte utilizados para cada componente estão identificados no quadro 1.

Quadro 1. Identificação dos componentes da síndrome metabólica	
Glicose	≥ 100 mg/dL
Triglicerídios	≥ 150 mg/dL
HDL colesterol	Homens - < 40 mg/dL Mulheres - < 50 mg/dL
Circunferência abdominal	Homens - > 102 cm Mulheres - > 88 cm
Pressão arterial sistólica/diastólica	≥ 130/85 mmHg

O indivíduo portador de três ou mais componentes alterados foi caracterizado como portador de síndrome metabólica.

4.9. Análise estatística

A caracterização amostral foi obtida através de análise descritiva dos dados, apresentando média, desvio padrão, mediana e percentis (25 e 75) de todos os parâmetros analisados.

A variação dos componentes da SM, assim como dos demais parâmetros analisados, conforme o aumento das concentrações de proteína C-reativa foi realizada por análise de variância (ANOVA *one-way*). Os valores de corte para proteína C-reativa utilizados para essa análise foram estabelecidos conforme os valores amostrais de percentil 25 ($<1,42\text{mg/L}$), entre percentil 25 e 75 ($1,42 - 5,22\text{mg/L}$) e percentil 75 ($\geq 5,23\text{mg/L}$), os quais proporcionaram a obtenção de três grupos (G1, G2 e G3) conforme as concentrações de proteína C-reativa.

A razão de chance (*Odds ratio*) foi realizada para verificar a associação e prever o risco de elevação de PCR.

Para verificar as correlações entre proteína C-reativa e demais parâmetros, tanto na amostra geral como em homens e mulheres, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Foi estabelecido nível de significância de 5% ($p < 0,05$), e os programas estatísticos informatizados utilizados foram *Statistica* versão 6.0 e *SPSS* versão 12.0.

5. Resultados

5.1. Caracterização da amostra

Para os 435 indivíduos selecionados conforme os critérios de inclusão, a avaliação laboratorial, antropométrica (IMC e CA) e a medida das pressões sistólica e diastólica foram as mais completas possíveis, porém com alguns dados perdidos devido ao não comparecimento do indivíduo à avaliação ou dosagens não realizadas por insuficiência de volume da amostra ou falta de kits para a dosagem.

O resumo descritivo de todas variáveis analisadas encontra-se na tabela 2. Os indivíduos apresentaram média de idade de 55 ± 10 anos, na maioria mulheres (70,3%) e abaixo dos 60 anos de idade (68,2%).

Em relação a síndrome metabólica, a incidência na amostra foi de 27,7%, sendo 39,5% entre os homens e 21,1% entre as mulheres. Dentre os componentes da síndrome metabólica, a hipertensão apresentou maior incidência de valores (45,6%) na amostra em geral, seguida pela hipertrigliceridemia (41,9%), HDL-c reduzido (38,0%), adiposidade abdominal (32,7%) e hiperglicemia (24,3%).

Tabela 2. Caracterização da amostra

	<i>n</i>	<i>Média</i>	<i>Desv pad</i>	<i>mediana</i>	<i>p25</i>	<i>p75</i>
Idade (anos)	435	54,9	10,2	55,0	48,0	62,0
IMC (kg/m ²)	424	29,0	5,3	28,2	25,3	32,3
CA (cm)	426	97,1	13,4	95,9	87,5	105,0
Gordura corporal (%)	259	32,1	8,7	30,4	26,5	36,7
Massa muscular corporal (%)	259	56,2	20,2	66,3	32,7	72,3
IMM (kg/m ²)	299	8,5	1,6	8,1	7,4	9,8
VCT (kcal)	216	1657,4	692,6	1532,5	1162,9	1989,5
IAS (pontos)	239	82,3	13,7	83,0	72,2	92,5
Carboidratos (%)	216	51,7	9,9	52,3	45,3	58,9
Proteínas (%)	216	18,6	5,2	18,3	15,1	21,8
Lipídios totais (%)	216	30,5	11,5	29,8	24,5	35,3
Lipídios saturados (%)	216	8,1	4,0	7,6	5,3	10,4
Lipídios monoinsaturados (%)	216	9,2	6,1	8,3	6,4	10,6
Lipídios polinsaturados (%)	216	7,3	3,5	6,7	4,6	9,4
Fibras (g)	236	15,6	9,1	14,4	8,6	20,1
PAS (mmHg)	358	128,0	17,6	125,0	115,0	140,0
PAD (mmHg)	358	80,2	9,4	80,0	75,0	85,0
HOMA-IR	125	2,41	2,66	1,48	0,92	3,19
Flexibilidade (cm)	358	20,8	9,2	21,0	14,0	28,0
FPM (kg)	358	32,4	11,2	30,0	24,0	39,0
VO ₂ max (mL/kg/min ⁻¹)	194	36,1	10,8	34,8	28,5	42,9
Glicose (mg/dL)	435	97,6	29,3	90,0	85,0	99,0
Colesterol total (mg/dL)	435	205,2	38,1	204,0	182,0	230,0
HDL colesterol (mg/dL)	435	51,1	13,3	50,0	42,0	60,0
LDL colesterol (mg/dL)	432	123,8	35,8	123,3	102,0	145,2
Triglicerídios (mg/dL)	435	151,6	72,2	136,0	95,0	194,0
Proteínas totais (g/dL)	430	7,51	0,49	7,50	7,20	7,80
Albumina (g/dL)	430	4,26	0,33	4,30	4,10	4,50
Uréia (mg/dL)	433	32,5	11,0	31,0	26,0	37,0
Creatinina (mg/dL)	433	1,0	0,5	0,9	0,8	1,0
Ácido Úrico (mg/dL)	435	5,1	1,6	5,0	4,0	6,1
Gama-GT (U/L)	404	32,3	22,9	26,0	20,0	37,0
Leucócitos (/mm ³)	398	6843	1808	6750	5600	7600
Neutrófilos (/mm ³)	398	3755	1306	3564	2879	4271
Linfócitos (/mm ³)	398	2337	717	2240	1903	2703
PCR (mg/L)	435	4,7	6,6	2,7	1,4	5,2
HCY (μmol/L)	166	12,56	4,99	11,68	9,50	14,30

IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; IMM: índice de massa muscular; VCT: valor calórico total; IAS: índice de alimentação saudável; PAS e PAD: pressão arterial sistólica e diastólica; HOMA-IR: índice de resistência insulínica; FPM: força de preensão manual; VO₂max: consumo máximo de oxigênio; Gama-GT: γ-glutamil transferase; PCR: proteína C-reativa; HCY: homocisteína.

5.2. Síndrome metabólica e proteína C-reativa

A prevalência de indivíduos com ou sem de síndrome metabólica conforme a distribuição das concentrações de proteína C-reativa é mostrada na figura 3. A maioria dos indivíduos, tanto portadores como não portadores de SM, se encontra na faixa intermediária do gráfico, ou seja, seus valores de concentrações de PCR estão dentro dos valores de percentis 25 e 75 (1,4 – 5,2mg/L). Já nas extremidades do gráfico é possível observar inversão das prevalências entre os portadores e os não portadores. Para os valores inferiores a 1,4mg/L a prevalência de portadores de SM é de 15%, enquanto que a de não portadores é o dobro (30%). Quando os valores de PCR são maiores ou iguais a 5,2mg/L, a prevalência torna-se maior para os portadores de SM em comparação aos não portadores (37% vs 21%).

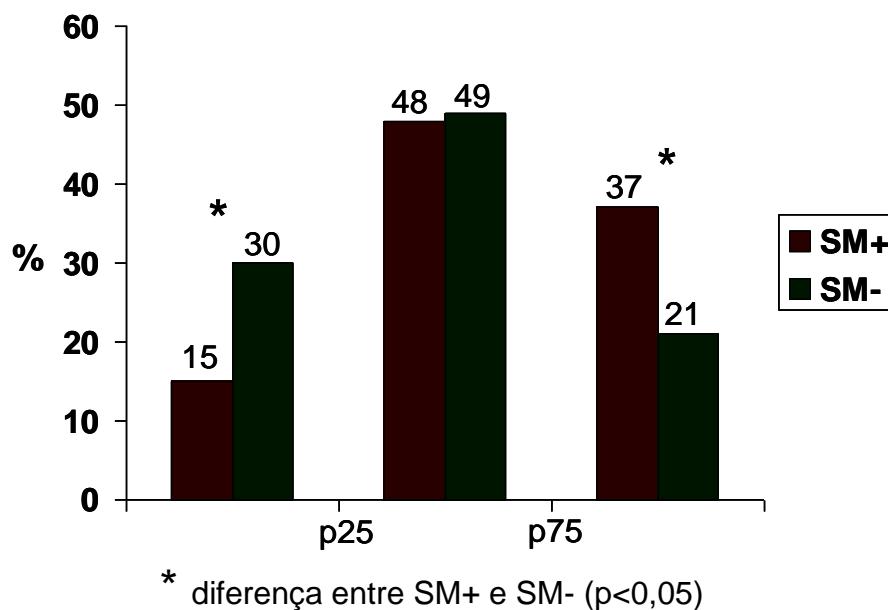


Figura 3. Prevalência de indivíduos com ou sem síndrome metabólica conforme os quartis das concentrações de proteína C-reativa (mg/L).

5.3. Distribuição dos valores dos componentes da síndrome metabólica nos quartis da proteína C-reativa.

Dos componentes da SM e de acordo com a divisão entre grupos conforme os percentis 25 e 75 dos níveis de proteína C-reativa (G1 <p25; G2 p25-p75; G3 >p75), G3 apresentou maiores medidas de CA (G1<G2<G3, p<0,001). A glicemia também foi maior em G3, assim como em G2, quando comparados a G1 (G1<G2=G3, p=0,005). Os demais componentes da SM não sofreram alterações conforme o aumento das concentrações de PCR (tabela 3).

Tabela 3. Comportamento dos componentes da síndrome metabólica frente ao aumento das concentrações de proteína C-reativa.

	G1		G2		G3		Valor <i>p</i>
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	N	Média ± DP	
Circunferência abdominal (cm)	105	90,4 ± 10,4 ^a	211	97,6 ± 13,1 ^b	110	102,4 ± 13,7 ^c	<0,001
Glicose (mg/dL)	107	93,3 ± 25,3 ^a	218	98,8 ± 23,3 ^b	110	105,3 ± 40,5 ^b	0,005
HDL colesterol (mg/dL)	107	53,2 ± 13,3 ^a	218	50,7 ± 13,8 ^a	110	49,9 ± 12,3 ^a	0,159
Triglicerídios (mg/dL)	107	145,0 ± 83,9 ^a	218	151,2 ± 68,1 ^a	110	158,7 ± 67,7 ^a	0,375
PAS (mmHg)	86	128,8 ± 15,8 ^a	182	126,5 ± 19,1 ^a	90	130,2 ± 15,7 ^a	0,227
PAD (mmHg)	86	80,0 ± 6,9 ^a	182	79,9 ± 10,7 ^a	90	80,9 ± 8,5 ^a	0,696

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica

5.4. Prevalência de alterações de variáveis não componentes da síndrome metabólica

Na tabela 4 estão as prevalências e distribuições das alterações encontradas. O excesso de peso atingiu 76,7% da amostra, sendo 36,6% obesos, a maioria mulheres. A sarcopenia foi de 28,0% a maioria em homens (17%), hipoproteinemia e hipoalbuminemia de 0,5% e 0,7% respectivamente.

Leucocitose, neutrofilia e linfocitose atingiram respectivamente 3,8%, 2,0% e 0,5%. Uréia e creatinina elevados 21,9% e 2,8% respectivamente. Valores elevados de HOMA-IR e Gama-GT alcançaram 20,8% e 11,1% da amostra. Hiperuricemia, hiperhomocisteinemia e MDA elevado atingiram 5,0%, 46,4% e 25% da amostra analisada. A hipercolesterolemia total e LDL foram de 54,7% e 40,5% respectivamente. A inaptidão física foi de 22,7% para o VO₂max, 22,3% para a FPM e 69,9% para a Flex (tabela 4).

A dieta foi considerada de má qualidade em 19,9% e a inadequação alimentar foi de 74,1% para fibras, 47,2% para ingestão de gorduras sendo 28,1% para as saturadas, 53,0% para as polinsaturadas e 88,1% para as monoinsaturadas (tabela 4).

Tabela 4. Prevalência e distribuição de alterações.

	<i>Homens</i>	<i>Mulheres</i>	<i>Total</i>
Sexo	29,7%	70,3%	100%
Idade < 60 anos	20,2%	48,0%	68,2%
≥ 60 anos	9,4%	22,4%	31,8%
Obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²)	12,0%	24,6%	36,6%
Sobrepeso (IMC ≥ 25 e < 30 kg/m²)	12,5%	27,6%	40,1%
Leucocitose (≥ 11000)	1,3%	2,5%	3,8%
Neutrofilia (≥ 8000)	0,75%	1,25%	2,0%
Linfocitose (≥ 5000)	0,5%	0,0%	0,5%
Hipoproteinemia (<6,0 g/dL)	0,25%	0,25%	0,5%
Hipoalbuminemia (<3,5 g/dL)	0,25%	0,45%	0,7%
Hipercolesterolemia total (≥ 200 mg/dL)	12,6%	42,1%	54,7%
Hipercolesterolemia LDL (≥ 130 mg/dL)	9,5%	31,0%	40,5%
Uréia elevada (H ≥ 42mg/dL; M ≥ 37mg/dL)	4,6%	17,3%	21,9%
Creatinina elevada (H ≥ 1,5mg/dL; M ≥ 1,2mg/dL)	0,5%	2,3%	2,8%
Gama-GT elevada (H≥73 U/L; M≥43 U/L)	2,7%	8,4%	11,1%
HOMA-IR (>3,5)	7,2%	13,6%	20,8%
Hiperuricemia (H ≥ 8,5mg/dL; M ≥ 7,5mg/dL)	3,2%	1,8%	5,0%
Hiper-homocisteinemia (≥ 12 µmol/L)	16,9%	29,5%	46,4%
MDA elevado (≥ 1,09 µmol/L)	6,25%	18,75%	25%
VO₂max reduzido (H <60anos = 33mL/kg/min ⁻¹ ; H ≥60anos = 31mL/kg/min ⁻¹) (M <60anos = 28 mL/kg/min ⁻¹ ; M ≥60anos = 24mL/kg/min ⁻¹)	9,3%	13,4%	22,7%
FPM ruim (H <60 anos = 42kg; H ≥60 anos = 38kg) (M <60 anos = 24kg; M ≥60 anos = 19kg)	10,6%	11,7%	22,3%
Flex ruim (H <60 anos = 23cm; H ≥60 anos = 19cm) (M <60 anos = 29cm; M ≥60 anos = 26cm)	20,6%	49,3%	69,9%
Sarcopenia (H IMM ≤ 10,75; M IMM ≤ 6,75)	17,0%	11,0%	28,0%
IAS (<70 pontos)	5,4%	14,5%	19,9%
Baixa ingestão fibras (<20g)	17,8%	56,3%	74,1%
Alta ingestão de gorduras totais (>30%)	13,9%	33,3%	47,2%
Alta ingestão de gorduras saturadas (>10%)	6,7%	21,4%	28,1%
Baixa ingestão de gorduras monoinsaturadas (<13%)	25,1%	63,0%	88,1%
Baixa ingestão de gorduras polinsaturadas (<7%)	12,4%	40,6%	53,0%

H: homens; M: mulheres; Gama-GT: γ -glutamil transferase; HOMA-IR: índice de resistência insulínica; VO₂max: consumo máximo de oxigênio; FPM: força de prensão manual; Flex: flexibilidade de tronco; IAS: índice de alimentação saudável.

5.5. Distribuição dos indicadores das comorbidades da síndrome metabólica de acordo com os quartis da proteína C-reativa.

Tanto o IMC como o %GC acompanharam ($p < 0,001$) os maiores valores de PCR, com $G1 < G2 < G3$. Colesterolemia total e LDL-c, também acompanharam a distribuição quartilar das concentrações de PCR, com contraste, entretanto, apenas para G1 ($G2 = G3$). Diferentemente da CA ($G1 < G2 < G3$) e semelhantemente aos triglicerídios, a Gama-GT foi semelhante em todos os quartis das concentrações de PCR ($G1 = G2 = G3$).

Os valores de HOMA-IR acompanharam a distribuição da PCR, discriminando todos os níveis ($G1 < G2 < G3$). Isto foi visto parcialmente para o ácido úrico ($G1 < G2 = G3$) e insignificamente tanto para MDA como para Hcy ($G1 = G2 = G3$) (tabela 5).

Tabela 5. Variáveis bioquímicas, nutricionais e de aptidão física frente ao aumento das concentrações de proteína C-reativa.

	G1		G2		G3		Valor <i>p</i>
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	N	Média ± DP	
IMC (kg/m ²)	103	25,8 ± 3,6 ^a	213	29,2 ± 4,9 ^b	108	31,7 ± 5,8 ^c	<0,001
Gordura corporal (%)	68	27,1 ± 5,9 ^a	125	32,1 ± 8,5 ^b	66	37,32 ± 8,6 ^c	<0,001
Massa muscular corporal (%)	68	63,8 ± 18,2 ^a	125	55,0 ± 20,6 ^b	66	50,8 ± 19,3 ^c	<0,001
Colesterol total (mg/dL)	107	196,6 ± 35,0 ^a	218	209,7 ± 39,0 ^b	110	204,7 ± 37,8 ^b	0,014
LDL colesterol (mg/dL)	105	114,3 ± 32,9 ^a	217	128,8 ± 36,6 ^b	110	123,0 ± 35,0 ^b	0,030
Gama-GT (U/L)	100	27,9 ± 24,3 ^a	201	33,2 ± 24,1 ^a	103	34,3 ± 18,3 ^a	0,07
HOMA-IR	29	1,3 ± 0,9 ^a	56	2,3 ± 3,1 ^b	40	3,4 ± 2,5 ^c	0,004
Ácido úrico (mg/dL)	107	4,7 ± 1,5 ^a	218	5,2 ± 1,7 ^b	110	5,4 ± 1,6 ^b	0,002
Malonildialdeído (μmol/L)	17	0,89 ± 0,37 ^a	48	0,82 ± 0,31 ^a	31	0,89 ± 0,34 ^a	0,57
Homocisteína (μmol/L)	42	11,9 ± 3,9 ^a	79	12,5 ± 5,4 ^a	45	13,2 ± 5,1 ^a	0,44

IMC: índice de massa corporal; HOMA-IR: índice de resistência insulínica; Gama-GT: γ -glutamil transferase

5.6. Distribuição dos indicadores hematológicos, plasmáticos, de aptidão física e alimentares de acordo com os quartis da proteína C-reativa.

Leucócitos e neutrófilos acompanharam o aumento das concentrações de PCR (G1<G2<G3), sendo que os linfócitos discriminaram apenas G1 (G1<G2=G3) (tabela 6).

Dentre os indicadores da aptidão física, o consumo máximo de oxigênio (VO₂max) discriminou os três grupos conforme as concentrações de PCR (G1>G2>G3), a flexibilidade discriminou apenas o grupo G1 (G1>G2=G3) e a FPM nenhum dos grupos (G1=G2=G3) (tabela 6).

A massa muscular acompanhou o comportamento inverso do VO₂max discriminando os três grupos de concentrações de PCR (G1>G2>G3). A albuminemia também apresentou esse comportamento inverso com a PCR, mas discriminou apenas G3 (G1=G2>G3) (tabela 6). Não houve diferenças entre os grupos para as variáveis plasmáticas (proteínas totais, uréia e creatinina) e alimentares (IAS, ingestão de fibras e gorduras alimentares).

Tabela 6. Indicadores hematológicos, plasmáticos, de aptidão física e alimentares frente ao aumento das concentrações de proteína C-reativa.

	G1		G2		G3		Valor p
	n	Média ± DP	n	Média ± DP	N	Média ± DP	
Leucócitos (/mm ³)	96	6186 ± 1398 ^a	199	6765 ± 1733 ^b	103	7603 ± 2016 ^c	<0,001
Neutrófilos (/mm ³)	96	3272 ± 948 ^a	199	3705 ± 1184 ^b	103	4300 ± 1596 ^c	<0,001
Linfócitos (/mm ³)	96	2201 ± 619 ^a	199	2322 ± 739 ^a	103	2490 ± 736 ^b	0,016
Proteínas totais (g/dL)	104	7,57 ± 0,49 ^a	216	7,48 ± 0,49 ^a	110	7,52 ± 0,49 ^a	0,38
Albumina (g/dL)	104	4,35 ± 0,34 ^a	216	4,30 ± 0,34 ^a	110	4,19 ± 0,29 ^b	0,002
Uréia (mg/dL)	107	30,6 ± 8,1 ^a	217	33,2 ± 12,4 ^a	109	33,1 ± 10,3 ^a	0,11
Creatinina (mg/dL)	107	0,9 ± 0,1 ^a	216	1,0 ± 0,6 ^a	110	0,9 ± 0,2 ^a	0,18
FPM (kg)	93	31,7 ± 11,1 ^a	177	33,2 ± 12,0 ^a	88	31,5 ± 9,4 ^a	0,40
Flexibilidade (cm)	91	23,6 ± 9,1 ^a	177	20,1 ± 9,5 ^b	90	19,5 ± 8,3 ^b	0,003
VO ₂ max (mL/kg/min ⁻¹)	50	40,6 ± 12,2 ^a	101	35,9 ± 9,6 ^b	43	31,4 ± 9,0 ^c	<0,001
IAS	49	85,3 ± 11,7 ^a	121	80,9 ± 14,2 ^a	69	82,7 ± 13,7 ^a	0,15
Fibras alimentares (g)	48	16,7 ± 9,9 ^a	120	15,3 ± 8,7 ^a	68	15,4 ± 9,1 ^a	0,61
Lipídios totais alimentar (%)	49	29,3 ± 7,6 ^a	120	31,3 ± 14,4 ^a	68	30,0 ± 7,4 ^a	0,54
LIPSat (%)	49	7,5 ± 3,1 ^a	121	8,2 ± 4,6 ^a	68	8,3 ± 3,3 ^a	0,50
LIPPol (%)	49	7,1 ± 2,8 ^a	120	7,4 ± 3,8 ^a	67	7,1 ± 3,4 ^a	0,79
LIPMon (%)	48	9,8 ± 4,4 ^a	120	9,4 ± 7,8 ^a	67	8,4 ± 2,6 ^a	0,43

FPM: força de preensão manual; VO₂max: consumo máximo de oxigênio; IAS: índice de alimentação saudável; LIPSat: lipídios saturados alimentar; LIPPol: lipídios polinsaturados alimentar; LIPMon: lipídios monoinsaturados alimentar

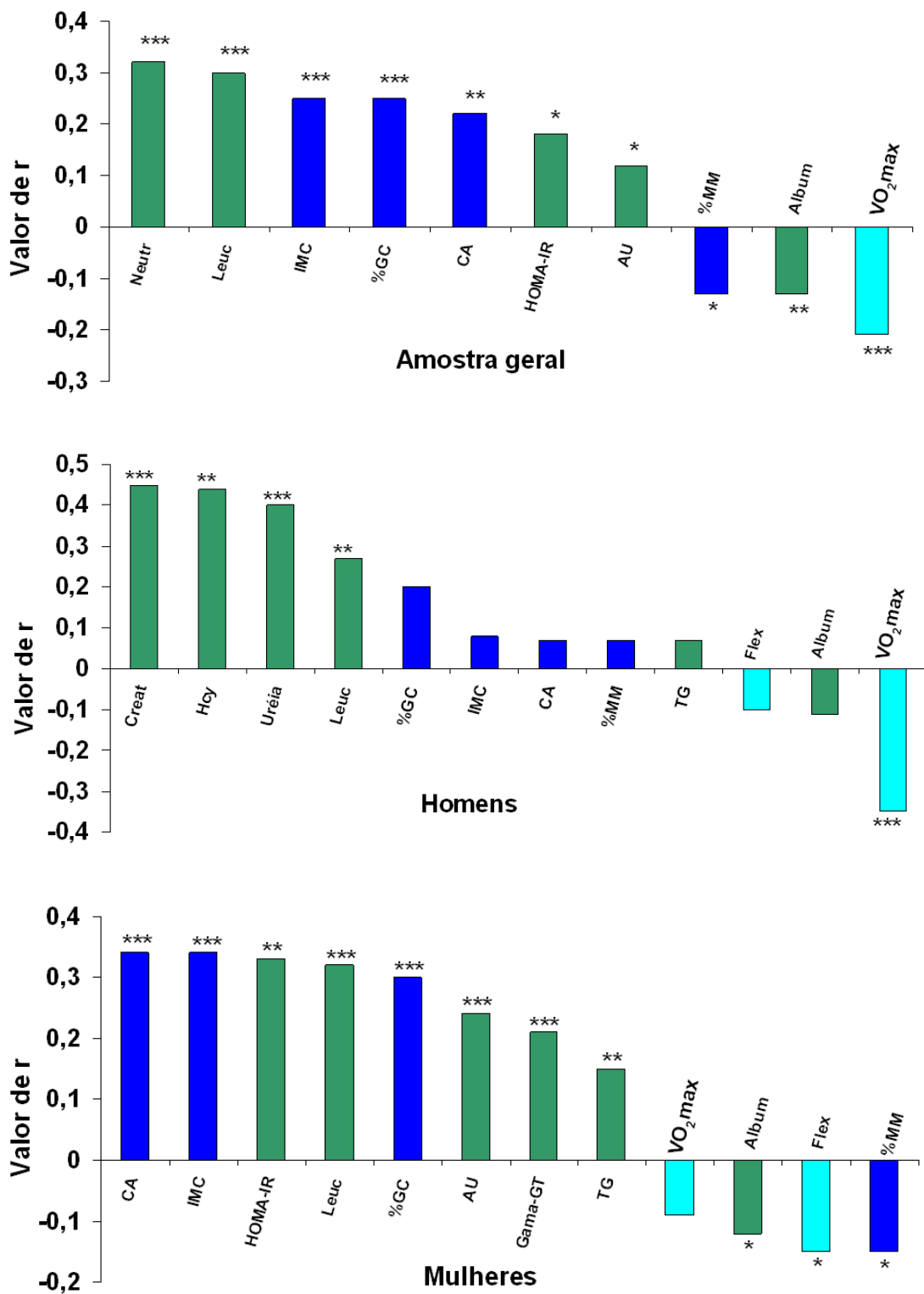
5.7. Correlações entre as concentrações de proteína C-reativa e demais parâmetros avaliados

As análises de correlação entre esses parâmetros foram realizadas tanto na amostra geral, como também entre os homens e as mulheres (figura 4).

Na amostra geral, os parâmetros que mais se correlacionaram com as concentrações de proteína C-reativa ($p < 0,05$) foram as contagens de neutrófilos e leucócitos, seguidos dos parâmetros antropométricos IMC, percentual de gordura corporal e circunferência abdominal, assim como o índice de resistência insulínica (HOMA-IR) e as concentrações de ácido úrico. O consumo máximo de oxigênio ($VO_2\text{max}$), assim como as concentrações de albumina sérica e o percentual de massa magra apresentaram-se inversamente correlacionados às concentrações de proteína C-reativa (figura 4).

Entre os homens, a composição corporal não apresentou correlação significativa com as concentrações de proteína C-reativa. Os indicadores de função renal uréia e creatinina, assim como a homocisteína e a contagem de leucócitos estiveram positivamente correlacionados, enquanto que a capacidade cardiorrespiratória apresentou correlação negativa com as concentrações de PCR (figura 4).

Nas mulheres as correlações se comportaram de maneira diferente dos homens. A composição corporal esteve bastante correlacionada com as concentrações de PCR, onde CA e IMC foram os parâmetros que mais correlacionaram. Adiposidade corporal (%GC) e massa muscular (%MM) também apresentaram correlações com PCR, positiva e negativa, respectivamente. Adicionalmente, a resistência insulínica, o número de leucócitos, ácido úrico, gama-GT e triglicerídios estiveram positivamente correlacionados, e as concentrações de albumina e a flexibilidade de tronco apresentaram correlações negativas. Diferentemente dos homens, a aptidão cardiorrespiratória feminina não apresentou correlação com as concentrações de PCR (figura 4).



IMC: índice de massa corporal; %GC: percentual de gordura corporal; CA: circunferência abdominal; %MM: percentual de massa muscular; Flex: flexibilidade de tronco; VO₂max: consumo máximo de oxigênio; TG: triglicerídios; HOMA-IR: índice de resistência insulínica; Album: albumina; AU: ácido úrico; Creat: creatinina; Neutr: neutrófilos; Leuc: leucócitos; Hcy: homocisteína.

***p<0,001 **p<0,01 *p<0,05

Figura 4. Correlações entre as concentrações de proteína C-reativa e demais parâmetros em amostra geral, homens e mulheres.

5.8. Variáveis preditoras para risco de elevação das concentrações de proteína C-reativa.

Na tabela 7, é mostrada a análise de regressão logística das variáveis que apresentaram risco significativo para o aumento de PCR. A contagem de leucócitos foi vista como principal fator determinante para o aumento de PCR. Dos componentes da SM, circunferência abdominal e glicose apresentaram riscos significativos, seguidos pela atividade da enzima hepática Gama-GT.

Tabela 7. Modelo de regressão logística tendo como variável resposta as concentrações de proteína C-reativa ($PCR \geq 5,2\text{mg/L}$).

	<i>Odds ratio</i>	<i>95% I.C.</i>
Leucócitos	4,39	1,39 – 13,88
Circunferência abdominal	3,16	1,70 – 5,88
Glicose	2,43	1,42 – 4,18
Gama-GT	2,40	1,12 – 4,72

p<0,05

6. Discussão e conclusão

Os resultados mostram, claramente, que o aspecto traumático-infeccioso, a composição corporal e o condicionamento cardiorrespiratório são fatores determinantes para a elevação das concentrações de PCR.

As contagens totais de leucócitos e diferencial de neutrófilos apresentaram forte associação e correlação com as concentrações de PCR. Qualquer processo capaz de induzir elevação das contagens de leucócitos pode também mostrar elevações de proteínas inflamatórias de fase aguda, como é o caso da proteína C-reativa (MILLER *et al.*, 2001). Está claro, tanto pelos dados apresentados quanto pelos dados na literatura, que o aspecto traumático-infeccioso é fator causador para instalação de processo inflamatório (HEINRICH *et al.*, 1990).

Adicionalmente, no presente estudo os homens apresentaram forte correlação entre os valores elevados de indicadores de função renal e as concentrações de PCR.

Assim como o relatado em estudos em populações chinesas, foi mostrado que a presença de SM aumenta o risco de apresentar concentrações elevadas de PCR (LAO *et al.*, 2007; YE *et al.*, 2007; ISHIKAWA *et al.*, 2007). No presente estudo, a prevalência de portadores de SM entre os indivíduos com concentrações aumentadas de PCR foi maior.

Circunferência abdominal e glicose foram os componentes da SM mais associados ao aumento das concentrações de PCR. A CA mostrou ser o componente da SM mais relacionado com o aumento das concentrações de PCR.

O acúmulo adiposo na região central (abdominal) favorece a infiltração de células inflamatórias com produção de citocinas e conseqüentemente proteínas positivas à inflamação. Segundo Nakamura *et al.*, dentre os componentes da SM, a circunferência abdominal é o principal determinante para o aumento das concentrações de PCR (NAKAMURA *et al.*, 2007), também observado no presente estudo.

Assim como foi demonstrado por Kerner *et al.* (KERNER *et al.*, 2005), a elevação da atividade de enzimas hepáticas esteve associada ao aumento das concentrações de PCR. Segundo esse autor, a inflamação hepática decorrente de esteatose hepática

associada à SM, seria potencial contribuidor para uma atividade inflamatória de baixa intensidade. Nossos resultados mostraram a associação entre as concentrações de PCR e a atividade da enzima hepática Gama-GT, atribuindo risco duas vezes maior de ter aumento de PCR quando em elevação da atividade da enzima Gama-GT.

A glicemia também aparece como componente da SM contribuidor para o aumento das concentrações de PCR. O aumento da glicose sanguínea cursa com o aumento das concentrações de PCR, mostrando associação significativa. Segundo Capuzzi & Freeman, o indivíduo diabético pode ter concentrações elevadas de PCR (CAPUZZI & FREEMAN, 2007). No presente estudo o aumento da resistência insulínica também seguiu a elevação das concentrações de PCR.

O acúmulo de adiposidade em conjunto com o aumento da glicemia são fatores importantes dentro da fisiopatologia da SM. Ambos são indutores da produção de radicais livres e muitas vezes estão associados ao aumento de indicadores de estresse oxidativo (REBOLLEDO *et al.*, 2008; PEREIRA *et al.*, 2008). O aumento de ácido úrico conforme aumento de PCR pode ser considerado um indicador de estado pró-oxidante associado à SM, porém até então poucos estudos demonstraram essa associação (ONAT *et al.*, 2006; OLIVEIRA *et al.*, 2008).

Como relatado anteriormente, o acúmulo de radicais livres gera estímulo para a atividade inflamatória. Então, aumento de CA e glicemia podem ser os principais eventos causadores de estresse inflamatório associado à SM, via produção de radicais livres.

Outro contribuidor é o fato de os radicais livres serem importantes desencadeadores da perda muscular. Assim como o sedentarismo leva ao aumento da adiposidade, ele também contribui para a perda muscular pelo desuso. Com o aumento da adiposidade aliada ao desuso, sem ainda mencionar a alimentação deficiente em antioxidantes, a produção de radicais livres pode se apresentar de maneira exacerbada.

Uma das principais conseqüências atribuídas ao estresse inflamatório é a perda de massa muscular. Em conjunto com a presença de estresse oxidativo, a atividade inflamatória constitui estímulo para a proteólise muscular, através da atividade de citocinas,

como interleucina 6 e em presença de quantidade aumentada de radicais livres (JENSEN, 2008).

O sedentarismo, refletido pela redução da capacidade cardiorrespiratória dos indivíduos (VO_2max) foi caracterizado pelas maiores concentrações de PCR, fato observado também em outros estudos (KUO *et al.*, 2007). A redução da massa muscular também cursou de maneira semelhante, correlacionando-se inversamente com as concentrações de PCR.

Conhecida como sarcopenia, a perda de massa muscular, considerada um processo fisiológico conforme o aumento da idade, pode ser acelerada quando em presença de atividades pró-inflamatória e pró-oxidante, comorbidades clássicas da SM, RI, *Diabetes Mellitus*, entre outros.

Indivíduos sarcopênicos comumente apresentam aptidão física prejudicada (DI IORIO *et al.*, 2006). Indicadores como flexibilidade de tronco, força de preensão manual e capacidade cardiorrespiratória podem estar reduzidos. No presente estudo foi possível observar a existência de correlação inversa entre esses indicadores e as concentrações de PCR. O VO_2max , assim como a Flex, mostrou-se reduzido conforme o aumento das concentrações de PCR. Adicionalmente, entre as mulheres a Flex foi o indicador mais relacionado com o aumento de PCR, enquanto que nos homens o VO_2max esteve mais relacionado.

Com isso, é possível sugerir que o aumento da atividade inflamatória como um fator estressante, é um importante desencadeador da perda de massa muscular, resultando em redução de indicadores de aptidão física, principalmente flexibilidade de tronco (mulheres) e consumo máximo de oxigênio (homens).

Porém, ainda não é possível afirmar que o aumento de indicadores de aptidão física seja capaz de modular a atividade inflamatória (PUGLISI & FERNANDEZ, 2008). Em estudo intervencional de 12 meses de exercício físico aeróbio, observou-se aumento do VO_2max porém sem redução das concentrações de PCR (CAMPBELL *et al.*, 2008).

Contudo, mais estudos bem controlados são necessários para esclarecimento dessa modulação.

Embora muitos estudos relatem associação inversa entre o consumo de frutas, verduras e fibras em geral (ESMAILLZADEH *et al.*, 2006; NIU *et al.*, 2006; MOTA *et al.*, 2007), este presente trabalho não apresentou evidências capazes de sustentar a hipótese de que a boa alimentação seja capaz de modular as concentrações de PCR.

Então, a partir dos dados apresentados neste estudo, pode-se concluir que o estresse inflamatório, frequentemente associado à SM, é uma co-morbidade decorrente do acúmulo adiposo principalmente do tipo central, com a participação da resistência insulínica. Esses processos são decorrentes de um estilo de vida sedentário, que contribuem para a ocorrência de estado pró-oxidante muito associado à perda de massa muscular e conseqüentemente ao estado pró-inflamatório.

7. Considerações finais

A SM, embora considerada por alguns autores como uma morbidade de etiologia genética (LYSSENKO *et al.*, 2008), apresenta também vários fatores ambientais importantes em sua patogênese. A ingestão calórica elevada aliada à inatividade física se apresentam como os principais fatores patogênicos ambientais.

Co-morbidades decorrentes da presença de SM, dentre elas o estresse inflamatório, mostrou ser modulado, por componentes da SM, assim como fatores do estilo de vida como o sedentarismo.

Então, como fatores patogênicos, porém capazes de serem modificados, os componentes da SM e o sedentarismo seriam pontos chave para intervenção com mudança de estilo de vida (MEV), visando a redução da ocorrência de SM na população, ou proporcionando tratamento capaz de reduzir as complicações decorrentes da SM, naqueles indivíduos predispostos geneticamente.

Essa terapêutica independe de medicação e pode também apresentar efeito sobre as co-morbidades inflamatórias e oxidativa da SM. A MEV é composta por melhoras dos hábitos alimentares, assim como o combate ao sedentarismo. Boa alimentação pode ser considerada importante ferramenta antioxidante, e o aumento do nível de atividade física, proporcionando bom condicionamento aeróbio, uma ferramenta antiinflamatória.

8. Referências

- American Diabetes Association Position Statement. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl 1): S5 – S10.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE. The metabolic syndrome – a new world-wide definition from the International Diabetes Federation consensus. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
- Booth FW, *et al.* Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol* 2000; 88: 774-87.
- Burini FHP, Pereira AF, Borges-Santos MD, Burini RC. The restrained cardiorespiratory fitness and inflammatory stress caused by metabolic syndrome and its components. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38(suppl): S202.
- Calder PC. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(suppl): S1505-S9.
- Campbell KL, Campbell PT, Ulrich CM, Wener M, Alfano CM, Foster-Schubert K, Rudolph RE, Potter JD, McTiernan A. No reduction in C-reactive protein following a 12-month randomized controlled trial of exercise in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(7): 1714-1718.
- Cermak J, Key NS, Back RR, *et al.* C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-20.
- Correa CR, Angeleli AYO, Camargo NR, Barbosa L, Burini RC. Comparação entre a relação PCR/albumina e o índice prognóstico inflamatório nutricional (IPIN). *J Bras Patol* 2002; 38(3): 183-190.
- Correa CR, Burini RC. Proteínas plasmáticas positivas à fase aguda. *J Bras Patol* 2000; 36:48-56.
- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, *et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2004; 350:1387-97.
- De Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin Chim Acta.* 2002; 317: 1-15.
- Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
- Di Iorio A, Abate M, Di Renzo D, *et al.* Sarcopenia: Age-related skeletal muscle changes from determinants to physical disability. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2006, 19(4): 703-719.
- 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: 329-39.
- 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; 84: 1489-97.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.

Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: finds from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002; 287: 356-59.

Friedewald WT, Levy RI, Frederickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of use the preparative ultracentrifuge. Clinical Chemistry 1972; 18: 499-502.

Gibbons RA, Balady GJ, Baesely JW. American Heart Association / American College of Cardiology. Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology / AHA. Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Bethesda: American College of Cardiology Foundation; Update, 2002.

Greenberg AS & Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. Am J Clin Nutr 2006; 83(suppl): S461-S65.

Grundey SM, Brewer HB, Cleeman Jr. JI, Smith SC, Lenfant Jr. C, and for the conference participants. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109: 433-38.

Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J 1990; 265: 621-636.

Heyard VH & Stolarczyk LM. Avaliação da composição corporal aplicada. 1.ed. Barueri: São Paulo, 2000.

Ishikawa S, Kayaba K, Gotoh T, Nakamura Y, Kajii E. Metabolic syndrome and C-reactive protein in the general population: JMS Cohort Study. Circulation Journal 2007, 71(1):26-31.

Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. J. Appl Physiol 2000; 89: 465-71.

Jensen, GL. Inflammation: Roles in aging and sarcopenia. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 2008; 32 (6), 656-659.

Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Health Eating Index: design and applications. J Am Diet Assoc 1995; 95: 1103-9.

Kerner A, Avizohar O, Sella R, *et al.* Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: Possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 2005; 25: 193-197.

Kuo HK, Yen CJ, Chen JH, *et al.* Association of cardiorespiratory fitness and levels of C-reactive protein: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 – 2002. American Journal of Cardiology 2007, 114: 28-33.

Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ, Zhang WS, Yin P, Adab P, Lam TH, Cheng KK. C-reactive protein and the metabolic syndrome in older Chinese: Guangzhou Biobank Cohort Study. Atherosclerosis 2007; 194(2):483-9.

Levy J, Matthews DR, Hermans MP. Correct Homeostasis Model Assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998; 21: 2191-92.

Lyssenko V, Sjogren M, Almgren P, *et al.* Genetic prediction of the metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2008; 2: 245-252

Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, *et al.* Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 760-66.

Manda RM. Influência da composição corporal e da síndrome metabólica sobre a relação da aptidão cardiorrespiratória com o estresse inflamatório. 2008, p.26. Monografia apresentada ao Instituto de Biociências da UNESP, campus de Botucatu.

Miller RJ, Sutherland AG, Hutchison JD, Alexander DA. C-reactive protein and interleukin 6 receptor in post-traumatic stress disorder: a pilot study. *Cytokine* 2001; 13(4):253-5.

Mota JF, Rinaldi AEM, Pereira AF, Maestá N, Scarpin MM, Burini RC. Adaptação do índice de alimentação saudável ao guia alimentar da população brasileira. *Revista de Nutrição* 2008; 21(5): 545-552.

Mota JF, Medina WL, Moreto F, Burini RC. Nutritional and metabolic determinants of insulin resistance in adults. *The FASEB Journal* 2007; 21: 837.4.

Nahas MV. Aptidão musculoesquelética: força e mobilidade. Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo. Londrina: Midiograf, 2003; p. 67-89.

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. *Clinical Chemistry* 1997; 43(7): 1209-1214.

Niu K, Hosawa A, Kuriyama S, Ohmori-Matsuda K, *et al.* Dietary long-chain n-3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 223-9.

Oliveira EP, Frenhani PB, Moreto F, Manda RM, Burini RC. Determinants of higher uric acid plasma levels in adult population. *Clinical Nutrition (supplement)* 2008; 3: 182-182.

Onat A, Uyarel H, Hergenc G, Karabulut A, Albayrak S, *et al.* Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *American Journal of Hypertension* 2006; 19: 1055-62.

Ouchi, N, Kihara S, Arita Y, *et al.* Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000; 102: 1296-301.

Packer L, Cadenas E, Davies KJA. Free radicals and exercise: an introduction. *Free Radical Biology and Medicine* 2008; 44: 123-25.

Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-68.

Pepys MB & Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805-12.

Pereira EC, Ferderbar S, Bertolami MC, *et al.* Biomarkers of oxidative stress and endothelial dysfunction in glucose intolerance and diabetes mellitus. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 1454–1460.

Philippi ST, Latterza AR, Cruz ATR, Ribeiro LC. Adapted food pyramid: a guide for a right food choice. *Rev Nutr* 1999; 12: 65-80.

Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenes F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Cardiology* 2006; 21: 185-93.

Programa de Apoio à Nutrição. Departamento de Informática em Saúde. Universidade Federal de São Paulo – Unifesp/EPM, versão 1.5, 2002.

Puglisi MJ, Fernandez ML. Modulation of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , and adiponectin by diet, exercise, and weight loss. *The Journal of Nutrition* 2008; 138: 2293-2296.

Rebolledo OR, Marra CA, Raschia A, Rodriguez S, Gagliardino JJ. Abdominal adipose tissue: Early metabolic dysfunction associated to insulin resistance and oxidative stress induced by an unbalanced diet. *Horm Metab Res* 2008; 40: 794-800

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular diseases in women. *N Eng J Med* 2000; 342: 836-43.

Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracey RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979.

Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, *et al.* Adiponectin as a biomarker of metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-81.

Sowers, JR. The role of C-reactive protein in the metabolic syndrome and diabetes mellitus. *The Endocrinologist* 2007; 17: 163-68.

Tabar Y, Osawa H, Kawamoto R, Tachibana-Limori R, *et al.* Reduced high-molecular-weight adiponectin and elevated high-sensitivity C-reactive protein are synergistic risk factors for metabolic syndrome in a large-scale middle-age to elderly population: the Shimanami Health Promoting Program Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 715-22.

Teixeira O, Burini FHP, Borges-Santos MD, Moreto F, Januário MQ, Burini RC. Associação da capacidade cardiorrespiratória (VO₂MAX) com o estado pró-inflamatório em adultos. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 2004; 10(supl): S437.

Ubbink JB, Vermaak WJH, Bissbort S. Rapid high-performance liquid chromatography assay for total homocysteine levels in human serum. *Journal of Chromatography Biomedical Applications* 1991; 565: 441-446.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Revista da Sociedade Brasileira de Hipertensão*, 2006.

Ye X, Yu Z, Li H, Franco OH, Liu Y, Lin X. Distributions of C-reactive protein and its association with metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese people. *Journal of the American College of Cardiology* 2007, 49(17):1798-805.

Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-78.

World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Geneva: WHO/FAO. Expert consultation on diet, nutrition and prevention of chronic diseases, 2002.